



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ingeniería

**Pruebas *in silico* de esquemas de
dosificación de anestesia por medio de
bombas de propofol**

**Tesis para optar el grado de:
INGENIERO MECATRÓNICO**

Presenta:

ALDO JONATHAN ESLAVA ESCOBAR

Dirigida por:

DRA. ANA GABRIELA GALLARDO HERNÁNDEZ



2014



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.

Locura, Amor, Matemáticas, Arte, Imaginación es el FUTURO

Dedicatoria:

A mis padres por el apoyo incondicional durante todos mis estudios, su apoyo económico y exigencia que día a día fue la indicada para lograr mis objetivos.

A mi tutora por la paciencia orientación y apoyo brindado para la realización de esta tesis, influyendo en mis lecciones y experiencias preparándome para mis próximos retos de la vida.

A la vida por dejarme conocer a las personas indicadas para lograr mis objetivos hasta el momento.

Agradecimiento:

A la Dra. Ana Luisa Hernández Pérez (anestesióloga), por asesorarnos, verificar y validar que los datos obtenidos en la simulación sean concordantes con la realidad.

Jurado Asignado

Presidente: Ing. Hugo Germán Serrano Miranda

Vocal: Dra. Ana Gabriela Gallardo Hernández

Secretario: Dr. Jesús Manuel Dorador González

1er Suplente: Dr. Edmundo Gabriel Rocha Cózatl

2do Suplente: Dr. Leonid Fridman

Lugar donde se realizó la tesis:

Facultad de Ingeniería, Ciudad Universitaria y en la unidad de investigación (UICAR) del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI, México D.F.

Tutora de Tesis:

Dra. Ana Gabriela Gallardo Hernández

Firma



Índice general

Índice de Figuras	IV
Índice de Cuadros	IX
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.1.1. Control y medicina	1
1.1.2. Anestesia	3
1.1.3. Anestesia general y cirugía	4

1.2. Solución preliminar propuesta, beneficios y consideraciones	7
2. Objetivo	10
3. Monitores y electrodos de anestesia	11
3.1. Identificación de la salida del sistema, por medio del monitor BIS Vista	16
4. Estado del arte	21
4.1. Controladores	21
4.1.1. PID	22
4.1.2. PID individualizado	23
4.1.3. Algoritmo predictivo	25
4.1.4. Redes neuronales	27
4.1.5. Modos deslizantes	29
4.2. Ventajas y Desventajas de los principales controladores	30
5. Modelo Matemático	32
5.1. Modelo fármaco-cinético	32
5.2. Relación entre el modelo fármaco-cinético y el monitor BIS Vista	35
5.3. Parámetros de los pacientes	35

6. Controlador por	
Modos Deslizantes de Alto Orden	37
6.1. Grado relativo	38
6.2. Modos deslizantes	39
6.3. Diseño del controlador por MDAO	41
6.4. Control cuasi-continuo por MDAO	43
7. Pruebas <i>in silico</i>	47
7.1. Variabilidad interpaciente	48
7.2. Variabilidad intrapaciente	48
7.3. Estímulo quirúrgico	49
7.4. Resultados	51
7.4.1. Fase de inducción	51
7.4.2. Perturbación	59
7.4.3. BIS y dosis de propofol durante toda la cirugía	66
8. Conclusiones	69



Índice de figuras

1.1. Robot Da Vinci, figura tomada de davincisurgery.com	2
1.2. Diagrama de infusión de propofol de lazo cerrado.	8
3.1. Este gráfico es una asociación general entre el estado clínico y los valores del BIS, figura tomada de [1].	12
3.2. Monitor de entropía E-Entropy de General Electric, figura tomada de gehealthcare.com	14

3.3.	Paciente con electrodos, que se conectan al monitor de entropía E-Entropy de General Electric, figura tomada de gehealthcare.com	14
3.4.	Wav_{cns} index de Neuro Wave systems, figura tomadad de neurowavesystems.com	15
3.5.	Monitor BIS Vista de Aspect Medical Systems Inc. Figura tomada de aspectmedical.com . .	15
3.6.	Los electrodos colocados en la cabeza del paciente transmiten la señal del EEG al BIS, figura tomada de aspectmedical.com	16
3.7.	Datos del primer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón.	17
3.8.	Datos del segundo paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante una angiografía coronaria.	18
3.9.	Datos del tercer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón.	19
4.1.	Wav_{indice} durante la simulación, utilizaron un controlador PID, figura tomada de [2].	22
4.2.	Dosis de propofol aplicada durante la simulación, figura tomada de [2].	23
4.3.	Estímulo quirúrgico considerado, figura tomada de [3].	24

4.4.	Wav _{indice} durante la simulación utilizaron un controlador PID individualizado, figura tomada de [3].	24
4.5.	Dosis de propofol aplicada durante la simulación, figura tomada de [3].	25
4.6.	Nivel de conciencia considerando el monitor BIS Vista durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo, figura tomada de [4].	26
4.7.	Acercamiento de los datos del BIS figura tomada de [4].	26
4.8.	Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo, figura tomada de [4].	27
4.9.	Valores del monitor BIS Vista de la simulación de una cirugía, figura tomada de [5].	28
4.10.	Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por medio de redes neuronales, figura tomada de [5].	28
4.11.	Estado de entropía, dosis y error, con una entrada escalón, figura tomada de [6].	29
4.12.	Estado de entropía, dosis y error, con una entrada sinusoidal, figura tomada de [6].	30
7.1.	Estrés quirúrgico considerado en este estudio $SS = ss_{ai} + ss_{dq}$	51

7.2. Simulación de la fase de inducción de la cirugía para 11 pacientes <i>in silico</i>	52
7.3. Tasa de infusión de propofol (Señal de control).	53
7.4. Fase de inducción del primer paciente.	54
7.5. Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.	55
7.6. Fase de inducción del segundo paciente.	56
7.7. Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.	57
7.8. Fase de inducción del tercer paciente.	58
7.9. Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.	59
7.10. Valor del BIS durante el estímulo quirúrgico.	60
7.11. Señal de control en el estímulo quirúrgico.	61
7.12. Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.	62
7.13. Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.	62
7.14. Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.	63
7.15. Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.	64
7.16. Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.	65
7.17. Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.	65

7.18. Resultados de la simulación considerando el monitor BIS Vista.	67
7.19. Dosis de toda la cirugía Propofol.	68



Índice de cuadros

5.1. Parámetros de la simulación <i>in silico</i> de los pacientes[4].	36
---	----

Introducción

1.1. Planteamiento del problema

1.1.1. Control y medicina

En la actualidad, la tecnología de control aplicada en la medicina ha crecido; uno de los mejores ejemplos es la cirugía apoyada por la robótica como el robot Da Vinci, que es un sistema robotizado desarrollado por Intuitive Surgical para intervenciones mínimamente invasivas, como cáncer de próstata, cáncer de riñón, trastornos renales, etc. Los cirujanos realizan el procedimiento como si tuvieran los instru-

mentos quirúrgicos en sus manos, sólo que en este caso los instrumentos están en los brazos robóticos. El sistema puede verse en la Fig. 1.1.

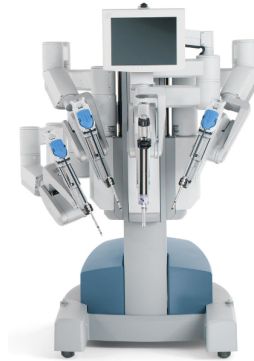


Figura 1.1: Robot Da Vinci, figura tomada de davincisurgery.com

Otra área de la medicina adecuada para aplicaciones de control en lazo cerrado, es la dosificación de medicamentos[4] por ejemplo:

- Control de presión arterial [7].
- Control de nivel de glucosa por medio de insulina [8], [9].
- Control de anestesia general por medio de propofol.

1.1.2. Anestesia

En esta tesis, se aborda el problema de diseño de un sistema de control en lazo cerrado de anestesia general, y probar su robustez por medio de simulaciones.

Primero definiremos anestesia: es un procedimiento perioperatorio, donde se usan fármacos que suprimen la sensibilidad táctil para realizar cirugías. En esta tesis consideré anestesia general, la cual es un estado donde el paciente se encuentra totalmente inconsciente, hay hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular, entre otros.

Los pacientes en anestesia general pasan por 3 fases:

Fase de inducción

En la primera fase se inicia la aplicación del fármaco, y comienza a disminuir el nivel de conciencia, hasta alcanzar un nivel ideal para realizar la cirugía.

Fase de mantenimiento

En la segunda fase se alcanza el nivel de anestesia, que se debe mantener para realizar la cirugía, hay monitores que miden este nivel, donde se considera una escala del 0 a 100. En valores cercanos a 100 el paciente se encuentra despierto, y conforme el nivel de anestesia aumenta, el valor de 100 va disminuyendo. El nivel óptimo para realizar una cirugía es

de 50, por lo que regularmente, los anestesiólogos tratan de mantener al paciente en un rango de 40 a 60.

Fase de recuperación

En la tercera fase se deja de suministrar anestésico, para que el paciente empiece a recuperar la conciencia, hasta estar despierto.

1.1.3. Anestesia general y cirugía

El anestesiólogo durante una cirugía realizada con anestesia general, debe de contar con la suficiente experiencia, para no poner en riesgo la vida del paciente. En este estudio el anestésico considerado fue propofol, el cual se inyecta por vía intravenosa, y a diferencia de los anestésicos inhalatorios, presenta menos molestias postoperatorias. Los esquemas actuales para calcular la dosis, se basan principalmente en el peso del paciente, esta va de $200\mu g/kg/min$ a $500\mu g/kg/min$.

En una cirugía con anestesia general, los pacientes en su mayoría, están conectados a un monitor de anestesia, en México el más usado es el BIS Vista, que mide la profundidad de anestesia, lo cual ayuda a dosificar los fármacos, dependiendo del nivel de conciencia del paciente [10].

Esto es un gran reto, porque se deben considerar muchos factores entre los cuales tenemos:

1) La dosis de anestesia, ya que si se administra una menor dosis, el paciente puede despertar durante la operación quirúrgica, (conciencia intraoperatoria), generando traumas psicológicos, y/o poner en peligro la vida del paciente, o en caso contrario, administrando una sobredosis, puede llegar a ser letal para los pacientes.

2) Cada paciente es diferente, una dosis de anestesia puede ser ideal para un paciente, pero para otro puede ser insuficiente, o excesiva. Esto depende de características como el peso, la estatura, la edad, la sensibilidad a la anestesia; siendo otra causa para necesitar un controlador que pueda ser utilizado con cualquier paciente sin modificar el mismo, es decir que sea insensible a estas variaciones.

3) La respuesta del cuerpo humano al dolor durante una cirugía, es decir la intensidad de los estímulos quirúrgica también conocido como estrés quirúrgico, varía a lo largo de la cirugía [10]. Lo cual a veces se nota en pacientes, que ya en una anestesia profunda, en la primera incisión tienden a moverse, también pueden presentar hipertensión, taquicardia o lagrimeo, como una respuesta natural a la estimulación nociva, siendo una importante señal, de dosificación de anestesia

inadecuado; estas se consideran perturbaciones para el controlador, que intentan despertar al paciente.

Estudios recientes, no solo mencionan que han aumentado el número de casos de pacientes con conciencia intraoperatoria, como en E.U. [11]. Incluso ha llegado a cifras alarmantes como en el caso de Australia, donde se encuestó a los pacientes que tuvieron una o más cirugías, para saber si conservaban algún recuerdo de ésta, y más de 50% contestaron afirmativamente, por lo cual se considera que en algún instante tuvieron conciencia intraoperatoria [12]. Por lo tanto, hay una gran posibilidad de que halla pacientes con conciencia intraoperatoria a diario.

Otros estudios realizados por Monk *et al* [13] identificaron tres factores que causan muerte durante el primer año después de una cirugía, relacionado con la condición física anterior del paciente

1) El paciente con comorbilidad

Es la presencia de más de un trastorno o enfermedad en el paciente y el efecto de estos en él.

2) La hipotensión intraoperatoria sistólica

Es cuando la presión arterial durante y después de cada latido cardíaco es mucho más baja de lo usual, lo cual significa que el corazón, el cerebro y otras partes del cuerpo no reciben suficiente sangre. Mejor conocida como presión sanguínea baja.

3) El tiempo acumulado de sobredosis

En este caso cuando hay una sobredosis de fármaco tenemos una lectura del monitor BIS < 50 , y para ser considerado un predictor de mortalidad necesitamos un valor BIS < 45 .

1.2. Solución preliminar propuesta, beneficios y consideraciones

Como se mostró, no solo es indispensable desarrollar tecnología para evitar la conciencia intraoperatoria, o una sobredosis. Es urgente obtener una solución eficaz, robusta, y aplicable a cualquier emergencia, como se vive a diario en un hospital.

Mi propuesta es, utilizar un controlador por modos deslizantes de alto orden (CMDAO), en lazo cerrado, controlando

el nivel de conciencia, siendo la salida el nivel de conciencia y la entrada el propofol como se muestra en la Fig. 1.2.



Figura 1.2: Diagrama de infusión de propofol de lazo cerrado.

Este esquema nos brinda la solución ideal a este reto, ayudando a evitar la mortalidad, la sobredosis y optimizar la cantidad de anestesia necesaria para llevar a cabo una cirugía, ya que:

- El tiempo de recuperación postoperatorio disminuirá.
- La calidad de la anestesia mejoraría considerablemente.
- Los costos se minimizan.

Así para diseñar este controlador y realizar un estudio *in silico*, es decir un estudio por medio de simulaciones utilizando el software MATLAB en específico SIMULINK, se

consideraron las condiciones que más se se acercan a la realidad, las cuales se muestran a continuación:

1) La insensibilidad a la variación de parámetros, ya que en este caso que cada paciente es distinto (variabilidad interpaciente).

2) La robustez del controlador fue probada por una simulación de pérdida de sangre del 30 %, que después es recuperada por una infusión de sangre, lo cual cambia los parámetros del modelo (variabilidad intrapaciente).

3) Perturbaciones por un estímulo quirúrgico, el cual puede ser por hacer una incisión el cuerpo, y esta produce un aumento inmediato en el nivel de conciencia de 20 BIS.

4) Por lo tanto, podemos afirmar que la robustez del controlador esta directamente ligada con la calidad de la anestesia durante la cirugía en un quirófano.

CAPÍTULO

2

Objetivo

Diseñar un sistema de dosificación de propofol en lazo cerrado, robusto ante variaciones paramétricas y perturbaciones.

CAPÍTULO **Monitores y**
3 **electrodos de**
anestesia

Para realizar un control en lazo cerrado y de esta manera determinar si los pacientes necesitan una mayor o menor dosis de propofol, existe una escala de 0 a 100 la cual nos indica el nivel de profundidad de anestesia donde en valores cercanos o iguales a 100 indica que el paciente se encuentra despierto y en un valor igual a cero el paciente ya no presenta actividad cerebral, en la Fig. 3.1 se muestra el significado de los principales valores de esta escala

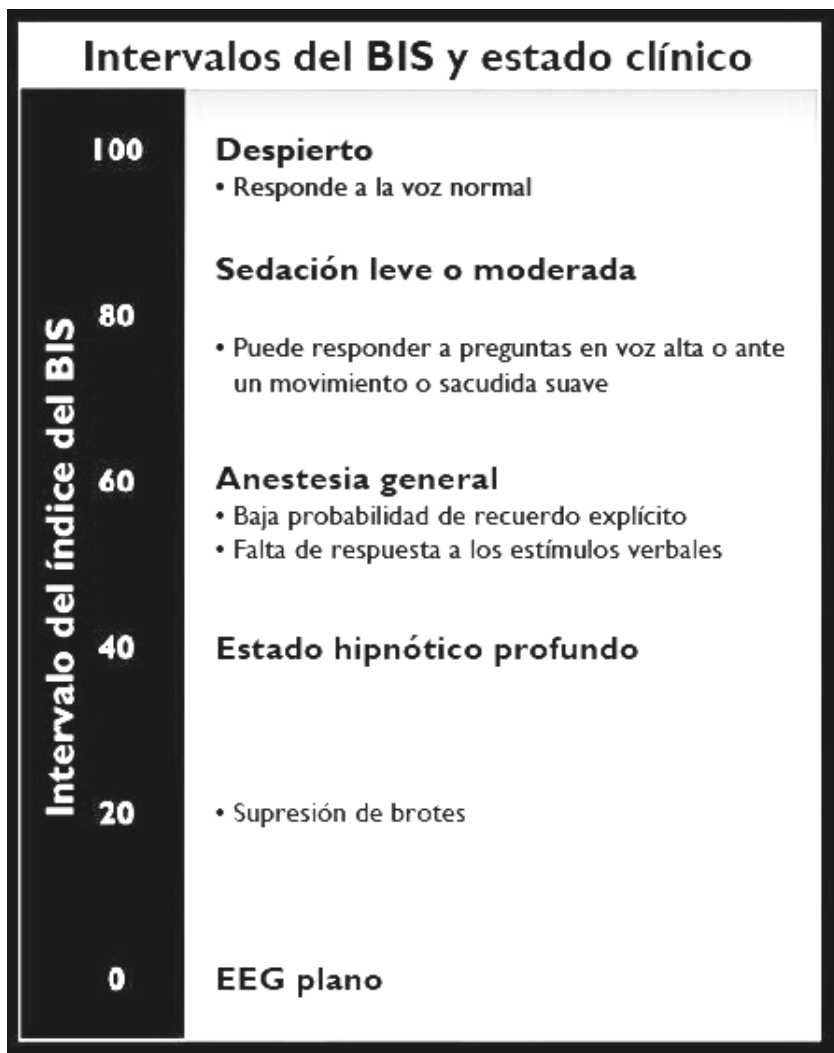


Figura 3.1: Este gráfico es una asociación general entre el estado clínico y los valores del BIS, figura tomada de [1].

Para medir el nivel de anestesia, el cual está directamente

relacionado con el nivel de hipnosis, se tienen que usar monitores que lo miden indirectamente partiendo de mediciones de la actividad cerebral de la corteza frontal, utilizando electrodos que detectan las señales eléctricas partiendo de la obtención y el procesamiento de las señales del electroencefalograma (EEG), aplican un algoritmo y lo miden indirectamente. Se ha demostrado que estos monitores tienen una alta sensibilidad y especificidad para medir el efecto anestésico de los fármacos[4].

Los monitores que toman estas mediciones se muestran a continuación, cabe señalar que estos funcionan de la misma manera y sus diferencias radican en el algoritmo de procesamiento de señales que se toman a partir del electroencefalograma, lo cual es irrelevante para la realización de este estudio, ya que solo nos interesa saber la profundidad de anestesia:



Figura 3.2: Monitor de entropía E-Entropy de General Electric, figura tomada de gehealthcare.com



Figura 3.3: Paciente con electrodos, que se conectan al monitor de entropía E-Entropy de General Electric, figura tomada de gehealthcare.com

Para medir el nivel de conciencia este monitor mide señales del electroencefalograma y el electromiograma (EMGF) aplica un algoritmo y muestra un numero del 0 al 100, que representa el nivel de conciencia del paciente.



Figura 3.4: Wav_{cns} index de Neuro Wave systems, figura tomada de neurowavesystems.com

Utiliza electrodos adquiriendo señales de electroencefalograma (EEG) y a diferencia de los electrodos de los otros monitores resisten descargas del desfibrilador cardíaco.



Figura 3.5: Monitor BIS Vista de Aspect Medical Systems Inc. Figura tomada de aspectmedical.com

Este es el monitor que consideraremos, ya que es el monitor disponible en donde se realiza esta investigación (Hospital centro medico siglo XXI en el hospital de cardiología) y es el

mas comercial en México y el mundo.

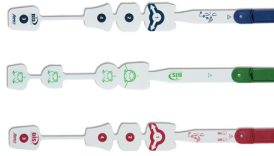


Figura 3.6: Los electrodos colocados en la cabeza del paciente transmiten la señal del EEG al BIS, figura tomada de aspectmedical.com

El sistema BIS VISTA utiliza electrodos adquiriendo señales de electroencefalograma (EEG), extrae los rasgos característicos de la señal, hasta conseguir un solo número, denominado Índice Biespectral o BIS, que tiene relación con el nivel de hipnosis del paciente y los muestra en el monitor.

3.1. Identificación de la salida del sistema, por medio del monitor BIS Vista

Hoy en día, los anestesiólogos dosifican el propofol de forma manual, así que para conocer la curva de salida del sistema, se tomaron datos en el quirófano, con el monitor BIS Vista, por medio de la unidad de investigación (UICAR), cabe señalar que esto forma parte de una investigación más

grande que se lleva a cabo, en el hospital de cardiología del Centro Médico Siglo XXI del IMSS.

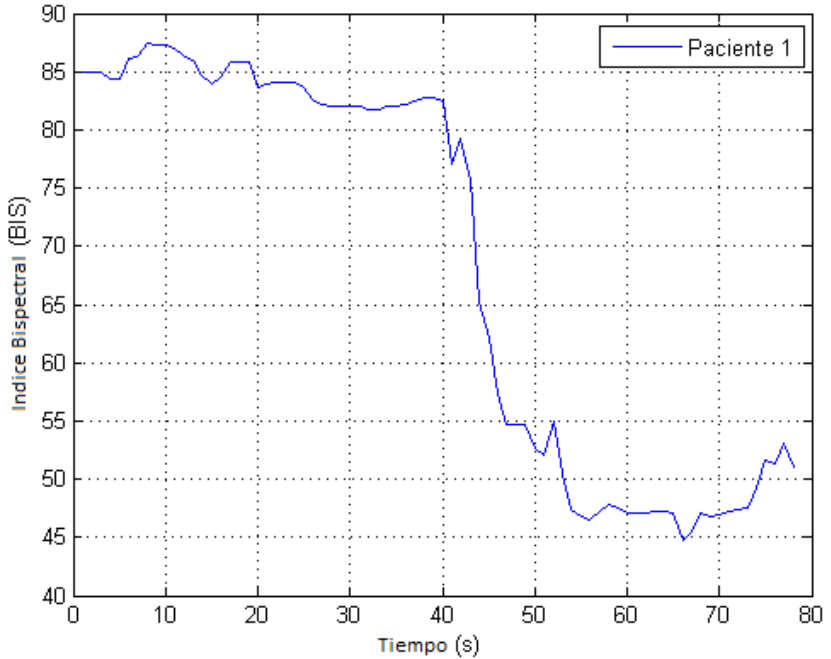


Figura 3.7: Datos del primer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón.

Aquí se observan los valores del BIS de un paciente, siendo anestesiado por un anestesiologo con mucha experiencia.

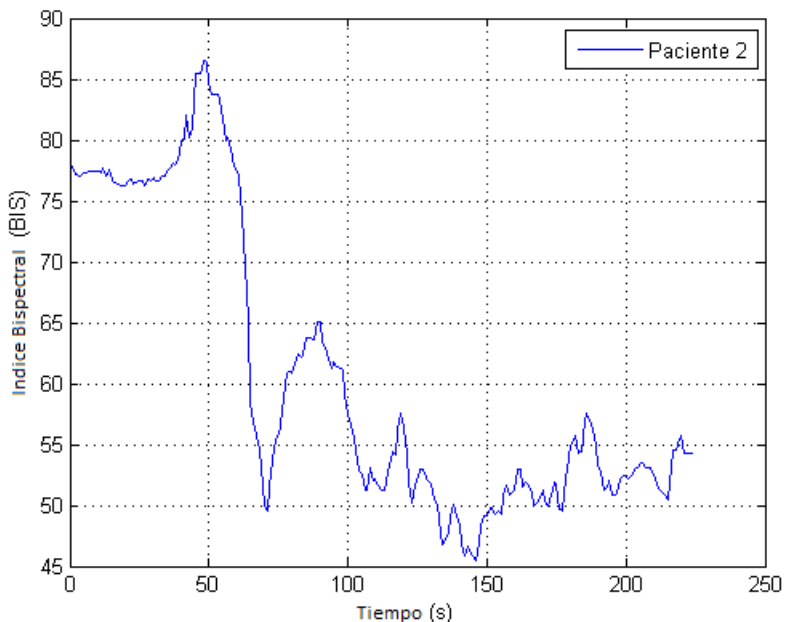


Figura 3.8: Datos del segundo paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante una angiografía coronaria.

Aquí se observa como los valores de BIS del paciente pueden variar demasiado en una cirugía ya sea por la falta de parametros a considerar cuando éste fue anestesiado o por la falta de experiencia del anestesiólogo.

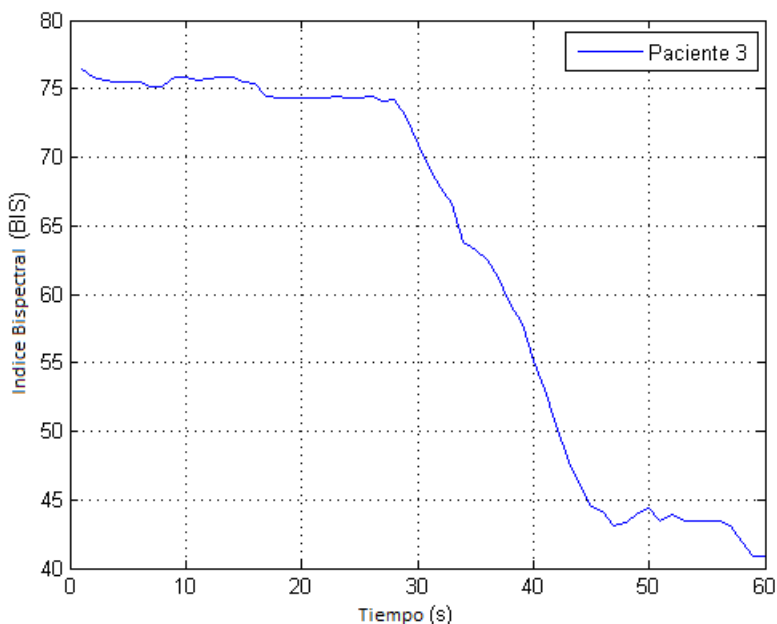


Figura 3.9: Datos del tercer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón.

Normalmente durante una cirugía los valores del BIS llegan a ser menores a $BIS=50$, esto como se menciona es debido a que es muy difícil mantener a los pacientes en un valor fijo solo basándose en el peso del paciente como se realiza hoy en día en un hospital, por lo cual el objetivo de los anestesiólogos, es mantener al paciente en un rango de valores de 40 BIS a 60 BIS.

En estas gráficas se muestra como el nivel de conciencia del paciente va disminuyendo, pasando por la primera fase

de anestesia. Lo primero que podemos notar es que los pacientes no empiezan en un valor igual a 100 esto se debe a que cada paciente es diferente y no todos los pacientes tienen la misma actividad cerebral cuando se encuentran despiertos y se considera un valor igual a 50 como ideal para llevar a cabo una cirugía. Otra parte importante que se puede apreciar es que los pacientes llegan a un valor más bajo de 50 BIS y es donde podemos apreciar que hay una sobredosis en los pacientes, lo cual si se mantiene en periodos largos llega a afectar la recuperación post-operatoria del paciente, ya que se utilizó más propofol del necesario para llevar a cabo la cirugía. El último aspecto importante que se debe observar es que la manera de inducir al paciente hasta un valor de 50 BIS, es decir que tan rápido se induce y como se mantiene al paciente en valores cercanos a 50 BIS, es diferente en cada paciente, ya que esto depende directamente de la experiencia de cada anestesiólogo.

Estado del arte

4.1. Controladores

Existen diversos controladores con los cuales ha tratado de solucionar este reto. Cabe señalar que cuando hay una sobredosis de anestesia los valores de los monitores considerados ya sea BIS o Wavelet son menores a 50, ya que el nivel de profundidad de anestesia es menor al del objetivo planteado (BIS=50) como se mencionó en las anteriormente (fase de mantenimiento de anestesia), o en caso contrario una falta de dosis considerando una lectura de los monitores de anestesia mayor a 50, en si estos manejan la misma escala de 0 a

100 con los mismos significados que la escala del monitor BIS Vista, también utilizaron el mismo modelo matemático que es usado en este estudio. Los controladores mas relevantes se mencionan a continuación

4.1.1. PID

Dumont *et al* consideraron un monitor Wavelt como se muestra en la Fig 4.1, los pacientes simulados muestran una clara de sobredosis en un principio e inmediatamente una falta de dosis y no es robusto ante perturbaciones.

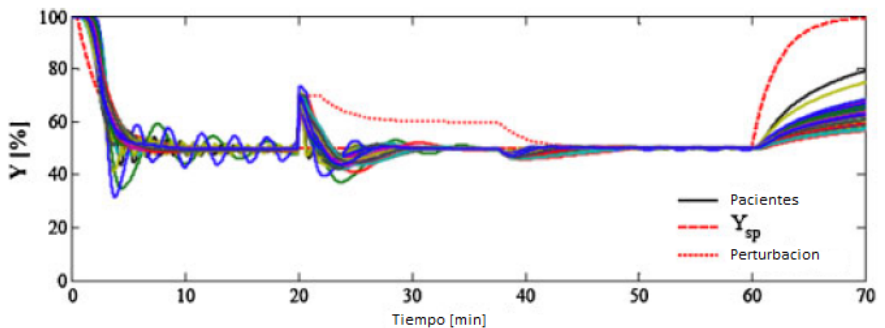


Figura 4.1: Wav_{indice} durante la simulación, utilizaron un controlador PID, figura tomada de [2].

Para la simulación de este controlador se clasificaron 5 grupos de pacientes en base a sus edades, para los cuales se

aplico el controlador PID diferente a cada grupo y se diseño cada controlador con un 5 porciento de sobrepaso. A pesar de clasificarlos por grupo el controlador no logro un buen desempeño, ya que el sobrepaso en la fase de inducción se puede apreciar que es mayor al 5 porciento, también probaron la robustez del controlador con la misma perturbación que se realizo en esta tesis. La dosis aplicada se ve en la Fig. 4.2

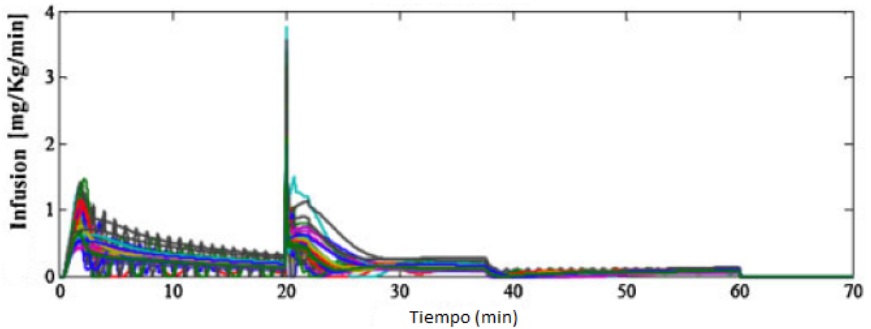


Figura 4.2: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, figura tomada de [2].

Se puede ver que la dosis excede la dosis máxima permitida, y cuando se aplica la perturbación al sistema esta es demasiado alta.

4.1.2. PID individualizado

Soltész *et al* consideraron un monitor Wavelet para su simulación, este controlador se diseño para cada paciente que

simularon así dependiendo de los parámetros del paciente (peso, edad, etc) se diseñaron las ganancias de cada controlador. Lograron que este controlador eliminara el sobrepaso de dosis inicial como con el controlador PID, pero la robustez sigue siendo poca, también simularon un estímulo quirúrgico como el que se simuló en esta tesis como se muestra en la Fig. 4.3

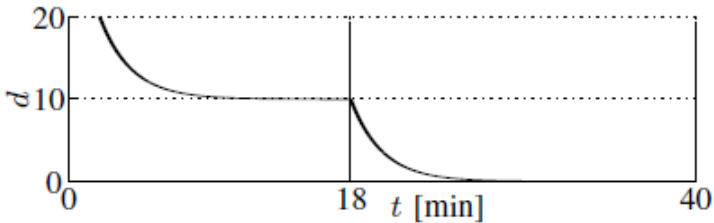


Figura 4.3: Estímulo quirúrgico considerado, figura tomada de [3].

El nivel de conciencia considerando el monitor Wavelet se muestra en la Fig. 4.4

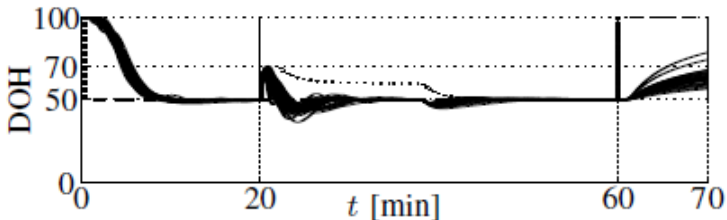


Figura 4.4: Wav_{indice} durante la simulación utilizaron un controlador PID individualizado, figura tomada de [3].

Se puede apreciar que después de aplicar el estímulo quirúrgico el controlador lo compensa pero también al compensarlo tan rápido provoca una sobredosis en el paciente lo cual se puede apreciar como un valor de BIS < 50 La dosis aplicada se ve en la fig. 4.5.

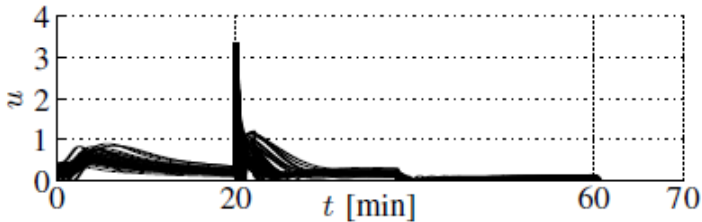


Figura 4.5: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, figura tomada de [3].

Las unidades de u son mg/s

4.1.3. Algoritmo predictivo

Ionescu *et al* consideraron un monitor BIS Vista, tiene sobrepaso de dosis como el PID, este se muestra en la Fig. 4.6, cada controlador está diseñado a partir de cada paciente, por lo tanto, no es aplicable en cirugías de emergencia donde es imposible medir los parámetros de cada paciente (como estatura, peso, edad, etc.), y tampoco es robusto a perturbaciones, ya que puede llegar a valores donde el paciente está casi despierto.

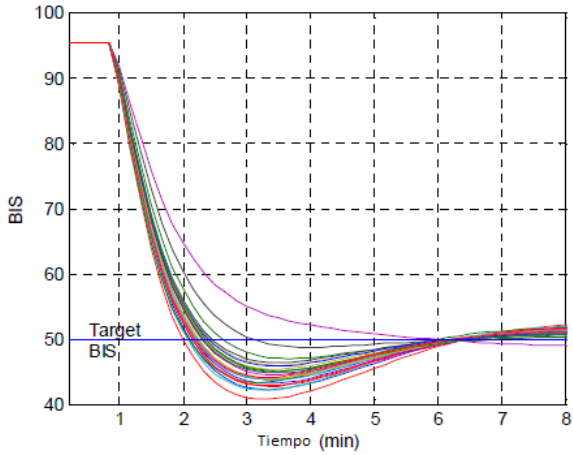


Figura 4.6: Nivel de conciencia considerando el monitor BIS Vista durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo, figura tomada de [4].

Se puede apreciar una sobredosis reflejado en un $BIS < 50$ e inmediatamente una falta de dosis, utilizando un controlador por modelo predictivo observado en la Fig. 4.7

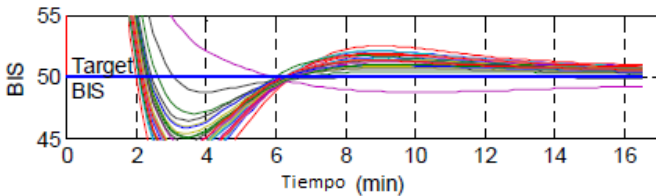


Figura 4.7: Acercamiento de los datos del BIS figura tomada de [4].

La dosis utilizada durante simulación la podemos ver en

la Fig. 4.8

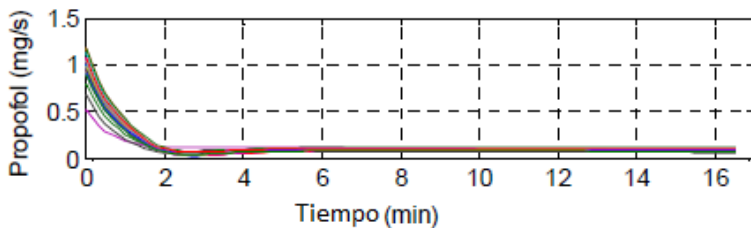


Figura 4.8: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo, figura tomada de [4].

4.1.4. Redes neuronales

Haddad *et al* consideraron un monitor BIS Vista, simularon con un paciente, y fue el mas robusto, como se aprecia en la Fig.4.9, es el único controlador que ha sido aplicado a un paciente real para anestesiarlo, sin realizar ninguna operación, pero sus resultados no fueron tan satisfactorios como los que realizaron en las simulaciones.

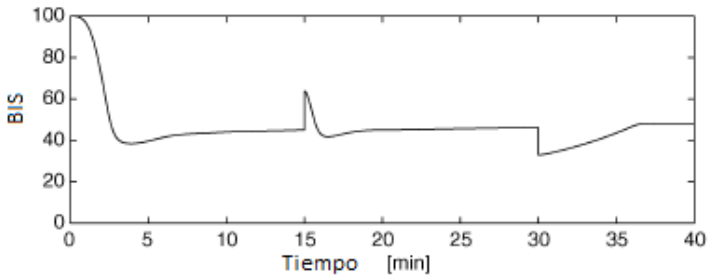


Figura 4.9: Valores del monitor BIS Vista de la simulación de una cirugía, figura tomada de [5].

La dosis utilizada durante simulación la podemos ver en la Fig. 4.10

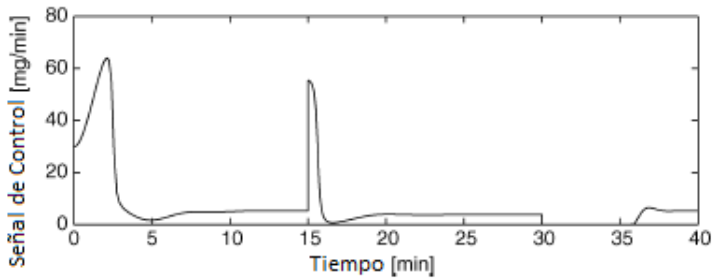


Figura 4.10: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por medio de redes neuronales, figura tomada de [5].

4.1.5. Modos deslizantes

Castro *et al* consideraron un monitor de entropía Datex-Ohmeda, simularon con 3 pacientes un paciente nominal que hace referencia al que tiene los valores de peso, edad, etc, nominales otro paciente con los valores mínimos de los parámetros mencionados y finalmente uno con los valores máximos, cabe señalar que este tipo de pacientes no refleja realmente la realidad ya que son datos propuestos. Su simulación se llevo a cabo con una entrada sinusoidal, y otra escalón sin perturbaciones mas complejas, lo cual tampoco representa un comportamiento similar al de la realidad, aun asi muestra grandes expectativas, ya que llega al objetivo deseado rápidamente como se muestra en la Fig. 4.11

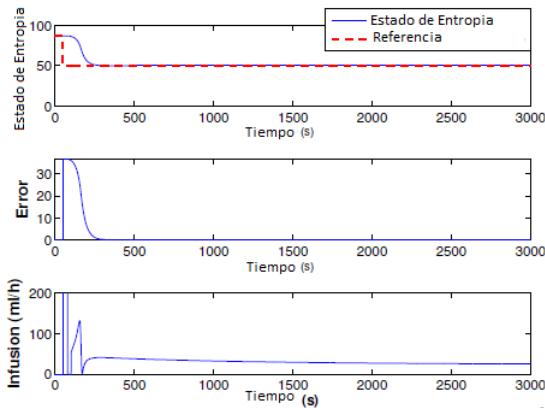


Figura 4.11: Estado de entropía, dosis y error, con una entrada escalón, figura tomada de [6].

La dosis esta dada en ml/hr lo cual no es importante, ya que lo que importa de la dosis son los mg/min

También se simuló con una entrada sinusoidal, siendo considerada esta su perturbación y el controlador compensa adecuadamente los movimientos de la sinusoidal como se ve en la Fig. 4.12

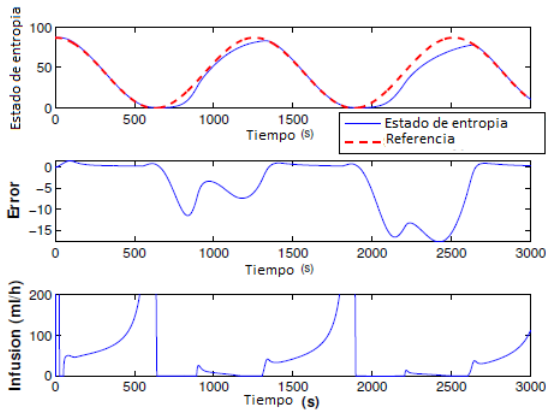


Figura 4.12: Estado de entropia, dosis y error, con una entrada sinusoidal, figura tomada de [6].

4.2. Ventajas y Desventajas de los principales controladores

Cabe señalar que todos los controladores excepto el de modos deslizantes [6] son diseñados en base a sus pacientes, sin embargo esto no resulta viable en casos de cirugías

de emergencia donde los parámetros de los pacientes no se pueden tomar y también es indispensable tener una anestesia adecuada con un controlador robusto ya que el paciente puede presentar sangrado si fuera el caso de un accidente.

El siguiente cuadro muestra los controladores mas relevantes, con sus principales ventajas y desventajas.

Controlador	Desventajas	Ventajas	Autor
PID	Tiene una sobredosis y no es robusto.	Su diseño en base al sobrepaso es fácil de realizar.	[2]
PID individualizado.	No es robusto ante perturbaciones.	Su diseño a pesar de ser individual sigue siendo facil.	[3]
Algoritmo predictivo.	Tiene sobredosis.	Elimina sobrepaso de la fase inicial de la anestesia del PID.	[4]
Redes neuronales con un controlador difuso.	Solo se probó con un paciente el algoritmo a seguir es muy complicado.	El más robusto.	[5]
Modos deslizantes.	Se probó con pacientes ficticios.	Muestra grandes expectativas al casi no tener sobrepaso.	[6]

Modelo Matemático

Para realizar un estudio *in silico* se necesita un modelo matemático del sistema, que considere como se distribuye el propofol en los pacientes, sus características físicas y como se relacionan con el monitor BIS Vista, como se menciona a continuación:

5.1. Modelo fármaco-cinético

1) La dinámica que describe como se distribuye el propofol en el cuerpo, se llama modelo fármaco-cinético (PK), este

modelo está descrito por los 3 compartimientos de Schnider[4] los cuales representan la cantidad de propofol en diferentes partes del cuerpo, y su modelo en ecuaciones diferenciales se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= -[k_{10} + k_{12} + k_{13}]x_1 + k_{21}x_2 + k_{31}x_3 + u(t) \\
 \dot{x}_2 &= k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \\
 \dot{x}_3 &= k_{13}x_1 - k_{31}x_3
 \end{aligned}
 \tag{5.1}$$

$$\dot{C}_e = -0,456C_e + 0,1068x_1
 \tag{5.2}$$

- x_1 es la cantidad de propofol en la sangre de las principales venas y arterias.
- x_2 representa la cantidad de propofol en los tejidos periféricos.
- x_3 es la cantidad de propofol en los tejidos profundos (tejidos a los cuales les llega sangre).
- $u(t)$ es la tasa de infusión del propofol.
- C_e es el efecto-sitio en el compartimiento de concentración, el cual relaciona la velocidad de reacción del fármaco en el paciente, y hay algunos dispositivos comerciales para poder estimarlo.

Los parámetros de los pacientes en adultos son calculados por las siguientes ecuaciones[4]:

$$\begin{aligned}
 V_1 &= 4,27L \\
 V_2 &= 18,9 - 0,391(\text{edad} - 53)L \\
 V_3 &= 238L \\
 C_{i1} &= 1,89 + 0,0456(\text{peso} - 77) - 0,0681(\text{lbm} \\
 &\quad - 59) + 0,0264(\text{estatura} - 177) \\
 C_{i2} &= 1,29 - 0,024(\text{edad} - 53) \\
 C_{i3} &= 0,836 \tag{5.3} \\
 \text{lbm}_{\text{masculino}} &= 1,1\text{peso} - 128\frac{\text{peso}^2}{\text{estatura}^2} \\
 \text{lbm}_{\text{femenino}} &= 1,07\text{peso} - 148\frac{\text{peso}^2}{\text{estatura}^2} \\
 k_{10} &= \frac{C_{i1}}{V_1} \quad k_{12} = \frac{C_{i2}}{V_1} \\
 k_{13} &= \frac{C_{i3}}{V_1} \quad k_{21} = \frac{C_{i2}}{V_2} \quad k_{31} = \frac{C_{i3}}{V_3}
 \end{aligned}$$

Donde:

- V_1 es el compartimiento central de volumen de sangre medido en litros del paciente.
- El peso es medido en kg del paciente.
- La estatura en cm del paciente.

- k_{ji} con $j \neq i$ representa la tasa de transferencia del fármaco compartimiento $j_{enesimo}$ al compartimiento de $i_{enesimo}$.
- k_{10} es la tasa de fármaco en el metabolismo.
- lbm es la masa corporal magra medida en kg, y el subíndice indica el genero del paciente.

5.2. Relación entre el modelo fármaco-cinético y el monitor BIS Vista

Para adaptar los datos tomados por del Monitor BIS Vista al modelo fármaco-cinético necesitamos la relación entre el BIS y el propofol la cual se puede ver en 5.4[4]

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \frac{C_e(t)^\gamma}{C_e(t) + C_{50}^\gamma} \quad (5.4)$$

Donde E_0 denota la línea base (estado despierto). E_{max} es el máximo efecto alcanzado del fármaco. C_{50} Es la sensibilidad de los pacientes al fármaco. γ determina la pendiente de la curva en la Ec. (5.4)

5.3. Parámetros de los pacientes

Las características de los pacientes se muestran a continuación:

Paciente	Genero	Edad	Estatura	Peso	C_{50}	E_0	E_{max}	γ
1	F	40	163	54	6.33	98.8	94.1	2.24
2	F	36	163	50	6.76	98.6	86.0	4.29
3	F	28	164	52	8.44	91.2	80.7	4.1
4	F	50	163	83	6.44	95.9	102	2.18
5	M	28	164	60	4.93	94.7	85.3	2.46
6	F	43	163	59	12.1	90.2	147	2.42
7	M	37	187	75	8.02	92.0	104	2.10
8	F	38	174	80	6.56	95.5	76.4	4.12
9	F	37	167	58	13.7	83.1	151	1.65
10	M	42	179	78	4.82	91.8	77.9	1.85
11	F	34	172	58	4.95	96.2	90.8	1.84

Cuadro 5.1: Parámetros de la simulación *in silico* de los pacientes[4].

Como se puede observar este estudio consideró pacientes femeninos y masculinos desde 28 hasta 50 años, con peso desde 50 hasta 80 kg, entre otras características muy variadas, lo cual se define como variabilidad interpaciente.

Controlador por

6 Modos Deslizantes de

Alto Orden

En esta tesis se probó un sistema de dosificación de propofol, con un controlador por modos deslizantes, probando que:

- Es robusto a perturbaciones.
- Es insensible a variaciones paramétricas.
- Puede tener grandes condiciones de incertidumbre[14].
- Se pueda aplicar a cualquier paciente con diferentes características.

Este controlador es tan robusto que permite controlar a cualquier paciente obteniendo casi el mismo resultado, sin importar el peso, la estatura, la edad, el genero, la masa muscular o condición física, sin necesidad de cambiar las ganancias del controlador como se explica a continuación:

6.1. Grado relativo

En este estudio el concepto de grado relativo es utilizado frecuentemente, así que aquí se define formalmente[15].

Considérese ahora el siguiente sistema SISO:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + g(x)u \\ y &= h(x) \end{aligned} \tag{6.1}$$

Donde f , g y h son suaves en $D \subset R^n$ (f y g son campos vectoriales). Derivando la salida del sistema obtenemos:

$$\dot{y} = \frac{\partial h}{\partial x}[f(x) + g(x)u] \triangleq L_m h(x) + L_g h(x)u$$

Donde $L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x)$ se denomina la derivada de Lie de h con respecto a f , de forma análoga $L_g h(x) = \frac{\partial h}{\partial g(x)}$ es la derivada de Lie de h con respecto a g .

Esta notación es conveniente cuando se realizan diferenciaciones repetidas ya sea respecto del mismo o respecto de

otro campo vectorial. Suponiendo que $L_g h(x) = 0$, al calcular la segunda derivada de y se tiene:

$$\ddot{y} = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} [f(x) + g(x)u] = L_f^2 h(x) + L_g L_f h(x)u$$

Si el término que multiplica a la entrada es distinto de cero, se dice que el grado relativo del sistema es 2. Tomando en cuenta lo de arriba mencionado, se introduce ahora la definición de grado relativo.

Definición [15] Se dice que el sistema (6,1) tiene un grado relativo r en un punto x^0 si

1. $L_g L_f^k h(x) = 0$ para toda x en una vecindad de x^0 y toda $k < r - 1$.
2. $L_g L_f^{r-1} h(x) \neq 0$

Lo anterior significa que la entrada aparece por primera vez en la r -ésima derivada total de la salida y .

6.2. Modos deslizantes

Si tenemos un sistema dinámico de una sola entrada, con una sola salida (SISO), el error del sistema lo podemos definir con dos variables, denotando la salida medida como $w(t)$ siendo una función suave, y la salida deseada como “ s ”, por lo cual podemos establecer:

$$\sigma = s - w(t) \quad (6.1)$$

Para poder llevar $\sigma = 0$ se utiliza una conmutación de alta frecuencia de la señal de control, por medio de un controlador por modos deslizantes.

El control por modos deslizantes estándar es:

$$u = -k \text{sign} \sigma \quad (6.1)$$

Este es aplicable sólo para grado relativo $r = 1$ [16], sin embargo su desventaja es que la conmutación de alta frecuencia produce vibraciones, provocando el efecto conocido como *chattering*.

Para poder aplicar modos deslizantes con grado relativo $r > 1$ necesitamos un controlador por modos deslizantes de alto orden, este es aplicable para controlar sistemas inciertos de grados relativos arbitrarios[17], [18].

Supóngase que se quiere mantener la restricción definida como $\sigma = 0$, y teniendo restricciones de que el grado relativo es conocido y constante, existe un número “ r ” tal que si la función sigma se deriva “ r ” veces aparecerá la entrada. Es decir, tratándose de un control por modos deslizantes, una discontinuidad. Entonces los modos deslizantes se clasifican por el número de derivada total, $\sigma^{(r)}$, este es llamado orden de deslizamiento. El control producido es una función discontinua de error de seguimiento, y este controlador calcula

las derivadas sucesivamente en tiempo real de $\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}$.

6.3. Diseño del controlador por MDAO

Considérese la ecuación diferencial discontinua

$$\dot{x} = f(x) \tag{6.1}$$

Donde $x \in \mathbb{R}^n$ y f es una función vectorial localmente acotada y medible[19]. Entiéndase esta ecuación diferencial en el sentido de Filippov y considérese una restricción dada por $\sigma(x) = 0$, donde $\sigma : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ es una función suave.

Definición 2.7 Suponga que las derivadas respecto al tiempo $\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}$ a lo largo de la trayectoria del sistema, existen y son funciones continuas (univaluadas) de x . Entonces el conjunto deslizante de orden r , que forma una condición de dimensión r en los estados de la dinámica del sistema, está determinado por las igualdades[16]:

$$\sigma = \dot{\sigma} = \dots = \sigma^{(r-1)} = 0 \tag{6.1}$$

Considérese ahora el siguiente sistema SISO:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= a(t, x) + b(t, x)u & x \in \mathbb{R}^n, u \in \mathbb{R} \\ \dot{\sigma} &: (t, x) \rightarrow \sigma(t, x) \in \mathbb{R} \end{aligned} \tag{6.0}$$

Donde σ es la salida medida del sistema, u es la entrada de control. Las funciones a, b son desconocidas. Lo que se desea es lograr que la igualdad $\sigma = 0$ se cumpla en tiempo finito y una vez que satisface se debe mantener esa igualdad; para ello se utilizará una retroalimentación discontinua. Primero se extiende el sistema mediante una ecuación ficticia $\dot{t} = 1$ con ello es posible considerar sistemas no autónomos. Haciendo las siguientes definiciones[16]:

$\tilde{x} = (x, t)^T$, $\tilde{a}(\tilde{x}) = (a(t, x), 1)^T$, $\tilde{b}(\tilde{x}) = (b(t, \tilde{x}), 1)^T$, el sistema (6.5) toma la forma de la ecuación (6.6)

Considerando la dinámica del sistema de la forma:

$$\dot{\tilde{x}} = \tilde{a}(\tilde{x}) + \tilde{b}(\tilde{x})u, \quad \sigma = \sigma(\tilde{x}) \quad (6.0)$$

Si se asume que el grado relativo r del sistema (6.7) es conocido y constante. Entonces la siguiente ecuación cumple Isidori, 1989.

$$\begin{aligned} \sigma^{(r)} &= h(t, x) + g(t, x)u \\ \text{donde} \quad h(t, x) &= \sigma^r|_{u=0} \\ g(t, x) &= \frac{\partial}{\partial u} \sigma^{(r)} \neq 0 \end{aligned} \quad (6.-2)$$

Debido a la incertidumbre en las funciones a, b y a que sólo se conocen cotas para ellas, no es posible llegar a la forma (6.8) a partir de la (6.7). Suponga que las siguientes desigualdades :

$$0 < K_m \leq \frac{\partial}{\partial u} \sigma^{(r)} \leq K_M \quad |\sigma^{(r)}|_{u=0} \leq C \quad (6.2)$$

se cumplen para algunos valores de $K_m, K_M, C > 0$. Estas condiciones se cumplen al menos localmente, para cualquier sistema suave (6.5) con un grado relativo bien definido en un punto dado $\sigma = \dot{\sigma} = \dots = \sigma^{(r-1)} = 0$. Supóngase que las desigualdades (6.8) se cumplen globalmente como en [16]. Entonces (6.7) y (6.8) implican la siguiente inclusión diferencial

$$\sigma^{(r)} \in [-C, C] + [K_m, K_M]u \quad (6.2)$$

El control de retroalimentación:

$$u = \psi(\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}) \quad (6.2)$$

es construido de tal forma que la igualdad $\sigma = \dot{\sigma} = \dots = \sigma^{(r-1)} = 0$ se establece en tiempo finito.

6.4. Control cuasi-continuo por MDAO

Con la finalidad de reducir el efecto del *chattering*, se diseña un controlador que es continuo en todas partes excepto en el conjunto deslizante de orden $r : \sigma = \dot{\sigma} = \dots = \sigma^{r-1} = 0$. Debido a esta propiedad dicho controlador es llamado cuasi-continuo. La dinámica estará en una vecindad del modo des-

lizante de orden r . Considérese el método de construcción del control $\psi_{r-1,r}$ dado por las expresiones (6.11)[16]

$$\begin{aligned}
 \varphi_{0,r} &= \sigma, \quad N_{0,r} = |\sigma|, \quad \psi_{0,r} = \varphi_{0,r}/N_{0,r} = \text{signo}(\sigma) \\
 \varphi_{i,r} &= \sigma^{(i)} + \beta_i N_{i-1,r}^{(r-i)/(r-i+1)} \psi_{i-1,r} \\
 N_{i,r} &= |\sigma^{(i)}| + \beta_i N_{i-1,r}^{r-i/r-i+1} \\
 \psi_{i-1,r} &= \varphi_{i,r}/N_{i,r} \quad i = 0, \dots, r-1
 \end{aligned} \tag{6.-2}$$

donde $\beta_1, \dots, \beta_{r-1}$ son números positivos

En la práctica, no es necesario conocer los valores exactos de C, K_m, K_M para aplicar estos controladores. Con α suficientemente grande, cada elección de los parámetros β , determina una familia de controladores aplicable a todos los sistemas de tipo (6.5) con grado relativo r . Cabe recordar que el control es continuo en todas partes excepto en el modo deslizante de orden r es decir, en el conjunto:

$$\sigma = \dot{\sigma} = \sigma^{r-1} = 0$$

A continuación se dan ejemplos de los controladores cuasi-continuos con $r=1$ y $r=2$.

$$u = -\alpha \text{sign}\sigma \tag{6.-4}$$

$$u = -\alpha \frac{\dot{\sigma} + \beta|\sigma|^{1/2} \text{sign}\sigma}{|\dot{\sigma}| + \beta|\sigma|^{1/2}} \tag{6.-4}$$

Aplicando lo mencionado anteriormente al modelo matemático, se determina que el principal parámetro para di-

señar es el grado relativo “r” [20],[21], que esta definido como las veces que derivamos la salida del sistema (BIS), hasta que aparezca la entrada $u(t)$ por primera vez, en este caso el grado relativo es “r” = 2 lo que significa que el CMDAO es de segundo orden. Cabe recordar que nuestro sistema esta compuesto por las ecuaciones: (5.1), (5.2) y (5.4), al derivar la salida dos veces podemos observar la entrada $u(t)$ como se muestra en la ecuación (6.14)

$$\begin{aligned}
\ddot{y}(t) = & - (0,456\text{BIS}(t) - 0,1068x_1) \\
& \left((0,456\text{BIS}(t) - 0,1068x_1) \left(\frac{2 E_{\max} \text{BIS}(t)^\gamma}{(\text{BIS}(t)+C_{50}^\gamma)^3} - \frac{2 E_{\max} \gamma \text{BIS}(t)^{\gamma-1}}{(\text{BIS}(t)+C_{50}^\gamma)^2} \right. \right. \\
& \left. \left. + \frac{E_{\max} \gamma \text{BIS}(t)^{\gamma-2} (\gamma-1)}{\text{BIS}(t)+C_{50}^\gamma} \right) - \frac{0,456 E_{\max} \text{BIS}(t)^\gamma}{(\text{BIS}(t)+C_{50}^\gamma)^2} \right. \\
& \left. + \frac{0,456 E_{\max} \gamma \text{BIS}(t)^{\gamma-1}}{\text{BIS}(t)+125 C_{50}^\gamma} \right) - 0,1068 E_{\max} \text{BIS}(t)^\gamma \\
& \times (u(t) - k_{10} x_1 - k_{12} x_1 - k_{13} x_1 + k_{21} x_2 + k_{31} x_3) \\
& \times \frac{(\gamma \text{BIS}(t) - \text{BIS}(t) + C_{50}^\gamma \gamma)}{\text{BIS}(t) (\text{BIS}(t) + C_{50}^\gamma)^2}
\end{aligned} \tag{6-4}$$

Vamos a denotar el nivel de anestesia profunda deseado como BIS_{objetivo} . La variable deslizante es definida como se ve en la Ec.6.-3

$$\sigma = BIS_{\text{objetivo}} - BIS(t) \tag{6-3}$$

En esta tesis se propuso un controlador por modos deslizantes de alto orden cuasi continuo (CMDAO-CC) para llevar a cero la variable deslizante “ σ ”, porque ésta produce un

control continuo en donde sea; excepto en el punto deslizante definido por:

$$\sigma = \dot{\sigma} = 0 \quad (6.-3)$$

El CMDAL-CC propuesto, como Levant lo planteó en este caso es [16]:

$$u = -\alpha \frac{\dot{\sigma} + \beta|\sigma|^{1/2} \text{sign } \sigma}{|\dot{\sigma}| + \beta|\sigma|^{1/2}} \quad (6.-3)$$

Donde las ganancias son:

α : Es la máxima dosis segura permitida de propofol.

β : Se considera 1 como Levant lo propuso [16].

Pruebas *in silico*

La simulación se realizó por una hora de cirugía para once pacientes. Se consideró el monitor BIS Vista tomando datos cada segundo es decir $t_s = 1s$ que es el tiempo de muestreo para la simulación, la dosis típica de propofol suministrada es del rango de 200 a $500\mu g/kg/min$. Usualmente el anestesiólogo empieza la infusión con el valor máximo y va reduciendo la dosis dependiendo de la respuesta del paciente. En este estudio utilizamos una dosis máxima de $500\mu g/kg/min$.

El $BIS_{objetivo}$ usado normalmente en cirugías va de los rangos de $40 \leq BIS_{objetivo} \leq 60$ para este estudio el objetivo es $BIS_{objetivo} = 50$.

7.1. Variabilidad interpaciente

A menudo la anestesia tiene que ser suministrada en situaciones de emergencia, donde no se pueden identificar los parámetros de los pacientes. Por lo tanto el CMDAO es adecuado para sistemas con grandes incertidumbres de parámetros, como los sistemas biomédicos. En este estudio se simuló, al considerar pacientes con características físicas muy diferentes utilizando el mismo controlador, lo cual en la vida real se puede presentar cuando se tiene que dosificar anestesia a un paciente con parámetros desconocidos y el controlador se puede aplicar a este paciente debido a su amplia robustez.

7.2. Variabilidad intrapaciente

Durante una cirugía siempre hay pérdida de sangre y si hay un sangrado masivo, el volumen de ésta en el cuerpo cambia rápidamente cambiando el modelo PK del paciente.

El sangrado causa una repentina pérdida de concentración de propofol en la sangre, lo cual causa un incremento

en el nivel del BIS del paciente y el CMDAO debe compensar la pérdida de sangre suministrando una mayor dosis de propofol lo más rápido posible. Debe hacerse notar que el sangrado produce una reacción fisiológica más compleja pero queda fuera de este estudio debido al modelo utilizado. El sangrado comienza al minuto 30 con un máximo de pérdida de sangre del 30 % y es compensado por una transfusión que comienza al minuto 36, y restablece el volumen inicial al minuto 42.

7.3. Estímulo quirúrgico

Durante una cirugía hay estímulos quirúrgicos también conocido como estrés quirúrgico, que afectan directamente la profundidad de anestesia, causando un incremento en el valor del BIS, estos son considerados perturbaciones, que probaron la robustez del controlador durante la cirugía (mantenimiento de la fase)[22].

Hay varios estímulos quirúrgicos con diferentes intensidades, en este estudio se simularon dos; una incisión que es considerada un estímulo de alta intensidad (ss_{ai}), y una diatermia quirúrgica (ss_{dq}) que es un estímulo de mediana intensidad, el cual puede interpretarse como la reacción del cuerpo al dolor durante la cirugía, siendo de menor intensidad que la

incisión inicial como se muestra en la Fig.7.1.

El estrés quirúrgico de la incisión ss_{ai} se modela como:

$$ss_{ai} = 10e^{(-1/135(t-600))} + 10 \quad (7.0)$$

Donde t es el tiempo en segundos. Y el estímulo diatérmico quirúrgico, ss_{dq} es:

$$ss_{dq} = ss_{ai}e^{-1/225(t-2220)} \quad (7.0)$$

El efecto de la perturbación combinada es ($SS = ss_{ai} + ss_{dq}$) causa un incremento al valor del BIS como se puede ver en la Fig.7.1. La influencia de SS afecta al BIS directamente, por lo tanto se redefine como:

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \frac{C_e(t)^\gamma}{C_e(t) + C_{50}^\gamma} + SS \quad (7.1)$$

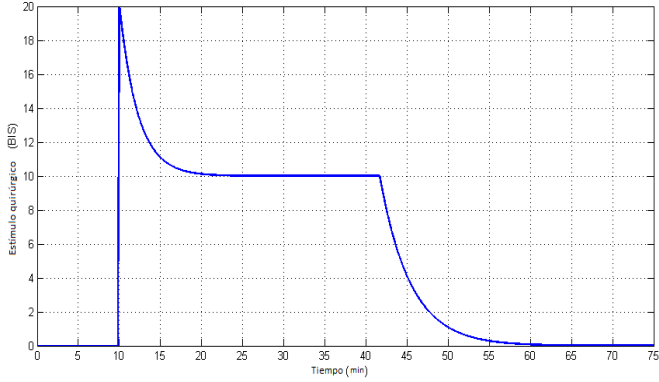


Figura 7.1: Estrés quirúrgico considerado en este estudio
 $SS = ss_{ai} + ss_{dq}$.

7.4. Resultados

7.4.1. Fase de inducción

La inducción de anestesia se muestra en la Fig. 7.2 donde se ve que todos los pacientes alcanzan el objetivo de $BIS_{objetivo} = 50$, no hay sobrepaso en ningún paciente como en los controladores PID [1], PID individualizado [2], algoritmo predictivo [3] o redes neuronales [4], esta es la parte más relevante, ya que se utilizó el mismo controlador para los 11 pacientes, y no se había logrado antes con ningún otro controlador.

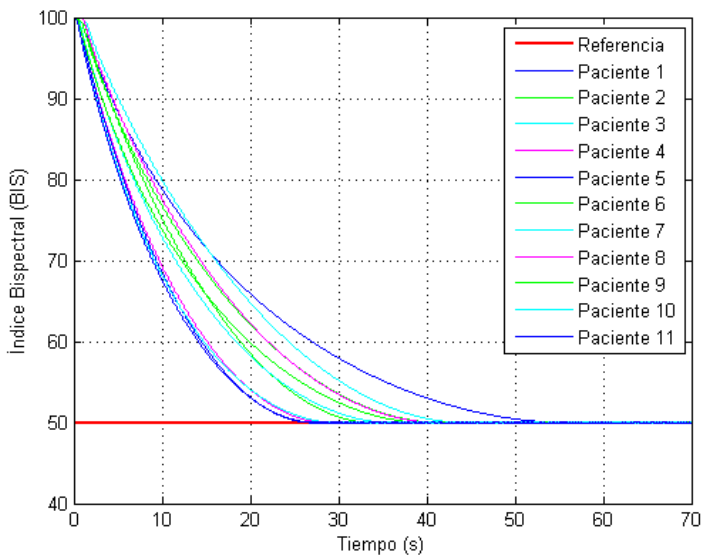


Figura 7.2: Simulación de la fase de inducción de la cirugía para 11 pacientes *in silico*.

En la Fig. 7.3 se observa como que la tasa de infusión de propofol en ningún momento fue sobrepasada, por lo que no se puso en riesgo a los pacientes. Esto también es muy relevante, ya que si se sobrepasa la dosis máxima permitida de propofol es muy peligroso porque el paciente puede sufrir severos daños. Por ejemplo en el estudio presentado en el capítulo 3, con un controlador por modos deslizantes [6], no se especifica la , cantidad de propofol suministrada al paciente, es decir los mg/kg/min de propofol, por lo cual no se sabe si la dosis fue sobrepasada.

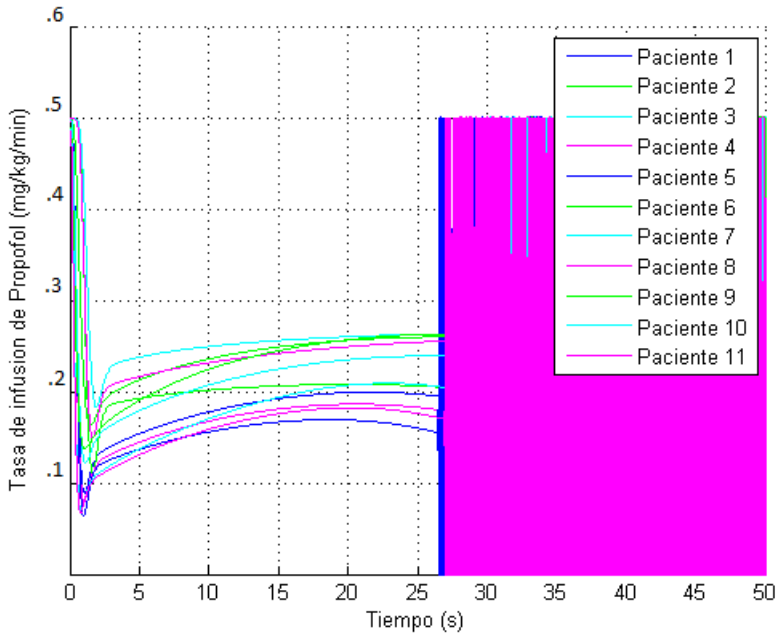


Figura 7.3: Tasa de infusión de propofol (Señal de control).

El controlador tiene frecuencia de conmutación es 1Hz al ocurrir el fenómeno del chattering, porque esa es la frecuencia de medición del monitor BIS Vista por lo tanto, la bomba de infusión que dosifica propofol se comporta como un filtro pasa bajas ya que los movimientos de la misma son muy lentos y cortos, sin poner la bomba en peligro.

Para poder apreciar de mejor manera los resultados, se muestra el paciente con la inducción más rápida, el de la inducción con el tiempo medio y la inducción con en el tiempo más lento, con su medición considerando el monitor BIS

Vista y su dosis de propofol:

Paciente 1:

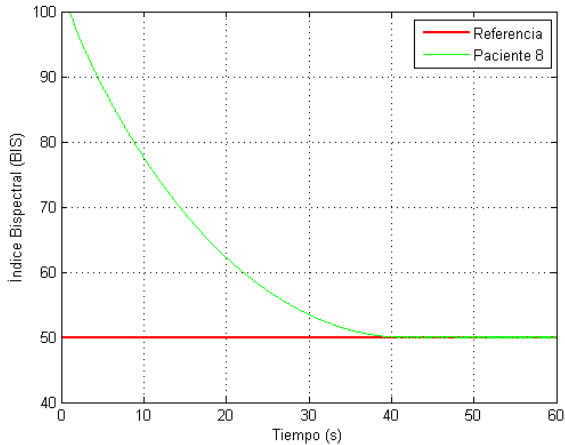


Figura 7.4: Fase de inducción del primer paciente.

Se puede apreciar la fase de inducción mas lenta de los 11 pacientes, sin embargo esta dura menos de 1 min. es decir que el objetivo del controlador es alcanzado en menos de un minuto, y también se aprecia que no hay un $BIS < 50$ en ningún instante, lo cual significa que no hubo sobredosis de propofol, mejorando considerablemente la calidad de anestesia en esta fase a diferencia de como se realiza hoy en día en un hospital.

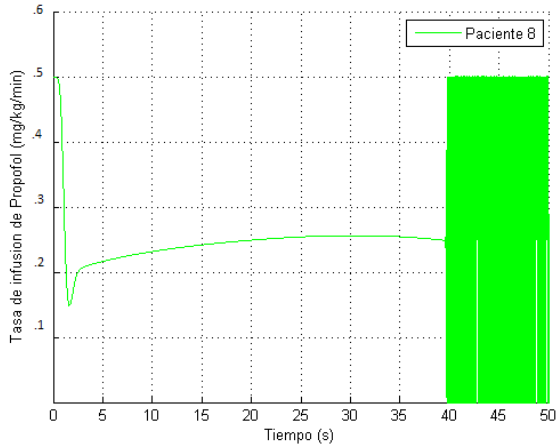


Figura 7.5: Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.

Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción, donde se aprecia que es una señal continua mientras el error sea diferente de cero, y cuando éste es igual a cero empieza el efecto del *chattering*.

Paciente 2:

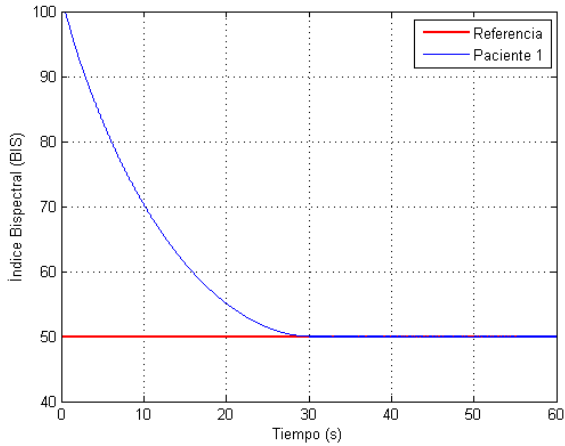


Figura 7.6: Fase de inducción del segundo paciente.

Se puede apreciar la fase de inducción del paciente con el valor de la mediana, de los 11 simulados, esta dura menos de 1 min. es decir que el objetivo del controlador es alcanzado en menos de un minuto, y también se aprecia que no hay un $BIS < 50$ en ningún instante, lo cual significa que no hubo sobredosis de propofol, mejorando considerablemente la calidad de anestesia en esta fase a diferencia de como se realiza hoy en día en un hospital.

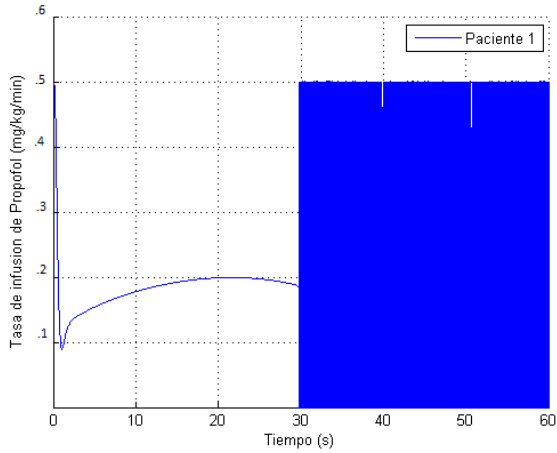


Figura 7.7: Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.

Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción, donde se aprecia que es una señal continua mientras el error sea diferente de cero, y cuando éste es igual a cero empieza el efecto del *chattering*.

Paciente 3:

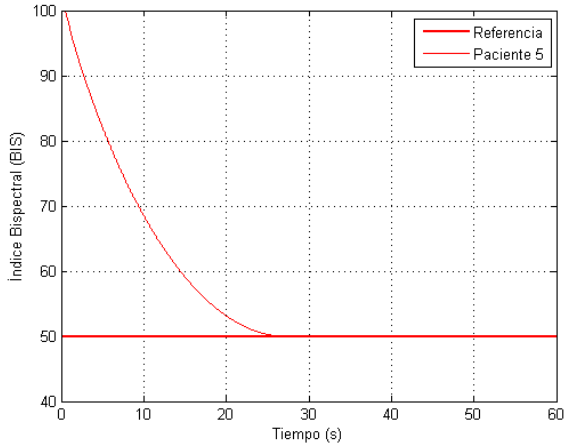


Figura 7.8: Fase de inducción del tercer paciente.

Se puede apreciar la fase de inducción mas rápida de los 11 pacientes, esta dura menos de 30 segundos, lo cual es ideal para poder utilizarlo en casos de emergencia donde a veces se necesita realizar una cirugía al paciente lo más pronto posible, también se aprecia que no hay un $BIS < 50$ en ningún instante, por lo cual la velocidad del controlador no afecta negativamente la calidad de la anestesia.

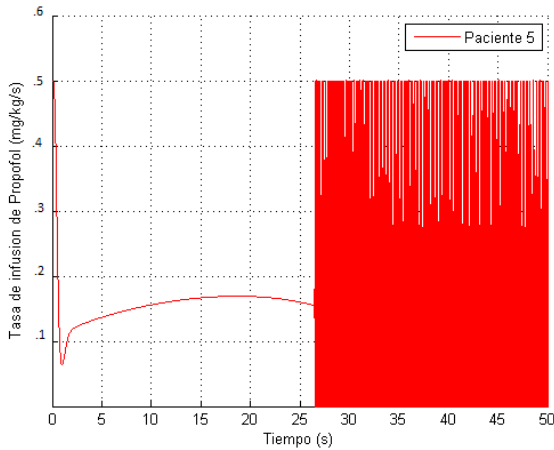


Figura 7.9: Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción.

Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción, donde se aprecia que es una señal continua mientras el error sea diferente de cero, y cuando éste es igual a cero empieza el efecto del *chattering*.

7.4.2. Perturbación

La perturbación del estímulo quirúrgico puede verse al minuto 10; recordando que el rango aceptable de BIS durante una cirugía, para los anestesiólogos es de $40 < BIS < 60$, podemos ver que menos de 10 segundos se encuentra arriba de este rango, el cual es rápidamente compensado como se muestra en la Fig. 7.10.

La variabilidad intrapaciente inducida por el sangrado no afecta la profundidad de la anestesia para ningún paciente. Dado que no hubo $BIS < 50$ podemos concluir que no hubo sobredosis como se observa en la Fig. 7.10.

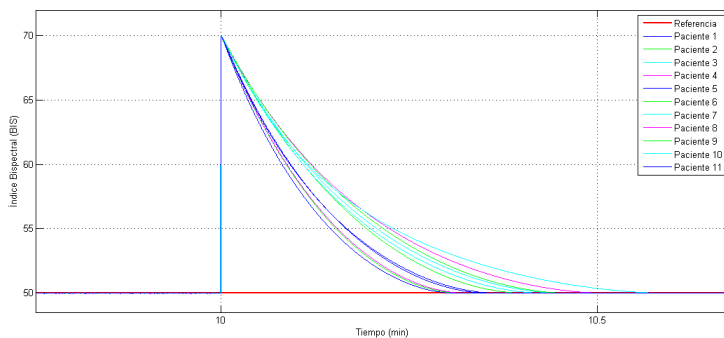


Figura 7.10: Valor del BIS durante el estímulo quirúrgico.

Se muestra un $BIS > 60$ menos de 10 segundos, por lo cual se considera que no hay conciencia intraoperatoria y no se puso en riesgo a los pacientes en ningún momento.

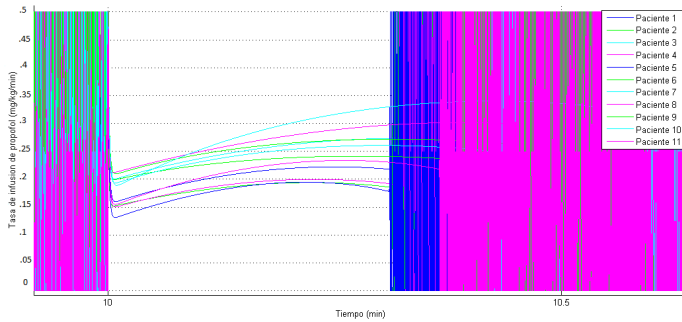


Figura 7.11: Señal de control en el estímulo quirúrgico.

Señal de control cuando ocurre el estímulo quirúrgico, donde se aprecia que el fenómeno del chattering desaparece, al tener un error diferente a cero pero en menos de 20 segundos lo compensa, llevando el error nuevamente a cero y nuevamente aparece el chattering.

Para apreciar mejor los resultados obtenidos, se muestran a los 3 pacientes mencionados anteriormente, pero esta vez cuando ocurre el estímulo quirúrgico:

Paciente 1:

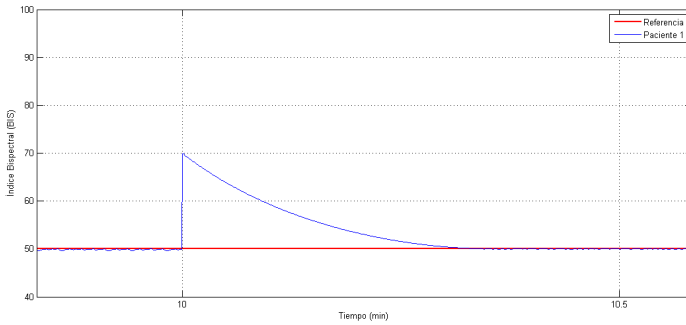


Figura 7.12: Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.

Se muestra la fase de mantenimiento en la que hay un $BIS > 60$ menos de 10 segundos por lo cual no es peligroso para el paciente, ya que solo permanece poco tiempo arriba de este valor.

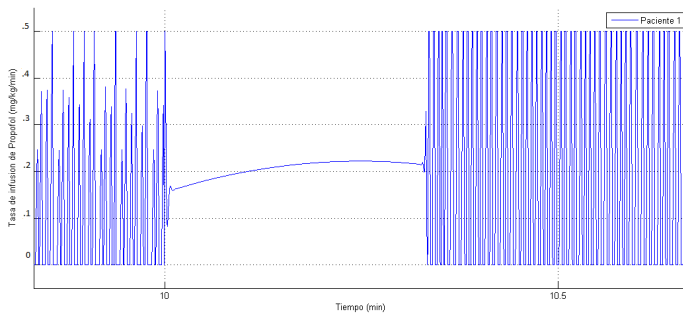


Figura 7.13: Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.

La dosis de propofol suministrada en la fase de mantenimiento durante el estímulo quirúrgico. Se muestra que el fenómeno del *chattering* desaparece ya que el error es diferente de cero, pero el controlador lo compensa en menos de 30 segundos.

Paciente 2:

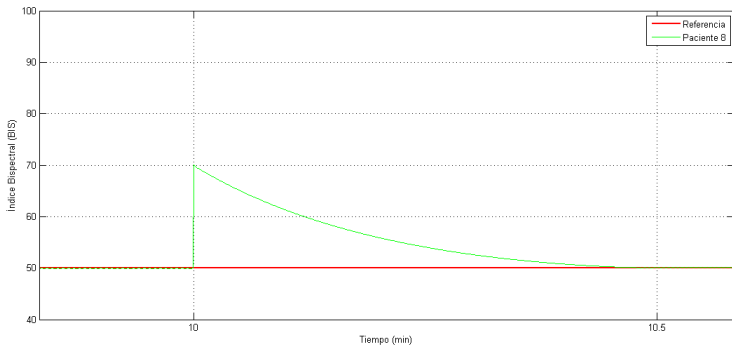


Figura 7.14: Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.

Se muestra la fase de mantenimiento en la que hay un $BIS > 60$ menos de 10 segundos por lo cual no es peligroso para el paciente, ya que solo permanece poco tiempo arriba de este valor.

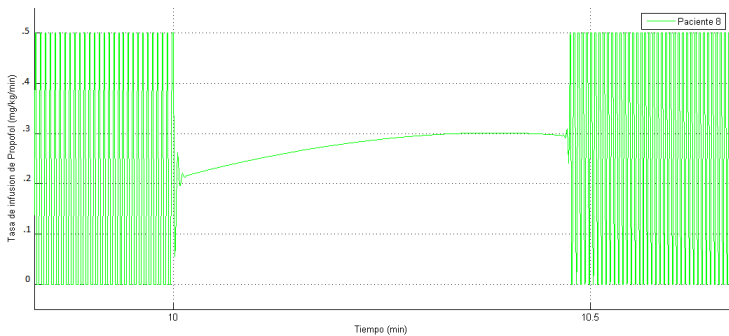


Figura 7.15: Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.

La dosis de propofol suministrada en la fase de mantenimiento durante el estímulo quirúrgico. Se muestra que el fenómeno del *chattering* desaparece ya que el error es diferente de cero, pero el controlador lo compensa en menos de 30 segundos.

Paciente 3:

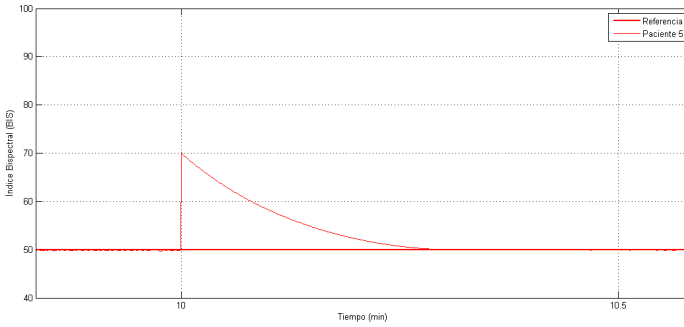


Figura 7.16: Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico.

Se muestra la fase de mantenimiento en la que hay un $BIS > 60$ menos de 10 segundos por lo cual no es peligroso para el paciente, ya que solo permanece poco tiempo arriba de este valor.

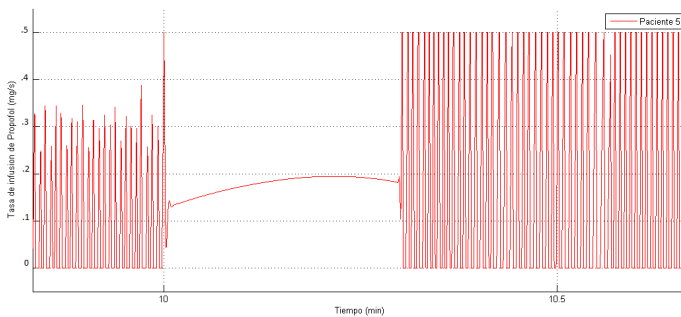


Figura 7.17: Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico.

La dosis de propofol suministrada en la fase de mantenimiento durante el estímulo quirúrgico. Se muestra que el fenómeno del *chattering* desaparece ya que el error es diferente de cero, pero el controlador lo compensa en menos de 30 segundos.

7.4.3. BIS y dosis de propofol durante toda la cirugía

El BIS completo de la cirugía lo podemos ver en la Fig. 7.18, donde se aprecia que el controlador al momento de compensar el estímulo de la cirugía no produce ninguna sobredosis, ni tampoco es afectado por el sangrado del paciente durante la cirugía.

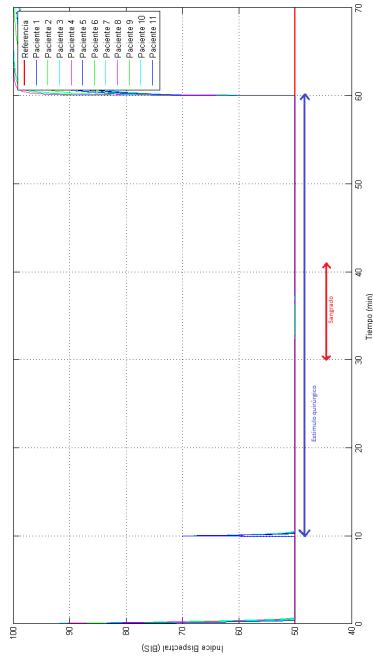


Figura 7.18: Resultados de la simulación considerando el monitor BIS Vista.

Simulación de 1 hora de cirugía para 11 pacientes *in silico*. Se utilizó el mismo controlador para todos los pacientes, y la variabilidad de pacientes no afectó el desempeño del controlador ya que todos los resultados son muy parecidos.



Figura 7.19: Dosis de toda la cirugía Propofol.

Simulación de 1 hora de cirugía para 11 pacientes *in silico*, se utilizó el mismo controlador para los 11 pacientes, se puede apreciar como en ningún momento se sobrepasa la dosis máxima permitida, ya que aunque se puede ver el efecto del *chattering*, éste no sobrepasa esa dosis, ya que esto se diseño en la ganancias del controlador.

Conclusiones

El controlador por modos deslizantes de alto orden es insensible a la variación de parámetros, por lo tanto es ideal para aplicaciones médicas, ya que no son requeridos los parámetros de los pacientes, y también cumple con la robustez esperada, compensando adecuadamente perturbaciones que se encuentran a diario en una sala de operaciones.

En la práctica siempre hay variabilidad intrapaciente que fue simulada en este estudio con un sangrado, y el controlador lo compenso en menos de 20 segundos logrando mantener el

nivel de hipnosis del paciente.

La individualización de la dosis de propofol, a través de lazo cerrado, puede prevenir que el paciente sufra conciencia intraoperatoria, reduciendo el tiempo de recuperación, ya que se le dosifico la cantidad exacta para realizar la cirugía sin ninguna sobredosis, minimizando los costos al mismo tiempo, para el paciente y el hospital.

Se utilizó la misma ganancia del controlador, para los 11 pacientes, lo cual demuestra la robustez del mismo y así comprobar que el CMDAO puede ser utilizado en casos de emergencia, para cualquier paciente, donde es imposible identificar los parámetros específicos del paciente.

Este estudio realizado, representa grandes avances en esta investigación, ya que se obtuvieron los mejores resultados publicados hasta el momento, por lo cual se seguirá poniendo a prueba la robustez del controlador y seguir acercando las simulaciones lo más posible a la realidad, con el fin de desarrollar un prototipo funcional en un futuro a mediano plazo.

Podemos ver que el sangrado no afecta la profundidad de anestesia para ningún paciente, en ningún instante. Por último podemos ver que no hubo $BIS < 50$ por lo cual no hay

sobredosis en ningún paciente.

El análisis de este problema generó dos artículos en los cuales soy coautor de los mismos, uno fue aceptado para presentación oral en el 35th Annual International IEEE EMBS Conference (Engineering in Medicine and Biology Conference Management System) que se realizó en Osaka, Japón del 3 al 7 de Julio de 2013. El segundo fue aceptado en el 52nd IEEE Conference on Decision and Control, que se realizó en Florencia, Italia del 10 al 13 de Diciembre de 2013.



Bibliografía

- [1] B. Vista, “Bis vista monitoring system, operating manual,” p. 118, 2008.
- [2] G. A. Dumont, A. Martinez, and J. M. Ansermino, “Robust control of depth of anesthesia,” *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 23, no. 5, pp. 435–454, 2009.
- [3] K. Soltesz, J.-O. Hahn, G. A. Dumont, and J. M. Ansermino, “Individualized pid control of depth of anesthesia based on patient model identification during the induc-

- tion phase of anesthesia,” in *Decision and Control and European Control Conference (CDC-ECC), 2011 50th IEEE Conference on*. IEEE, 2011, pp. 855–860.
- [4] C.-M. Ionescu, R. De Keyser, B. C. Torrico, T. De Smet, M. Struys, and J. E. Normey-Rico, “Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using bis as a controlled variable during anesthesia,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, no. 9, pp. 2161–2170, 2008.
- [5] W. M. Haddad, J. M. Bailey, T. Hayakawa, and N. Hovakimyan, “Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia,” *Neural Networks, IEEE Transactions on*, vol. 18, no. 4, pp. 1049–1066, 2007.
- [6] A. Castro, C. S. Nunes, P. Amorim, and F. G. Almeida, “Hypnotic administration for anesthesia using sliding-mode control,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2008, pp. 5810–5813.
- [7] S. Isaka and A. V. Sebald, “Control strategies for arterial blood pressure regulation,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 4, pp. 353–363, 1993.

- [8] A. Gallardo Hernandez, C. Revilla Monsalve, L. Fridman, R. Leder, S. Islas Andrade, and Y. Shtessel, “Experimental glucose regulation with a high-order sliding-mode controller,” pp. 2056–2059, 2012.
- [9] R. S. Parker, F. J. Doyle, J. H. Ward, and N. A. Peppas, “Robust h-infinity glucose control in diabetes using a physiological model,” *AIChE Journal*, vol. 46, no. 12, pp. 2537–2549, 2000.
- [10] J. Bruhn, P. Myles, R. Sneyd, and M. Struys, “Depth of anaesthesia monitoring: whats available, whats validated and whats next?” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 97, no. 1, pp. 85–94, 2006.
- [11] P. S. Sebel, T. A. Bowdle, M. M. Ghoneim, I. J. Rampil, R. E. Padilla, T. J. Gan, and K. B. Domino, “The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter united states study,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 99, no. 3, pp. 833–839, 2004.
- [12] P. Myles, J. Symons, and K. Leslie, “Anaesthetists’ attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring,” *Anaesthesia*, vol. 58, no. 1, pp. 11–16, 2003.
- [13] T. G. Monk, V. Saini, B. C. Weldon, and J. C. Sigl, “Anesthetic management and one-year mortality after

- noncardiac surgery,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 1, pp. 4–10, 2005.
- [14] V. I. Utkin, *Sliding modes in control and optimization*. Springer-Verlag Berlin, 1992, vol. 116.
- [15] A. Isidori, *Nonlinear control systems*. Springer, 1995, vol. 1.
- [16] A. Levant, “Quasi-continuous high-order sliding-mode controllers,” *Automatic Control, IEEE Transactions on*, vol. 50, no. 11, pp. 1812–1816, 2005.
- [17] M. K. Khan, K. B. Goh, and S. K. Spurgeon, “Second order sliding mode control of a diesel engine,” *Asian Journal of Control*, vol. 5, no. 4, pp. 614–619, 2003.
- [18] A. Levant, A. Pridor, R. Gitizadeh, I. Yaesh, and J. Ben-Asher, “Aircraft pitch control via second-order sliding technique,” *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, vol. 23, no. 4, pp. 586–594, 2000.
- [19] A. Levant, “Higher-order sliding modes, differentiation and output-feedback control,” *International journal of Control*, vol. 76, no. 9-10, pp. 924–941, 2003.
- [20] L. Fridman, J. Moreno, and R. Iriarte, *Sliding Modes After the First Decade of the 21st Century: State of the Art*. Springer, 2011, vol. 412.

- [21] C. I. Byrnes and A. Isidori, “Local stabilization of minimum-phase nonlinear systems,” *Systems & control letters*, vol. 11, no. 1, pp. 9–17, 1988.
- [22] C. S. Nunes, M. Mahfouf, D. A. Linkens, and J. E. Peacock, “Fuzzy logic to model the effect of surgical stimulus on the patient vital signs.”