

Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/1
I.S.B.N.: 978-84-15910-56-5

HÉCTOR JAVIER REBOSO MORALES

**Modelado y control del proceso anestésico
mediante infusión de propofol y realimentación
del índice biespectral**

Director
JUAN ALBINO MÉNDEZ PÉREZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

A Ricardo y Diana

A mis padres

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer al Dr. D. Juan Albino Méndez Pérez su apoyo total y constante durante toda la realización de este trabajo, el cual ha salido adelante principalmente gracias a su inestimable ayuda y colaboración. Sus aportaciones, siempre valiosas e innovadoras, han supuesto el espaldarazo definitivo para que finalmente haya salido a la luz esta tesis.

De igual forma, quiero agradecer a mi hermano el Dr. D. José Antonio Rebozo Morales, médico especialista en Anestesiología del Hospital Universitario de Canarias, su apoyo incondicional y permanente durante toda la realización de la tesis, sin cuyo esfuerzo, conocimiento, colaboración y participación activa no hubiera sido posible la elaboración de este trabajo.

Agradecer también las valiosas aportaciones y ayuda a los componentes del grupo de investigación de control en anestesia, Dr. D. Santiago Torres Álvarez, Isabel Martín, Eusebio Morell, Ana León y Ayoze Marrero.

Quiero agradecer al Dr. D. Lorenzo Moreno Ruiz la confianza depositada en mí, en el momento de abrirme la posibilidad de realizar el doctorado e integrarme como docente en el Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática y Arquitectura y Tecnología de Computadores.

Agradecer también a los miembros del Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática y Arquitectura y Tecnología de Computadores su ayuda y compañerismo durante todos estos años: Dr. D. Leopoldo Acosta Sánchez, Dr. D. José Luis Sánchez de la Rosa, Dr. D. José Demetrio Piñeiro Vera, Dra. Rosa María Aguilar China, Dr. D. Alberto Hamilton Castro, Dr. D. Graciliano Nicolás Marichal Plasencia, Dr. D. José Ignacio Estévez Damas, D. Juan Julián Merino Rubio, Dr. D. José Francisco Sigut Saavedra, Dra. Dña. Marta Sigut Saavedra, Dr. D. Roberto Marichal Plasencia, Dra. Dña. Carina Soledad González González, Dr. D. Evelio González González, Dra. Dña. Silvia Alayón Miranda, D. Germán Carlos González Rodríguez.

Índice de contenidos

1. Introducción	1
1.1. Motivación	2
1.2. Antecedentes	3
1.3. El proceso anestésico.....	6
1.3.1. Relajación muscular.....	6
1.3.2. Profundidad de la anestesia (hipnosis)	7
1.3.3. Analgesia.....	7
1.4. Ingeniería y Medicina.....	9
1.4.1. Ingeniería de Control y Anestesia Clínica	11
1.5. Interés y beneficios esperados	12
1.6. Objetivos generales	14
1.7. Objetivos específicos y metodología	16
1.8. Estructura del documento	18
2. Fundamentos de la anestesia clínica	21
2.1. Conceptos y terminología en anestesia.....	22
2.1.1. Componentes funcionales de la anestesia clínica equilibrada.....	22
2.1.2. Riesgos y resultados en la anestesia	23
2.1.2.1. Tasa de mortalidad.....	23
2.1.2.2. Consciencia intraoperatoria	24
2.1.3. Tipos de anestesia	25
2.1.3.1. Anestesia inhalatoria.....	25
2.1.3.2. Farmacocinética de los anestésicos inhalatorios.....	26
2.1.3.3. Anestesia total intravenosa (TIVA).....	28
2.1.4. Medición de la profundidad hipnótica	29
2.1.4.1. Análisis espectral de potencia.....	30
2.1.4.2. Modelización del EEG.....	31
2.1.4.3. Análisis biespectral.....	31
2.1.4.4. Análisis Wavelet	32

2.1.4.5.	Potenciales Evocados	33
2.1.5.	Medición del efecto antinociceptivo	33
2.1.5.1.	El EEG como medida de la analgesia.....	34
2.1.5.2.	Variabilidad del ritmo del corazón como medida de la analgesia	34
2.1.5.3.	Conductancia de la piel	35
2.1.6.	Farmacopea	35
2.1.6.1.	Anestésicos inhalados	36
2.1.6.2.	Anestésicos por vía intravenosa.....	36
2.1.6.3.	Anestésicos inhalados frente a agentes por vía intravenosa.....	37
2.1.6.4.	Los opioides.....	38
2.1.6.5.	Agentes bloqueadores neuromusculares	39
2.2.	Avances en la automatización de la anestesia	39
2.3.	La automatización en la anestesia clínica.....	43
2.3.1.	Retos planteados en la automatización de la anestesia	43
2.3.2.	Fármacos: acción, efecto e interacción	45
2.3.3.	Monitores	47
3.	Modelado del proceso anestésico	49
3.1.	Importancia de los modelos en Anestesia.....	50
3.2.	Modelado del proceso anestésico	51
3.2.1.	Modelo farmacocinético	51
3.2.1.1.	Modelos compartimentales	53
3.2.2.	Modelo farmacodinámico	56
4.	Revisión de técnicas de anestesia automática.....	59
4.1.	Introducción.....	60
4.2.	TCI (Target Controlled Infusion).....	60
4.2.1.	Desarrollo de los sistemas TCI	61
4.2.2.	Componentes de un sistema TCI	63
4.2.3.	Funcionamiento de un sistema TCI	63
4.2.4.	Infusión manual versus TCI.....	66
4.2.5.	Resumen y situación actual TCI	69
4.3.	Técnicas de control en lazo cerrado	71
4.3.1.	El Índice Biespectral (BIS)	71

4.3.2.	Técnicas basadas en señales	73
4.3.3.	Técnicas basadas en modelos	75
5.	Aportaciones al modelado de la hipnosis	81
5.1.	Introducción.....	82
5.2.	Ajuste y validación de un modelo compartimental.....	82
5.2.1.	Modelo compartimental	82
5.3.	Desarrollo de un modelo paramétrico para el proceso anestésico	86
5.3.1.	Identificación de sistemas	88
5.3.1.1.	Identificación en lazo cerrado.....	89
5.3.1.2.	Modelos paramétricos lineales.....	92
5.3.2.	Algoritmo de identificación	93
5.3.3.	Estructura del modelo	95
5.4.	Resultados de identificación.....	97
5.4.1.	Análisis de la calidad del modelo	100
5.4.2.	Análisis de residuos	101
5.4.3.	Análisis de incertidumbre.....	103
6.	Controlador de la profundidad hipnótica mediante realimentación del BIS.....	107
6.1.	Introducción.....	108
6.2.	Configuración Hardware/Software.....	108
6.2.1.	Supervisión y gestión de alarmas	109
6.3.	Diseño del controlador PID.....	110
6.3.1.	Expresión del controlador	110
6.3.2.	Discretización del controlador.....	112
6.3.3.	Procedimiento de control mediante PID.....	113
6.3.4.	Modelo de identificación.....	115
6.3.5.	Estudio preliminar	117
6.3.6.	Los pacientes y el estudio clínico	117
6.3.7.	Análisis estadístico.....	119
6.3.8.	Resultados del control PID en lazo cerrado con propofol.....	120
6.4.	Control PID con compensación del retardo.....	125
6.4.1.	Origen del retardo y efectos en el rendimiento del sistema de control	125
6.4.2.	Compensación del retardo	127

6.4.3.	Compensación adaptativa del retardo	128
6.4.4.	Resultados con control PID con compensación de retardo	131
6.4.5.	Resultados en quirófano.	133
7.	Control basado en modelos	135
7.1.	Fundamentos del control predictivo	136
7.1.1.	Modelo predictivo	139
7.1.2.	Ecuaciones de predicción	140
7.1.3.	Modelos de respuesta a impulso	141
7.1.4.	Modelos de respuesta a escalón	142
7.1.5.	Modelos de función de transferencia	142
7.1.6.	Modelos de espacio de estados	143
7.1.7.	Modelo de perturbaciones	144
7.1.8.	Función de costo.....	145
7.1.9.	Restricciones.....	147
7.2.	Control predictivo con dinámica inversa	148
7.2.1.	Obtención de la entrada de control nominal	149
7.2.2.	Adaptación de la entrada de control nominal.....	151
7.2.3.	Acción de control predictiva para el rechazo a las desviaciones del modelo. 153	
7.2.4.	Linealización e identificación on-line	154
7.2.5.	Obtención de la ley de control predictiva	155
7.2.6.	Resultados simulados	156
7.3.	Control predictivo con estimación online ARX del modelo del paciente	158
7.3.1.	Resultados simulados	161
7.3.2.	Resultados en quirófano.....	165
8.	Conclusiones y líneas abiertas	173
8.1.	Desarrollo de una herramienta de monitorización y control de la hipnosis en pacientes.....	174
8.2.	Modelado del proceso anestésico	175
8.2.1.	Modelos compartimentales	175
8.2.2.	Modelos paramétricos	176
8.3.	Implementación de controladores PID.....	177

8.4.	Implementación de controladores PID con compensación de retardo	178
8.5.	Diseño e implementación de un controlador predictivo con dinámica inversa 179	
8.6.	Líneas abiertas	180
9.	Anexo I: Plataforma software	185
9.1.	PC de monitorización y control.....	186
9.1.1.	Aplicación de monitorización y control.....	186
9.1.2.	Recepción de datos del A2000	187
9.2.	Simulador del BIS	190
10.	Anexo II: Instrumentación	191
10.1.	Monitor BIS ASPECT A-2000.....	193
10.1.1.	Obtención del BIS del A-2000	198
10.1.2.	Registros disponibles	198
10.1.2.1.	Registro de cabecera.....	199
10.1.2.2.	Registro de datos	200
10.1.2.3.	Registro de Impedancia.....	200
10.1.2.4.	Registros de Error.....	201
10.1.2.5.	Registro de número de versión.....	201
10.1.2.6.	Registro de eventos.....	202
10.1.3.	Comandos del protocolo ASCII	202
10.2.	Perfusor Graseby 3500.....	203
10.2.1.	Protocolo de comunicación	204
10.2.1.1.	Paquete de datos	204
10.2.1.2.	Formato del mensaje de texto	204
10.2.1.3.	Códigos de confirmación de respuesta	206
10.2.1.4.	Códigos de estado	206
10.2.1.5.	Códigos de mensajes.....	207
11.	Bibliografía.....	211

Índice de ilustraciones

Figura 1. Representación de entradas/salidas del proceso anestésico.	40
Figura 2. Ejemplo de sistema de lazo cerrado.....	41
Figura 3. Modelo para la infusión de propofol en un paciente.....	51
Figura 4. Modelo compartimental PK.....	54
Figura 5. Control de anestesia mediante TCI.	64
Figura 6. Concentración de propofol en plasma y sitio efecto según el modelo de Marsh realizada mediante el Tivatrainer. Las tasas de infusión requeridas para alcanzar la concentración objetivo se representan en el eje vertical derecho.....	65
Figura 7. Simulación del funcionamiento de un sistema TCI obtenido mediante Tivatrainer.	65
Figura 8. Simulación de infusión constante con alfentanilo realizada con Tivatrainer.	67
Figura 9. Evolución de la concentración plasmática y en sitio efecto de propofol en función del tiempo.	68
Figura 10. Relación del nivel de BIS con la actividad metabólica cerebral (Brain Metabolic Rate)	72
Figura 11. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 1: 82 kg, 172 cm, 54 años, sexo femenino.	83
Figura 12. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 2: 55 kg, 165 cm, 32 años, sexo masculino.	83
Figura 13. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 3: 57 kg, 160 cm, 68 años, sexo masculino.	84
Figura 14. Herramienta de ajuste de los parámetros del modelo de Schnider.	85
Figura 15. Resultado del ajuste del modelo compartimental al paciente 1.	86
Figura 16. Ejemplo de datos de velocidad de infusión en ml/h y BIS obtenidos de un paciente real sometido a cirugía mayor.	87
Figura 17. Esquema general de identificación	88
Figura 18. Representación general de un sistema en lazo cerrado.	90
Figura 19. Estructura del sistema ARX utilizado para la identificación del sistema.....	96
Figura 20. BIS real (línea negra) y BIS modelado (línea azul) del paciente 1 con $na = 10, nb = 10, nk = 1$	97
Figura 21. Error de BIS entre BIS real y BIS simulado.....	98
Figura 22. BIS real (línea negra) y BIS modelado (línea azul) del paciente 1 con $na = 4, nb = 4, nk = 1$	99
Figura 23. Error de BIS entre BIS real y BIS simulado para un modelo de orden 4.....	99

Figura 24. Comparación entre el BIS real y el BIS simulado a partir de dos modelos ARX de distinto orden. La línea roja representa el BIS obtenido de un modelo de orden 10 frente a la línea azul, que muestra la salida de un modelo de orden 20.....	100
Figura 25. La línea en negro representa el BIS real del paciente número 2. La línea roja representa el BIS simulado obtenido con un modelo extraído del mismo paciente número 2. La línea verde muestra el BIS simulado con un modelo ARX obtenido del paciente número 1.	101
Figura 26. Análisis de residuos del modelo ARX estimado con datos del mismo paciente para un intervalo de confianza de 99,9%	102
Figura 27. Análisis de residuos del modelo ARX estimado con datos del distinto paciente para un intervalo de confianza de 99,9%	103
Figura 28. Diagrama de Bode para un modelo de paciente obtenido con estimación ARX.....	104
Figura 29. Configuración hardware y software utilizada.	108
Figura 30. Controlador PID	110
Figura 31. Diagrama de control PI del BIS	111
Figura 32. Procedimiento de control mediante PID.....	114
Figura 33. Estructura de control en lazo cerrado.....	118
Figura 34. Resultados del control automático de la hipnosis mediante un controlador PID aplicado al paciente 1.	121
Figura 35. Evolución del paciente 2, donde se observa que la acción del controlador cancela las oscilaciones y genera una evolución suave en torno al objetivo.	122
Figura 36. Evolución del paciente 3, donde se observa que el BIS apenas presenta oscilaciones.....	123
Figura 37. Resultados del control automático de la hipnosis mediante un controlador PID aplicado al paciente 4.	124
Figura 38. Diagrama de BODE de un elemento de retardo <i>etms</i>	125
Figura 39. Diagrama de BODE de un elemento de primer orden con un tiempo muerto <i>tm</i>	126
Figura 40. Controlador PI con predictor de Smith para el control de hipnosis.....	127
Figura 41. a) BIS simulado (línea discontinua) y real (línea continua) para un paciente real con controlador PI. b) Simulación de la evolución del BIS con controlador PI (línea discontinua) y con PI con compensador del retardo (línea continua).	128
Figura 42 Control PI con predictor de Smith MRAC. El error entre la salida del sistema y la salida del modelo de referencia se usa para actualizar los parámetros del controlador.....	129
Figura 43. Resultados del control PI sobre el paciente 3.	131
Figura 44. a) Respuesta simulada del BIS para un mismo paciente con control PI (línea discontinua), control PI con compensador de retardo (línea discontinua)), y PI con compensador adaptativo del retardo. b) Evolución de la ganancia estática de la	

aproximación de primer orden del modelo del paciente en el compensador adaptativo	133
Figura 45. Evolución del BIS en un paciente real con aplicación del controlador PI con compensación del retardo.....	134
Figura 46. Estructura de un MPC.....	137
Figura 47. Funcionamiento básico de un MPC.....	138
Figura 48. Consigna, salida predicha y secuencia de control en un MPC.	139
Figura 49. Modelo predictivo en el MPC.....	140
Figura 50. Trayectorias de referencia considerando diferentes valores de α ($\alpha_1 > \alpha_2$).	147
Figura 51. Estructura del controlador predictivo con dinámica inversa.	149
Figura 52. Simulación de la evolución del paciente para el caso de aplicación de únicamente la entrada nominal (línea discontinua) y con la entrada adaptativa (en línea continua). En el primer gráfico se representa la velocidad de infusión de propofol, en el segundo la evolución del BIS, respecto al valor de referencia BISr=50, y en el tercero la adaptación de la ganancia (Kn) que multiplica a la entrada nominal.....	153
Figura 53. Simulación del controlador basado en modelo de la Figura 51. Estructura del controlador predictivo con dinámica inversa. En línea discontinua aparecen los resultados con entrada nominal y con entrada nominal adaptativa, y en línea continua la evolución del controlador con término predictivo. Se ha simulado el efecto de una perturbación por estímulo quirúrgico en el instante t=60 min.....	158
Figura 54. Flujo de funcionamiento del controlador MPC adaptativo.....	159
Figura 55. Ajuste de los parámetros del MPC.	160
Figura 56. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente (na = 4, nb = 1, nk = 1).	162
Figura 57. Comportamiento del error del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente (na = 4, nb = 1, nk = 1).	162
Figura 58. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente (na = 4, nb = 4, nk = 1).	163
Figura 59. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente (na = 4, nb = 4, nk = 4).	164
Figura 60. Parámetros del MPC en paciente 1.	165
Figura 61. Funcionamiento del controlador MPC en el paciente 1.....	167
Figura 62. Representación del error del BIS del paciente con controlador MPC.....	167
Figura 63. Parámetros del MPC en paciente 2.	168
Figura 64. Funcionamiento del MPC en el paciente 2.....	169
Figura 65. Funcionamiento del MPC en paciente 3.	170

Figura 66. Pantalla principal de la aplicación	187
Figura 67. Acceso a la ventana de datos del paciente	188
Figura 68. Introducción de datos del paciente.....	188
Figura 69. Asignación de puertos de comunicaciones al A2000	188
Figura 70. Conexión de la aplicación con el A2000	189
Figura 71. Visualización del estado de la aplicación al intentar establecer la conexión	189
Figura 72. Visualización del BIS	189
Figura 73. Valor actual del BIS	189
Figura 74. Configuración general del sistema	192
Figura 75. Vista del equipo de monitorización y control en quirófano.....	193
Figura 76. Elementos que componen el Aspect 2000.....	194
Figura 77. Aspecto frontal del monitor	195
Figura 78. Aspecto trasero del monitor.....	196
Figura 79. Especificación del conector RS232 DB9 macho.....	197
Figura 80. Bomba de infusión Graseby 3500.....	203

Índice de tablas

Tabla 1. Valores de los parámetros del modelo de Schnider.....	56
Tabla 2. Valores de los parámetros del modelo de Marsh para adultos	56
Tabla 3. Rangos del BIS relacionados con el estado del paciente.....	71
Tabla 4. Porcentaje de tiempo dentro de diferentes regiones en torno al BIS de referencia.....	124
Tabla 5. Configuración del puerto serie del Aspect 2000	198
Tabla 6. Comandos del Aspect 2000	202
Tabla 7. Códigos de mensajes del perfusor	209

Lista de abreviaturas

ABNM	Agente Bloqueador Neuromuscular
AEP	Auditory Evoked Potential
ARX	Auto Regressive Exogenous
ASA	American Society of Anesthesiology physical status
BET	Bolus, Elimination, Transfer
BIS	Bispectral Index
CACI	Computer-Assisted Continuous Infusion
CAM	Concentración alveolar minima
CATIA	Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia
CCIP	Computer-Controlled Infusion Pump
CRONE	Commande Robuste d'Ordre Non Entier
EEG	Electroencefalograma
EPSAC	Extended Prediction Self Adaptive Control
HRV	Heart Rate Variability
IMC	Modelo de Control Interno
ITAG	Intelligent Technology in Anesthesia Group
LTI	Linear Time Invariant
MAC	Minimum Alveolar Concentration
MBPC	Model Based Predictive Controller
MCI	Manually Controlled Infusion
MEC	Modelado de la compensación del error
MEF	Median Edge Frequency
MLAEP	Midlatency auditory evoked potential

MPC	Model Predictive Controller
MRAC	Model Reference Adaptive Control
NEPSAC	Non Lineal Extended Prediction Self Adaptive Control
NiTi	Aleación de níquel-titanio
NMBD	Neuromuscular blocking Drug
NMPC	Non Lineal Model Predictive Control
OE	Output Error
PD	Farmacodinámica
PK	Farmacocinética
PID	Proporcional Integral Derivativo
REM	Rapid Eye Movement
RTDA	Robustness, Set-point tracking, Disturbance Rejection, Aggressiveness
SCA	Skin Conductance Algesiometer
SEF	Spectral Edge Frequency
SISO	Single Input Single Output
TICA	Titration of intravenous agents by computer
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UVI	Unidad de Vigilancia Intensiva
TIVA	Total intravenous anesthesia
VAS	Visual Analogue Scale
WAV	Wavelet-based Anesthetic Value

1. Introducción

1.1. Motivación

Esta tesis lleva por título **“Modelado y control del proceso anestésico mediante infusión de propofol y realimentación del índice biespectral”** y se enmarca en el ámbito de dos disciplinas diferentes, como son la ingeniería de control y la medicina, más concretamente la anestesiología.

La ingeniería de control tiene un creciente grado de influencia e implantación en la medicina moderna, por ejemplo en campos como la cirugía robótica, en sistemas electrofisiológicos (marcapasos y desfibriladores), en soporte vital (ventiladores y corazones artificiales), así como en terapia y cirugía guiadas por imagen, entre otras aplicaciones.

Un área adicional de la medicina, adecuada para aplicaciones de control, es la farmacología clínica, en la que la modelización matemática juega un importante papel.

Aunque existen numerosos medicamentos disponibles para el tratamiento de las enfermedades, la dosis adecuada es a menudo imprecisa, lo que resulta en mayores costes, morbilidad y mortalidad.

Comencemos por considerar cómo se desarrollan las pautas de dosificación. El desarrollo de fármacos se inicia con la experimentación animal. Los fármacos prometedores se trasladan a ensayos en humanos, comenzando con voluntarios sanos y progresando posteriormente con pacientes con la enfermedad específica para la que el fármaco está siendo desarrollado. Las primeras etapas de estos ensayos se centran en la seguridad, mientras que las pruebas finales consisten por lo general en la administración de un placebo y de diferentes dosis del fármaco para evaluar su eficacia.

La eficacia se define estadísticamente, y los efectos terapéuticos agregados de un grupo de pacientes no excluyen la existencia de pacientes individuales para los cuales el fármaco no sea eficaz o cause efectos secundarios. En general, la dosis recomendada es el nivel considerado eficaz en el paciente "promedio".

Sin embargo, existe una sustancial variabilidad entre los pacientes, tanto en la concentración del fármaco en el sitio de efecto como resultado de una dosis determinada, como en la eficacia terapéutica de una concentración de sitio efecto determinada.

Con frecuencia, la dosis adecuada para un determinado paciente se obtiene por ensayo y error. Por ejemplo, un médico al tratar a un paciente de hipertensión generalmente comienza mediante la prescripción de la dosis recomendada. Después

de observar el efecto del fármaco sobre la presión arterial, el médico ajusta la dosis de forma empírica (Bailey, 2005).

En el marco de esta tesis se desarrollan e implementan aplicaciones de la tecnología de control a la farmacología clínica, en concreto el control de la dosificación del fármaco. De este modo se pretende formalizar y automatizar ese procedimiento empírico de prueba y error, para conseguir una mejora global del proceso.

1.2. Antecedentes

Los anestesiólogos administran fármacos por diferentes vías en el cuerpo humano para llevarlo a un estado en el que pueda realizarse la cirugía. En el campo de los cuidados intensivos, sus principales tareas son el seguimiento de las funciones de los diversos órganos y tratar de restaurar la integridad de estas funciones o el estado fisiológico normal del cuerpo humano.

En el ámbito de emergencias, su labor implica diagnosticar rápidamente un trastorno inmediato y muy a menudo potencialmente mortal, y corregirlo, utilizando diversas herramientas de intervención farmacológicas o no farmacológicas.

Por lo tanto, la anestesiología está determinada por un delicado equilibrio entre la observación y la supervisión de las funciones del cuerpo, frecuentemente durante una cantidad considerable de tiempo, ya sean minutos en la ambulancia, horas en la sala de operaciones, o periodos de días en la UCI, y reaccionar rápidamente a una situación que amenaza la vida, que si no se reconoce a tiempo, se diagnostica correctamente y se trata en consecuencia, podría matar al paciente. Para algunos, este contraste entre el estado de equilibrio de la anestesia con las funciones del cuerpo estables y las emergencias que ocurren rápidamente, representa el desafío y la fascinación de esta especialidad. Para otros, es una fuente constante de tensión.

No es de extrañar que la anestesia sea una de las especialidades con mayor número de parámetros a monitorizar de forma constante, y si es necesario, corregir. A menudo se hacen comparaciones con los pilotos de aviación general, aunque esto podría ser un poco exagerado. En los últimos años, sin embargo, el número de parámetros a monitorizar se ha incrementado exponencialmente, al igual que el número de dispositivos de alta precisión y complejidad utilizados para su visualización.

Un ejemplo ha sido la evolución de los ventiladores. Inicialmente, los anestesiólogos comenzaron con ventilación manual del paciente por horas, posteriormente, pasaron a utilizar ventiladores sencillos con la tradicional “bolsa en botella” para administrar volúmenes corrientes y que indican parámetros básicos como el volumen corriente, la

frecuencia y la presión inspiratorias. Los ventiladores más recientes son máquinas muy sofisticadas que permiten monitorizar y visualizar hasta 100 diferentes parámetros.

Además, la forma de monitorización de la anestesia ha cambiado considerablemente. Los tres componentes básicos de la anestesia general son la pérdida de la consciencia (o la hipnosis), la analgesia y el bloqueo neuromuscular.

En los primeros días de la anestesia, la pérdida de la consciencia y la analgesia se adivinaban observando los signos clínicos, tales como el movimiento de los pacientes durante la operación, la sudoración, o simples cambios en el ritmo cardíaco y la presión sanguínea. De hecho, el parámetro MAC (Minimum Alveolar Concentration) se define como la mínima concentración alveolar de un anestésico inhalatorio que produce inmovilidad en el 50% de los sujetos expuestos a un estímulo doloroso máximo.

El bloqueo neuromuscular se evaluaba bien por signos clínicos sencillos, como levantar la cabeza, o por un control subjetivo usando neuroestimuladores básicos y evaluación táctil o visual de la respuesta motora. Recientemente se ha hecho un gran esfuerzo para ofrecer a los anestesiólogos métodos de control y monitorización más precisos y objetivos.

En este ámbito, la llegada de la supervisión por medio del índice biespectral (BIS) ha sido una herramienta muy bienvenida. Aun cuando es considerada en mayor o menor medida una técnica sensible a los artefactos, se ha convertido para muchos anestesiólogos en un estándar de atención.

Los avances más significativos se hicieron en el campo de la monitorización neuromuscular, no sólo con el desarrollo de métodos de monitorización más fáciles de utilizar y aun así precisos, tales como la aceleromiografía, la cinemiografía, o más recientemente la fonomiografía, sino también con una mejor comprensión de cómo los músculos reaccionan a los agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM).

La evaluación de la analgesia durante la anestesia general sigue siendo una tarea muy difícil, sin embargo, investigaciones recientes han explorado nuevas formas de control del dolor mientras el paciente está dormido.

Inicialmente, la mayoría de los fármacos se administraron en forma de bolo, o en bolos repetitivos. La pérdida de la consciencia se mantenía mediante la aplicación de anestésicos volátiles de acuerdo con los signos clínicos y la concentración alveolar mínima MAC.

Posteriormente, con el desarrollo de las bombas de jeringa, se produjo una tendencia hacia la anestesia total intravenosa (TIVA), que en sí misma abrió la posibilidad de diseñar sistemas automatizados simples y con el tiempo cada vez más sofisticados,

para la administración automática de los fármacos anestésicos. Al ser el bloqueo neuromuscular el parámetro de control más preciso y fiable, no es sorprendente que los primeros sistemas completamente automatizados de administración de anestésicos fueran conceptualizados para agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM).

Los sistemas de lazo cerrado para la administración de fármacos, formados por una unidad de monitorización de parámetros, el microprocesador de control y una bomba de jeringa, se han convertido en objetivo de muchos proyectos de investigación, proporcionando una precisión asombrosa para mantener un determinado estado de bloqueo neuromuscular.

Sin embargo, estos sistemas nunca estuvieron disponibles comercialmente para los médicos. Esto fue motivado probablemente por la falta de interés de las empresas, la falta de sistemas diseñados de manera más inteligente (por ejemplo, cambiando automáticamente el nivel de bloqueo neuromuscular en función del tipo de cirugía y del progreso de un determinado tipo de cirugía) y el hecho de que no se disponía de un sistema con una interfaz amigable y fácil de usar para la presentación y el control de los parámetros, similar a los monitores de signos vitales.

Algunos también podrían argumentar que, con los recientes avances en anestesia (como la mayor utilización de las técnicas anestésicas regionales y locales, la introducción de formas menos invasivas utilizando máscaras laríngeas para la gestión de las vías respiratorias y la medición más precisa del estado de consciencia), el bloqueo neuromuscular se utiliza cada vez menos, incluso en los tipos de cirugías donde tradicionalmente la relajación muscular jugó un papel muy esencial.

Además, para instalar un sistema automatizado de circuito cerrado para la aplicación de medicamentos en la práctica clínica, es necesario superar importantes obstáculos regulatorios.

En los últimos 15 años, el desarrollo y la aplicación rutinaria de sistemas de monitorización basados en el índice biespectral BIS ha abierto el desarrollo de aplicaciones de circuito cerrado de fármacos que proporcionan la pérdida de la consciencia. Se han desarrollado sistemas para la administración de propofol e incluso de anestésicos volátiles, bajo el control automático de la monitorización BIS, y parece que podría haber sistemas de circuito cerrado comerciales disponibles en el futuro cercano.

Mientras que la introducción de sistemas de circuito cerrado guiados por parámetros farmacodinámicos ha sido difícil y ha estado reservada para fines de investigación, la administración de fármacos anestésicos guiada por farmacocinética está disponible comercialmente. Diversos sistemas controlados por consigna están disponibles comercialmente para la administración de remifentanilo o propofol, al menos en

Europa, aunque todos estos sistemas operan usando predicciones de un modelo sobre concentraciones en sangre de fármacos (que en la práctica no se miden online) y en realidad su funcionamiento es en lazo abierto.

La integración de modelos farmacocinéticos en sistemas de circuito cerrado de control basados en variables farmacodinámicas podría abrir el camino a dispositivos más fiables y precisos.

1.3. El proceso anestésico

La Anestesiología como especialidad médica en general y específicamente el acto anestésico en particular, están encaminados a proteger al paciente de la agresión que supone una intervención quirúrgica y se basa en la aplicación de los principios de la Farmacología Clínica para conseguir este objetivo.

Un proceso anestésico adecuado puede definirse como un estado farmacológico donde la hipnosis (pérdida de la consciencia), la analgesia (ausencia de dolor) y la relajación muscular del paciente están garantizadas.

1.3.1. Relajación muscular

La relajación muscular es inducida para facilitar el acceso a los órganos internos y para eliminar movimientos como respuesta a estímulos quirúrgicos.

El grado de relajación puede ser estimado mediante algunas técnicas que han mostrado cierto grado de éxito como la propuesta por (Viby-Mogensen, 2000) conocida como "Single Twitch Force Depression".

Sin embargo, la necesidad de un bloqueo neuromuscular profundo ha disminuido significativamente en la última década, debido a la introducción creciente de diferentes técnicas de anestesia (por ejemplo, el aumento del uso de anestésicos inhalados por máscaras laríngeas, el uso de técnicas de anestesia regional o local, y el uso de técnicas más fiables de administración intravenosa de los fármacos anestésicos).

Por lo tanto, se han desarrollado menos sistemas de circuito cerrado para los agentes bloqueantes neuromusculares más recientes. No obstante existen algunos estudios donde se presentan sistemas de circuito cerrado (Lendl M, 1999) y (Pohl B, 2004) con una buena fiabilidad.

Como ya se ha comentado, en comparación con la administración de fármacos para la profundidad de la anestesia o analgesia, la mayoría de los anestesiólogos no administran fármacos para el bloqueo neuromuscular en infusión continua. Por tanto, podría haber menos necesidad de desarrollar sistemas de circuito cerrado para regular la infusión constante de bloqueantes neuromusculares, estando el interés centrado principalmente en sistemas sofisticados para la administración de bolos.

1.3.2. Profundidad de la anestesia (hipnosis)

La hipnosis es un término general que indica pérdida de consciencia y ausencia de recuerdos postoperación de los hechos ocurridos durante la intervención. Actualmente las técnicas admitidas como más eficientes para obtener una medida del grado de hipnosis se basan en el procesado de las señales del electroencefalograma.

El derivado más utilizado del EEG como indicador de profundidad de la anestesia es el índice bispectral (BIS), desarrollado por la empresa Aspect Medical (Norwood, Massachusetts). Por lo general, los niveles de 40 a 60 son aceptados para un estado moderado de hipnosis, mientras que el BIS por debajo de 40 indica una hipnosis más profunda.

Varios sistemas de circuito cerrado se han desarrollado para administrar propofol o anestésicos inhalados en base al BIS y han resultado al menos tan precisos como los sistemas de ciclo abierto. En los últimos años, varios grupos de estudio han desarrollado sistemas adaptativos basados en modelos individualizados del paciente para aumentar el rendimiento del controlador (Ionescu, 2008), (Caruso, 2009) .

1.3.3. Analgesia

La analgesia es el alivio del dolor. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tales daños".

Esta definición reconoce la interrelación entre los aspectos objetivos fisiológicos y sensoriales del dolor y su componente subjetiva, emocional y psicológica.

En cuanto a la analgesia, no existen medidas específicas para cuantificarla. Existen sistemas de puntuación clínica y observaciones como el "Visual Analogue Scale (VAS)" que dan estimaciones del grado de dolor en pacientes, pero cuando éste pierde la consciencia estas medidas carecen de sentido.

Otro grado de dificultad añadido al problema de la analgesia es que signos clínicos como el lagrimeo, la reactividad de la pupila, los movimientos de ojos, etc. son suprimidos parcialmente debido a los relajantes musculares, vasodilatadores y vasodepresores.

Hasta ahora hay muy pocos sistemas de circuito cerrado para la administración de analgésicos durante la anestesia general. Como ya se ha indicado, no existe un indicador directo del dolor, ya que el paciente está dormido.

La mayoría de los intentos de diseño de sistemas de circuito cerrado han utilizado variables de control sustitutivas o derivadas, tales como la presión arterial. Uno de los primeros en abordar el problema de la analgesia en sistemas de circuito cerrado fue el grupo de Gentilini. El sistema propuesto por este grupo utiliza un modelo farmacocinético junto con la presión arterial media, incluyendo determinados algoritmos de seguridad para limitar el control, en los casos en que la monitorización de la variable a controlar esté afectada por artefactos (Gentilini A S. C., 2002).

El grupo de investigación ITAG ha presentado recientemente una metodología de medición del dolor, el "AnalgoScore", basada en la presión arterial media y frecuencia cardíaca. (Salhab E, 2006). Del mismo modo que en el equipo de Gentilini, el AnalgoScore se utiliza para controlar un sistema de circuito cerrado que incluye medidas de seguridad similares, procesos de auto-aprendizaje del sistema, y modelos farmacocinéticos.

En la práctica clínica, los tres componentes de la anestesia general no pueden considerarse por separado. Cada anestesiólogo utiliza su intelecto y experiencia para equilibrar el efecto de las drogas con el impacto, directo o indirecto, sobre estos tres componentes.

Si el médico tiene la sensación de que la analgesia pueda ser insuficiente, puede administrar más analgésicos, o puede aumentar la profundidad de la anestesia, en función de las características del paciente, el progreso de la cirugía, y otros factores. Si se opta por una profundidad relativamente superficial de la anestesia, se podría aumentar el componente analgésico o tener cuidado de que el paciente esté profundamente relajado durante toda la operación.

En resumen, se desarrollan procesos intelectuales muy complejos basados en el conocimiento farmacológico, fisiológico o quirúrgico y la experiencia, que llevan al especialista a reaccionar de cierta manera en el transcurso de la operación, combinando diferentes dosis y drogas.

1.4. Ingeniería y Medicina

El moderno desarrollo de los sistemas de salud implica la incorporación de tecnologías avanzadas y exige una estrecha colaboración interdisciplinaria entre ingeniería y medicina.

Un claro ejemplo de la interacción interdisciplinaria se produce en la Ingeniería Biomédica, donde especialistas en Biología, Medicina, Física, Matemáticas e Ingeniería convergen con objeto de avanzar en las aplicaciones que las tecnologías de hoy ofrecen en la mejora de la salud y la calidad de vida. De hecho, las tecnologías disponibles para el diagnóstico, monitorización, terapéutica, cirugía y solución de las necesidades de los pacientes incorporan la mayoría de los dominios de la Ingeniería.

Son muchas las razones que hacen que en los últimos años el uso de muy distintas tecnologías se haya disparado en el campo biomédico. Así, las demandas de la sociedad en facetas como el diagnóstico precoz, las políticas preventivas, la demanda de mejoras en las condiciones de los discapacitados, en el puesto de trabajo, en el desempeño de actividades físicas de alta exigencia y, por supuesto, en el mantenimiento y mejora de las capacidades físicas de la creciente población en la tercera edad, son algunas de estas razones.

Los campos de aplicación actuales abarcan múltiples y diferentes ramas, como los biomateriales, la instrumentación biomédica, el análisis de señales biomédicas, la modelización y simulación de biosistemas, la robótica médica y la dosimetría de las radiaciones.

Aspectos tales como la electrónica aplicada a la monitorización en tiempo real de pacientes, la telemedicina, el tratamiento inteligente de imágenes médicas en el diagnóstico y la planificación preoperatoria, los biomateriales, el diseño de prótesis e implantes y un larguísimo etcétera hacen de este campo uno de los de mayor impulso en la actualidad.

Entre las aplicaciones más recientes de las tecnologías de la información y las comunicaciones en entornos médicos podemos citar los siguientes ejemplos:

- Visualización avanzada en Medicina y creación de entornos médicos virtuales.

En este campo se desarrollan y utilizan técnicas de visualización realista, realidad aumentada y realidad virtual a partir de información obtenida de imágenes generadas por fuentes mono o multi-modales para una interpretación inteligente de datos médicos, para la formación médica, para la simulación y para la generación de paquetes de ayuda a la planificación preoperatoria incluyendo interfases con máquinas de prototipado y mecanizado rápido.

-
- Análisis y procesamiento de señales e imágenes médicas.

Abarca el desarrollo de técnicas y sistemas de tratamiento de la información tanto referentes a imágenes biomédicas, como a señales bioeléctricas para obtener diagnósticos médicos mejor fundados. Para ello se utilizan las técnicas más avanzadas de tratamiento de señal y de segmentación, análisis espacio-temporales de imágenes, así como de reconstrucción geométrica y obtención de parámetros fisiológicos de interés a partir de las mismas. Las aplicaciones más extendidas se centran en el área cardiovascular, ortopedia y señales cerebrales.

- Telemedicina.

Se plantea en esta línea la construcción y análisis de sistemas de comunicaciones para entornos móviles, remotos y/o de emergencias basados en el uso de las nuevas tecnologías tanto de comunicaciones como de tratamiento de la información. Aplicaciones como UVIs móviles, telediagnóstico o telemensajería de datos y registros médicos son tan sólo algunas de las contempladas en esta línea.

- Instrumentación médica.

Se diseñan sistemas de propósito específico como pueden ser sistemas de adquisición de datos, sistemas de control y dosificación o sistemas específicos de sensorización.

- Simulación en biomecánica y mecanobiología.

Se trabaja en la formulación y evaluación de modelos de comportamiento para tejidos biológicos. Se contemplan aspectos como la remodelación y consolidación ósea, modelos multifásicos y fibrados para tejidos blandos (ligamentos, cartílagos, vasos sanguíneos, córnea) incidiendo especialmente en la mecanobiología de los mismos. También se plantea su implementación en elementos finitos y con ello la influencia de distintas patologías (fracturas, implantación de prótesis, fijaciones, osteoporosis, etc.) en el comportamiento a corto y largo plazo, tanto en los tejidos como en los implantes y las interfases entre ambos (cementos acrílicos, oseointegración, etc.).

- Biomateriales.

Se diseñan y fabrican prótesis y ortesis de NiTi como stents, anclajes óseos y ferulajes, basados en el comportamiento termo-mecánico singular de este tipo de materiales. También se analizan otros biomateriales como polipropilenos de alto peso molecular o titanio, tanto desde el punto de vista estructural como de comportamiento a largo plazo (desgaste, fatiga, efecto de las irradiaciones, etc.).

- Óptica médica.

Se trabaja en óptica fisiológica, incluyendo la simulación óptica y mecánica del ojo humano tanto sano, como con distintas patologías y tras la realización de distintas técnicas quirúrgicas de corrección.

1.4.1. Ingeniería de Control y Anestesia Clínica

La comunidad de la anestesia ha sido testigo recientemente de numerosos avances en el control del estado de la anestesia. Este desarrollo ha provocado un renovado interés por la automatización de la anestesia clínica. Si bien este campo fue tradicionalmente de la incumbencia de los investigadores clínicos, la comunidad de control ha mostrado desde hace un tiempo un interés y participación creciente en este ámbito. Los estudios de colaboración realizados han demostrado la viabilidad de los sistemas de anestesia controlada por retroalimentación, destacando al mismo tiempo los numerosos desafíos que impone este campo.

Paradójicamente, para lograr la curación de un paciente, los cirujanos primero infligen un daño. Los anestesiólogos utilizan la anestesia general para evitar la consciencia del dolor y atenuar la respuesta al estrés del cuerpo frente a una lesión. La pérdida del conocimiento producida por la anestesia general se acompaña de una depresión de las respuestas respiratorias (por ejemplo, hiperventilación), cardiovasculares (por ejemplo, aumento del ritmo cardíaco y presión arterial) y endocrinas, a la cirugía. Dado que el grado de estimulación quirúrgica cambia durante la cirugía, los anestesistas deben ajustar constantemente el grado de inducción anestésica para evitar tanto la infra como la sobredosis. De lo contrario, el exceso de activación del sistema nervioso simpático o depresión farmacológica podría llevar a su vez a una lesión de órganos críticos, especialmente en pacientes con capacidades respiratorias y cardiovasculares limitadas. Como resultado de ello, el seguimiento de la actividad cardiorrespiratoria y las estrategias de tratamiento durante la anestesia, se aproximan bastante al enfoque utilizado para reanimar a pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos.

Hasta mediados del siglo 20, sólo estaban disponibles los anestésicos inhalados para inducir el estado de anestesia general. Sin embargo, su inicio de acción era lento y acompañado a menudo por vómitos y signos de irritación respiratoria. En la década de 1940, la introducción de agentes intravenosos revolucionó la especialidad médica de la anestesia, y en los últimos 50 años, se han producido nuevas mejoras en la anestesia farmacológica, equipamiento y tecnología. Hoy en día, los anestesiólogos tienen acceso a agentes que pueden actuar al minuto de su administración y pueden bloquear mecanismos específicos tales como la cognición, la consciencia, la memoria, la

respuesta al estrés y el movimiento muscular. Estos agentes se caracterizan además por su rápido metabolismo y eliminación.

Por lo tanto, la monitorización constante de la dosificación es necesaria para proporcionar a los pacientes un régimen adecuado del fármaco durante la cirugía. Contar con un mecanismo automatizado para controlar la infusión es por ello un objetivo a perseguir.

La tecnología de control se ha aplicado en una amplia variedad de entornos industriales y domésticos, mejorando el rendimiento, la seguridad y la eficiencia. La anestesia, una especialidad clave en el campo de la medicina, aún no se ha beneficiado de dichos avances tecnológicos. Debido a la falta de conocimiento de los mecanismos subyacentes a la anestesia general y a la alta variabilidad intra- e inter paciente (el modelo del paciente varía en función de parámetros como el peso, la edad, el sexo, etc.), hasta ahora no se ha desarrollado un marco de control convencional apropiado para rendir resultados satisfactorios en un entorno clínico. Sin embargo, los recientes avances en dispositivos de detección, junto con una sólida ingeniería de control, han generado nuevas esperanzas de que la brecha entre el modo manual y el control automatizado de la anestesia pueda ser finalmente superada, por lo menos a nivel normativo.

1.5. Interés y beneficios esperados

Como hemos comentado anteriormente, el esquema de trabajo habitual en Anestesiología, consiste en administrar un fármaco, observar su efecto en el paciente, ver la interacción fármaco-paciente y adaptar los requerimientos farmacológicos a las características del paciente y a las propiedades del fármaco administrado.

En este planteamiento, inicialmente el anestesista aplica una dosis en lazo abierto y posteriormente toma decisiones constantemente para mantener o cambiar esa dosificación, concentración de un fármaco o efecto clínico deseado. De modo que las funciones del controlador las realiza el anestesista. Cuando se habla de automatización de anestesia se pretende que esas decisiones las tome un dispositivo de forma automática. Aunque en un nivel superior de supervisión siempre estaría el anestesista.

Se utilizan fármacos muy potentes, de forma que, si no se controlara de forma estricta su efecto, en función de la dosis podrían ser hasta letales, por eso se adoptan las medidas de soporte adecuadas. El entorno anestésico-quirúrgico es enormemente dinámico pudiendo cambiar las circunstancias de forma muy rápida.

La ingeniería de control se presenta como una disciplina que puede mejorar de forma sobresaliente la eficiencia de este proceso. Así, actualmente existen multitud de campos en bioingeniería donde se incorporan las técnicas de control para conseguir mantener variables fisiológicas en los rangos preestablecidos (niveles de glucemia, marcapasos, respiradores, etc.). En el campo del control de la anestesia, existen trabajos que demuestran la viabilidad de la aplicación de técnicas de control para la regulación del nivel hipnótico de la anestesia, demostrando niveles de eficiencia similar o superior a los obtenidos con infusión manual.

Como alternativa a la dosificación manual, en los últimos años se han propuesto métodos de control automático para la anestesia basados en la realimentación de alguna o algunas de las variables fundamentales del proceso. El empleo de estos controladores en lazo cerrado ofrece ciertas ventajas como se recoge en (Liu, 2006). Entre las principales ventajas destaca la prevención de eventuales sobredosis. La sobredosis se traduce en tiempos de recuperación superiores para los pacientes, tiempos de ocupación de quirófanos superior y por supuesto posibles alteraciones de otras variables como consecuencia de un exceso de anestésico.

Otra de las ventajas señaladas está en relación con el costo del proceso anestésico. Se ha comprobado que una administración optimizada de anestésico conduce a una reducción en el gasto de droga y a una reducción en el tiempo de estancia en la sala de recuperación. Por último cabe señalar que el dotar al anestesista de una herramienta como esta le permitiría concentrarse en otros puntos críticos que pudieran suponer una amenaza para la seguridad del paciente durante la intervención.

Por tanto, de forma general los beneficios esperados son:

- I) Garantizar la exactitud en la dosificación del agente anestésico para que se ajuste a los requerimientos exactos de cada paciente, obviando de esta forma, los problemas derivados de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas interindividuales a diferentes niveles de estimulación quirúrgica.
- II) Dotar al anestesista de una herramienta de ayuda en los procesos de anestesia desde la cual pueda gobernar los diferentes elementos que intervienen en la operación y se puedan registrar los datos de la misma para su posterior análisis.
- III) Mejorar la calidad asistencial y los rendimientos de los quirófanos al incrementar la seguridad en la administración de propofol en las intervenciones quirúrgicas evitando la infra o sobredosificación.
- IV) Reducir costes debido a la optimización de la cantidad de droga infundida.

1.6. Objetivos generales

La tesis tiene como finalidad el desarrollo de estrategias avanzadas de control para regular el estado hipnótico en pacientes sometidos a anestesia intravenosa.

El sistema de control diseñado debe ser capaz de regular el nivel de inconsciencia rechazando las posibles perturbaciones que se producen durante la intervención.

Las estrategias de control diseñadas irán encaminadas a la optimización del proceso en términos de:

- I) minimización de las desviaciones del estado hipnótico del paciente respecto al objetivo definido,
- II) robustez ante perturbaciones debidas a errores de modelado de la farmacocinética/farmacodinámica del paciente y perturbaciones externas,
- III) capacidad de adaptación del controlador diseñado a la dinámica particular de cada paciente,
- IV) y reducción de los tiempos de recuperación de los pacientes tras la intervención.

Desde el punto de vista del anestesista la finalidad de la tesis es dotar al experto de una herramienta que haga de interfaz única para la monitorización de la información del paciente, la comunicación con el sistema de infusión y la gestión de la información generada en el proceso anestésico.

La principal función de esta herramienta será la de poder definir la estrategia de control que se quiere seguir, seleccionar el controlador y el ajustar los parámetros del mismo. De tal modo que se pueda librar al anestesista de tareas rutinarias y permita su concentración en otros puntos críticos que pudieran suponer una amenaza para la seguridad del paciente durante la intervención.

El objetivo de control consistirá en fijar un BIS objetivo que el controlador debe encargarse de garantizar. De este modo el controlador debe ser capaz de regular rápida y automáticamente la administración del fármaco hasta situar y mantener al paciente en el estado final deseado, y hacerlo en función de los requerimientos individuales de cada paciente que varían durante el transcurso de la intervención quirúrgica.

Así pues las hipótesis básicas de esta tesis son:

La Infusión controlada por objetivo para administrar anestésicos intravenosos basada en sistemas de control de lazo cerrado proporciona anestesia y sedación adecuada. En

este planteamiento se considerará al BIS como variable controlada y la velocidad de infusión del propofol la variable manipulada.

Desde el punto de vista de control existen avances importantes realizados hasta ahora, pero aun los rendimientos de los controladores pueden ser incrementados. La dificultad en el diseño de sistemas de control para el proceso anestésico surge de la naturaleza no lineal que describe la dinámica del proceso, y no menos importante, de la variabilidad de los modelos entre distintos pacientes. Se hacen necesarias el desarrollo de herramientas eficientes con buenas características de robustez y de autoadaptación para acomodar las variaciones de pacientes. Técnicas avanzadas como el control predictivo aparecen como herramientas de gran interés para ser aplicadas a este tipo de problemas. Otra metodología útil en este campo es el control híbrido. Un planteamiento híbrido permitiría resolver problemas de discontinuidades en las dinámicas y así optimizar el índice de prestación del sistema global en lazo cerrado. Sobre la conveniencia de la utilización del BIS como variable controlada en un proceso anestésico, existen muchos trabajos que demuestran que el BIS es el mejor índice para medir la profundidad anestésica mostrando una correlación óptima con el estado hipnótico: consciencia-inconsciencia, grados de sedación, capacidad de procesar y recordar información etc. El Índice Biespectral se considera el patrón estándar con el que se comparan otros sistemas de monitorización de la profundidad anestésica.

Otro de los puntos de interés en el control anestésico es el que se refiere a la disponibilidad de un modelo fidedigno. El diseño de controladores basados en modelos exige la disponibilidad de modelos que representen la evolución del BIS en función de la velocidad de infusión.

Las propuestas existentes para el modelado de la anestesia son:

- Modelos compartimentales.
- Modelos empíricos.
- Modelos fisiológicos.

Los mecanismos fisiológicos, que regulan la distribución y los efectos de la droga son conocidos sólo parcialmente. Esto hace que el modelado basado en principios básicos sea casi imposible.

Los modelos compartimentales son los más aceptados en el ámbito de la anestesiología. Estos modelos compartimentales constan de una parte farmacocinética (PK) que describe la distribución de droga en los órganos internos y una parte farmacodinámica (PD) que describe el efecto de la droga sobre las variables fisiológicas de interés. Los modelos PK están constituidos por ecuaciones diferenciales que resultan del balance de masas de la droga alrededor de varios compartimentos, cada uno caracterizado por la concentración de droga dentro de él. La farmacodinámica del

propofol, es decir, la relación entre la concentración en la zona efecto y el índice bispectral es expresada comúnmente por una relación no lineal entre el BIC y la concentración efecto.

En esta tesis se validará un modelo compartimental a partir de datos experimentales recogidos en el quirófano. Se pretende así disponer de un modelo que represente el comportamiento del paciente en condiciones reales de operación.

Respecto a los modelos empíricos, se ensayará una alternativa basada en la identificación mediante modelos paramétricos ARX. Estos modelos serán usados para proveer las predicciones de controladores predictivos.

1.7. Objetivos específicos y metodología

El objetivo de esta tesis es por tanto desarrollar estrategias de control avanzadas y novedosas que permitan el control automático del proceso anestésico en quirófano con fiabilidad y eficiencia, en intervenciones que hagan uso de fármacos intravenosos (propofol) y que requieran sedación total.

Como primera fase de esta tesis se establece el desarrollo de una plataforma de simulación del proceso anestésico basado en la infusión de propofol y monitorización del BIS, que nos permita ensayar diferentes estrategias de control y ajustar los parámetros de los controladores. A continuación, se desarrolla una aplicación software para la monitorización y control en tiempo real del sistema en lazo cerrado, implementando los controladores desarrollados en simulación.

Finalmente, la tesis tiene como objetivo validar en quirófano la bondad de los sistemas de control desarrollados, y poner a disposición de los anestesiólogos una herramienta de trabajo que les permita desarrollar el proceso anestésico con mayor fiabilidad, precisión y comodidad, al tiempo que minimiza el impacto en el paciente. El empleo de estos controladores en lazo cerrado nos va a aportar ventajas significativas, como la posibilidad de prevenir sobredosis y la reducción del costo del proceso anestésico (optimiza la administración de la droga y disminuye el tiempo de recuperación posterior a la operación). Adicionalmente, al disponer de una herramienta como esta para el desarrollo del proceso anestésico, el anestesiólogo podrá concentrarse en otros aspectos importantes para la seguridad del paciente.

Esta tesis se realiza en colaboración con el servicio de anestesia del Hospital Universitario de Canarias (HUC), donde se ha implementado y validado la plataforma desarrollada para la monitorización y control de la anestesia en pacientes.

Por tanto, de forma detallada los objetivos son:

1. Desarrollar un sistema de infusión automático controlado por objetivo para administrar anestésicos intravenosos mediante controladores en lazo cerrado. La droga utilizada será propofol.
2. Creación de una herramienta informática que permita monitorizar las variables que intervienen en el proceso y que además gestione la actuación sobre la bomba perfusora encargada de la administración de anestésico. La aplicación debe ser de fácil uso para el anestesista. Desde ella se ajustarán el modo de funcionamiento deseado (lazo abierto, lazo cerrado, tipo de controlador, etc.) así como los parámetros que definen cada uno de estos modos. La aplicación debe presentar de forma visual la evolución de las variables que intervienen en el proceso y además debe permitir registrar en fichero la evolución de las mismas.
3. Validación del modelo fisiológico no lineal con datos reales obtenidos de pacientes. Ajuste de los parámetros del modelo.
4. Estudio de la validez de aproximaciones lineales al modelo del paciente. Estas aproximaciones lineales estarán basadas en modelos paramétricos tipo ARMAX.
5. Diseñar algoritmos eficientes para llevar a cabo el control de índice BIS. Se pretende dotar a los algoritmos de cierta capacidad de autoajuste para adaptar los parámetros del proceso de infusión a cada paciente. Entre los controladores que se ensayarán se utilizarán inicialmente controladores basados en señales y posteriormente se evaluará la incorporación de controladores basados en modelos (control predictivo).
6. Diseño de un sistema de gestión de fallos en el sistema. Este sistema debe ser capaz de detectar anomalías en el funcionamiento de cualquiera de los dispositivos que intervienen en el sistema y activar una rutina de tratamiento de las mismas.

-
7. Implementación de un sistema de tolerancia a artefactos en la señales de BIS. Este sistema debe ser capaz de detectar y diagnosticar medidas erróneas debidas a eventuales artefactos durante el proceso. Además la rutina de tratamiento adecuada debe ser activada.

1.8. Estructura del documento

En el capítulo 2 se describen de manera general los conceptos básicos que conforman el proceso anestésico.

Se describen los distintos tipos de anestesia, profundizando en el concepto de anestesia total intravenosa (TIVA), en los indicadores utilizados para la medición de la anestesia y la analgesia, y en los fármacos utilizados en el proceso anestésico. En este capítulo también se aporta una visión general sobre los avances en la automatización de la anestesia clínica, poniendo especial énfasis en los instrumentos utilizados para la administración de los fármacos y para la monitorización de las señales utilizadas en el proceso de control.

El capítulo 3 aborda la problemática del modelado del proceso anestésico, prestando especial atención a los modelos farmacocinéticos (compartimentales) y a la farmacodinámica del sistema.

En el capítulo 4 se presenta una revisión del estado del arte de las técnicas de anestesia automática, profundizando en los conceptos de TCI (Target Controlled Infusion) y en las técnicas de control en lazo cerrado.

El capítulo 5 describe diferentes aproximaciones al modelado del sistema paciente. Aquí se exponen las aportaciones al modelado de la hipnosis desarrolladas en la presente tesis. Para la obtención del modelo del paciente se utilizan dos enfoques diferentes. Por un lado se aplican distintas metodologías de identificación de sistemas, con especial énfasis en las técnicas de estimación paramétrica. Por otro lado se utilizan los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos utilizados ampliamente en la literatura para representar al paciente.

El capítulo comienza describiendo la metodología utilizada para el ajuste y validación de un modelo compartimental, continúa con el desarrollo de un modelo paramétrico para el proceso anestésico y finaliza con la presentación y análisis de los resultados obtenidos de identificación del modelo del proceso.

El capítulo 6 aborda el planteamiento de estrategias de control basadas en la realimentación del índice biespectral. Se describe la configuración hardware y software

utilizada, y se profundiza en el diseño y ajuste de un controlador PID. A continuación se exponen y analizan los resultados obtenidos de la realización de un estudio clínico sobre 24 pacientes en el Hospital Universitario de Canarias.

En la segunda parte del capítulo se desarrolla el diseño y aplicación de un control PID con compensación del retardo basado en un predictor de Smith, presentando resultados obtenidos tanto de simulación como en quirófano.

El capítulo 7 trata sobre el control basado en modelos, comenzando con una introducción al control predictivo, para posteriormente centrarse en el control predictivo con dinámica inversa. Se presentan los resultados de esta estrategia de control obtenidos en simulación y se desarrolla el procedimiento de control predictivo con estimación online ARX del modelo del paciente, concluyendo con los resultados obtenidos tanto en quirófano como en simulación.

Finalmente, las conclusiones y valoración de resultados se exponen en el capítulo 8.

En el apéndice se incluye una explicación funcional detallada de la aplicación desarrollada, así como las especificaciones técnicas de los dispositivos utilizados en el marco de esta tesis.

2. Fundamentos de la anestesia clínica

2.1. Conceptos y terminología en anestesia

2.1.1. Componentes funcionales de la anestesia clínica equilibrada

Aunque la definición científica es incierta, la anestesia clínica ha sido descrita como un estado de "inconsciencia inducida por fármacos, donde el paciente no percibe ni recuerda los estímulos nocivos". Esta definición funcional propuesta por Prys-Roberts en 1987 (Prys-Roberts, 1987) circunscribe la anestesia general a la ausencia tanto de consciencia como de formación de memoria (es decir, hipnosis y amnesia). En otras palabras, no describe la ausencia de reflejos inconscientes a estímulos nocivos (es decir, la supresión de los reflejos de la médula espinal que lleva a la inmovilidad o arreflexia), ni la supresión de los reflejos autónomos que controlan el sistema cardiorrespiratorio, en los que intervienen tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático. Dado que los fármacos con propiedades analgésicas son particularmente eficaces en el control de estas respuestas cardiorrespiratorias durante la anestesia general, este último componente es generalmente referenciado como analgesia o antinocicepción (Stephane Bibian, 2003). Mientras que muchos autores se refieren a este componente como analgesia, el término antinocicepción puede ser más preciso, dado que la analgesia implica la percepción consciente del dolor.

Por lo tanto, es común en la literatura considerar que el estado de la anestesia general es el resultado de la combinación de tres componentes funcionales, es decir, hipnosis, analgesia / antinocicepción y arreflexia / inmovilidad. Si bien esta conceptualización de la anestesia es de alguna manera simplista (Rees, 1952), la mayoría de los autores orientados a la ingeniería contribuyendo a este campo están desarrollando su trabajo dentro de este marco.

Siguiendo la definición de Prys-Roberts, todos los anestésicos son hipnóticos. En primer lugar actúan en el nivel de las funciones cognitivas (córtex), tornando los pacientes inconscientes. Los anestésicos inhalados son ambivalentes en su papel, ya que también son analgésicos fuertes, contrariamente a los agentes intravenosos que son principalmente hipnóticos.

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que con el aumento de la dosis de un fármaco hipnótico, es posible ir más allá de la hipnosis y obtener una respuesta contundente a los estímulos nocivos, por lo tanto es posible proporcionar un cierto nivel de analgesia e, indirectamente, arreflexia.

Como tal, hasta la década de 1940, era común que los anesthesiólogos utilizaran un único agente en una alta concentración para conseguir una anestesia adecuada. Desafortunadamente, por lo general el uso de dosis más altas da lugar a efectos

secundarios más fuertes durante la cirugía (depresión respiratoria, arritmia cardíaca, etc.), así como durante la recuperación (náuseas, vómitos, etc.)

Para aliviar los efectos secundarios indeseables George Crile abogó en 1911 por el uso de analgésicos locales como complemento de la anestesia general leve. En 1926 el término de *anestesia equilibrada* fue introducido por John Lundy para describir una combinación de agentes que consiguieran una anestesia adecuada.

Este concepto puede ser bien entendido si se considera que se puede lograr analgesia y arreflexia mediante el uso de drogas como los opioides y los agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM), que pueden atemperar mecanismos específicos en el sistema nervioso.

Estos medicamentos no son hipnóticos, en el sentido de que no provocan pérdida de consciencia, a pesar de que los opioides alteran las funciones sensoriales y cognitivas. En la actualidad, el enfoque en la anestesia clínica es lograr un adecuado estado anestésico equilibrado usando una combinación de hipnóticos (por inhalación / anestésicos por vía intravenosa), opiáceos y ABNM. Esta técnica tiene la ventaja de que se necesita administrar concentraciones mucho más bajas de fármacos, haciendo posible reducir considerablemente los efectos secundarios y el tiempo de recuperación del paciente. La anestesia equilibrada o balanceada es ahora el estándar en la gestión y la realización de la anestesia clínica.

2.1.2. Riesgos y resultados en la anestesia

2.1.2.1. Tasa de mortalidad

El desarrollo de la práctica de la anestesia desde el siglo XIX surgió principalmente de la preocupación por la seguridad de los pacientes. Hoy en día, la anestesia clínica es probablemente uno de los componentes más seguros de cualquier intervención quirúrgica. Un estudio de 1986 (Spence, 1988) reveló que la tasa de mortalidad general atribuible directamente a la anestesia fue de 1:185.056. Esta tasa de mortalidad tan baja puede ser atribuida principalmente a los equipos que monitorizan las señales vitales de los pacientes y que, eventualmente, advierten al especialista de posibles complicaciones. El equipamiento moderno es bastante complejo e incluye dispositivos estándar, como espectrómetros de masas, capnógrafos, oxímetros de pulso, monitores del ritmo cardíaco y la presión arterial, etc. Otro de los aspectos que ha contribuido a que la seguridad se haya incrementado es la disponibilidad de una extensa farmacopea de la que los anestesiólogos pueden elegir una combinación adecuada de

medicamentos de acuerdo al estado del paciente (por ejemplo, registros médicos, alergias, edad, etc.) y el tipo y la duración de la operación.

El error humano es probablemente la causa más común de la muerte (mezcla hipóxica de gas, obstrucción de las vías respiratorias, errores en administración de los medicamentos, fallos en la vigilancia, etc. (Murphy, 1996). Conforme a un estudio realizado en 1987 (Tinker, 1990), el 75% de las muertes relacionadas con anestésicos se debían a fallos del anestesista en la aplicación de los conocimientos adecuados para rescatar la vida, mientras que sólo en el 1,7% de los casos se trataba de fallos de los equipos. Además, donde la razón más citada que llevaba a dichos eventos solía ser una sobredosis (1960-1969), hoy en día es la insuficiente preparación preoperatoria y la evaluación del paciente, el error más citado en la gestión de la anestesia.

Por último, la tendencia actual de incremento de la eficiencia en la sala de operaciones, aumenta la fatiga del anestesista y podría provocar errores de juicio, resultando en una seguridad reducida para el paciente.

2.1.2.2. Consciencia intraoperatoria

Si bien la seguridad de los pacientes sigue siendo un problema importante, en la década de 1940 surgieron nuevas preocupaciones por el uso de los ABNM. Estos medicamentos bloquean el movimiento muscular y reducen el tono muscular para facilitar la cirugía, pero tienen la desagradable consecuencia de obnubilar los signos habituales de anestesia ligera. En la práctica moderna, es posible que un paciente muestre la apariencia de un estado anestésico adecuado, siendo plenamente consciente de sus alrededores, y experimente en su plenitud el trauma causado por la cirugía (Tracy, 1993). Este evento se conoce como despertar intraoperatorio. Si bien no es letal, el estado de consciencia con dolor durante la cirugía provoca consecuencias psicológicas profundas. Estos casos son afortunadamente muy raros (0,01% (Jones, July 1994.)) y son consecuencia principalmente de un equipo defectuoso o del error humano.

La consciencia intraoperatoria limitada sin la presencia de dolor es más común, sobre todo cuando los pacientes se mantienen en una profundidad anestésica menor o durante las emergencias. Un número de estos casos se ha reportado en la literatura. Las encuestas han demostrado que los pacientes experimentan consciencia explícita entre el 0,2% y 1,6% de las intervenciones quirúrgicas (Jakobsson, 1993), dependiendo del tipo de cirugía (esta cifra puede ser mucho mayor para los procedimientos realizados en pacientes con un traumatismo importante en situaciones de emergencia). Mientras que la percepción consciente del dolor es un evento raro, los

pacientes sufren sobre todo de la ansiedad y el temor de experimentar dolor. Aunque en la gran mayoría de los procedimientos anestésicos los pacientes no tienen recuerdo explícito de los eventos intraoperatorios, se estima que son capaces de responder a indicaciones verbales en algún momento durante la anestesia general en aproximadamente el 80% de los casos (Rampil, 2001).

El desarrollo de herramientas de monitorización para evaluar si los pacientes están inconscientes o adecuadamente *hipnotizados* ha sido el foco de una intensa investigación desde entonces (P. Sebel, 1993). Tengamos en cuenta que un estudio de K.B. Domino en 1999 (K. Domino, Apr. 1999) ha puesto de manifiesto la baja contribución del despertar intraoperatorio a la percepción de calidad del proceso anestésico por el paciente. Basado en una revisión exhaustiva de 4.183 reclamaciones por mala praxis en la anestesia en EE.UU. desde 1961, sólo el 1,9% de estos casos estaban relacionados con la consciencia. Este estudio también mostró que los riesgos de consciencia intraoperatoria fueron mayores en mujeres, y cuando se utilizaban opioides y relajantes musculares con poco o ningún agente volátil.

2.1.3. Tipos de anestesia

2.1.3.1. Anestesia inhalatoria

La anestesia inhalatoria es la técnica que utiliza como agente principal para el mantenimiento de la anestesia un gas anestésico, que puede incluso ser utilizado como agente inductor.

Los anestésicos inhalatorios son sustancias que se introducen en el cuerpo a través de los pulmones y se distribuyen con la sangre en los diferentes tejidos. El objetivo principal de la inhalación de anestésicos (o los llamados anestésicos volátiles) es el cerebro.

Los anestésicos inhalatorios actúan ya sea mediante la amplificación de la función inhibitoria o la disminución de la transmisión excitatoria en las terminaciones nerviosas en el cerebro.

Las propiedades farmacocinéticas de los anestésicos inhalatorios, caracterizadas por una captación y eliminación rápidas, permiten un control fácil del plano anestésico. La introducción de nuevos anestésicos halogenados con propiedades físicas de baja solubilidad ha impulsado su utilización y el desarrollo de las técnicas de bajo flujo.

La evolución de la anestesia inhalatoria ha estado marcada por la búsqueda de fármacos de acción rápida, corta duración y ausencia de toxicidad, en particular el sevoflurano, el desflurano y más recientemente el xenón, lo que ha permitido un mejor control del estado hipnótico, y rápido despertar durante y después de un procedimiento quirúrgico.

Como ventajas cabe destacar las siguientes:

Su administración y excreción se realiza a través de los pulmones, lo que permite regular la concentración del agente en el gas inspirado y por lo tanto su acción de forma continua.

Son los únicos agentes de los que podemos monitorizar de forma continua su concentración en el gas inspirado/espirdo, lo que equivale a la cantidad de fármaco que el paciente recibe en todo momento.

Se precisan menores dosis de otros fármacos, relajantes musculares y/o opiáceos para conseguir el mismo efecto.

Como desventajas cabe reseñar que algunos de ellos tienen efectos deletéreos graves sobre distintos órganos debido a su biodegradación por nuestro organismo, pueden desencadenar la hipertermia maligna y provocar mayor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorio o efecto.

2.1.3.2. Farmacocinética de los anestésicos inhalatorios

La farmacocinética de los anestésicos inhalatorios describe los procesos de absorción (transferencia desde el sistema de administración hasta el alveolo y desde aquí a los capilares pulmonares), distribución, metabolismo y eliminación principalmente por vía pulmonar del agente.

El agente anestésico debe alcanzar el cerebro para producir su efecto. Para llegar hasta el cerebro debe existir una diferencia de concentración entre el vaporizador y el tejido cerebral. El anestésico también llega, en mayor o menor cantidad, a todos los demás órganos.

La cinética del anestésico depende de los efectos por separado e interrelacionados de diferentes factores:

1. La concentración inspirada del anestésico

- A. La concentración del vaporizador

B. El circuito anestésico utilizado

2. La concentración alveolar

A. La ventilación alveolar

B. El efecto segundo gas.

El efecto del segundo gas generalmente se refiere a óxido nitroso en combinación con un agente de inhalación. Dado que el óxido nitroso no es soluble en la sangre, su rápida absorción en los alvéolos provoca un aumento brusco en la concentración alveolar del otro anestésico inhalatorio.

El anesthesiólogo puede controlar dos de estos factores: la concentración inspirada y la concentración alveolar. La solubilidad del anestésico es la propiedad física que determina la rapidez de captación y eliminación de los tejidos. La relación ventilación-perfusión, el gasto cardíaco y la perfusión tisular determinan la rapidez de distribución del anestésico a los diversos órganos. En una situación estable la concentración alveolar tiene una relación muy estrecha con la concentración a nivel cerebral.

Concentración Alveolar Mínima (CAM)

Es la concentración de un anestésico inhalatorio que previene el movimiento muscular esquelético en respuesta a un estímulo doloroso (incisión de la piel) en el 50% de los pacientes. Esta concentración alveolar refleja la concentración a nivel cerebral, cada anestésico inhalatorio tiene un valor específico de CAM que depende de su potencia. La monitorización de los gases inhalatorios permite conocer la concentración alveolar de forma continua a partir del valor de la concentración al final de la espiración.

Solubilidad y Coeficiente de Partición

Esta es la principal propiedad física de cada anestésico inhalatorio que determina sus propiedades farmacocinéticas. La solubilidad es la afinidad relativa de un anestésico entre dos fases, es decir la relación de la concentración del anestésico entre estas dos fases una vez se ha igualado la presión.

La presión parcial aumenta con el número de moléculas presentes y con la temperatura del compartimento (siempre constante en condiciones corporales), y disminuye con el volumen. Cuando un gas se reparte entre dos fases, por ejemplo gas y líquido, éste se distribuye entre ambas fases, dependiendo de su solubilidad, hasta que la presión parcial del gas entre ambas fases se equilibra. El coeficiente de partición

expresa la relación de la concentración del gas entre dos fases separadas por una membrana que permite la libre circulación de moléculas del gas una vez se alcanza un equilibrio de la presión.

Desde la perspectiva de la farmacocinética de los inhalatorios hay que considerar el coeficiente de partición sangre-gas que determina la rapidez con que el anestésico se distribuye en el organismo y el coeficiente de partición con los distintos órganos (cerebro, corazón, músculo, grasa) que determina la afinidad del anestésico a cada órgano y por tanto la capacidad de acumulación en cada uno de ellos. Un coeficiente de partición bajo indica una baja solubilidad y por tanto una mayor rapidez de saturación del anestésico en aquella fase u órgano.

El isoflurano por ejemplo, tiene un coeficiente de partición sangre-gas de 1,4. Esto significa que si el gas está en equilibrio la concentración en sangre será 1,4 veces mayor que la concentración en los alvéolos. Un coeficiente de partición sangre-gas superior, significa una mayor absorción del gas en la sangre y por lo tanto un tiempo de inducción más lento. Se necesita más tiempo hasta alcanzar el equilibrio con la presión cerebral parcial del gas. (Schüttler J., 2008)

2.1.3.3. Anestesia total intravenosa (TIVA)

La anestesia total intravenosa TIVA (Total Intravenous Anesthesia) se define como una técnica de anestesia general usando una combinación de drogas administrada solo por vía intravenosa, en ausencia de agentes inhalatorios hidrogenados y de óxido nitroso. Permite la inducción y mantenimiento de la anestesia general con una infusión controlada de hipnóticos, opioides y relajantes musculares. Frente a la anestesia convencional, la TIVA presenta las siguientes ventajas principales:

- Las drogas utilizadas pueden ser reguladas de forma independiente y adaptadas a los diferentes estímulos durante el proceso quirúrgico.
- Permite un corto periodo de emergencia de la anestesia (despertar precoz), en pacientes sometidos a cirugía de larga duración, lo que permite al anesthesiólogo acceder a una evaluación neurológica precoz y reaccionar rápidamente, en caso de complicación neuroquirúrgica postoperatoria.
- Proporciona la posibilidad de aumentar rápidamente la concentración diana de la droga en caso de ser necesario en el transcurso de la intervención.

- Permite un despertar rápido del paciente con escasos efectos adversos, ausencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

Entre los fármacos anestésicos ampliamente utilizados por los anestesistas se encuentra el propofol (intravenoso) o isoflurano (inhalado). Existen trabajos que demuestran la viabilidad de la aplicación de técnicas de control para la regulación del nivel hipnótico de la anestesia usando ambos tipos de anestésicos. Sin embargo, la tendencia es cada vez mayor al uso de propofol como fármaco hipnótico.

2.1.4. Medición de la profundidad hipnótica

La hipnosis y la analgesia son el resultado de diferentes mecanismos. Aunque no es posible medirlos directamente (por el efecto antinociceptivo de los fármacos), algunos signos fisiológicos están lo suficientemente correlacionados para ser considerados medidas indirectas adecuadas. Por ejemplo, se cree que la actividad cortical refleja el estado de la hipnosis del paciente. El hecho de que el cerebro pueda o no pueda procesar información sensorial se observa en el electroencefalograma (EEG).

Los efectos de los fármacos anestésicos en el EEG se conocen desde la década de 1940, cuando los neurofisiólogos observaron que el EEG de los pacientes anestesiados contiene ondas más lentas y con mayor amplitud. Se han utilizado una serie de técnicas para extraer características univariadas que cuantifiquen el componente hipnótico de la anestesia. A continuación se presentan brevemente algunas de estas técnicas. Un análisis más exhaustivo lo podemos encontrar en (Zikov, 2002).

Como se ha comentado, la profundidad de la hipnosis no es medible por lo tanto es obligado emplear medidas sustitutas o aproximadas como variable de realimentación.

Existen varias aproximaciones para cuantificar de alguna manera el estado hipnótico. Una de las formas de monitorizar la hipnosis es por el efecto que producen diversos agentes anestésicos sobre la corteza cerebral, registrando la actividad eléctrica por medio del electroencefalograma (EEG), otro modo es mediante la cuantificación de los cambios que producen los agentes hipnóticos sobre las ondas de los potenciales evocados auditivos en el segmento de latencia media.

Una variable neurofisiológica que controle la profundidad anestésica en un sistema de lazo cerrado debería proporcionarnos información del momento de la pérdida y retorno de la consciencia y de los efectos de una dosis de un agente hipnótico, para prevenir un nivel anestésico demasiado profundo.

El análisis de los ritmos básicos del EEG es complejo e implica conocimientos matemáticos y neurofisiológicos, siendo muy poco práctico su uso dentro de un quirófano, necesitando además de una persona experta en EEG con dedicación exclusiva a esta tarea, desentendiéndose del resto de las labores de monitorización y atención al paciente.

2.1.4.1. Análisis espectral de potencia

Con el desarrollo de los microprocesadores y las herramientas de procesamiento de señales, los investigadores han centrado su atención en el análisis de Fourier del EEG. El análisis espectral de potencia se utiliza para obtener una distribución de frecuencias del EEG. Por lo tanto, cualquier cambio en el contenido de frecuencia de la señal puede ser visualizado. Pichlmayr et al (I. Pichlmayr, 1984) han publicado una completa revisión del efecto de los diferentes agentes anestésicos en la distribución espectral del EEG. Es práctica común distinguir entre 5 bandas de frecuencia: banda δ (0,25 Hz - 3,5 Hz), banda θ (3,5 Hz - 7,5 Hz), banda α (7,5 Hz - 12,5 Hz), banda β (12,5 Hz - 32 Hz), y banda γ (32 Hz - 70 Hz).

Para un paciente normal despierto, la actividad del EEG se concentra principalmente en las bandas δ y α . Con el aumento del nivel de la anestesia, la actividad de la banda alfa tiende a reducirse, mientras que el contenido de baja frecuencia de la banda delta se incrementa.

Para cuantificar el efecto de los anestésicos en el EEG, los investigadores han tratado de obtener índices univariados sobre la base del análisis de Fourier y la distribución resultante del espectro.

Entre los parámetros que han sido investigados a fondo, podemos mencionar los dos siguientes:

i. Frecuencia borde media (Median Edge Frequency MEF), es la frecuencia que divide la distribución del espectro de energía en dos partes de igual potencia, utilizada por Schwilden y colaboradores ((Stoeckel, Junio 1987), (H. Schwilden, 1987), (H. Schwilden H. S., Marzo 1989) (Schwilden J. S., 1995)) para control en lazo cerrado.

ii. Frecuencia borde espectral (SEF), es la frecuencia por debajo de la cual está presente el 95% de la potencia del EEG, propuesto en 1980 por (I. Rampil, 1980), se dice que es altamente repetible, pero a costa de amplias variaciones intraindividuales.

2.1.4.2. Modelización del EEG

La idea de modelar el EEG con técnicas auto-regresivas (AR) se remonta desde principios de los 70 hasta las aplicaciones más recientes en la anestesia (Sharma A., 1992). A diferencia de los descriptores univariados, los modelos auto-regresivos generan un conjunto de parámetros que se pueden correlacionar mejor con la profundidad de la anestesia. Las redes neuronales pueden ser entrenadas para obtener un índice único a partir de los parámetros AR. En (Roy, Junio 1997) se ha demostrado que esta técnica puede conducir a resultados precisos, a expensas de utilizar una red neuronal de gran tamaño.

2.1.4.3. Análisis biespectral

Recientemente, se ha argumentado que los agentes anestésicos tienden a sincronizar la generación de potenciales postsinápticos (Rampil, Oct. 1998), resultando en ondas más lentas y de mayor amplitud en el EEG. Para anestesia ligera, se espera que además queden atenuados algunos de los componentes de frecuencia del EEG. Estos cambios en la latencia no son observables por análisis espectral, ya que normalmente se desecha la información de fase. Los parámetros espectrales estándar fallan en la caracterización de los estados de sedación, reduciendo a su vez su margen terapéutico.

Por el contrario, el análisis biespectral es una técnica que puede seguir los cambios en la latencia de la señal. Ning et al. (Bronzino, 1989) fueron los primeros en aplicar el análisis biespectral del EEG a fin de caracterizar los patrones de sueño en ratas. Se dieron cuenta de que hay un fuerte acoplamiento entre las frecuencias de 6 y 8 Hz en la fase de sueño de movimiento ocular rápido (REM). Al estar los patrones de sueño relacionados con los patrones obtenidos durante el proceso anestésico, Ning supone que esta técnica podría conducir a resultados interesantes en el control de la profundidad de la anestesia.

Su asunción fue validada en 1990, cuando Kears (L. Kears, Sept. 1990) informó que el índice biespectral era más preciso que la frecuencia borde espectral para la anestesia inducida por opioides (alfentanil y sulfentanil). Estos resultados fueron confirmados por varios autores. Probablemente el resultado más interesante fue obtenido por un equipo de investigación de Aspect Medical Systems Inc. que derivó no menos de 33 variables (bispectrum, índice de bicoherencia, valores de potencia espectral) y los combinó para obtener un solo Índice (S. Bowles, 1993). En comparación con otros métodos (SEF, MEF, etc.), la precisión del índice fue

significativamente mayor. Otras referencias a la adecuación del BIS como medida de la hipnosis la encontramos en (Sigl, 1994).

Cada variable se ponderó de acuerdo a los datos recogidos de más de 160 procedimientos quirúrgicos estándar. Sobre la base de estos hallazgos, Aspect Medical Systems, Inc. desarrolló un monitor de consciencia en 1996. El monitor registra una señal de EEG de canal único a través de electrodos de contacto colocados en la frente del paciente. Un índice que representa el nivel de hipnosis, en una escala entre 100 (despierto) y 0 (estado de hipnosis profunda), se calcula y visualiza en la pantalla del monitor.

El Índice Biespectral es un parámetro empírico que se obtiene de la combinación estadística de varios subparámetros extraídos tras analizar la señal del EEG mediante análisis temporal, espectral y biespectral. Descompone y cuantifica el nivel de sincronización de la señal eléctrica cerebral junto con las variables de amplitud y frecuencia, proporcionándonos una descripción más completa de los patrones complejos del EEG.

El BIS se relaciona lineal y directamente con el nivel de consciencia, su valor disminuye progresivamente a medida que disminuye el nivel de consciencia desde 100, que es el estado de máxima alerta posible, pasando progresivamente por la pérdida de las funciones corticales hasta 0, que es la ausencia de actividad eléctrica cortical y por tanto el estado de inconsciencia más profundo. La combinación de estos subparámetros es dinámica, de forma que en todo momento se correlaciona de forma óptima con el estado hipnótico: consciencia-inconsciencia, grados de sedación, capacidad de procesar y recordar información etc. El Índice Biespectral se considera el patrón estándar con el que se comparan otros sistemas de monitorización de la profundidad anestésica.

2.1.4.4. Análisis Wavelet

Mientras que el índice biespectral proporciona a los anestesiólogos un índice de la hipnosis altamente fiable y repetible, su tecnología presenta un gran retardo inherente, que reduce las expectativas de desempeño de cualquier controlador de lazo cerrado dependiente de esta variable de retroalimentación. Más recientemente, una técnica que utiliza el análisis wavelet del EEG se ha propuesto por autores como (Zikov, 2002), (S. Bibian, 2001) en un intento de resolver algunos de los problemas inherentes a la técnica biespectral. La transformada wavelet es un método computacional efectivo de procesamiento de señal especialmente adecuado para la extracción de información de las señales biológicas. Se ha demostrado que los coeficientes wavelet derivados de

la EEG son estadísticamente representativos del estado hipnótico de los pacientes. El índice de onda es comparable con el índice biespectral, al tiempo que ofrece una reducción de la complejidad computacional y una reacción más rápida a los transitorios en los niveles de consciencia de los pacientes. Un ensayo clínico ha demostrado también que el método wavelet es más consistente que la técnica biespectral, según estos mismos autores (S. Bibian, 2001).

2.1.4.5. Potenciales Evocados

La Información somatosensorial provocada por estimulación auditiva, visual, o táctil genera señales transitorias y oscilatorias dentro del propio EEG. Tales señales transitorias, debidamente analizadas, pueden revelar información relativa al estado de consciencia de los pacientes (Picton, 1990) (Boylan, 1991) (D. Newton, 1993) (C. VILLEMEURE, 1993).

Por ejemplo, los potenciales evocados auditivos de latencia media (MLAEP) tienen una forma muy distinta en función de si el paciente está despierto o dormido. La característica más notable junto al cambio en la amplitud de la señal es el cambio en la latencia de algunas de las ondas. Un trabajo muy interesante por (J. Huang, 1999) ha demostrado que es posible medir la profundidad hipnótica de un perro bajo anestesia, mediante el uso de la transformada wavelet de la señal MLAEP y realimentando los coeficientes wavelet a una red neuronal debidamente entrenada.

A pesar de que se ha realizado una significativa cantidad de trabajo en este campo en particular, no se ha logrado un avance real. Una gran desventaja de la utilización de los potenciales evocados es su muy baja relación señal/ruido, lo que hace que sean señales particularmente difíciles de adquirir, al estar integradas dentro de la señal del EEG. Se han aplicado con éxito nuevas técnicas como la eliminación de ruido en las wavelet para aliviar parcialmente este problema (Angel A., 1999). Este método aún no es práctico, ya que introduce un retraso considerable.

2.1.5. Medición del efecto antinociceptivo

La respuesta de estrés a un estímulo externo durante la anestesia depende tanto de la intensidad del estímulo como de la aplicación de fármacos analgésicos. Como se ha comentado anteriormente, la administración de agentes hipnóticos también estabiliza el estado de la analgesia y viceversa.

La medición de la antinocicepción es parte de la atención crítica prestada por los anestesiólogos en su práctica diaria. El trauma quirúrgico suele ir acompañado de una fuerte actividad simpática y parasimpática (por ejemplo, frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial, sudoración, lagrimeo, dilatación de la pupila, movimientos somáticos, etc.).

La intensidad del estímulo no puede ser normalizada y es una consecuencia de la experiencia de los médicos y de la sensibilidad de los pacientes. Por lo tanto, el nivel de la analgesia sólo puede determinarse como una reacción contemporánea a un estímulo bajo tasas de infusión de los anestésicos conocidas. Por ello, la cuantificación de la respuesta al estrés se limita a una comparación con el estado del paciente sin la influencia de los estímulos o con la respuesta a otros estímulos.

Extraer descriptores de antinocicepción o analgesia que se puedan utilizar como cantidad de realimentación es todo un desafío. Por ejemplo, la presión sanguínea por sí sola no es una medida fiable, ya que otros parámetros tales como la pérdida de sangre y la acción de los fármacos vasoactivos pueden afectar al sistema cardiovascular.

2.1.5.1. El EEG como medida de la analgesia

El efecto de los opiáceos en el EEG ha sido ampliamente investigado. En 1984, Smith et al. (N. Smith, 1984) llegaron a la conclusión de que el EEG probablemente refleja la profundidad de la anestesia con altas dosis de narcóticos. Estudios posteriores realizados por Scott et al. (J. Scott, 1985) y (J. Scott J. C., 1991) dieron lugar a conclusiones similares. Las mismas técnicas (MEF, SEF, BIS) descritas anteriormente también pueden ser utilizadas para medir el efecto de los opioides. Sin embargo, la ventana terapéutica de estas técnicas es limitada.

2.1.5.2. Variabilidad del ritmo del corazón como medida de la analgesia

La variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) es una técnica relativamente nueva. Actualmente se comercializan dos monitores (Anemon I, Medical Control System SA, y Fathom, Amec). El concepto de variabilidad del ritmo cardíaco refleja que, en estímulos dolorosos, los patrones respiratorios fluctúan. Esta fluctuación, normalmente conocida como arritmia sinusoidal, es difícil de medir. Sin embargo, se correlaciona fuertemente con la fluctuación del ritmo cardíaco. La observación de los

cambios del intervalo entre las ondas R del electrocardiograma es la base para la medición de la variabilidad. Se han utilizado diferentes técnicas para lograr este objetivo (Pomfrett, 1999) y (Pomfrett, 2000), sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos clínicos extensos para validar su la eficacia.

2.1.5.3. Conductancia de la piel

En (T. Ledowski, 2006) se compara la monitorización de la conductancia de la piel con el BIS, para distinguir diferentes estados clínicos de los pacientes durante el proceso de despertar después de someterlos a anestesia total intravenosa. La conductancia de la piel varía con la actividad simpática y el subsiguiente relleno de las glándulas sudoríparas. Generalmente se considera que el BIS es un mejor predictor que la conductancia de la piel, pero se caracteriza por tener un tiempo de respuesta más lento.

Otras técnicas utilizadas son las relacionadas con la medición de flujo sanguíneo.

Los reflejos vasomotores de la piel obtenidos mediante flujometría con láser Doppler detectan una reducción del flujo sanguíneo de la piel inducida por una estimulación nociva (O. Shimoda, 1997). El reflejo de la onda de pulso detectado por pletismografía de pulso es un mejor predictor que el reflejo vasomotor de la piel (M. Luginbuehl, 2002), pero la supresión sensitiva de la amplitud de la pletismografía de pulso por estímulos dolorosos está influenciada por varios otros términos.

Ninguno de los métodos de monitorización descritos está estandarizado para el uso en el quirófano. La variabilidad del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea son los parámetros clásicos de registro de la adecuación de la analgesia.

Como resultado, se puede resumir que el componente funcional de la analgesia aún no ha recibido suficiente atención. En los últimos años, se han presentado sólo unos pocos monitores, sin revelación completa de su base científica.

2.1.6. Farmacopea

Los anesthesiólogos actúan a través de la administración de una combinación de anestésicos, opiáceos y eventualmente agentes bloqueadores neuromusculares. Estos medicamentos, incluso cuando se consideran pertenecientes a la misma familia, tienen propiedades diferentes. La familiaridad con estos fármacos es por tanto fundamental

para los ingenieros de control, de modo que permita una elección fundamentada de los más prometedores para el control de lazo cerrado.

2.1.6.1. Anestésicos inhalados

Con el advenimiento de la tecnología de flúor en la década de 1940, se desarrollaron nuevos anestésicos inhalados. En comparación con el éter y el cloroformo, los compuestos de flúor tienen una menor solubilidad en sangre (lo que garantiza una rápida inducción y recuperación), menor toxicidad, son menos irritantes para las vías respiratorias, y no son inflamables. Hoy en día, se utilizan tres agentes en combinación con óxido nitroso: isoflurano, desflurano y sevoflurano. Todos estos agentes provocan una disminución de la presión arterial media y un aumento de la frecuencia cardíaca cuando se administran a sujetos sanos. Una tendencia a bajar la ventilación, por lo tanto, a permitir que más dióxido de carbono se acumule en la sangre, es también un efecto secundario común, ver (Miller, 2000). Otros gases similares, tales como halotano y enflurano también se desarrollaron, con un uso limitado a casos específicos.

Una ventaja importante de los anestésicos inhalados es que la absorción del fármaco en el torrente sanguíneo arterial puede ser valorada de forma precisa por la medición de la diferencia entre la cantidad de gas administrado al paciente y la cantidad de gas expirado. Esta medición se puede realizar en tiempo real a través un espectrómetro de masas. Como resultado, los gases inhalados se usan extensivamente para mantener la profundidad deseada de la anestesia.

2.1.6.2. Anestésicos por vía intravenosa

La idea de inyectar un medicamento directamente en el torrente sanguíneo se remonta hasta el siglo XVII. En cualquier caso, los anestésicos intravenosos comenzaron a utilizarse sólo en la década de 1930 después del desarrollo de hexobarbitone por Helmut Weese en 1932 y tiopental por Waters y Lundy en 1934. La rápida inducción y corta duración obtenida a través de estos agentes abrió una nueva era en la anestesia (para una descripción detallada de los descubrimientos de Weese y Lundy, consultar (M.Avram, 1990) y (G. Rushman, 1996).

Sin embargo, pocos años después de su introducción, y debido a la mala comprensión de su mecanismo de acción, los agentes intravenosos se utilizaron de manera similar a los anestésicos inhalados (es decir, como agentes únicos durante la anestesia). Por otra

parte, los barbitúricos son drogas de acción corta. Para mantener un efecto deseado prolongado, se administraban en forma de grandes bolos. La administración de tiopental y hexobarbitone en esa forma a las víctimas de la hipovolemia de Pearl Harbor dio lugar a tantas muertes que los anestésicos por vía intravenosa fueron descritos como un "método ideal para la eutanasia". La recuperación del concepto de anestesia balanceada permitió que los anestésicos intravenosos fueran reintroducidos en la práctica clínica.

Los anestésicos intravenosos se pueden clasificar en cinco familias: barbitúricos, benzodiazepinas (midazolam, diazepam, lorazepam), fenciclidina (ketamina), carboxilado imidazólicos (etomidato), e isopropilfenol (propofol). Comparado con los agentes volátiles, los anestésicos intravenosos (dejando aparte la ketamina, que conserva un estado particular) no proporcionan efectos analgésicos en la concentración clínica habitual, por lo tanto, suelen ser fármacos hipnóticos. Sin embargo, los opioides y los anestésicos intravenosos, cuando se usan combinados, son fuertemente sinérgicos, tanto en términos de hipnosis como de analgesia.

El propofol, introducido en la práctica en la década de 1990, se ha convertido en el fármaco de elección por vía intravenosa en la práctica de la anestesia. Una característica particular de propofol es su rápida redistribución y metabolismo. Como resultado de ello, puede ser fácilmente utilizado en sistemas de infusión, ya que proporciona una aparición muy rápida, sin efecto acumulativo.

2.1.6.3. Anestésicos inhalados frente a agentes por vía intravenosa

Los anestésicos inhalados son considerados por muchos profesionales como anestésicos casi ideales, ya que tienen tanto un efecto hipnótico como antinociceptivo. Esto explica por qué se han realizado muchos intentos de control de anestesia en lazo cerrado utilizando anestésicos inhalados como único actuador. Combinado con el hecho de que la concentración del anestésico inhalado en sangre es fácilmente disponible, esto puede simplificar considerablemente el problema de control, ya que se pueden medir otros estados adicionales.

Contrariamente a los anestésicos inhalados, la concentración sanguínea arterial de un fármaco por vía intravenosa no se puede medir fácilmente. El resultado es que el ajuste de la dosis de estos medicamentos es más difícil, ya que el anestesiólogo no tiene información sobre la cantidad de fármaco administrado, metabolizado o almacenado en los tejidos inactivos. En la mayoría de los casos, los agentes intravenosos se dan en bolos grandes para la inducción de la anestesia, mientras que el mantenimiento se asegura por inhalación de gases. Sin embargo, puesto que los

agentes por vía intravenosa son más específicos que los anestésicos inhalatorios, su uso da más flexibilidad para controlar por separado los componentes funcionales de la anestesia. Además, el control de bombas de infusión para la administración de medicamentos por vía intravenosa es más fácil en comparación con el control de un vaporizador que introduce dinámicas no lineales complejas en el sistema (Roy R. V., 1991).

2.1.6.4. Los opioides

Los opioides son únicos, en el sentido de que provocan analgesia sin pérdida de tacto, temperatura ni consciencia, cuando se administran en pequeñas dosis. Los opioides actúan como agonistas de receptores específicos dentro del sistema nervioso central y en los tejidos periféricos fuera del mismo. Su principal efecto es la inhibición de la liberación de neurotransmisores, dando lugar a un significativo efecto analgésico. Los opioides son los más utilizados antes de la ocurrencia de estímulos dolorosos (es decir, analgesia preventiva). Es interesante notar que todos los opioides agonistas producen depresión de la ventilación dependiendo de la dosis. Cuando se administran en bolos grandes, los opioides inducen apnea. Como resultado de ello, y durante la anestesia, debe utilizarse ventilación artificial para evitar la hipoxia. Otros efectos secundarios comunes son náuseas, vómitos, estreñimiento y dependencia física.

Contrariamente a la mayoría de los anestésicos, los opioides son conocidos por tener una muy buena estabilidad hemodinámica, y por ello son particularmente adecuados para anestesia cardíaca. Los opioides pueden producir pérdida de conocimiento cuando se usan en dosis muy altas. Esta observación ha llevado a algunos autores a creer que los opioides deben ser considerados como anestésicos, al ajustarse a la definición de Prys-Roberts (Bovill, 1991). Sin embargo, el estado de inconsciencia inducido por los opioides no es fiable. Se ha demostrado por ejemplo, que no pueden sustituir totalmente al gas inhalado para provocar un estado adecuado de la hipnosis. Sin embargo, su uso puede reducir los requerimientos de cualquier gas inhalado hasta en un 50% (E. Lang, 1996). Además, el efecto sedante de los opioides se contrarresta por la presencia de dolor agudo. Por lo tanto, a pesar de que pacientes con dolor severo reciban una gran cantidad de opioides, pueden permanecer completamente alerta. En la práctica actual, los opiáceos se complementan casi siempre con otros anestésicos.

En la práctica de hoy se utilizan principalmente cinco compuestos opioides: morfina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo. Si bien todos ellos tienen efectos similares, sus características difieren enormemente debido a sus grandes diferencias en las propiedades de liposolubilidad. De particular interés es el remifentanilo, un

nuevo agente introducido en la práctica a mediados de 1990. Su potencia es el doble de la del fentanilo y el tiempo de equilibrio en sitio efecto es ligeramente inferior al del alfentanil (sobre 1,1 min). Se diferencia de otros opioides por su estructura molecular. Su enlace éster le hace susceptible a la hidrólisis. Esta propiedad da como resultado su rápida degradación en metabolitos inactivos. Las principales características del remifentanilo son: la brevedad de la acción, el inicio rápido, efectos no acumulativos en los tejidos inactivos, y una rápida recuperación después de la terminación de la infusión. Como resultado de ello, su tiempo medio sensible al contexto es independiente de la duración de la infusión. El riesgo de repunte del efecto en la recuperación post-operatoria, que es común en otros opioides, se reduce considerablemente. El remifentanilo es utilizado sobre todo para complementar el componente analgésico en la anestesia general. Su brevedad de acción ofrece a los anesthesiólogos la capacidad de ayudar a sus pacientes a recuperarse rápidamente de efectos secundarios indeseados inducidos por los opioides, como es el caso de la depresión de la ventilación.

2.1.6.5. Agentes bloqueadores neuromusculares

Los fármacos bloqueantes neuromusculares actúan localmente a nivel de la unión neuromuscular interrumpiendo de la transmisión de los impulsos nerviosos. Su uso principal es producir la relajación del músculo esquelético para facilitar la intubación y proporcionar condiciones quirúrgicas óptimas. Los ABNM no tienen propiedades analgésicas ni hipnóticas. Tampoco interactúan con opiáceos y anestésicos. La succinilcolina se utiliza en los casos que sea necesaria una acción de corta duración. Los derivados de curare (por ejemplo, mivacurio, rocuronio, pancuronio, etc.) también se pueden utilizar cuando se persigue un efecto más prolongado. La aplicación de ABNM puede afectar a la medición del BIS.

2.2. Avances en la automatización de la anestesia

Para conseguir una anestesia adecuada y compensar el efecto de la manipulación quirúrgica manteniendo las funciones vitales del paciente, los anestesistas ajustan regularmente la configuración de diferentes dispositivos de infusión de fármacos así como los parámetros del sistema de respiración, para modificar las variables manipuladas señaladas en la Figura 1.

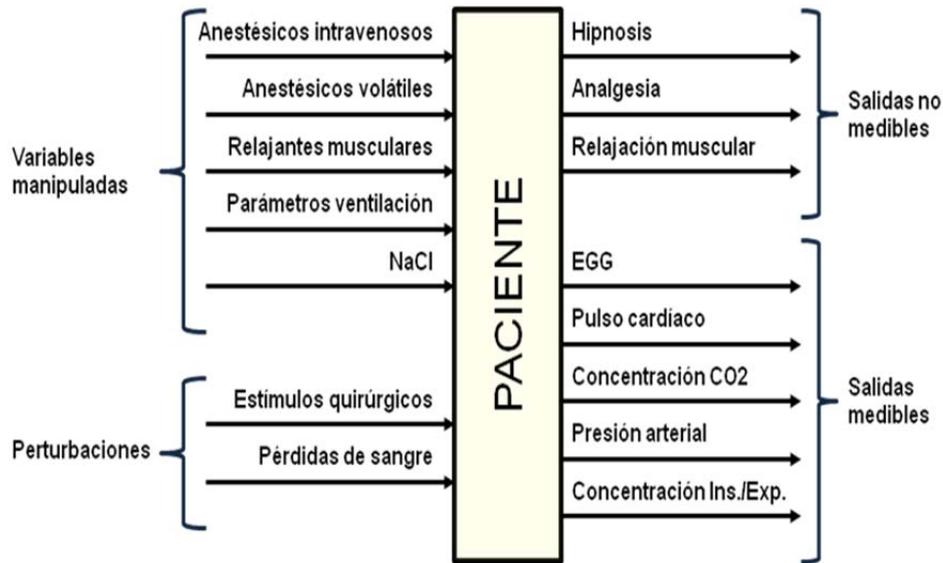


Figura 1. Representación de entradas/salidas del proceso anestésico.

Esto se hace en base a unos determinados objetivos y a las lecturas ofrecidas por los monitores. El principal problema que surge en este proceso de control anestésico es que, como se observa en la Figura 1, las variables básicas que definen un proceso anestésico adecuado (hipnosis, analgesia y relajación muscular) son variables no medibles. Para obtener una estimación de estas variables es necesario correlacionarlas con otras variables medibles.

El bloqueo neuromuscular es un ejemplo clásico de un indicador directo de la relajación muscular. El procesamiento del electroencefalograma (EEG) o variables derivadas del mismo, así como las técnicas basadas en variables hemodinámicas son ejemplos de indicadores indirectos de la hipnosis y del dolor intraoperatorio (analgesia), respectivamente.

Uno de los pasos más importantes hacia la anestesia automatizada ha sido el desarrollo de sistemas que regulan automáticamente la cantidad de fármaco administrado en el tiempo, en función de las características del paciente y las necesidades del proceso quirúrgico.

En los últimos años, se ha desarrollado un interés creciente sobre control de lazo cerrado de la anestesia, en sustitución de los procedimientos de control manual en lazo abierto. Los primeros estudios trataban los tres componentes de la anestesia por separado, mediante sistemas de circuito cerrado independientes para cada uno de los tres componentes.

Cada sistema de lazo cerrado necesita disponer de una variable a controlar, un controlador (por lo general un microprocesador), un valor objetivo o diana establecido y un actuador, generalmente una bomba de infusión intravenosa o vapor (Figura 2).

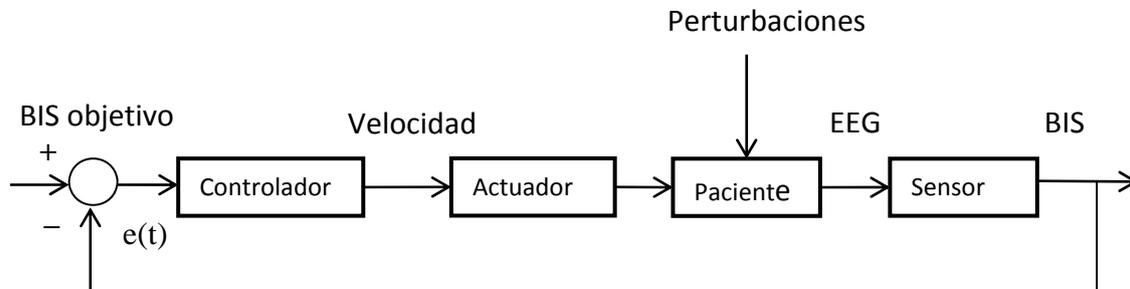


Figura 2. Ejemplo de sistema de lazo cerrado.

El control automático de la anestesia ha sido el protagonista en muchas de las investigaciones llevadas a cabo por científicos y médicos (Gentillini, 2001), (Hemmerling, 2007).

Desde los primeros intentos llevados a cabo (Mayo, 1950) el objetivo que se plantea es el de automatizar la dosificación de fármacos en el paciente durante su intervención de modo que el estado hipnótico del paciente permanezca en un valor objetivo en el que se suprime el dolor y el recuerdo de la operación (anestesia general).

Como se ha comentado anteriormente, el control del proceso anestésico involucra tres variables de interés: hipnosis (pérdida de la consciencia), analgesia (ausencia de dolor) y relajación muscular. El objetivo final es optimizar el proceso anestésico. De este modo se logra mejorar el rendimiento de la operación en términos de tiempos de recuperación del paciente, tiempos de uso de quirófanos y salas de recuperación y ajuste de las dosis infundidas a las necesidades reales de cada paciente, etc. A estas ventajas se debe añadir una reducción de los costes en la intervención quirúrgica.

En la literatura se han propuesto varios sistemas de control de hipnosis en lazo cerrado. Los primeros trabajos que usaban propofol como agente hipnótico, se basaron en usar la frecuencia media del EEG como variable controlada. Más recientemente se ha optado por utilizar realimentación de la señal BIS.

Los primeros trabajos encaminados a la automatización de la anestesia estuvieron centrados en comprobar si el rendimiento de un controlador completamente automático podía ofrecer resultados equiparables a un control guiado de forma manual por un anestesista. En esta línea podrían citarse las aportaciones de (Sakai, 2000) y de (Morley, 2000) que proponen sistemas de control PID basado en BIS y que

mostraron que es posible proporcionar estabilidad hemodinámica intraoperativa y una recuperación rápida de los efectos hipnóticos-sedativos del anestésico propofol usando técnicas en lazo cerrado. Primeras conclusiones establecían que el ajuste del controlador parece jugar un papel especialmente importante en el rendimiento.

Asimismo se probó que tanto en estos trabajos como en los llevados a cabo por el grupo del Dr. Absalom (Absalom A. S., 2002), (Absalom A. L., 2002), (Absalom A. K., 2003), el rendimiento observado en lazo cerrado era capaz de alcanzar el mismo nivel de eficiencia que el guiado por el especialista, aunque no se constataron ventajas clínicas sobre las técnicas manuales.

Los resultados, aunque satisfactorios invitan a realizar estudios más avanzados en busca de un control más eficiente. Sin embargo, trabajos más recientes ya establecen claramente los beneficios del uso de sistemas realimentados frente a sistemas manuales de control (Hemmerling TM, 2010).

Frente a las propuestas de automatización de la anestesia basadas en señales del paciente, otra tendencia seguida en el control del proceso anestésico se dirige al uso de controladores basados en modelos. En este sentido ha habido diferentes propuestas con enfoques muy dispares en la estructura del controlador, de la variable controlada y de los modelos de predicción. En particular estas técnicas fueron empleadas para anestesia espinal y para anestesia general.

Gentilini et al. (Gentilini A R.-G. M., 2001) desarrollaron un modelo y un sistema de control por medio de BIS con isoflurano. Estos trabajos presentan la complejidad añadida de la administración de droga por inhalación, lo que condujo a un enorme esfuerzo de modelado. La estructura del controlador responde a un controlador de modelo interno consistente en un controlador master y un esclavo. Además el controlador incorpora ciertas funciones de tolerancia a artefactos. Este sistema fue evaluado con casos clínicos y respondió satisfactoriamente.

Un trabajo interesante es el que se describe en (Kenny G. N. C., 1999). Además del EEG como variable controlada los autores utilizan otro indicador derivado de la latencia media del potencial evocado auditivo (Índice AEP), como variable controlada.

Algunas líneas de investigación van encaminadas a la construcción de un marco teórico que permita plantear el problema de control multivariable incorporando otras variables de interés que intervienen en el sistema. Otros puntos de interés son el modelado de la interacción entre hipnóticos y opiáceos y la obtención dinámica de los parámetros del modelo (V. Sartori, 2005). Algunos trabajos publicados recientemente abordan el problema de monitorizar el estado de hipnosis usando el método de la entropía aproximada (Miika Koskinen, April 2006.).

La presente tesis se centra en el control de la hipnosis en pacientes sometidos a anestesia general por vía intravenosa. Los fármacos así administrados se absorben directamente y su acción es más rápida que los administrados por otras vías. El trabajo se centra en el control de la profundidad hipnótica y no tiene en cuenta la regulación de las otras variables (analgesia, relajación muscular).

Se propone un esquema que se basa en la realimentación del BIS y que usa de forma explícita modelos de la dinámica del paciente para diseñar el controlador. Respecto a las perturbaciones, las más frecuentes son las debidas a estímulos quirúrgicos y pérdidas de sangre. Este tipo de perturbaciones son no medibles y por lo tanto es difícil diseñar compensadores que permitan rechazar su efecto de forma eficiente. En cualquier caso, la práctica clínica demuestra que la respuesta del paciente a estas perturbaciones hace viable el rechazo de la misma con una realimentación adecuada sin que el paciente abandone la región de anestesia general.

Como variable manipulada existen dos opciones: administración intravenosa de fármaco (normalmente propofol) o de forma inhalada (normalmente isoflurano). Esta tesis se centra en administración intravenosa de propofol en anestesia general. Sin embargo, tanto las técnicas de modelado como las de control son fácilmente extrapolables a la anestesia con hipnóticos inhalados.

Así pues, puede formularse el problema de control de hipnosis como el de llevar y mantener el valor de BIS en torno al valor objetivo (usualmente $BISr = 50$) rechazando las perturbaciones a las que el paciente es sometido durante su intervención.

2.3. La automatización en la anestesia clínica

2.3.1. Retos planteados en la automatización de la anestesia

La complejidad del escenario al que se enfrenta un anestesista hace que este se encuentre caracterizado por un número muy elevado de variables que deben ser monitorizadas y procesadas para la toma de decisiones sobre la administración de fármacos u otro tipo de intervenciones sobre el paciente. Uno de los grandes retos en anestesiología es introducir elementos de automatización en el proceso de modo que el anestesista tenga más disponibilidad para atender a aquellos aspectos más importantes en cada momento de la intervención. Esto en términos generales puede traducirse en una mejora general del rendimiento del proceso anestésico, optimizando

la administración de fármacos al paciente, evitando sobre o infradosificación, reduciendo tiempos de recuperación, reduciendo costos por intervención, etc.

Utilizando las estructuras adecuadas de realimentación y los modelos de asimilación, distribución y eliminación del fármaco parece viable la posibilidad de automatizar la administración de los mismos. Uno de los grandes debates que surgen en torno a la introducción de este tipo de mecanismos automáticos se centra en el papel que jugaría el anestesista en este nuevo escenario. Sin embargo, la anestesia de lazo cerrado no persigue reemplazar al anesthesiólogo. Por el contrario, la carga de trabajo del anesthesiólogo se reducirá en la etapa de mantenimiento, dejando capacidad para atención plena en caso de una emergencia, cuando la anulación del controlador sea necesaria.

Los anesthesiólogos han logrado hacer de la anestesia un procedimiento seguro. Por tanto, es natural preguntarse si la automatización en la anestesia clínica merece un esfuerzo de investigación valioso. La realidad es que, los esfuerzos en el desarrollo de medicamentos de acción rápida, la creación de nuevos sensores, la aplicación de técnicas de control avanzadas, todo ello complementado por los cambios en la práctica de la anestesia actual, han allanado el camino para el control de la anestesia en lazo cerrado. Suponemos que en el futuro cercano, las cirugías convencionales se llevarán a cabo bajo la supervisión de un anesthesiólogo o una enfermera especializada mediante anestesia automática.

Las implicaciones de coste y seguridad son enormes, lo que justifica el esfuerzo de varios grupos de investigación. A pesar del más de medio siglo de historia, creemos que es sólo ahora cuando se ha alcanzado la masa crítica para desarrollar este tipo de sistemas comercialmente. Las oportunidades disponibles para la investigación irán más allá del quirófano en la dirección de la administración diaria de drogas por parte de dispositivos portátiles.

Muchos investigadores están convencidos de que el control de la anestesia no se puede hacer sobre la base de una única variable de realimentación. Es necesario considerar todos los componentes funcionales de la anestesia en el momento de establecer las especificaciones del controlador y sus requisitos. Respetando la práctica actual de anestesia equilibrada, un primer paso sería el control tanto de un agente hipnótico (por ejemplo, un anestésico intravenoso) y un opioide, con el fin de alcanzar un adecuado estado anestésico. Un sistema de este tipo podría ser directamente utilizable en la mayoría de las cirugías electivas, donde el uso de agentes bloqueadores neuromusculares no es necesario.

La disponibilidad de medidas fiables de la hipnosis es un elemento clave en el desarrollo de sistemas de lazo cerrado.

Desde el punto de vista del control, los desafíos son numerosos. En primer lugar, el controlador tendrá que tener en cuenta la variabilidad entre pacientes. Además, los modelos de vinculación de la administración de los fármacos y sus efectos deberán ser desarrollados en un marco multivariable, con el fin de explicar el acoplamiento cruzado presentado por sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por último, la ventana terapéutica y la naturaleza no lineal de los sensores utilizados para proporcionar las medidas de retroalimentación deberán incluirse en el diseño del controlador.

Esta no-linealidad proviene de la fuerte relación dosis / respuesta de los fármacos usados hoy en día. También vale la pena anotar que su efectividad a la relación letal es una de las más cercanas de todos los medicamentos conocidos, lo que significa que una sobredosis puede tener graves consecuencias. Claramente, el problema del sensor es fundamental.

En el camino hacia tales objetivos de alto nivel, el propósito de muchos proyectos de investigación actuales, es profundizar en cómo técnicas modernas de control robusto no lineal multivariable pueden ser eficazmente aplicadas a la anestesia clínica. Se cree que un sistema de lazo cerrado que infunda con precisión los fármacos de acuerdo a las necesidades de los pacientes, resultará en menores efectos secundarios postoperatorios. Además, seleccionando los parámetros de consigna prudentemente, el paciente será rápidamente impulsado a una adecuada profundidad anestésica, de acuerdo a los requisitos de la cirugía y el juicio del anesthesiólogo.

2.3.2. Fármacos: acción, efecto e interacción

El desarrollo de agentes más seguros y potentes con un inicio rápido del efecto, y en algunos casos, una acción de duración más corta, tiene un gran impacto en la práctica de anestesia. Hoy en día, pequeñas cantidades de combinaciones de fármacos pueden producir un estado de equilibrio de la anestesia y reducir al mínimo los efectos secundarios.

Los gases inhalados siguen siendo los agentes anestésicos de fondo en los que se basa la práctica estándar. Sin embargo, los agentes por vía intravenosa son utilizados cada vez más en el quirófano. Actualmente su administración está orientada a facilitar la intubación, a compensar cambios no deseados en el estado de los pacientes y también a la anticipación de estímulos quirúrgicos dolorosos. En este ámbito, la característica de corta duración de los agentes por vía intravenosa como remifentanilo y propofol, indica que estos medicamentos deben ser utilizados mejor en régimen de infusión, ya

que su administración en bolos a menudo resulta en efectos demasiado fuertes para períodos de tiempo muy cortos.

La incapacidad de medir la concentración de fármacos intravenosos en el plasma plantea problemas. En la actualidad, este tema afecta a la capacidad de los anestesiólogos a la hora de precisar las tasas de infusión. El resultado es que por lo general se basan en la experiencia, así como en regímenes de infusión publicados en revistas médicas. Estas estimaciones del estado son propensas a errores, y la administración resultante puede no corresponder a las necesidades reales de los pacientes.

Otras soluciones se basan en infundir asumiendo un modelo de comportamiento para la distribución de la droga.

Por último, en el contexto de control de lazo cerrado, y usando fármacos intravenosos como actuadores principales, es necesario contar tanto con la variabilidad del paciente, como con la variabilidad inter paciente y la sinergia del fármaco:

- La variabilidad del paciente resulta de las diferencias en la forma en la que el fármaco se distribuye y se elimina del cuerpo (función renal y hepática, capacidad cardíaca del paciente, edad, masa corporal magra). Las diferencias genéticas y la actividad enzimática también podrían alterar el mecanismo de acción del fármaco. Mientras que algunos pacientes podrían ser hiporeactivos (por ejemplo, tolerancia aguda debida a la adicción), en algunos casos se puede observar hipersensibilidad en los pacientes con alergia a un fármaco determinado.
- Al utilizar diferentes fármacos combinados – como ocurre en el contexto de la anestesia – se pueden observar interacciones. Un efecto aditivo, significa que un segundo fármaco tomado junto con un primero produce un efecto igual a la superposición de sus efectos (por ejemplo, el efecto anestésico de dos anestésicos inhalados es aditivo), mientras que un efecto sinérgico significa que el efecto resultante es mayor que lo que podría esperarse a partir de la superposición. La sinergia aparece con frecuencia cuando se utilizan hipnóticos en combinación con opioides. En algunos casos particulares, los fármacos también pueden ser antagónicos, ya que tienden a contrarrestar a los demás cuando se administran al mismo tiempo (por ejemplo, un opioide y su antagonista). Desde el punto de vista de control, muy pocos modelos de tales acoplamientos han sido discutidos en la bibliografía (J. Vuyk M. M., 1997) (Vuyk, 2001) (Schafer, 2000). Estos modelos son principalmente expresiones matemáticas que describen la interacción de drogas en el estado de equilibrio.

2.3.3. Monitores

La medición del estado de la anestesia ha sido durante mucho tiempo una zona gris, hasta la aparición y amplia utilización de los monitores BIS. Se hicieron importantes avances mediante el uso del electroencefalograma, por lo general en sus formas elaboradas (por ejemplo, el índice biespectral, el índice wavelet, los potenciales evocados auditivos), para correlacionar las medidas de la consciencia. En el ámbito del control de la analgesia también se han realizado trabajos interesantes, en el que medidas sustitutivas han demostrado cierto potencial. Sin embargo, el principal problema que enfrentan la mayoría de estos sensores es la precisión de la correlación establecida entre su salida y la consciencia. Se llevaron a cabo estudios costosos para demostrar estas propiedades, pero la realidad es que sólo los signos vitales medibles directamente tienen un verdadero significado. Estas mediciones son, de hecho, las utilizadas por los anestesiólogos en su práctica, así que la reflexión natural parece que debiera ser usar esos signos vitales y no otra cosa. El argumento que favorece el uso de medidas sustitutivas es su capacidad de eliminar los retrasos y las constantes de tiempo de los signos vitales normalmente utilizados. Este hecho se ve fortalecido por el desarrollo de sensores cada vez más precisos para estimar el estado de la anestesia. Las respuestas graduales, apoyadas por un retraso y constante de tiempo reducidos en la determinación de la consciencia / nivel de analgesia favorecen cada vez más el uso de determinados sensores.

Otro factor a tener en cuenta en los primeros sensores era su frecuencia de muestreo. Las limitaciones de rendimiento generadas por un sensor lento podían ser significativas, lo que llevaba a la incapacidad del controlador para corregir transitorios rápidos.

A veces, y más importante que la accesibilidad de la medición, es la fiabilidad de los sensores en el ambiente ruidoso de la sala de operaciones, donde el sensor necesita hacer frente a artefactos creados artificialmente (por ejemplo, electrocauterización, rayos x, movimientos) y generados por el paciente (musculares, neurales, etc.). Las medidas alternativas también pueden ser influenciadas por otros factores tales como la administración de otros fármacos (premedicación, por ejemplo), pérdida de sangre, etc., lo que redundará en una medida poco fiable. Por tanto, es obligatorio establecer un margen terapéutico y unas condiciones de trabajo nominales para cada sensor.

Todas estas cuestiones dan razones para invertir un esfuerzo significativo en la mejora de los sensores. La otra dirección del desarrollo es el uso combinado de medidas sustitutivas con signos vitales medibles para una mejor estimación del estado de la anestesia. La construcción de tales índices compuestos representa actualmente la dirección tomada por una serie de grupos de investigación.

3. Modelado del proceso anestésico

3.1. Importancia de los modelos en Anestesia

En el desarrollo de un controlador para cualquier proceso la disponibilidad de un modelo fidedigno es fundamental en las fases de diseño del mismo así como en las simulaciones previas a la implantación. Cuando se trata de aplicaciones que involucran riesgo para la seguridad de los humanos, el papel que juegan los modelos disponibles resulta esencial. Existen diferentes aplicaciones que por sus características son especialmente críticas: control en atmósferas explosivas, centrales nucleares, industria petroquímica, aplicaciones de alta presión, aeronáutica, etc. Sin duda, otro campo con características intrínsecas de riesgo son las aplicaciones en el campo de la salud. En este campo los modelos dinámicos que describen la respuesta del paciente tienen una doble importancia. Por un lado deben tener suficiente exactitud como para garantizar que el controlador diseñado tenga un rendimiento satisfactorio en la implementación real. Por otra parte, la no disponibilidad del paciente para realizar pruebas de ajuste del controlador, obliga a usar de forma intensiva las herramientas de simulación para ajustar el controlador antes de la implementación.

En particular, para el control de lazo cerrado en un marco basado en modelos es esencial el conocimiento del modelo de la planta. De forma general podemos distinguir tres enfoques diferentes para el modelado de la dinámica del paciente. Típicamente, los modelos compartimentales capturan el comportamiento del paciente frente a una serie de estímulos externos y fármacos. Estos modelos son los que están más extendidos dentro del campo de la anestesiología. Por otra parte, también pueden ser utilizados los modelos de cajas negras (Sartori, 2006). El aprendizaje basado en inteligencia artificial incorpora el modelado del paciente en reglas difusas o pesos de una red neuronal. Como resultado de ello, y no importa que camino se utilice para el control, es necesario un poco de conocimiento del modelo de paciente. A su vez, las técnicas de identificación de caja gris (Zhang H. L., 2006) estiman los parámetros de una estructura de modelo de base física.

La mayoría de los modelos identificados se limitan todavía a un enfoque monovariable. Sólo en los últimos años, el concepto de acoplamiento cruzado, y por lo tanto de un modelo multivariable, ha atraído el interés de los investigadores. Tal enfoque deja espacio para la creación de nuevos conocimientos, con implicación directa en la precisión del sistema de control.

En lo que se refiere a las características no lineales que exhibe la respuesta del paciente, sería deseable disponer de un modelo complejo que capturase todas estas no linealidades del sistema. Por otro lado, es reconocido por los expertos en teoría de control de sistemas que los modelos para el control deben ser tan complejos como lo exija el esquema de control empleado. Esto significa que para un grado de libertad

reducido en el controlador, podría no ser necesario un modelo complejo, obtenido posiblemente a expensas de costosos ensayos en pacientes. Por lo tanto, la complejidad del modelo debe estar vinculada a la complejidad del controlador. Éste a su vez, debe regirse por los requerimientos de desempeño de lazo cerrado que se definan, en relación con la precisión de los sensores actuales.

3.2. Modelado del proceso anestésico

En este capítulo se introducen conceptos básicos y terminología de farmacología con el fin de proporcionar una visión general de las metodologías utilizadas para modelar la distribución de las drogas y su acción en el cuerpo humano.

La respuesta del paciente ante una dosis de fármaco se puede describir usando los conocidos como modelos compartimentales.

Estos modelos constan de una parte farmacocinética (PK) que describe la distribución de droga en órganos internos y una parte farmacodinámica (PD) que describe el efecto visible producido por el fármaco sobre las variables fisiológicas de interés.

Gráficamente el proceso de infusión de droga en un paciente y el efecto que este produce quedaría ilustrado tal y como se presenta en la Figura 3.



Figura 3. Modelo para la infusión de propofol en un paciente.

3.2.1. Modelo farmacocinético

La farmacocinética estudia la relación cuantitativa entre la dosis del fármaco, la concentración plasmática y la concentración-efecto del fármaco empleado, las cuales dependen de la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del fármaco.

Un modelo farmacocinético es un modelo matemático que puede utilizarse para predecir el perfil de concentración sanguínea de un anestésico después de la infusión de un bolo o de una infusión de duración variable. Estos modelos se derivan típicamente por medición de la concentración de sangre/plasma arterial o venosa de una droga después de la administración de un bolo o una infusión, en un grupo de pacientes o voluntarios, y utilizando posteriormente métodos estadísticos estándares para estimar los parámetros del modelo en esa población.

Se puede utilizar un modelo de dos o tres compartimentos para describir matemáticamente el comportamiento de la mayoría de los anestésicos con una precisión razonable. Hay publicados varios modelos para los agentes anestésicos más comunes. Cada modelo describe el número de compartimentos y sus volúmenes, el ratio de metabolismo o eliminación del anestésico, y el ratio de transferencia de la droga entre los diferentes compartimentos.

Generalmente, el tiempo de infusión del bolo se desprecia, por lo tanto, la respuesta del sistema fisiológico puede considerarse como una aproximación de la respuesta al impulso del sistema. Para muchos fármacos, la concentración en plasma con respecto al tiempo después de un bolo intravenoso puede ser descrita (utilizando regresión no lineal) por una ecuación exponencial de grado n . La representación matemática del modelo farmacocinético es entonces una suma de exponenciales:

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} \quad (3.1)$$

La estimación óptima de las constantes de la ecuación proporciona una solución adecuada para la farmacocinética. Esta aproximación al problema PK tiene sus fundamentos en la teoría de sistemas lineales, donde la relación de entrada-salida de un sistema lineal, invariante en el tiempo, está completamente definida por su respuesta al impulso. Por tanto, el supuesto subyacente es que la relación entre la dosis y la concentración en plasma del fármaco es lineal y constante en el tiempo. En términos generales, implica que los parámetros del modelo PK son constantes. Esto claramente no es una representación plenamente satisfactoria de los fenómenos que tienen lugar en un sistema biológico complejo, experimentando una influencia externa mayor, tales como la anestesia en seres humanos. Sin embargo, para fines de modelado este enfoque es totalmente adecuado y justificable.

La variación temporal de la disposición del fármaco en el cuerpo puede ser descrita a través de un número de enfoques distintos (Caruso, 2009). Existen tres enfoques generalizados para caracterizar la distribución de drogas y su eliminación a través de:

modelos empíricos, modelos compartimentales mamilares y modelos basados en fisiología.

Los modelos empíricos son modelos que relacionan la entrada y salida por medio de una expresión analítica, tales como la función de exponencial de orden n que se discutió anteriormente.

Los modelos compartimentales se formulan sobre la base del número mínimo de compartimentos que se ajustan adecuadamente a los datos observados.

Los modelos de base fisiológica son la representación más realista de la cinética de la droga, ya que los parámetros se relacionan directamente con la fisiología, la anatomía y la bioquímica.

3.2.1.1. Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales representan una solución habitual para el modelado farmacocinético. Se basan en la suposición de que las diferentes regiones del cuerpo pueden ser representadas por compartimentos virtuales sin tener en cuenta las propiedades físicas de los tejidos descritos. En la Figura 4 se muestra un modelo mamar de tres compartimientos, donde se conecta el compartimiento central a dos compartimientos periféricos.

Como se mencionó anteriormente, la concentración plasmática en función del tiempo después de la infusión de un bolo de fármacos puede ser aproximada por una función exponencial de orden n . El problema farmacocinético se reduce entonces generalmente a la búsqueda de las constantes de las exponenciales, mediante un procedimiento de ajuste de curva.

En el caso de los modelos mamilares, la distribución de drogas hacia y desde cada compartimiento de modelo PK se considera generalmente como un proceso de primer orden. Por lo tanto, la solución consiste en la identificación de los volúmenes compartimentales y de las constantes de velocidad de primer orden. La estimación de los parámetros de un número suficiente de compartimientos permite realizar el ajuste de los datos experimentales. La principal ventaja de los modelos compartimentales es que se puede lograr una descripción adecuada de la evolución de la concentración en el tiempo con un bajo nivel de complejidad.

Estrictamente hablando, los compartimientos no tienen un significado fisiológico. En la literatura clínica, el compartimiento central se identifica a menudo como el

compartimento de “plasma”, dado que la concentración compartimental es la concentración en plasma, C_p .

Sin embargo, la ecuación exponencial debe ser considerada como la solución de la ecuación diferencial que describe la concentración de la droga del compartimiento central, resultante de la inyección de un bolo en el modelo de n compartimentos.

La concentración del compartimiento central se calcula a partir de la velocidad de infusión, la velocidad de eliminación, las tasas de flujo compartimentales de entrada y salida, que se asignan para ajustarse a las observaciones experimentales.

Por tanto, la identificación de un compartimento como región fisiológica bien definida representa una concepción errónea del problema.

Los modelos PK más utilizados son el modelo de Marsh (Marsh, 1991) y el modelo de Schnider (Schnider, 1998), los cuales representan al paciente como un conjunto de compartimentos: compartimento central, rápido y lento, tal y como se observa en la Figura 4.

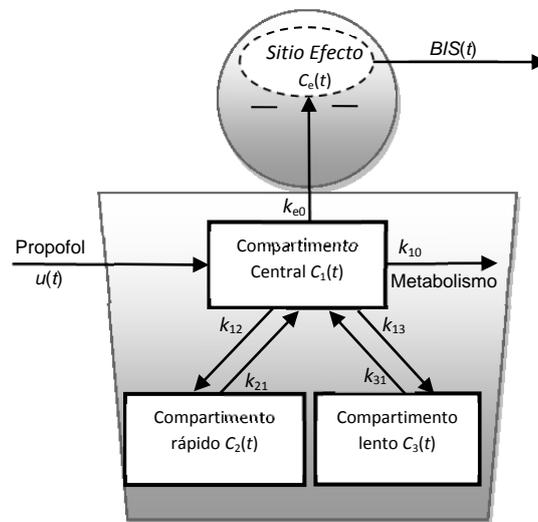


Figura 4. Modelo compartimental PK.

El compartimento central está relacionado con el volumen de sangre aparente del paciente, que es donde se inyecta la droga (aunque no coincide con el volumen real de sangre). Los compartimentos rápido y lento representan la grasa y el tejido óseo, respectivamente. El modelo de Schnider se define de acuerdo a las siguientes constantes de difusión k_{10} , que representa la eliminación metabólica, k_{12} y k_{21} que

son las constantes de difusión entre el compartimento central y el rápido, y k_{13} y k_{31} que definen el intercambio entre el compartimento central y lento.

Desde el punto de vista del control de la hipnosis, la variable de interés no es la concentración en la sangre, sino la concentración en el lugar donde se produce el efecto en la variable controlada (concentración del sitio efecto). Así, cuando hay una medida simultánea de la concentración de fármaco en sangre y su efecto sobre el cerebro, la latencia de la droga se puede observar que produce un desplazamiento temporal entre el pico de concentración en sangre y el efecto de drogas. Para incluir esta dinámica en el modelo se añade un cuarto compartimento, el cual se denomina habitualmente como sitio efecto. Este modelo se supone adjunto al compartimento central y con un volumen insignificante. La constante de difusión del sitio efecto es k_{e0} .

Definiendo $C_i(t)$ como la concentración de propofol en el compartimento i , el modelo final de compartimentos queda expresado a través de las siguientes ecuaciones,

$$V_1 \frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = V_2 C_2(t) k_{21} + V_3 C_3(t) k_{31} - V_1 C_1(t) (k_{10} + k_{12} + k_{13}) + u(t) \quad (3.2.)$$

$$V_2 \frac{\partial C_2(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{12} - V_2 C_2(t) k_{21} \quad (3.3.)$$

$$V_3 \frac{\partial C_3(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{13} - V_3 C_3(t) k_{31} \quad (3.4.)$$

$$\frac{\partial C_e(t)}{\partial t} = C_1(t) k_{e0} - C_e(t) k_{e0} \quad (3.5.)$$

donde $u(t)$ representa la velocidad de infusión de fármaco en el compartimento central. Esta expresión define la farmacocinética de la droga.

PARÁMETROS DEL MODELO PK DE SCHNIDER

Parámetros	Valores
V ₁	4.27 L
V ₂	18.9 - 0.391 *(Edad-53) L
V ₃	238 L
k ₁₀ (min-1)	0.0443+0.0107*(BW - 77) - 0.0159*(LBM - 59) + 0.0062*(HT - 177)
k ₁₂ (min-1)	0.302-0.0056*(Edad - 53)
k ₁₃ (min-1)	0.196
k ₂₁ (min-1)	1.29-0.024*(Edad - 53)
k ₃₁ (min-1)	0.0035
ke ₀ (min-1)	0.456

BW es el peso corporal, LBM la masa corporal magra y HT la altura.

Tabla 1. Valores de los parámetros del modelo de Schnider.

PARÁMETROS DEL MODELO PK DE MARSH

Parámetros	Valores
V _c	4.27L/kg
k ₁₀ (min-1)	0.119
k ₁₂ (min-1)	0.112
k ₁₃ (min-1)	0.0419
k ₂₁ (min-1)	0.055
k ₃₁ (min-1)	0.0033
ke ₀ (min-1)	1.21

Tabla 2. Valores de los parámetros del modelo de Marsh para adultos

3.2.2. Modelo farmacodinámico

Mientras que los modelos farmacocinéticos permiten la evaluación de la distribución y eliminación de los anestésicos, el valor clínico y terapéutico de un fármaco depende de su efecto dinámico. La farmacodinámica (PD) describe la relación entre la concentración del anestésico y su efecto farmacológico. La modelización farmacodinámica implica asumir el siguiente supuesto fundamental: que el efecto puede estar asociado con la cantidad de fármaco medido o calculado en el sitio efecto.

Por tanto, la farmacodinámica de la droga, que representa el BIS en términos de la concentración del sitio efecto, se rige por:

$$BIS(t) = f(C_e(t)) \quad (3.6.)$$

La función f se suele tomar como un modelo EMAX, cuyo perfil viene definido por:

$$\Delta BIS(t) = \Delta BIS_{max} \frac{C_e^\gamma(t)}{C_e^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \quad (3.7.)$$

con

$$\Delta BIS(t) = BIS(t) - BIS_0 \quad (3.8.)$$

$$\Delta BIS_{max} = BIS_{max} - BIS_0 \quad (3.9.)$$

donde BIS_0 corresponde al estado despierto, BIS_{max} el valor de BIS alcanzado en el nivel de máxima depresión hipnótica, EC_{50} la concentración en el sitio efecto para la que el efecto es la mitad del valor máximo y γ representa la sensibilidad del paciente a las pequeñas variaciones de concentración en el lugar de efecto. Este último parámetro puede ser visto como un índice que mide el grado de no linealidad del modelo. Normalmente, se asumen los valores $BIS_0 = 100$ y $BIS_{max} = 0$, aunque en el modelo de (Vanluchene, 2004) estos valores son ligeramente diferentes.

4. Revisión de técnicas de anestesia automática

4.1. Introducción

En esta sección se presentarán las técnicas más comunes de administración de fármacos en anestesia. La metodología tradicional consiste en infundir de forma manual la anestesia en función de unos protocolos preestablecidos que se definen en términos de los parámetros del paciente. Evidentemente, en función de la respuesta del paciente, el anestesista ajustará la dosis para garantizar la correcta evolución de las variables de interés.

En el camino hacia la automatización de anestesia podemos distinguir dos niveles. Un primer paso los constituyen los sistemas TCI (Target Controlled Infusion) que son los sistemas más avanzados que pueden encontrarse comercialmente disponibles. El siguiente paso lo constituyen ya los sistemas de control en lazo cerrado. Este tipo de sistemas aún no existen comercialmente y se encuentran en fase de investigación. En esta sección se hace una revisión de estos dos planteamientos.

4.2. TCI (Target Controlled Infusion)

Los sistemas TCI son jeringas automatizadas para administración de fármacos, controladas por ordenador, que pretenden conseguir una concentración plasmática estimada del fármaco, tratando de evitar episodios de sub o sobredosificación. El anestesista puede utilizar un sistema TCI para administrar un agente anestésico, estableciendo y modificando una concentración deseada (habitualmente denominada concentración diana u objetivo), basándose en la observación clínica del paciente. Los sistemas TCI utilizan modelos farmacocinéticos multicompartmentales, representados por ecuaciones exponenciales, para calcular las tasas de infusión requeridas para alcanzar la concentración objetivo. Para la realización de estos cálculos y el control de la jeringa se requiere un ordenador o microprocesador.

Teóricamente, un sistema TCI puede controlar la concentración en cualquier compartimento o tejido del cuerpo. Los modelos farmacocinéticos utilizados hoy en día se derivan de estudios farmacocinéticos de población realizados anteriormente. Durante el transcurso del proceso de infusión TCI, no se realizan mediciones de las concentraciones actuales, por ello estos sistemas operan en realidad en lazo abierto. Por el contrario, los sistemas de lazo cerrado se basan en una medición de una variable de control, y en la utilización del error entre la consigna y el valor actual de la señal medida para modificar la entrada del sistema.

Por convención, el compartimento central en un modelo farmacocinético se denomina V_c o V_1 , y este compartimento incluye el compartimento vascular. De modo que cuando el objetivo es alcanzar una concentración definida por el anestesista en el compartimento central (que incluye el vascular), la infusión se denomina sistema TCI de concentración plasmática de lazo abierto. Cuando la concentración objetivo es una concentración en el sitio de acción del fármaco, la infusión es denominada TCI de concentración en sitio efecto de lazo abierto.

4.2.1. Desarrollo de los sistemas TCI

En 1968, Kruger-Thiemer describió una aproximación teórica para el mantenimiento y consecución de una concentración plasmática en estado estacionario para un fármaco cuya farmacocinética podía representarse en base a un modelo de dos compartimentos. (Kruger-Thiemer, 1968). Demostró que para conseguir concentraciones en plasma estacionarias es necesario administrar una dosis de carga para llenar el volumen inicial de distribución, una infusión para equilibrar la eliminación de la carga inicial del fármaco, y una infusión adicional para compensar la tasa en base a la cual la droga se distribuye a los compartimentos periféricos. Este concepto fue desarrollado y ampliado por Vaughan y Tucker (Vaughan DP, 1975), (Vaughan DP., 1976), así como por Schwilden (Schwilden H. , 1981) que incluso desarrolló la primera aplicación clínica basada en esta teoría, el sistema CATIA (sistema de anestesia total intravenosa asistido por ordenador).

Los esquemas desarrollados por estos pioneros para fármacos conformando un modelo bicompartimental se conocieron como esquemas BET (Bolus, Elimination, Transfer). Se llamaron de esta forma porque comprendían un bolo inicial para llenar el compartimento central, seguido de dos infusiones superpuestas, una para reemplazar el fármaco perdido por eliminación y otra para compensar la droga perdida por redistribución.

Una determinada proporción fija de la cantidad total de fármaco en el compartimento central se elimina en cada unidad de tiempo. Esto implica que cuando la concentración en plasma de un fármaco es constante, la cantidad de droga eliminada en cada unidad de tiempo es también constante, de modo que el fármaco perdido por eliminación puede ser reemplazado por una tasa de infusión constante. En contraste, la cantidad de droga distribuida a los tejidos periféricos decrece exponencialmente conforme decrece el gradiente entre el compartimento central y el periférico. En este caso se requiere una infusión con una tasa decreciente exponencial para reemplazar la droga perdida por redistribución del compartimento central. La suma de estas dos componentes de infusión es una infusión con tasa decreciente.

Desde entonces se ha reconocido que la farmacocinética de la mayoría de los agentes anestésicos se describe mejor con modelos de tres compartimentos. Se han publicado numerosos algoritmos, apropiados para modelos de tres compartimentos, tanto para concentraciones objetivo en plasma como en sitio efecto, y algunos grupos de investigación han desarrollado sistemas automáticos basados en modelos capaces de proporcionar concentraciones de fármaco estacionarias. Desde inicios de los 90 se dispone de aplicaciones software gratuitas para la infusión TCI como las desarrolladas en Stanford (Stanpump), Gent (RUGLOOP) o Stellenbosch (Stelpump). También se han desarrollado diversos simuladores como por ejemplo IVA-SIM (<http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/>) y TIVATrainer (www.eurosiva.org).

Inicialmente, los diferentes grupos utilizaron diferente terminología para describir sus sistemas. Los términos más conocidos eran CATIA, TICA (titration of intravenous agents by computer), CACI (computer-assisted continuous infusion), CCIP (computer-controlled infusion pump) y TCI. Posteriormente se llegó a un consenso entre los grupos líderes, que publicaron una carta en *Anesthesiology* sugiriendo la adopción del término TCI. (Glass PS, 1997). El grupo también sugirió estandarizar la nomenclatura para las concentraciones en plasma C_p y en sitio efecto C_e , entre otros conceptos.

El primer sistema TCI disponible comercialmente fue el Diprifusor®, un microprocesador embutido en bombas de infusión intravenosa vendido por diferentes fabricantes desde 1996.

Las bombas TCI controladas por el Diprifusor solo pueden administrar infusiones de propofol controladas por objetivo, y únicamente cuando el microprocesador es capaz de detectar la presencia de jeringas precargadas de un solo uso de 1 o 2% de propofol del fabricante AstraZeneca. Estas jeringas contienen una banda metálica en una brida que es detectada por un proceso complejo denominado resonancia magnética. Cuando la jeringa está casi vacía, la banda se desprograma de modo que no pueda ser reutilizada.

En los años siguientes al lanzamiento de la primera generación de sistemas TCI, la patente de propofol expiró. Actualmente hay disponibles formulas genéricas de propofol significativamente más económicas que las originales. Hasta hace poco tiempo, el propofol comprado a otros fabricantes no podía ser utilizado en los sistemas TCI de propofol, pero esto ha cambiado actualmente con el desarrollo y lanzamiento de sistemas TCI de segunda generación, los llamados sistemas TCI abiertos. Estos sistemas permiten el uso de una gran variedad de fármacos administrados por una variedad de jeringas de múltiples tamaños. De modo que cuando se utilizan para la administración de formulaciones genéricas de propofol, estas bombas pueden generar ahorros de costes de hasta el 80% del coste de la fórmula original de propofol.

4.2.2. Componentes de un sistema TCI

Los componentes básicos de un sistema TCI son una interfaz de usuario, un ordenador o uno o más microprocesadores y un dispositivo de infusión (ver Figura 5). El microprocesador controla la apariencia del interfaz de usuario, implementa el modelo farmacocinético, recibe las entradas de datos e instrucciones del usuario, realiza los cálculos matemáticos necesarios, controla y monitoriza el dispositivo de infusión, e implementa un sistema de alarmas para advertir al usuario de cualquier problema (por ejemplo: falta de alimentación, jeringa casi vacía).

Una característica esencial son las alertas visuales y sonoras, y los sistemas TCI deben ser programados para responder apropiadamente ante cualquier condición de fallo. En caso de ocurrencia de un fallo, debería sonar una alarma y el sistema debería parar la infusión o desconectarse, en función de la gravedad del fallo.

Los sistemas TCI de primera generación contenían dos microprocesadores. Un microprocesador de 16 bits implementaba el algoritmo para calcular la tasa de infusión requerida para la concentración objetivo, y controlaba de acuerdo al cálculo la velocidad del accionamiento del motor de la jeringa. Paralelamente, un microprocesador de 8 bits monitorizaba el número de rotaciones del motor y usaba un proceso matemático simple para calcular la concentración en plasma estimada, basándose en la cantidad de propofol infundida. En el caso de que las concentraciones objetivo y estimada difirieran significativamente, el sistema se desconectaba. Como esto ocurría en muy raras ocasiones, la técnica de procesador dual no se ha implementado en las bombas de nueva generación.

El interfaz de usuario permite la introducción de datos del paciente como su edad, peso, género y altura, además de por supuesto la concentración objetivo del fármaco, mientras muestra información numérica y gráfica de las variables del proceso (tasa de infusión actual, tendencias de las concentraciones en plasma y sitio efecto calculadas, etc.). Los sistemas TCI típicos incorporan dispositivos de infusión capaces de infundir a velocidades de hasta 1200ml/hr, con una precisión de 0,1ml/hr.

4.2.3. Funcionamiento de un sistema TCI

Los sistemas TCI se programan con modelos farmacocinéticos que describen matemáticamente los procesos de distribución y eliminación de los fármacos, como se describió en la Figura 4.

Aunque los diferentes sistemas TCI usen técnicas matemáticas ligeramente diferentes, el resultado práctico final se mantiene como una variación de un esquema BET.

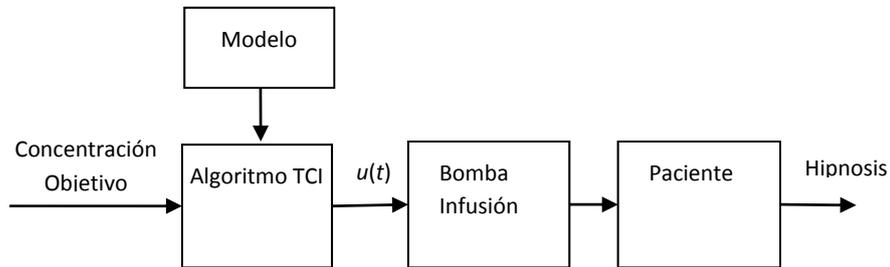


Figura 5. Control de anestesia mediante TCI.

El resultado de un proceso de infusión manual se ilustra en la Figura 6, obtenida mediante simulación con el Tivatrainner.

La línea roja representa la concentración de propofol en plasma en $\mu\text{g/ml}$, mientras que la línea verde describe la evolución de la concentración en sitio efecto en $\mu\text{g/ml}$. La velocidad de infusión en ml/hr se representa en negro con la escala en el eje vertical derecho y con línea gruesa azul se muestra la infusión de bolos de 2 y 1 mg/kg respectivamente.

4. Revisión de técnicas de anestesia automática.

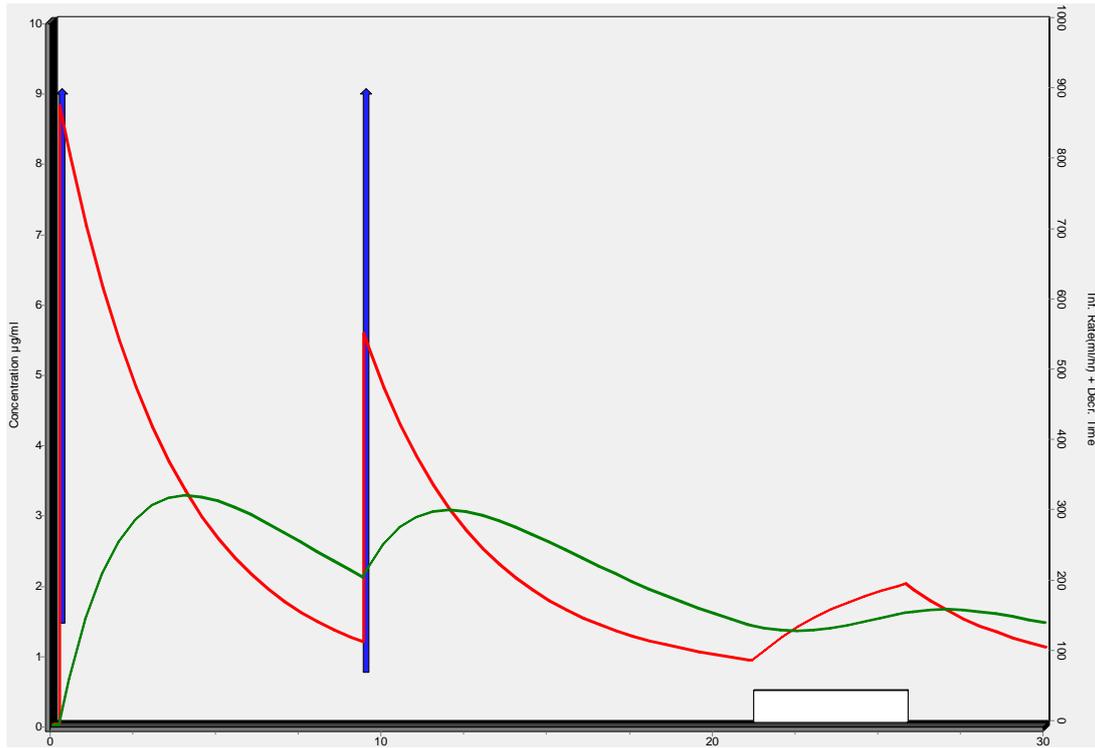


Figura 6. Concentración de propofol en plasma y sitio efecto según el modelo de Marsh realizada mediante el Tivatrainer. Las tasas de infusión requeridas para alcanzar la concentración objetivo se representan en el eje vertical derecho.

En la siguiente gráfica (Figura 7) se representa una simulación del funcionamiento del sistema TCI.

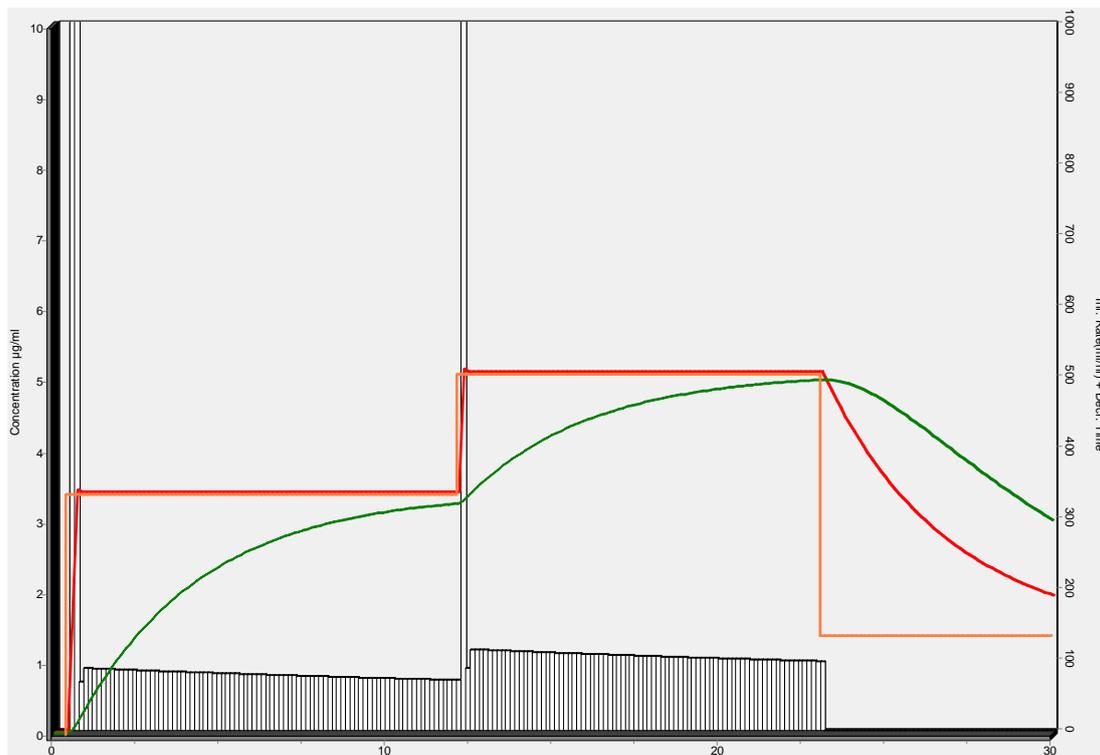


Figura 7. Simulación del funcionamiento de un sistema TCI obtenido mediante Tivatrainer.

Cuando el anestesista incrementa la concentración objetivo, el sistema administra una infusión rápida (bolo) para llenar el compartimento central rápidamente, generando un incremento en la concentración en plasma casi en forma de escalón. La cantidad infundida se calcula de acuerdo al volumen de sangre del compartimento central y la diferencia entre la concentración plasmática estimada actual y la concentración objetivo. Cuando el sistema calcula que la concentración plasmática ha alcanzado su nuevo objetivo, para la infusión rápida, y comienza una infusión a una tasa inferior que es gradualmente decreciente, con el fin de reponer la droga que se pierde por eliminación y distribución. Por razones prácticas, los sistemas TCI actuales repiten los cálculos, y modifican la tasa de infusión, en intervalos de tiempo discretos, típicamente 10 segundos. De ese modo, aunque la cantidad de droga eliminada del compartimento central cambie de forma continua, la tasa de infusión usada para reponer el fármaco redistribuido y eliminado es una función escalón decreciente. Si se utiliza un modelo de tres compartimentos, se requieren tres infusiones superpuestas. Se requieren dos infusiones exponencialmente decrecientes de primer orden para compensar el fármaco desplazado del compartimento central a los otros dos compartimentos por distribución, al mismo tiempo que una tercera infusión con una tasa constante para reponer la droga perdida por eliminación.

Cuando el anestesista disminuye la concentración objetivo, el sistema para la infusión y espera hasta que estima que la concentración plasmática ha alcanzado la concentración objetivo. El ratio con el que cae la concentración plasmática depende de la tasa de eliminación, y del gradiente entre las concentraciones del compartimento central y los otros. En este caso, si la concentración en el compartimento central es mayor que en otro compartimento, la concentración plasmática caerá más rápidamente, mientras que en el caso contrario, el retorno de droga de los compartimentos periféricos reducirá la tasa de caída en la concentración sanguínea. Una vez que el sistema estima que ha alcanzado el objetivo, volverá a iniciar la infusión a una tasa menor, de nuevo calculando las tasas de infusión variables requeridas para mantener la concentración sanguínea en el objetivo fijado.

4.2.4. Infusión manual versus TCI

En la mayoría de las áreas de la práctica médica los doctores tienden a usar infusión controlada manualmente, normalmente a una velocidad fija. Esta práctica no es suficiente para la anestesia, por los requerimientos únicos de la anestesia y las propiedades farmacocinéticas de los fármacos anestésicos. La anestesia es una de las pocas áreas de la práctica médica donde es importante conseguir concentraciones

plasmáticas y en sitio efecto estacionarias, y donde es importante para el médico ser capaz de ejercer un control rápido y fino sobre dichas concentraciones objetivo.

Cuando los fármacos se administran bajo una tasa de infusión constante, las concentraciones plasmáticas tardan un tiempo muy alto en alcanzar el estado estacionario. Esto se muestra en la Figura 8, obtenida del Tivatrainner, en una simulación de infusión constante con alfentanilo. Se observa que después de 30 minutos la concentración está aún muy por debajo de alcanzar un estado estacionario.

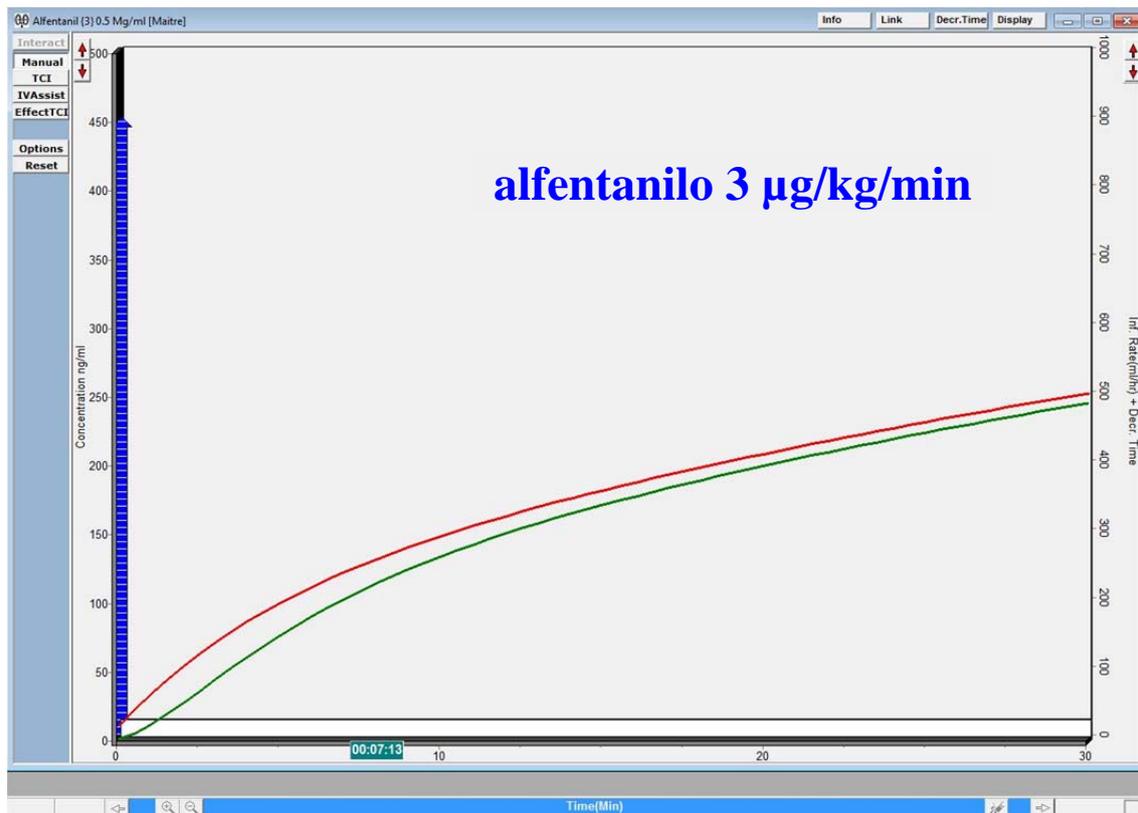


Figura 8. Simulación de infusión constante con alfentanilo realizada con Tivatrainner.

Esto ocurre porque se tarda aproximadamente 24 horas en equilibrar el fármaco por todos los tejidos del cuerpo. Para fármacos como el fentanilo, la morfina y el midazolam, el tiempo necesario para lograr el equilibrio y el estado estacionario es aún mayor. De modo que para estas drogas, así como también para propofol, cambios significativos en la tasa de infusión no derivan en cambios significativos en la concentración plasmática durante algún tiempo. Esto se puede observar en la Figura 9 (J. van Hemelrijck). El retardo antes de producirse un cambio significativo en la concentración en sitio efecto, y por tanto en producir un efecto clínico, será por tanto aún mayor.

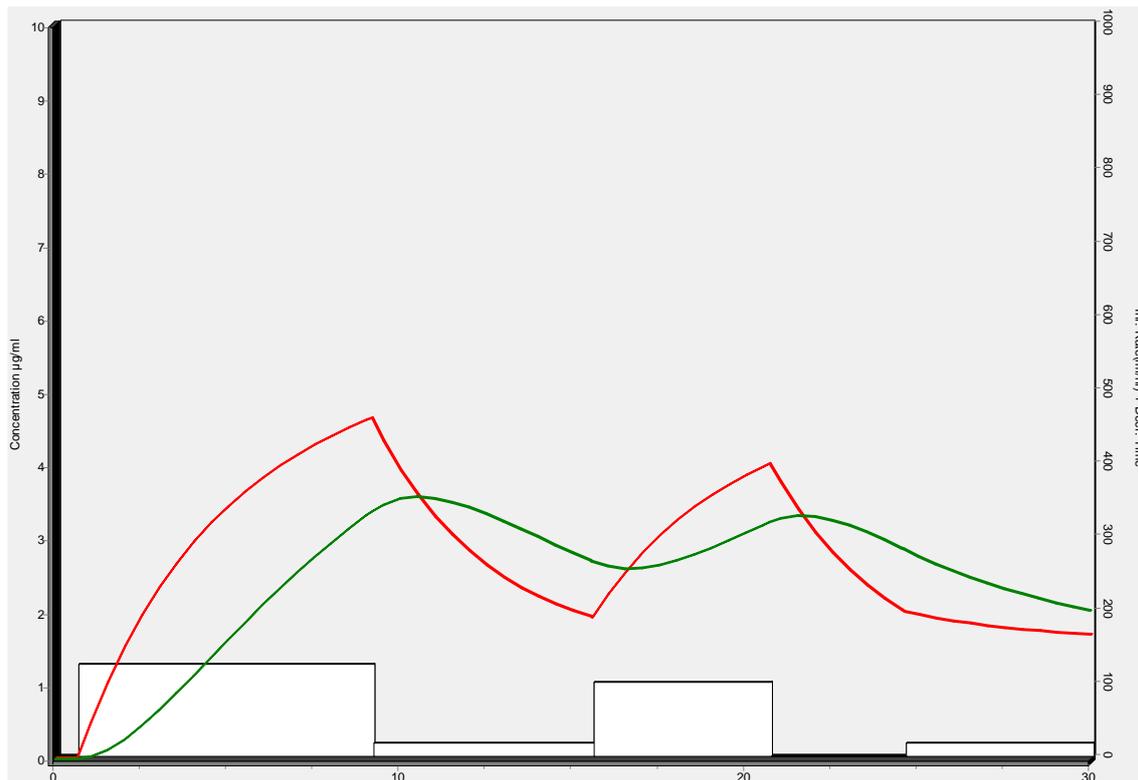


Figura 9. Evolución de la concentración plasmática y en sitio efecto de propofol en función del tiempo.

Concentraciones excesivas de agentes anestésicos o analgésicos pueden causar efectos adversos, mientras que concentraciones inadecuadas pueden poner al paciente en riesgo de dolor o despertar intraoperatorio. Estos retardos son por tanto generalmente inaceptables.

De forma natural, cuando un anestesista quiere incrementar la concentración del fármaco rápidamente, puede administrar un bolo, pero es difícil juzgar el tamaño apropiado del bolo para el paciente concreto y el cambio requerido. De manera similar, si quiere disminuir la concentración lo más rápido posible puede desactivar la infusión temporalmente, pero en el entorno real del quirófano existe un riesgo de olvidarse de volver a arrancar la infusión. Con los sistemas TCI, estos cambios se hacen de forma automática, permitiendo un control rápido y preciso de la concentración sanguínea.

No es sorprendente que los sistemas TCI sean populares para los anestesistas, que los han evaluado como fáciles de usar, proporcionando un alto grado de predictibilidad del efecto anestésico. En un estudio comparando la infusión manual y TCI de propofol por anestesistas no familiarizados con la infusión de propofol, se demostró que los anestesistas rápidamente se familiarizaban con ambas técnicas, pero expresaban una preferencia clara por el sistema TCI. (Russell D, 1995;75).

En lo que respecta a la calidad del control clínico, comparando las dos modalidades de infusión, la mayor parte de los estudios se han realizado basados en infusión de propofol. La calidad en la anestesia es difícil de medir, como se ha comentado anteriormente, pero algunos estudios han utilizado una categorización subjetiva simple, donde el anestesista valora la calidad como buena, adecuada o pobre, así como otros métodos numéricos como una puntuación de la calidad anestésica. (Glen, 1991;46). En estudios comparativos de los regímenes de infusión TCI con respecto a infusión manual de propofol, la calidad de la inducción y mantenimiento de la anestesia fueron similares, así como lo fue la incidencia y severidad de los efectos hemodinámicos y tiempos de recuperación. Un amplio estudio multicentro demostró que el control de la anestesia era más sencillo en sujetos anestesiados con TCI que con infusión controlada manualmente. (Servin, 1998;53 Suppl 1).

4.2.5. Resumen y situación actual TCI

Actualmente los sistemas más extendidos para el control de anestesia (aparte de la infusión guiada directamente por el anestesista) son los denominados sistemas TCI (target-controlled infusion) (ver Figura 5). La función de estos controladores es la de determinar la velocidad de infusión adecuada para alcanzar el nivel de concentración de droga deseado en el paciente. Este mecanismo de control se basa en el uso de modelos a partir de los cuales se extrae esta relación (Kenny G. N. C., 1999). Obsérvese que en realidad esta estrategia se lleva a cabo en lazo abierto.

Los sistemas TCI utilizan algoritmos farmacocinéticos incluidos en un microprocesador para aplicar anestésicos o analgésicos por vía intravenosa de forma automática para la inducción y mantenimiento de la anestesia. Actualmente los sistemas TCI están disponibles comercialmente en forma de bombas de infusión de propofol y remifentanilo basadas en microprocesador. En general, los sistemas TCI funcionan mejor con los medicamentos que se equilibran rápidamente entre sangre y cerebro, como en el caso de propofol y remifentanilo.

Los sistemas TCI funcionan con modelos farmacocinéticos y datos específicos del paciente de entrada manual, tales como el sexo, edad, altura o peso. El anestesiólogo establece una concentración sanguínea de anestésico, especificando una concentración diana según las necesidades clínicas.

Una vez fijadas las variables del paciente, el sistema calcula la velocidad de infusión necesaria para la inducción y posteriormente mantenimiento de una concentración de destino determinada, asumiendo que ésta es la concentración objetivo alcanzada en

estado estacionario en el sistema nervioso central, de acuerdo al modelo matemático utilizado para el cálculo.

El microprocesador controla el dispositivo de infusión automáticamente para mantener la concentración sanguínea diana establecida, sin necesidad de que el usuario realice nuevos ajustes.

Alcanzar y mantener una concentración sanguínea diana con un anestésico intravenoso implica equilibrar la velocidad de infusión con los procesos de distribución y eliminación; y esto requiere disponer de información acerca del comportamiento farmacocinético del fármaco. Un sistema TCI también requiere un algoritmo de control de forma que pueda administrarse automáticamente una cantidad de fármaco a una velocidad de infusión apropiada en base a los resultados de las predicciones farmacocinéticas hechas por el software que lleva consigo el sistema.

Los partidarios de esta técnica sostienen que el sistema TCI libera el fármaco de forma que la concentración diana mantiene la estabilidad por un período de tiempo más largo, y por lo tanto la profundidad de la anestesia es más estable. Sin embargo, los sistemas TCI están lejos de alcanzar el control automático del proceso de la misma forma que funcionan los sistemas de lazo cerrado.

En realidad, el anestesiólogo ajusta con frecuencia el blanco elegido de acuerdo con las necesidades del paciente, el progreso de la cirugía, y otros factores, tales como el grado de bloqueo neuromuscular o la necesidad de analgésicos.

Varios estudios, sin embargo, han demostrado que el sistema TCI no administra propofol de una manera más precisa que las infusiones de control manual. En un estudio aleatorio reportado por (Gale T, 2001), se ha comparado el resultado de administrar propofol mediante un sistema TCI, con respecto a control manual (MCI), utilizando en ambos casos sólo parámetros clínicos, tales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, u otros signos clínicos, para ajustar las concentraciones de TCI o las tasas de infusión manual.

No hubo diferencias en el comportamiento del error absoluto del BIS (BIS respecto de un objetivo de 50) durante el mantenimiento de anestesia con propofol TCI o infusión manual.

Los dos grupos no presentaron diferencias significativas en el rendimiento, temblor, o divergencia de cambios hemodinámicos. Los autores llegan a la conclusión de que la infusión mediante el sistema TCI y la infusión manual MCI alcanzan resultados similares en cuanto a profundidad de la anestesia y estabilidad hemodinámica, cuando se dirigen con signos clínicos tradicionales.

En cualquier caso, la modalidad de infusión TCI es la más usada actualmente, ya que permite una mayor precisión y estabilidad en las concentraciones plasmáticas y a sitio efecto, tanto en cirugías de corta duración como en extensos procedimientos neuroquirúrgicos. Su principal escollo es la incapacidad para ajustar automáticamente el objetivo de concentración de acuerdo con el progreso de la cirugía u otros fármacos administrados conjuntamente.

4.3. Técnicas de control en lazo cerrado

4.3.1. El Índice Biespectral (BIS)

Para el control de la hipnosis del paciente, una de las variables más comúnmente empleadas en la literatura como indicador de la profundidad hipnótica es el Índice Biespectral (BIS). El BIS es un parámetro que se obtiene a partir del análisis continuo de la señal electroencefalográfica (EEG). Se expresa en un valor numérico adimensional de 0 a 100, donde el valor cero indica que no se obtiene EEG y el valor 100 es el estado de máxima alerta (paciente despierto). La muestra la relación entre los valores del BIS y el estado del paciente.

BIS	ESTADO
100-80	Despierto, responde a la voz normal.
80-60	Sedación, responde a comandos altos o leves pinchazos/agitación.
60-40	Anestesia General, probabilidad baja de recordar explícitamente, no responde a estímulos verbales.
40-20	Estado de hipnosis profundo.
20-0	Supresión de todos los estímulos.
0	Línea plana del EEG.

Tabla 3. Rangos del BIS relacionados con el estado del paciente

En esta tabla se puede observar las diferentes regiones en la que se puede dividir el BIS. En la primera región, BIS de valor 100, el paciente está en su máximo nivel de consciencia, es decir, está completamente despierto.

Lo siguiente que podemos ver son las dos regiones de sedación. La primera, la región de sedación ligera / moderada viene determinada por un valor de BIS entre 80 y 100.

La segunda, la región de sedación profunda viene caracterizada por valores de BIS entre 60 y 80. Estas dos regiones se caracterizan por un estado hipnótico ligero, por tanto, esta zona no es interesante en intervenciones quirúrgicas, ya que cualquier perturbación externa puede hacer que el paciente recupere la consciencia. Por ejemplo, en la primera región de sedación el paciente sería capaz de responder ante las palabras de otra persona.

El interés principal de esta tesis estaría en la siguiente región que se puede apreciar, la zona de anestesia general. Ésta se caracteriza por valores de BIS comprendidos entre 40 y 60, y es una región de estado hipnótico moderado. En esta zona el paciente va a tener una bajísima probabilidad de recuperar la consciencia. Además está demostrado que trabajando en esos valores se va a tener una mejor recuperación de consciencia por parte del paciente en el proceso post-operatorio.

A continuación observamos la región de estado hipnótico profundo, para valores de BIS entre 0 y 40. Y, por último, encontramos la región con BIS de valor 0, esta zona se corresponde con un EEG plano, es decir, con la ausencia de actividad eléctrica cerebral.

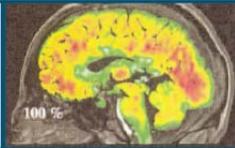
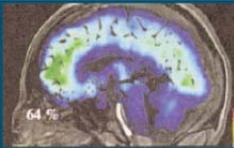
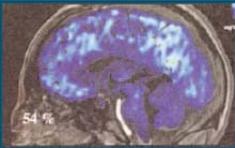
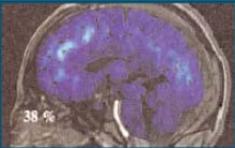
PET				
% BMR	100	64	54	38
BIS	95	66	62	34

Figura 10. Relación del nivel de BIS con la actividad metabólica cerebral (Brain Metabolic Rate)

En la Figura 10 podemos ver la relación existente del nivel de BIS con la actividad cerebral en ese instante. El BIS nos va a proporcionar información acerca del estado cerebral. Como se puede observar para valores altos de BIS la actividad cerebral es intensa (se observan colores intensos en el escáner), mientras que para valores bajos de BIS la actividad cerebral disminuye considerablemente (se observan colores oscuros en el escáner).

El BIS está aprobado por la Food and Drug Administration de E.E.U.U. como monitor de los efectos anestésicos sobre el cerebro. Posee una sensibilidad del 100% y una especificidad de aproximadamente 55% para medir la pérdida de la consciencia con valores menores de 53 durante la administración de propofol. Posiblemente el BIS sea el mejor índice para: medir la profundidad anestésica durante una sedación o una anestesia general, predecir el momento de la pérdida y recuperación de la consciencia, mejorar la adecuación de los anestésicos y la recuperación postanestésica, disminuyendo la estancia en las Unidades de Recuperación Postanestésicas. Algunos trabajos realizados corroboran la idoneidad del BIS como variable de control en procesos anestésicos (Liu, 2006).

4.3.2. Técnicas basadas en señales

En (Kenny G. N. C., 1999) se describe el uso de un sistema en lazo cerrado que empleaba el índice potencial evocado auditivo (AEPindex) como señal de entrada del sistema de control. Un controlador PI se encarga de determinar la concentración objetivo de propofol en sangre requerida para inducir y mantener la anestesia general. Los resultados mostraron que el PI controlaba el AEPindex entre límites aceptables durante la fase de mantenimiento y concluyeron que se había validado la técnica de medida empleada como evaluación de la profundidad anestésica, demostrando la capacidad del AEP para distinguir claramente entre los estados de consciencia e inconsciencia.

En (Sakai, 2000) se propone un sistema del control PID en lazo cerrado para la administración de propofol usando el BIS como variable controlada. La conclusión es que el sistema es capaz de proporcionar estabilidad hemodinámica intraoperatoria y una recuperación rápida de los efectos hipnóticos-sedativos del propofol.

Una estrategia de control basada en señales aplicada a mezclas de anestésicos fue aplicada en (Morley, 2000), quienes investigaron el comportamiento de un sistema en lazo cerrado para la administración de anestesia general, usando el BIS como variable de control y un controlador PID para la administración de droga. Estudiaron a 100 pacientes bajo cirugía general o ginecológica, de los cuales en 60 pacientes la anestesia fue mantenida por la infusión intravenosa de una mezcla de propofol/alfentanil, y en los restantes 40 se empleó una mezcla isoflurano/óxido nítrico. Las drogas intravenosas fueron dadas a través de una bomba de infusión y las drogas inhaladas fueron inyectadas en el aparato inspiratorio. Por cada técnica, los pacientes fueron asignados al azar a recibir, ya sea por lazo cerrado o de forma manual, la administración de las drogas. Los dos tipos de administración, controlada manualmente y en lazo cerrado, presentaron condiciones intraoperatorias y

características de recuperación inicial similares. La conclusión más relevante presentada es que los sistemas en lazo cerrado no mostraron ventajas clínicas sobre las técnicas manuales de la administración de la anestesia.

En (Absalom A. S., 2002) se emplea un PID en un sistema de control en lazo cerrado que usa el BIS como variable controlada y empleaba un sistema TCI (target-controlled infusion) de propofol como actuador del sistema. El comportamiento de este sistema fue evaluado en pacientes bajo operaciones ortopédicas mayores. En los sujetos estudiados, el sistema de control fue capaz de proporcionar la anestesia adecuada y unas condiciones de funcionamiento satisfactorias durante los períodos duraderos de control automático de la anestesia, comprendidos entre 40 a 80 minutos, aunque algunos de los pacientes estudiados presentaron oscilaciones en el BIS y en las concentraciones de propofol objetivo. Ese mismo año, en (Absalom A. L., 2002) probaron el sistema anterior de control para la realización de colonoscopias (exploraciones del intestino grueso a través de un tubo que contiene una cámara). Con este estudio quisieron comprobar la efectividad del sistema en lazo cerrado para controlar la sedación consciente. Las peculiaridades al emplear este tipo de control en este tipo de intervenciones, es que el sistema no suprimió completamente la excitación, la cual era resultado del paso del colonoscopio o de la compresión abdominal. Desde el punto de vista del rendimiento del sistema y de la perspectiva clínica, el sistema fue satisfactorio.

Absalom et al. (Absalom A. K., 2003) teniendo en cuenta sus estudios anteriores, revisaron las constantes del algoritmo de control PID que mejoraron los problemas de oscilación vistos en el estudio anterior.

Un estudio destacado sobre el rendimiento de los controladores en lazo cerrado en comparación con la administración manual de propofol fue hecho en (Liu, 2006). Demostraron que su sistema disminuía el consumo de propofol. En la fase de infusión el TCI infundía con mayor rapidez pero el rebasamiento del BIS era más pronunciado. En la fase de mantenimiento, las modificaciones del objetivo del sistema en el sistema en lazo cerrado eran significativamente más frecuentes y con ajustes más pequeños.

Asimismo en (Méndez J.A., 2009), (Reboso J.A., 2007) se presentan resultados de control PI obtenidos sobre pacientes reales con mecanismo de compensación del retardo. (Reboso J.A. M. J., 2012)

Un estudio actual (Dumont, 2009) aborda el diseño de controladores robustos, en concreto, un PID y un controlador basado en cálculos fraccionales conocido con el nombre de CRONE, para regular el estado de hipnosis de la anestesia con la administración intravenosa de propofol. El propósito de este estudio era demostrar que, con la correcta combinación de modelos, sensores y técnicas de diseño de

control, es posible obtener sistemas de control de suministro de drogas para el nivel de hipnosis que sean robustos ante variabilidad inter-paciente significativa. Emplean la tecnología WAV (Wavelet-based Anesthetic Value) para medir el efecto del propofol, que en comparación con el BIS presenta las ventajas de que no introduce un tiempo de retardo y se describe fácilmente con una función de transferencia.

Otro grupo de controladores son los basados en lógica difusa. En este sentido destaca el trabajo de Gil Sánchez (Gil, 2004) en el que se presenta el desarrollo de un sistema informático de determinación de la profundidad anestésica partiendo de potenciales evocados de latencia media y control de la profundidad anestésica usando lógica difusa. A nivel internacional existen referencias importantes en las que también se aplican técnicas de control difuso en anestesia (Zhang, Huang, & Roy, 2002).

4.3.3. Técnicas basadas en modelos

Uno de los trabajos pioneros en el control de la hipnosis en lazo cerrado y que usa propofol como agente hipnótico se documenta en (Schwilden H, 1989). En él se usa un controlador basado en un modelo de proceso de dos compartimentos para describir la relación entre la entrada de droga y la concentración en el organismo. La frecuencia media del EEG se toma como variable controlada.

En (Mortier E, 1998) se desarrolla uno de los primeros trabajos en los que se emplea el BIS como variable controlada. El propósito de su estudio era examinar la aplicabilidad de un control basado en un modelo adaptativo e individualizado para cada paciente, el cual incorporaba la tecnología TCI combinada con un modelo farmacocinético-dinámico, que controlaba la administración de propofol empleando el BIS como variable controlada. Su estudio demostró la bondad del BIS como variable de realimentación en el control de hipnosis con propofol en la sedación de pacientes sometidos a operaciones bajo anestesia espinal.

Otro trabajo que emplea un modelo adaptativo e individualizado para cada paciente se muestra en (Struys M. D., 2001). En este caso se usa propofol como droga y el BIS como variable controlada. El mecanismo de funcionamiento de su estrategia consiste en que, durante la infusión de la anestesia, se explora el perfil farmacodinámico del paciente, incorporando el modelo en el controlador durante el proceso. En su estudio se compara este sistema con la administración manual de propofol usando cambios somáticos y hemodinámicos para guiar la anestesia. Los autores concluyen que el modelo propuesto es clínicamente aceptable durante la anestesia general cuando se compara con el control manual.

En (Sawaguchi, 2003) y (Furutani, 2005) se desarrolla un sistema de control basado en un modelo predictivo, en el cual se emplea propofol como droga analgésica y el índice bispectral (BIS) como índice de sedación. A diferencia de otros estudios, este sistema una función de identificación online de parámetros farmacodinámicos individuales y una función de control de riesgos, que previene de estados indeseables durante la operación. Además, tiene en cuenta el tiempo muerto (*deadtime*) que se produce entre el momento que se inyecta el propofol y el momento en el que se produce la respuesta en el BIS.

Las líneas recientes de investigación van encaminadas al diseño de sistemas de control del BIS con propofol mediante controladores basados en modelos, adaptativos e individualizados para cada paciente (Bailey, 2005). Durante la inducción de la anestesia se explora el perfil farmacodinámico del paciente. El modelo resultante se incorpora en el controlador durante el proceso. Este modelo se basa en la estructura compartimental descrita anteriormente. Cuando los datos del BIS están corruptos se conmuta al modelo compartimental obtenido en lazo abierto. Los estudios de los autores concluyen que este esquema de control de BIS con propofol con un controlador basado en modelo es clínicamente aceptable durante anestesia general.

Dentro del campo de la telemedicina, en (H. Ihmsen, 2007) se desarrolla un estudio para investigar la viabilidad de la administración de propofol en lazo cerrado controlado por EEG, a una distancia de unos 200 km. El sistema teleterapéutico usaba un ordenador en el sitio del paciente y otro en el de control, los cuales estaban conectados a través de internet por una red privada virtual. La señal EEG del paciente se enviaba al ordenador del sitio de control, donde se calculaba la frecuencia media (MEF) del EEG. La infusión de propofol, obtenida mediante un algoritmo en lazo cerrado adaptativo basado en modelos, se enviaba al ordenador del sitio del paciente conectado al perfusor. Este estudio demostró que se puede llevar a cabo el suministro de drogas teleterapéuticamente, dejando un campo abierto para que futuros estudios investiguen la practicabilidad y seguridad de estos sistemas.

En (Bismark Claire Torrico, 2007) se presenta la aplicación de un control predictivo robusto basado en el predictor de Smith, con un modelo del paciente con una única entrada (propofol) y una única salida (BIS), el cual incluye el tiempo muerto causado por la medida del BIS. Además se presentan resultados sobre la estabilidad y robustez del sistema.

Una de las técnicas que ha tenido gran presencia en este campo es el control predictivo. En (Ionescu, 2008) se realiza un estudio en el que se aplica un algoritmo de control predictivo EPSAC (Extended Prediction Self Adaptive Control) para la dosificación de propofol. Las conclusiones presentadas muestran que el rendimiento del MPC-EPSAC podría mejorarse añadiendo una programación de ganancia adaptativa

en los primeros 200 segundos de la anestesia y que es posible ajustar el filtro de las perturbaciones para rechazar perturbaciones específicas. En (Niño J., 2009) se aplica un control predictivo EPSAC para la dosificación de propofol. Asumen en el modelo del paciente una sola entrada (propofol) y una sola salida (BIS). Su estrategia de control consiste en controlar la concentración en el sitio efecto (C_e) durante la primera fase de inducción de la anestesia y el control del BIS una vez que la relación BIS/ C_e ha sido identificada. Los resultados obtenidos indicaron que la estrategia propuesta es robusta frente a la variabilidad entre pacientes, que es uno de los principales desafíos en la práctica clínica. Además, la estrategia propuesta aborda problemas relacionados con el ruido de señal.

En (Syafiie, 2009) se propone en otro estudio un control predictivo no lineal (NMPC) para la dosificación de propofol durante la inducción de anestesia. Se empleó el modelo farmacocinético-farmacodinámico de tipo Wiener para la predicción. Los resultados que obtuvieron en las simulaciones muestran que el algoritmo NEPSAC supera al EPSAC, utilizando un modelo nominal del paciente para la predicción.

Otras estrategias de control basadas en modelos se aplican en estudios como el presentado en (Sreenivas Y. S., 2008), en el cual se propone el control de la hipnosis con un controlador RTDA (Robustness, Set-point tracking, Disturbance Rejection, Aggressiveness). Este controlador robusto se desarrolla para procesos SISO, y combina la simplicidad de un controlador PID con las ventajas de un control predictivo basado en modelos (MPC). Una de las principales ventajas con las que cuenta el RTDA es que contiene unos parámetros de ajustes directos e independientes. En su estudio concluyeron que el controlador RTDA funciona significativamente mejor que el PID y ligeramente mejor que el predictivo a la hora de regular la hipnosis. Además el RTDA presenta una mayor robustez en el contexto de la variación de los parámetros de los pacientes.

Algunos investigadores han contrastado en sus estudios la aplicación de diversas estrategias de control como en (Sreenivas Y. S., 2009), donde se evalúan las respuestas obtenidas por las cuatro estrategias de control siguientes: Modelado de la compensación del error (MEC), Modelo de Control Interno (IMC), PID y MPC. En comparación con el controlador PID, las otras estrategias de control se consideran robustas para la variabilidad intra e inter-paciente, y mejores para el manejo de perturbaciones y en la medida del ruido. Entre las cuatro estrategias de control, el controlador MPC es el mejor y por tanto, es el que se recomienda para el control de la hipnosis.

En (Antonello L.G. Caruso, 2009) se estudia la aplicación de un modelo predictivo de control en la sedación con propofol, basado en la presión parcial transcutánea de dióxido de carbono (P_{tcCO_2}) y la concentración del fármaco en el sitio efecto (C_e). El

controlador que se presenta personaliza el suministro de medicamentos y logra el objetivo de los datos de referencia de P_{tvCO_2} y C_e , a pesar de la significativa variabilidad farmacodinámica.

En (Ngai Liu, Febrero 2012) se presenta un estudio basado en la administración automatizada de propofol y remifentanilo, guiada por el análisis de la entropía del electroencefalograma. Los autores probaron que la utilización de un controlador PID de doble lazo cerrado basado en un monitor de entropía, logra mantener la entropía durante más tiempo en los intervalos predeterminados en torno a la consigna. El sistema fue capaz de proporcionar la inducción y mantenimiento para todos los pacientes del estudio, concluyendo que el control intraoperatorio automatizado de la hipnosis y analgesia guiados por entropía es clínicamente viable y más preciso que el control manual.

Algunos de los grupos internacionales más citados en esta materia son:

- Grupo de Control de Anestesia del Automatic Control Laboratory del ETH de Zurich (<http://control.ee.ethz.ch/~anaest/>). Este grupo está liderado por Manfred Morari y en él se han desarrollado trabajos de investigación de renombre en el campo de la anestesia intravenosa y con isoflurano (Gentilini A R.-G. M., 2001).

- Grupo del profesor M. Struys del Department of Anesthesia en el Ghent University Hospital (http://www.heyman.ugent.be/clinical_pharmacology.htm). Como ya se ha comentado en esta memoria, en este grupo se ha avanzado en la línea del diseño de algoritmos adaptativos para la infusión de anestesia intravenosa (Struys M. D., 2000) (Struys M. D., 2001).

- University Department of Anaesthesia del Glasgow Royal Infirmary. A este departamento pertenece Anthony Absalom que ha presentado pruebas de gran interés donde se ilustran las prestaciones de controladores de anestesia actuando sobre pacientes (Absalom A. S., 2002) (Kenny G. N. C., 1999).

- Grupo del profesor N. Liu del Servicio de Anestesia del Hospital Foch, Suresnes, Francia. Han realizado trabajos importantes de control en lazo cerrado como los publicados en (Liu N, 2011), (Liu, 2006).

- Grupo del profesor Hemmerling, del Departamento de Anestesiología del Montreal General Hospital en Canadá, citado en varias ocasiones a lo largo de esta tesis. (Hemmerling TM, 2010).

En el ámbito nacional cabe destacar los trabajos desarrollados por:

- Grupo de Electrónica Industrial y Médica (EIMED) del Departamento de Tecnología Electrónica de la Universidad Politécnica de Cartagena. Este grupo liderado por el

profesor Joaquín Roca Dorda ha realizado trabajos de interés en el campo del diseño de controladores y estudio de los índices de medición de hipnosis (J.A. Álvarez-Gómez, April 2002).

- Grupo del Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas (Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor), División de Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, liderado por Pedro Gambús (Schnider, 1998).

Una vez revisadas las distintas estrategias de control que aparecen en la literatura, se plantean en las siguientes secciones diversos esquemas de control que mejoran el rendimiento de los controladores mencionados.

5. Aportaciones al modelado de la hipnosis

5.1. Introducción

Como ya hemos indicado en capítulos anteriores, las variables de salida del proceso anestésico pueden ser medibles o no medibles. El principal interés de la anestesia se centra en las variables no medibles: la hipnosis, la analgesia y la relajación muscular. El problema de tener variables no medibles es resuelto tomando variables alternativas derivadas de las primeras cuyo comportamiento permite la estimación de las mismas.

Determinadas estrategias de control se basan en predecir el comportamiento del paciente, de aquí el interés en disponer de un modelo fidedigno de cada paciente (Syafiie, 2009). Este modelo debe presentar la respuesta del paciente ante la infusión del fármaco en el organismo. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos que regulan la distribución y los efectos de la droga son conocidos sólo parcialmente. Como solución se proponen alternativas de modelos compartimentales basados en principios básicos. En la mayoría de ellos se utiliza un modelo típico de farmacocinética y dinámica, con un número variable de compartimientos para describir las concentraciones de propofol en plasma y en sitio efecto. Un inconveniente de estos modelos es que sus parámetros tienen una incertidumbre muy grande y normalmente se obtienen con datos obtenidos de diferentes fuentes que pueden haber operado en diferentes condiciones (Schnider, 1998). Existen otras alternativas de modelado como las basadas en modelos de cajas negras o las basadas en el conocimiento, pero presentan propiedades de extrapolación muy limitadas (Gentilini, 2001).

5.2. Ajuste y validación de un modelo compartimental

5.2.1. Modelo compartimental

El interés en disponer de un modelo fidedigno del paciente en este tipo de sistemas de control es especialmente interesante en la fase de diseño del controlador, evitando así la experimentación con pacientes reales.

Como referencia para los parámetros del modelo se han tomado las propuesta de Schnider (Schnider, 1998) para la farmacocinética (Tabla 1) y los valores propuestos en (Vanluchene, 2004) para la farmacodinámica, esto es $EC_{50} = 4,94$ y $\gamma = 2,69$.

En las siguientes tres figuras observamos los datos reales de velocidad de infusión y BIS obtenidos de pacientes reales en quirófano (línea azul). En color verde está representado el BIS calculado según el modelo de Schnider.

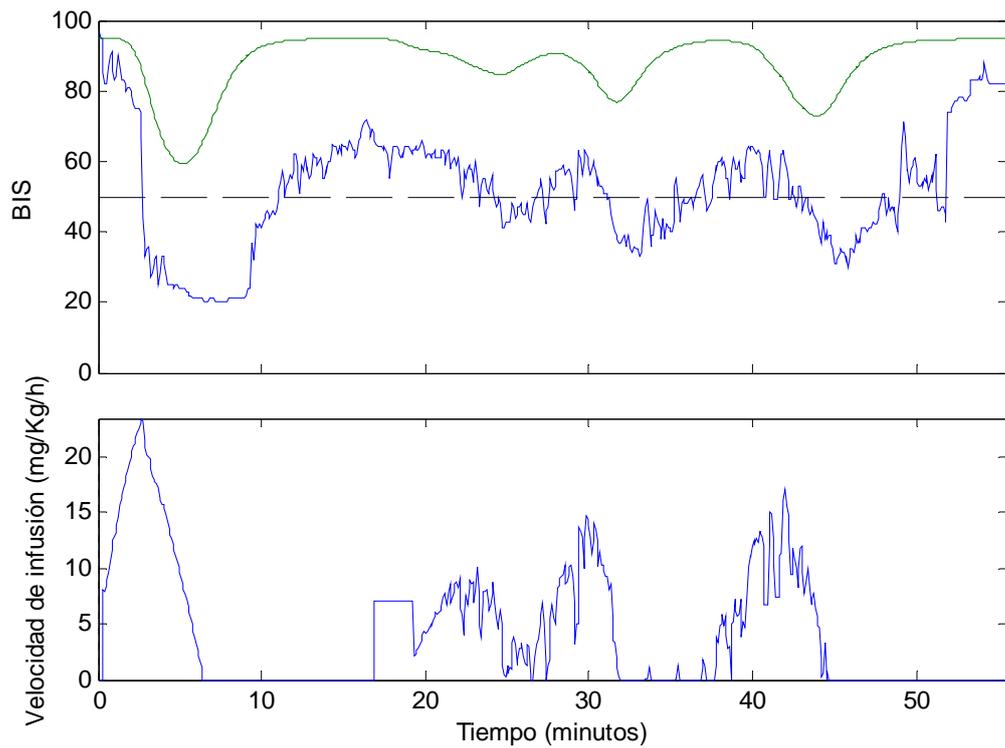


Figura 11. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 1: 82 kg, 172 cm, 54 años, sexo femenino.

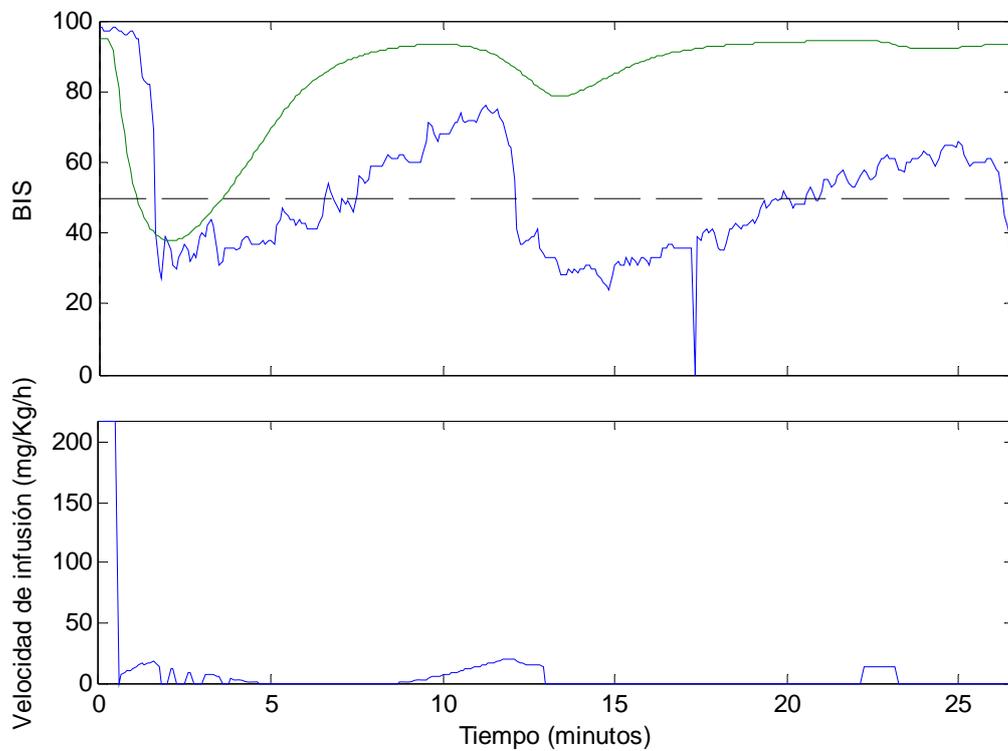


Figura 12. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 2: 55 kg, 165 cm, 32 años, sexo masculino.

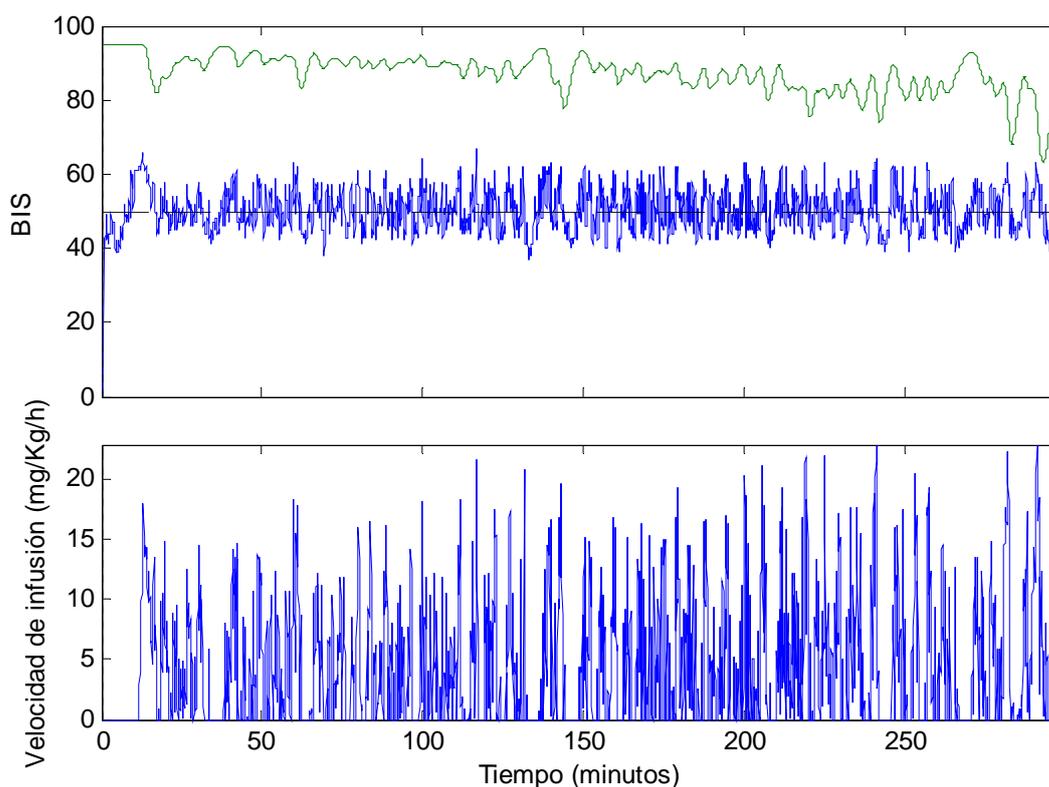


Figura 13. Comparación del BIS calculado según el modelo de Schnider con el obtenido de un caso real. Características del paciente 3: 57 kg, 160 cm, 68 años, sexo masculino.

En todos los casos se observa una diferencia apreciable entre los datos reales del BIS y los calculados por el modelo teórico. Sin duda uno de los factores que habría que tener en cuenta a la hora de explicar este desajuste es que en los modelos propuestos no se considera coadministración de analgésico al paciente. En todas las pruebas obtenidas en este trabajo se aplica una dosis baja/moderada de analgésico junto con el opioide. En nuestro caso se ha administrado remifentanilo que es un analgésico de respuesta rápida y buenas prestaciones para la cirugía. Está comprobado que el efecto del remifentanilo es una acentuación del efecto hipnótico. Esto sería una de las razones que explicarían que la curva real medida en este trabajo esté bastante por debajo de lo que predice el modelo teórico. Por ello para disponer de un modelo realista del paciente es necesario reajustar los parámetros del mismo.

Como se ha comentado anteriormente, en el ajuste de un modelo compartimental, es necesario ajustar dos partes, la farmacocinética y la farmacodinámica. El procedimiento seguido consistió en el ajuste *off-line* del modelo a la evolución real medida de pacientes sometidos a intervención en quirófano. Sobre estos valores posteriormente se ha realizado un reajuste para recoger las características propias de cada paciente.

5. Aportaciones al modelado de la hipnosis.

Para ello se desarrolló en el ámbito del proyecto de investigación una herramienta de simulación en Matlab que permite ajustar de forma manual y automática los parámetros del modelo, de forma que finalmente se obtiene un modelo teórico adaptado a cada paciente. Además de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos ya comentados, la herramienta permite introducir también un retardo en el modelo del paciente.

En la Figura 14 se muestra el interfaz de usuario de la herramienta de ajuste del modelo.

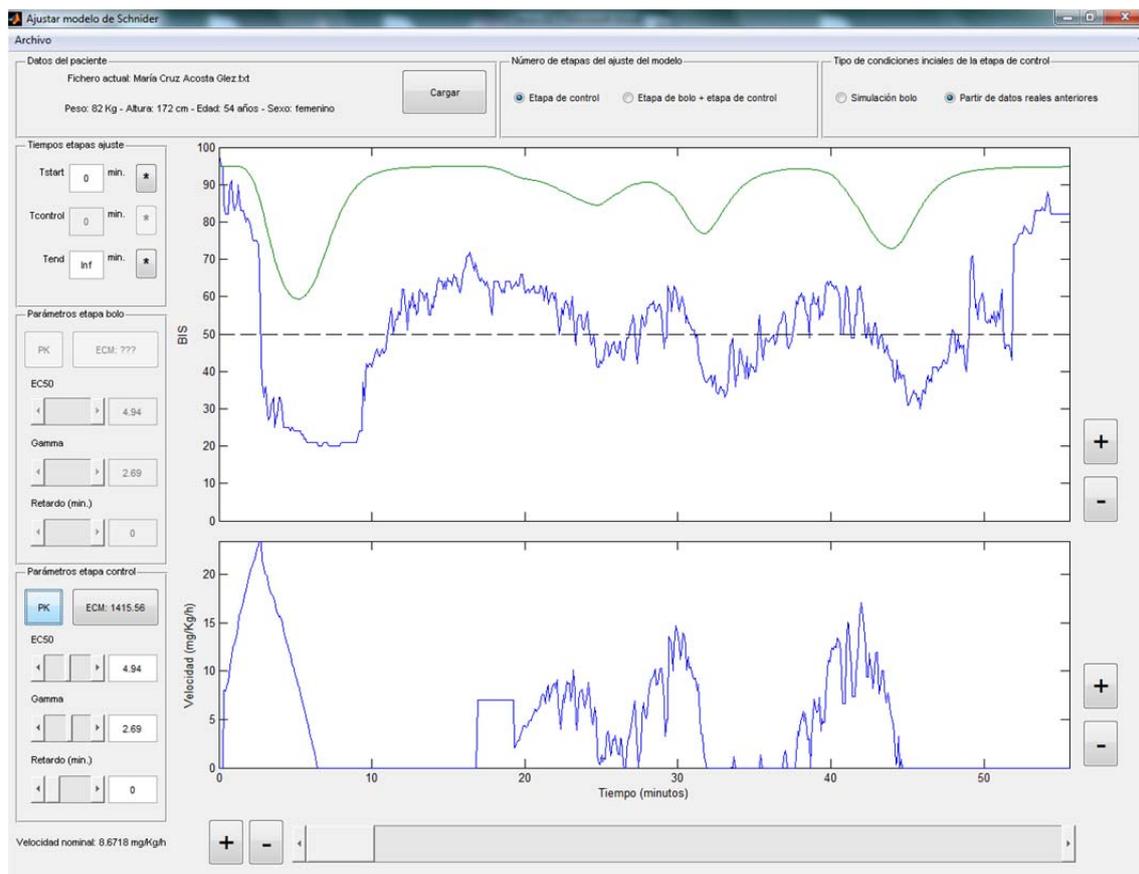


Figura 14. Herramienta de ajuste de los parámetros del modelo de Schnider.

En la Figura 15 se muestra uno de los ajustes realizados sobre el paciente del caso representado en la Figura 11. Los parámetros farmacocinéticos se mantienen según el modelo de Schnider y los farmacodinámicos se ajustan a los valores de $EC_{50} = 1,4$ y $\gamma = 0,93$, además de añadir un retardo de 1,7 minutos.

Como principal conclusión de estas pruebas se puede afirmar que este tipo de modelos son adecuados para representar fielmente la dinámica del paciente y, por otro lado, que los parámetros más sensibles a la variación entre pacientes son k_{e0} , EC_{50} y γ .

Esta información resulta relevante de cara a una identificación *on-line* de la dinámica del paciente, de forma que en la fase de diseño de estrategias de control basadas en modelos, como en el caso del controlador predictivo, se disponga de un modelo personalizado para el paciente, consiguiendo un mejor resultado.

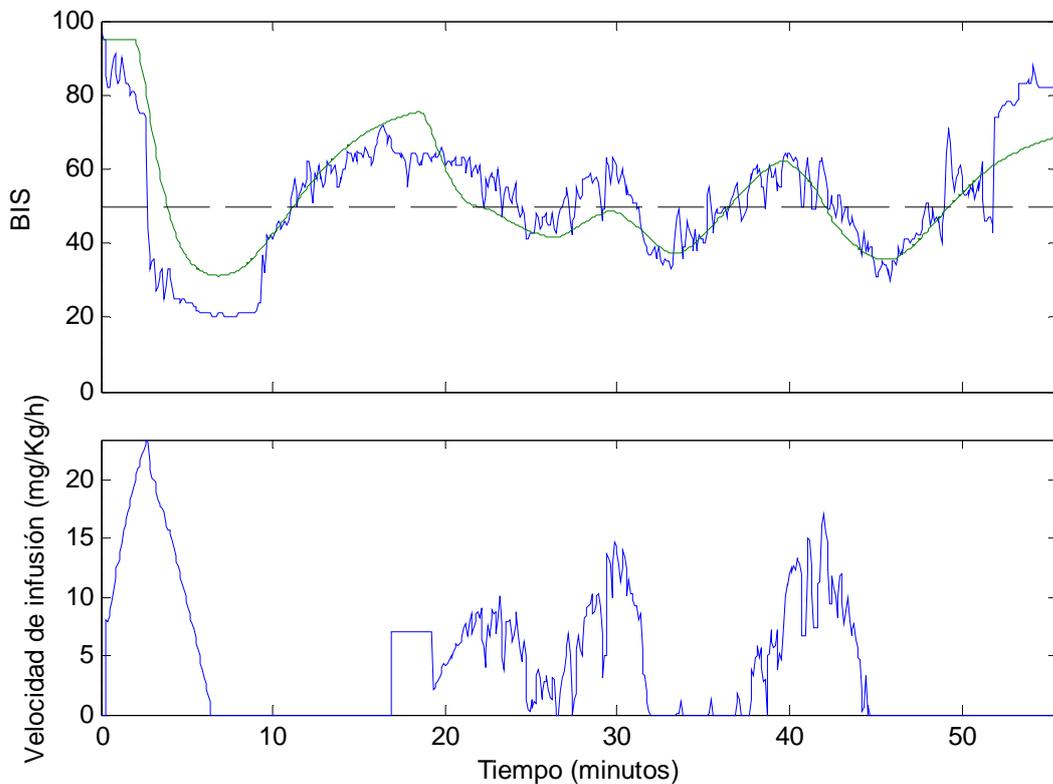


Figura 15. Resultado del ajuste del modelo compartimental al paciente 1.

5.3. Desarrollo de un modelo paramétrico para el proceso anestésico

En este enfoque, para el diseño del sistema de control no se considera un modelo compartimental basado en la concentración de propofol en sangre, en lugar de ello, el modelo se obtiene a partir de las señales de entrada y de salida del sistema, entendiéndose por sistema o planta el paciente.

El modelo que se plantea en las siguientes secciones es una simplificación en la que se toma como variable de salida el BIS y como variable de entrada la velocidad de infusión. A pesar de ser una simplificación del proceso, tal como se verá en los resultados obtenidos, es posible describir de forma satisfactoria la evolución del BIS considerando como entrada únicamente la velocidad de infusión.

Con el fin de desarrollar una estrategia de control adecuada, el primer objetivo era obtener un modelo matemático del sistema representado por el paciente sometido a un proceso de anestesia con propofol por medio de técnicas de identificación del sistema.

Para ello, el proceso de anestesia fue segmentado en varias fases, de acuerdo con el estado de la cirugía (consciencia, la hipnosis, intubación, incisión, etc.) para obtener diferentes secuencias de datos de muestra con los que validar los modelos estimados.

La tasa de infusión de propofol en ml/h se utilizó como variable de entrada $u(t)$, mientras que el BIS representa la salida.

El procedimiento se ha realizado off-line con los datos recogidos de intervenciones en quirófano. Los resultados que se presentan a continuación corresponden con un estudio realizado sobre cinco pacientes de diferente peso, sexo y edad sometidos a cirugía mayor con propofol. Para obtener el modelo se empleó un segmento de los datos de entrada. La validación del modelo se realizó con el resto de la trama de datos del mismo paciente. Esto se ha hecho así sólo con el fin de estudiar la capacidad de predicción del modelo obtenido. En la aplicación en tiempo real, el procedimiento de identificación se extenderá a lo largo de todo el proceso anestésico para recoger las variaciones en la dinámica del paciente. La Figura 16 muestra un ejemplo de las variables de un paciente sometido a cirugía mayor.

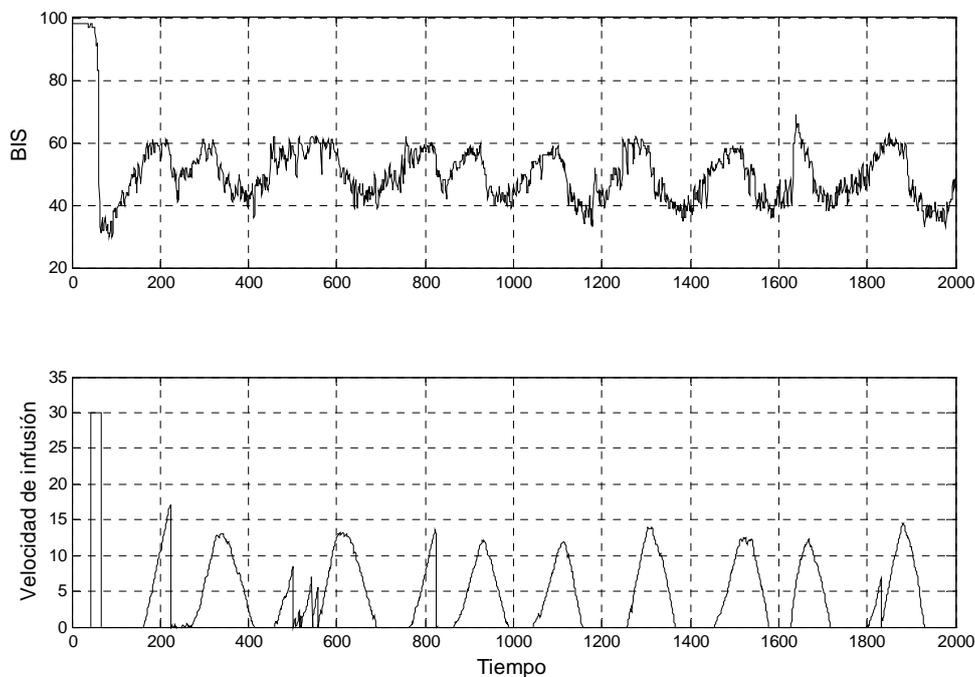


Figura 16. Ejemplo de datos de velocidad de infusión en ml/h y BIS obtenidos de un paciente real sometido a cirugía mayor.

5.3.1. Identificación de sistemas

La identificación de sistemas consiste en construir modelos matemáticos de sistemas dinámicos basándonos en las entradas y salidas observadas. Estos modelos necesitan obtener información a partir de experiencias reales en los casos en que existe un conocimiento previo limitado de la estructura del sistema.

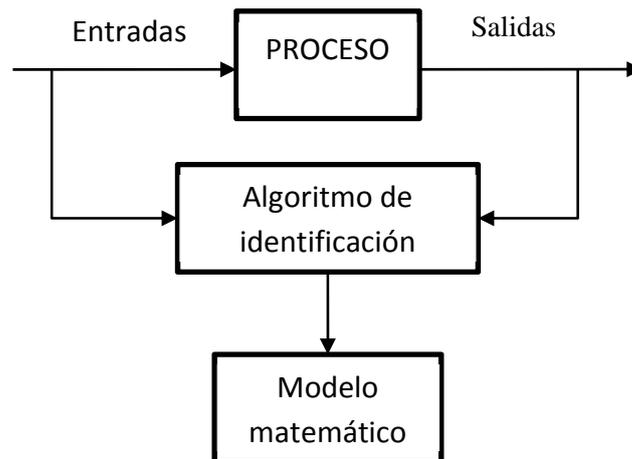


Figura 17. Esquema general de identificación

Algunos factores importantes que afectan a este proceso son las dificultades asociadas al desarrollo de un modelo aceptable con un orden de complejidad mínimo y con un número de medidas mínimo.

En la literatura han sido propuestos numerosos modelos lineales como solución al proceso de identificación. Estos modelos son simples, como OE y ARX por ejemplo. En este caso podemos elegir un algoritmo sencillo para estimar los parámetros del modelo.

La identificación de sistemas no lineales se considera un problema difícil. La razón es que identificar un sistema no-lineal conlleva dos grandes etapas: la selección de la estructura del modelo con un cierto número de parámetros y la selección de un algoritmo que estime dichos parámetros.

Aunque muchos sistemas no-lineales pueden ser linealizados representándolos por medio de una ecuación diferencial o en diferencias, modelar sistemas no lineales con modelos lineales implica muchas aproximaciones. Con frecuencia, estas aproximaciones no reflejan suficientemente el comportamiento real del sistema no

lineal. Por tanto, el obtener un buen modelo, con una estructura que refleje la información real del sistema, exige un incremento en coste. Este coste es debido a la necesidad de algoritmos más avanzados que puedan manejar modelos con estructuras complejas.

Los modelos pueden ser paramétricos, que tienen la ventaja de estar dados por un conjunto pequeño de coeficientes, o bien no paramétricos como las redes neuronales, que tienen la ventaja de no estar restringidas a un cierto número, posiblemente pequeño, de descripciones posibles del modelo.

Cuando trabajamos con un modelo de un sistema, tenemos una cierta idea de cómo unas variables están relacionadas entre sí. Desde un punto de vista general, podemos decir que las relaciones observadas son un modelo del sistema. Está claro que los modelos pueden venir dados por diferentes estructuras y con distintas formulaciones matemáticas. El uso deseado del modelo también determina el grado de sofisticación requerido. El modelado e identificación de sistemas no lineales es, en buena medida, un problema dependiente de las aplicaciones y que frecuentemente tiene sus raíces en las técnicas específicas del área de aplicación.

5.3.1.1. Identificación en lazo cerrado

En la Figura 18 se representa el esquema general de un sistema en lazo cerrado.

La planta G_0 opera en bucle cerrado con un controlador K . La entrada del sistema es $u(t)$, la salida $y(t)$ y $v(t)$ la perturbación de la salida. En esta representación, $r1(t)$ y $r2(t)$ son dos posibles fuentes de señales exógenas (por lo general, $r1(t)$ será una referencia o consigna para $y(t)$, mientras que $r2(t)$ será o bien una predicción de la señal de control o una perturbación de la entrada). Las señales $g(t)$ y $f(t)$, representan respectivamente la entrada y la salida del controlador.

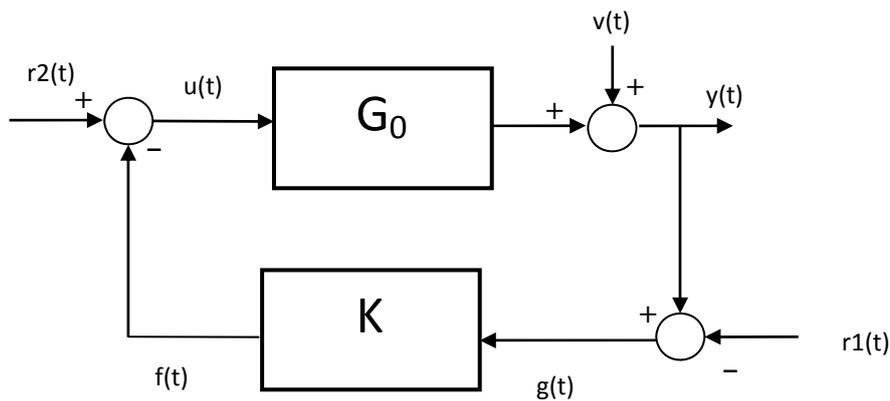


Figura 18. Representación general de un sistema en lazo cerrado.

Cuando el sistema G_0 opera en bucle cerrado con algún controlador estabilizador K como en la Figura 18, es posible utilizar los datos en bucle cerrado para la identificación de un modelo \hat{G} .

Esto puede hacerse utilizando diferentes métodos, de los que se exponen tres a continuación.

A. El enfoque indirecto.

Este enfoque, propuesto por (Söderström, 1989), utiliza mediciones de bien $r1(t)$ o $r2(t)$ y de o bien $y(t)$ o $u(t)$ para identificar una de las cuatro entradas de la matriz $T(G_0, K)$, con:

$$T(G_0, K) = \begin{bmatrix} \frac{G_0 K}{1+G_0 K} & \frac{G_0}{1+G_0 K} \\ \frac{K}{1+G_0 K} & \frac{1}{1+G_0 K} \end{bmatrix} \quad (5.1.)$$

A partir de esta estimación se deriva un modelo \hat{G} de G_0 , utilizando conocimiento del controlador, que tiene que ser un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI). Este conocimiento es necesario para aplicar este método.

B. El enfoque de factores coprimos.

Este enfoque, propuesto por (Van den Hof, 1995), utiliza mediciones de $r1(t)$ o $r2(t)$ y de $y(t)$ y $u(t)$ para identificar las dos entradas de una columna de $T(G_0, K)$. Un

modelo \hat{G} para G_0 viene dado entonces por la relación de estas dos entradas. Este método requiere que el controlador sea LTI, pero puede ser desconocido.

C. El enfoque directo.

Este enfoque consiste en la identificación de un modelo \hat{G} para G_0 directamente a partir de mediciones de $u(t)$ y $y(t)$ obtenidas en lazo cerrado.

Esto es, por supuesto, sólo una descripción aproximada de estos enfoques. Existen variantes (por ejemplo, identificación indirecta con una parametrización a medida), así como otros métodos (por ejemplo, el método de parametrización de Youla dual (De Bruyne, 1998)).

Recientemente se ha demostrado que las propiedades cualitativas de los diferentes métodos de identificación de lazo cerrado son esencialmente equivalentes, observando que estos métodos pueden ser vistos como parametrizaciones diferentes del mismo método de error de predicción (Forssell U., 1999).

El método utilizado en esta tesis es el enfoque directo. De este modo el modelo se sintetiza a partir de las mediciones realizadas en intervenciones sobre pacientes en las que se registra la velocidad de infusión (entrada) y el BIS (salida).

Un modelo de entrada-salida describe un sistema dinámico basándose en los datos de entrada y de salida. Este tipo de modelos supone que la salida del sistema puede ser predicha a partir de las entradas y salidas pasadas del sistema. Si el sistema se supone, además determinista, invariante en el tiempo, de una entrada - una salida (SISO), el modelo de entrada-salida es:

$$y(k) = f(y(k-1), y(k-2), \dots, y(k-n), u(k-1), u(k-2), \dots, u(k-m)) \quad (5.2.)$$

donde $(u(k), y(k))$ representa el par de entrada-salida en el momento de tiempo k . Los enteros positivos n y m son el número de salidas pasadas (también llamado el orden del sistema) y el número de entradas pasadas. En la práctica m es, normalmente, menor o igual que n . La función f puede ser cualquier función no-lineal definida desde el espacio de entradas y salidas pasadas hasta el espacio de salidas futuras.

5.3.1.2. Modelos paramétricos lineales

El estado actual de la estimación de parámetros en la identificación de sistemas corresponde a la teoría clásica de la regresión. Algunos de los modelos lineales más utilizados son:

FIR (Finite Impulse Response model structure), cuya expresión es:

$$y(t) = B(z^{-1})u(t - nk) + e(t) \quad (5.3.)$$

Se trata de un tipo de filtro digital cuya respuesta a una señal impulso como entrada tendrá un número finito de términos no nulos. Para obtener la salida solo se basa en entradas actuales y anteriores.

ARX (Auto-Regressive with eXogenous inputs), cuya expresión es:

$$A(z^{-1})y(t) = B(z^{-1})u(t - nk) + e(t) \quad (5.4.)$$

Puede ser visto como una manera de determinar el siguiente valor de la salida, dadas las observaciones anteriores y las entradas. Aquí $A(z^{-1})$ y $B(z^{-1})$ son polinomios del operador desplazamiento hacia atrás z^{-1} , e $y(t)$, $u(t)$, y $e(t)$ son las salidas, entradas y ruido, respectivamente. El ruido $e(t)$ es una sucesión aleatoria normalmente distribuida de media cero y varianza σ^2 .

ARMAX (Auto-Regressive Moving Average with eXogenous inputs), cuya expresión es:

$$A(z^{-1})y(t) = B(z^{-1})u(t - nk) + C(z^{-1})e(t) \quad (5.5.)$$

Este método extiende la estructura ARX, proporcionando una mayor flexibilidad para el modelado de ruido utilizando los parámetros C (media móvil de ruido blanco). Es

adecuado utilizar ARMAX cuando las perturbaciones dominantes se produzcan en la entrada.

OE (Output Error) cuya expresión es:

$$y(t) = \frac{B(z^{-1})}{F(z^{-1})} u(t - nk) + e(t) \quad (5.6.)$$

con la fuente de error $e(t)$ que es la diferencia (error) entre la salida real y la salida libre de ruido (teórica). Se utiliza cuando se desea parametrizar la dinámica, pero no se requiere estimar un modelo de ruido.

Box-Jenkins

Considerando que la estructura del modelo ARX no distingue entre los polos de caminos de pares de medidas de entrada/salida individuales, el modelo BJ ofrece una mayor flexibilidad en el modelado de los polos y ceros de la perturbación separándolos de los polos y ceros de la dinámica del sistema.

$$y(t) = F^{-1}(z^{-1})B(z^{-1})z^{-1}u(t) + D^{-1}(z^{-1})C(z^{-1})e(t) \quad (5.7.)$$

Otros modelos pueden ser usados, como por ejemplo la representación en el espacio de estados o el modelo de ceros y polos.

5.3.2. Algoritmo de identificación

La identificación se realiza utilizando el algoritmo de mínimos cuadrados lineales. Dado un conjunto de N pares de medidas de entrada/salida

$$\{y(k), u(k)\}_N \quad (5.8.)$$

y dada la estructura del modelo, pero con parámetros desconocidos, se debe encontrar el $\hat{\theta}_N$ que minimiza la expresión:

$$J_N(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N e^2(k, \theta) \quad (5.9.)$$

siendo el vector de parámetros estimados

$$\hat{\theta}_N = \arg \min J_N(\theta), \theta \in D_u. \quad (5.10.)$$

El modelo de regresión lineal utilizado para la estimación ARX es

$$\hat{y}(k, \theta) = \phi^T(k) \theta \quad (5.11.)$$

con lo que para modelos de regresión lineal obtenemos para la expresión (5.9.):

$$J_N(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - \phi^T(k) \theta]^2. \quad (5.12.)$$

La solución al problema se obtiene igualando la derivada a cero:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} [y(k) - \phi^T(k) \theta]^2 = -2\phi(k) [y(k) - \phi^T(k) \theta], \quad (5.13.)$$

$$\frac{\partial J_N}{\partial \theta} = \frac{-2}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) [y(k) - \phi^T(k) \theta] = 0 \quad (5.14.)$$

Con lo que

$$\left[\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) \phi^T(k) \right] \theta = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) y(k) \quad (5.15.)$$

$$\left[\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) \phi^T(k) \right] \hat{\theta}_N = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) y(k) \quad (5.16.)$$

Y, finalmente, obtenemos para el vector de parámetros estimados:

$$\hat{\theta}_N = \left[\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) \phi^T(k) \right]^{-1} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \phi(k) y(k) \quad (5.17.)$$

5.3.3. Estructura del modelo

El modelo que se ha considerado para aproximar la dinámica del paciente es un modelo lineal ARX. Esta es una aproximación lineal cuya función será la de poder obtener predicciones de comportamiento del BIS que serán usadas en un esquema de control predictivo como se comentará en el capítulo 7.

Como ya se comentó un modelo autorregresivo tipo ARX (Auto Regressive eXogenous) es un modelo discreto lineal en el que la salida en el instante de muestreo k se obtiene a partir de valores pasados de la salida y de la entrada (en $k - 1$, $k - 2$, etc.). Como ejemplo de modelo autorregresivo se puede proponer el siguiente:

$$y(k) = a_1 y(k - 1) + a_2 y(k - 2) + \dots + b_1 u(k - 1) \quad (5.18.)$$

Los parámetros de un modelo lineal ARX como el anterior se determinan a partir de valores muestreados con un intervalo de tiempo T de la entrada y de la salida. Esta determinación se realiza mediante regresión lineal multivariable, esto es, se determinan los parámetros a_1 , a_2 y b_1 que minimizan la diferencia cuadrática entre los valores reales y los calculados por el modelo.

En realidad los modelos ARX determinan los valores muestreados de la respuesta de un proceso lineal continuo a una entrada escalonada. Lo normal es que la variable de entrada no varíe de forma escalonada, aunque si el intervalo de muestreo es

suficientemente pequeño la aproximación de la entrada real por una escalonada será buena.

Los modelos entrada-salida que se utilizan para estimación de parámetros presentan en general dos entradas: la variable manipulada u y una perturbación e que representa simultáneamente perturbaciones no medidas y errores de modelación. Por simplicidad generalmente se considera que e es un ruido blanco gaussiano de varianza desconocida.

La estimación ARX no permite modelar el ruido y la dinámica del modelo de forma independiente y es adecuada para obtener un modelo simple en buenas condiciones de señal-ruido.

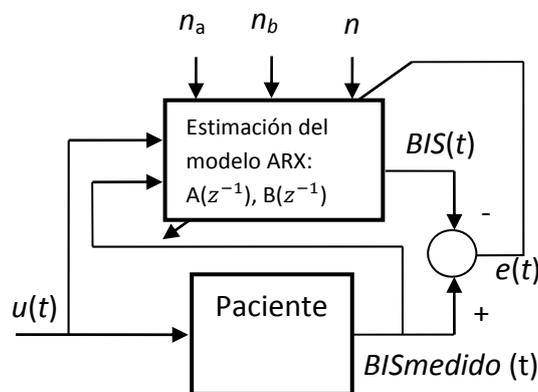


Figura 19. Estructura del sistema ARX utilizado para la identificación del sistema

Sean:

$$A(z^{-1}) = 1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} + \dots + a_{na} z^{-na} \quad (5.19.)$$

$$B(z^{-1}) = b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} + \dots + b_{nb} z^{-nb} \quad (5.20.)$$

los polinomios de la ecuación en diferencias (donde na y nb son los órdenes respectivos de dichos polinomios y z^{-1} el operador desplazamiento temporal) del modelo ARX:

$$A(z^{-1})BIS(t) = B(z^{-1})u(t - n_k) + e(t) \quad (5.21.)$$

donde $BIS(t)$ es el valor del índice biespectral en t , $u(t)$ representa la velocidad de infusión de propofol, $e(t)$ es el error residual en el modelo y n_k el número de retardos desde la entrada a la salida.

El orden óptimo de los polinomios se elige de forma que se minimice el error residual $e(t)$, con lo que el modelo finalmente queda:

$$BIS(t) + a_1BIS(t - 1) + \dots + a_{n_a}BIS(t - n_a) = b_0u(t - n_k) + b_1u(t - n_k - 1) + \dots + b_{n_b}u(t - n_k - n_b) \quad (5.22.)$$

5.4. Resultados de identificación

Los resultados mostraron que el orden del modelo con mejores resultados varía entre 10 y 20 dependiendo del paciente y la fase de la operación. Sin embargo, a partir del orden 10, la mejora conseguida no es significativa, por lo que es posible modelar al paciente con modelos de orden 10 que ofrecen buenos resultados.

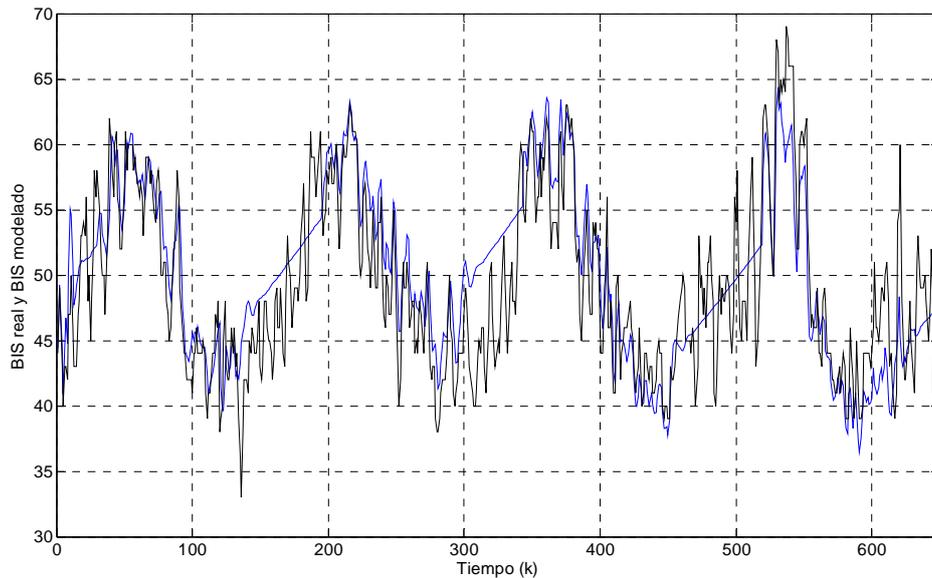


Figura 20. BIS real (línea negra) y BIS modelado (línea azul) del paciente 1 con $n_a = 10$, $n_b = 10$, $n_k = 1$.

La Figura 20 representa la comparación entre el BIS real y el BIS simulado con el modelo obtenido a partir de la primera mitad del patrón de datos de las señales de un paciente. Como se puede observar, el modelo obtenido se ajusta adecuadamente al patrón de datos reales. Incluso en la segunda mitad de la curva, el modelo propuesto presenta un comportamiento satisfactorio.

La Figura 21 muestra la diferencia entre las señales de salida. Se puede apreciar que el error relativo del $\Delta BIS = (BIS_{real} - BIS_{sim})/100$ se mantiene en un rango de $\pm 10\%$, demostrando así un alto rendimiento en el ajuste del modelo.

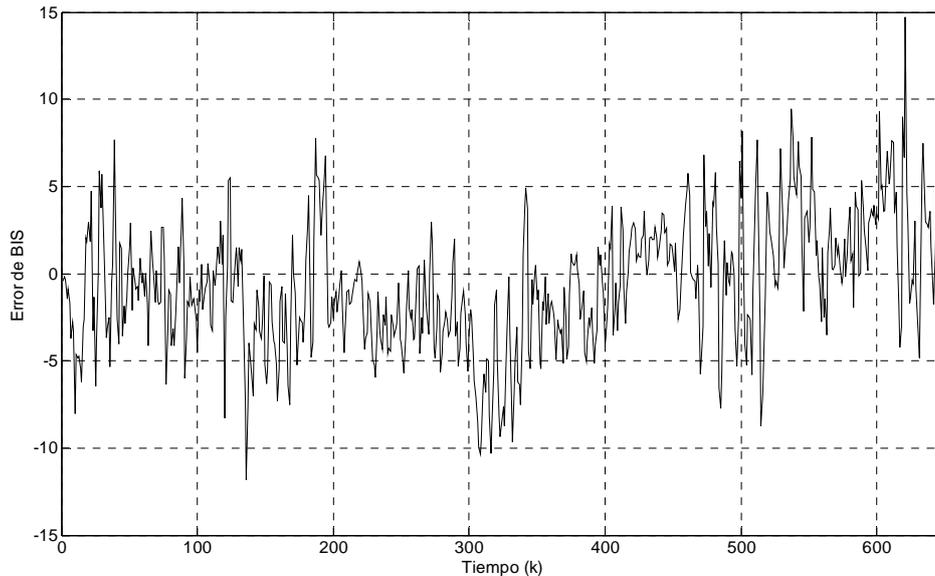


Figura 21. Error de BIS entre BIS real y BIS simulado

En la Figura 22 se muestra en azul el resultado de la simulación con un modelo de orden $n_a = 4, n_b = 4, n_k = 1$. Como se observa, el resultado no alcanza la precisión del modelo anterior con un orden 10, aunque el ajuste sigue siendo satisfactorio.

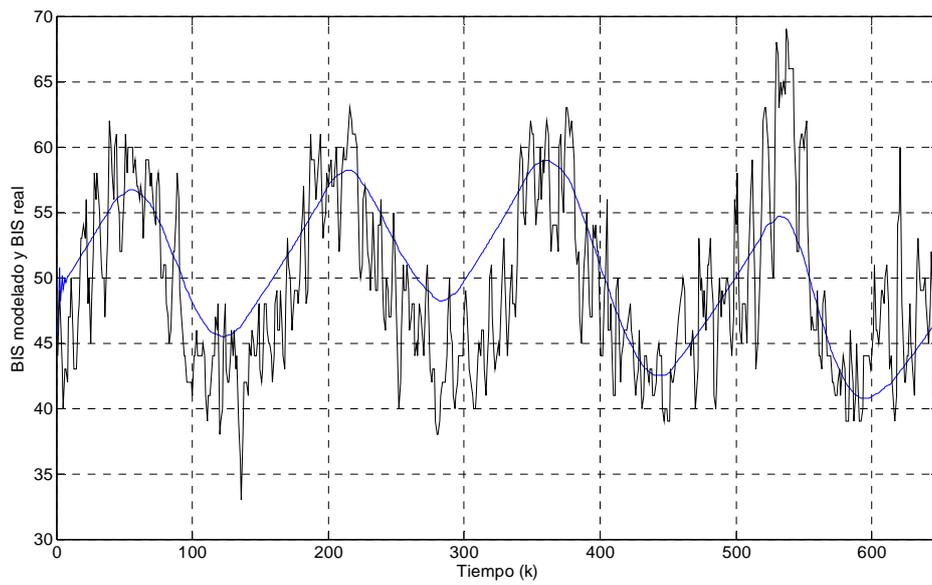


Figura 22. BIS real (línea negra) y BIS modelado (línea azul) del paciente 1 con $n_a = 4$, $n_b = 4$, $n_k = 1$.

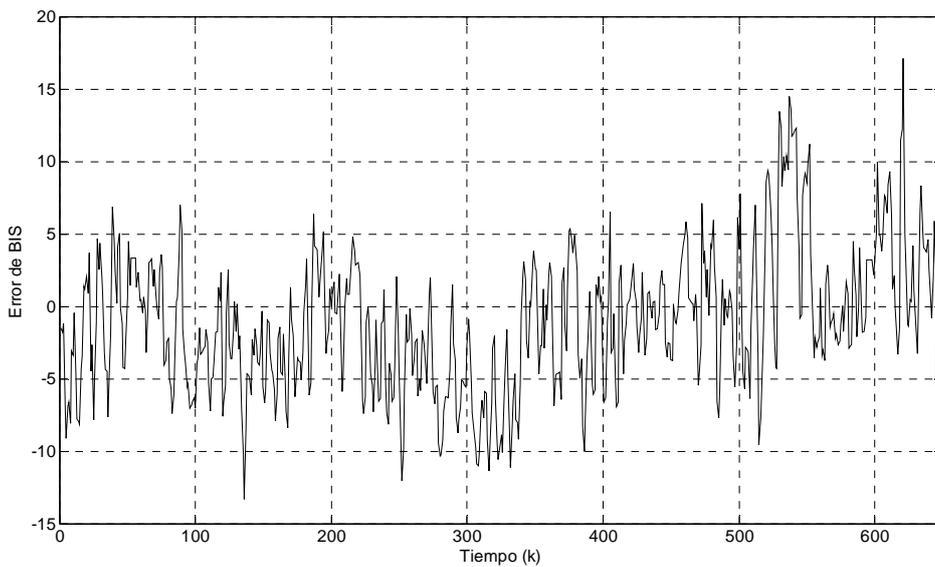


Figura 23. Error de BIS entre BIS real y BIS simulado para un modelo de orden 4.

Se observa en este caso (Figura 23) que el error entre el BIS medido y el BIS simulado es mayor que con el modelo de orden 10 representado en la figura 21.

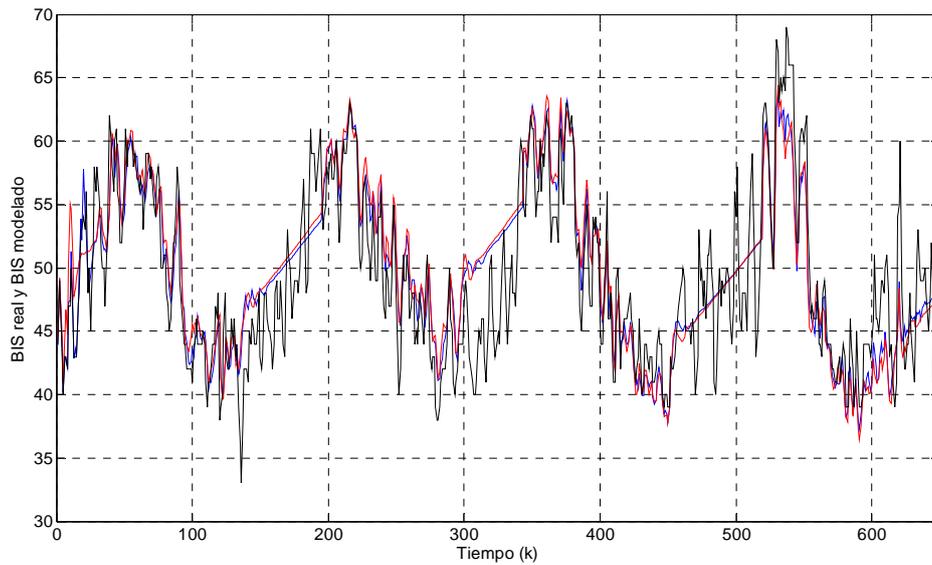


Figura 24. Comparación entre el BIS real y el BIS simulado a partir de dos modelos ARX de distinto orden. La línea roja representa el BIS obtenido de un modelo de orden 10 frente a la línea azul, que muestra la salida de un modelo de orden 20.

La Figura 24 muestra el resultado de un modelo ARX1 obtenido para el mismo paciente de orden $n_a = 10, n_b = 10, n_k = 1$ (línea roja) y un segundo modelo ARX2 de orden $n_a = 20, n_b = 20, n_k = 1$ (línea azul). Como se observa, el resultado es muy similar y la mejora obtenida no justifica aumentar el orden del modelo, con la complejidad computacional que ello conlleva.

5.4.1. Análisis de la calidad del modelo

Para validar este resultado, comprobamos el grado de ajuste definido como

$$Grado\ de\ ajuste = \left(1 - \frac{|BIS_{real} - BIS_{sim}|}{|BIS_{real} - BIS_{media}|}\right) \times 100 \tag{5.23.}$$

y obtenemos el valor $Grado\ de\ ajuste = 44,73$ para el modelo ARX1 y el valor $GC = 48,69$ para el modelo ARX2, por lo que constatamos que la mejora obtenida al emplear un número de orden mayor no es relevante.

El modelo obtenido se validó con los conjuntos de datos de otros pacientes, como se muestra en la Figura 25. Se puede observar que el comportamiento global del modelo sigue los datos reales, aunque el error ahora es mayor que con un modelo personalizado del paciente.

La línea roja representa el BIS simulado con un modelo obtenido del mismo paciente, frente a las curvas verde y naranja obtenidas con un modelo de otro paciente distinto. Se observa que el grado de ajuste es, en todos los casos, menor que con un modelo personalizado del paciente.

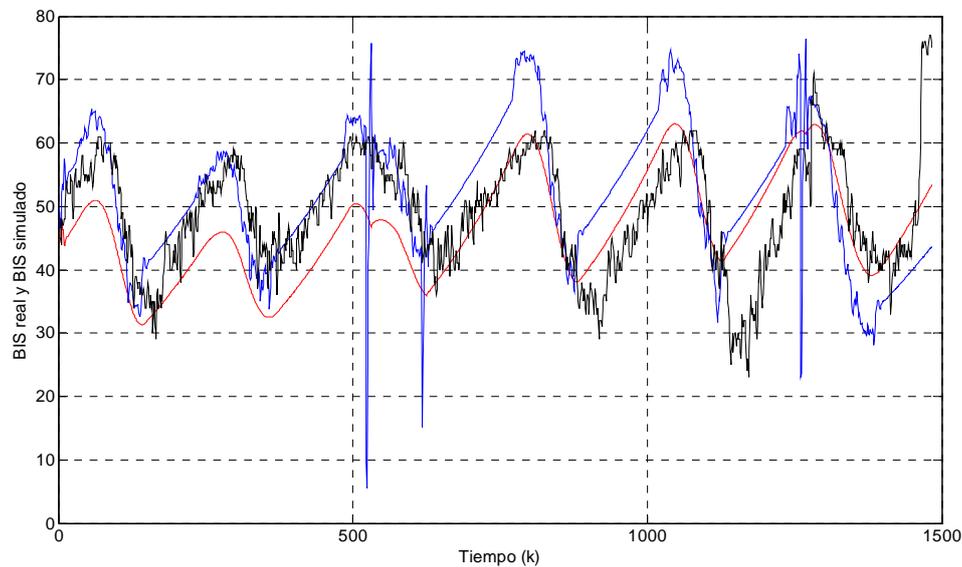


Figura 25. La línea en negro representa el BIS real del paciente número 2. La línea roja representa el BIS simulado obtenido con un modelo extraído del mismo paciente número 2. La línea verde muestra el BIS simulado con un modelo ARX obtenido del paciente número 1.

Como conclusión, podemos afirmar la dependencia del modelo de las características del paciente. Este fenómeno es lo que se conoce como variabilidad interpaciente.

5.4.2. Análisis de residuos

Para evaluar la calidad del modelo llevamos a cabo un análisis de los residuos. Los residuos representan la parte de los datos de salida no explicada por el modelo estimado, y se definen como las diferencias entre los resultados estimados por el modelo y la salida real obtenida a partir del conjunto de validación de datos. Un buen modelo tiene residuos no correlacionados con entradas pasadas.

El primer análisis consiste en evaluar el grado de dependencia de los residuos de la salida entre sí. Un buen modelo tiene la función de autocorrelación residual dentro del intervalo de confianza de las salidas estimadas correspondientes, lo que indica que los residuos no están correlacionados entre sí. Los residuos son independientes entre sí, es decir constituyen una variable aleatoria.

El segundo análisis consiste en observar la relación entre las entradas y los residuos de la salida. De acuerdo con el criterio de independencia, un buen modelo no está correlacionado con los residuos de las entradas pasadas. Las pruebas de correlación indican cómo se relaciona parte de la señal pronosticada con la entrada correspondiente.

Por ejemplo, un pico fuera del intervalo de confianza para un retraso k significa que la salida $BIS(t)$ que se origina a partir de la entrada $u(t - k)$ no está correctamente descrita por el modelo.

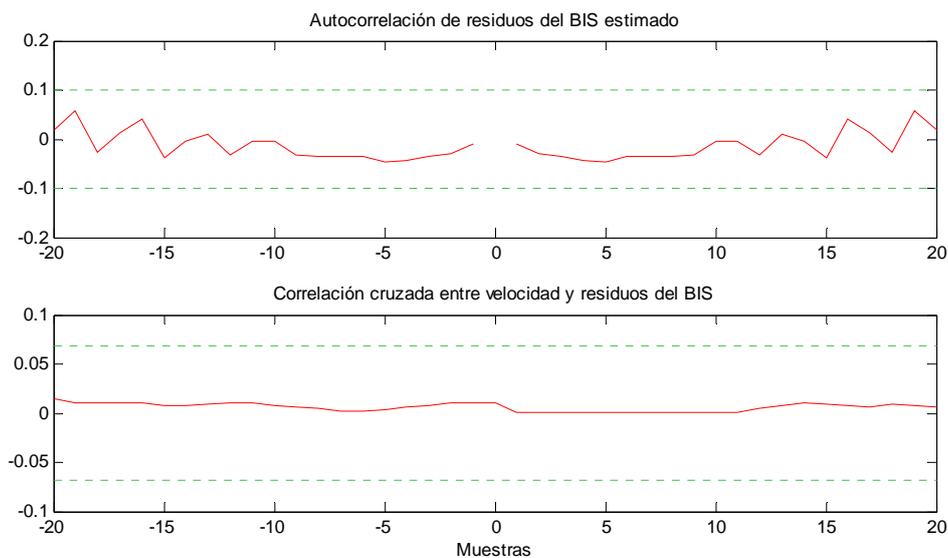


Figura 26. Análisis de residuos del modelo ARX estimado con datos del mismo paciente para un intervalo de confianza de 99,9%

En la Figura 26 observamos el análisis de residuos para una simulación con datos de validación aplicados sobre un modelo personalizado del paciente. En el gráfico de la parte superior se muestra la autocorrelación de los residuos del BIS estimado, en función del número de retardos, que es la diferencia de tiempo (en muestras) entre las señales para las que se estima la correlación.

Las líneas horizontales de puntos representan el intervalo de confianza de las estimaciones correspondientes. Como se puede observar, los valores de la autocorrelación de los residuos en un intervalo de confianza del 99% fluctúan de manera insignificante. Un buen modelo debe tener una función de autocorrelación residual dentro del intervalo de confianza, lo que indica que los residuos no están correlacionados.

En el gráfico de la parte inferior se muestra la correlación cruzada de los residuos con la señal de entrada. Si existiera evidencia de correlación, el modelo no describiría adecuadamente cómo se forma la salida a partir de la entrada correspondiente. Por ejemplo, si existe un valor fuera del intervalo de confianza para el retraso k , significa

que la contribución a la salida $y(t)$ que se origina a partir de la entrada $u(tk)$ no está correctamente descrita por el modelo.

Como se puede observar, los valores están dentro del intervalo de confianza del 99%, por lo que podemos concluir que el modelo identificado es válido.

En el análisis representado en la figura siguiente, se ha efectuado una simulación con datos de validación aplicados sobre un modelo no personalizado del paciente, esto es obtenido a partir de datos de otro paciente. Se puede observar que tanto la autocorrelación de la salida como la correlación cruzada tienen valores fuera del intervalo de confianza del 99%.

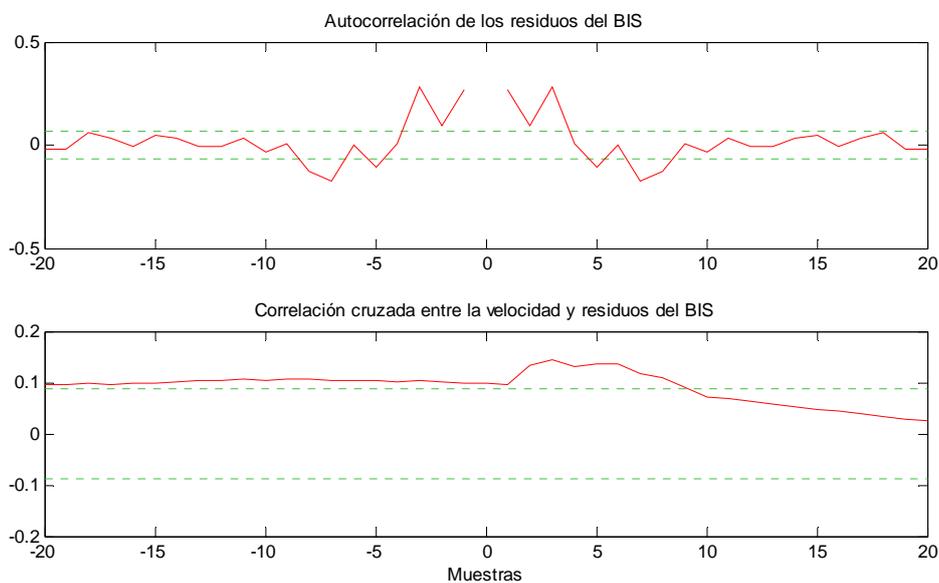


Figura 27. Análisis de residuos del modelo ARX estimado con datos del distinto paciente para un intervalo de confianza de 99,9%

Como se observa en las figuras anteriores, un modelo ARX obtenido de un paciente determinado, aplicado a otro paciente distinto, no presenta la misma fiabilidad.

5.4.3. Análisis de incertidumbre

El intervalo de confianza corresponde al rango de valores residuales con una determinada probabilidad de ser estadísticamente significativos para el sistema. La simulación utiliza la incertidumbre estimada en los parámetros del modelo para calcular los intervalos de confianza y asume que las estimaciones tienen una distribución de Gauss.

Por ejemplo, para un intervalo de confianza del 95%, la región alrededor de cero representa el rango de los valores residuales que tienen una probabilidad del 95% de ser estadísticamente insignificantes. El intervalo de confianza se puede especificar como una probabilidad (entre 0 y 1) o como el número de desviaciones estándar de una distribución de Gauss. Por ejemplo, una probabilidad de 0,99 (99%) corresponde a 2,58 desviaciones estándar.

Al realizar la estimación del modelo a partir de los datos de entrada y salida, se obtienen sus valores nominales, que son precisos en una región de confianza determinada. El tamaño de esta región está determinado por los valores de las incertidumbres de los parámetros calculados durante la estimación. La magnitud de estas incertidumbres proporciona una medida de la fiabilidad del modelo.

Un grado de incertidumbre elevado en los parámetros del modelo, puede ser resultado de utilizar órdenes innecesariamente altos, niveles de excitación inadecuados en los datos de entrada, y una relación señal-ruido pobre en los datos medidos.

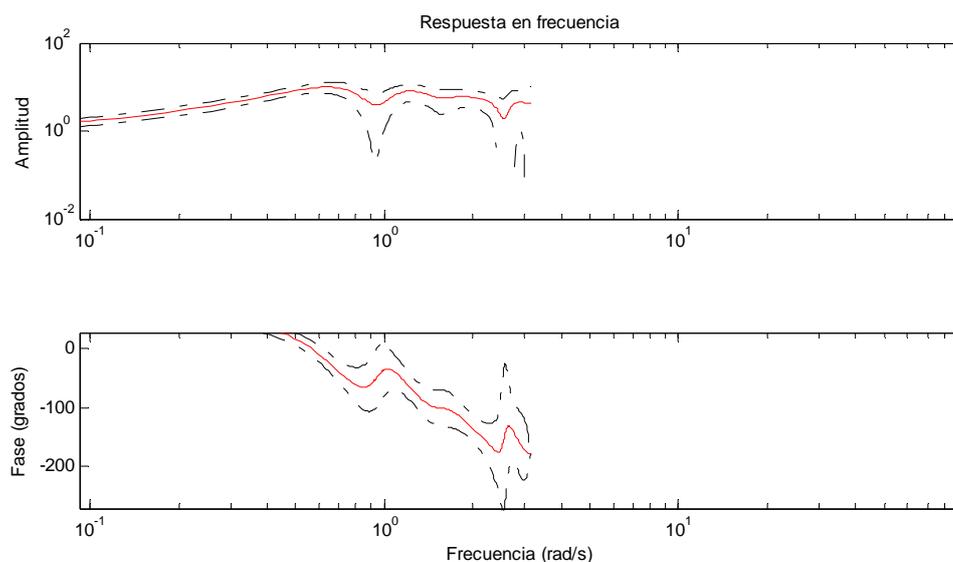


Figura 28. Diagrama de Bode para un modelo de paciente obtenido con estimación ARX

En la figura anterior se representa la respuesta en frecuencia (diagrama de Bode) del modelo ARX estimado de un paciente determinado, utilizado para el análisis de la Figura 16. Las regiones delimitadas por las líneas punteadas, representan la incertidumbre en la amplitud y la fase de la respuesta en frecuencia del modelo, calculados utilizando la incertidumbre en los parámetros del mismo.

La gráfica muestra que la incertidumbre es baja prácticamente en todo el rango de frecuencias, salvo en el intervalo de 0,9 a 1 rad, lo que indica que el modelo es fiable.

Hemos observado que el modelo pasa las pruebas de análisis de residuos, por tanto hay una alta probabilidad de que el verdadero sistema se encuentre dentro del intervalo de confianza y de que las incertidumbres de los parámetros del modelo resulten de perturbaciones aleatorias en la salida. El modelo ARX ajustado al paciente describe correctamente la dinámica del sistema.

6. Controlador de la profundidad hipnótica mediante realimentación del BIS

6.1. Introducción

La primera estrategia de control probada para regular la profundidad hipnótica se basó en realimentación del BIS usando controlador PID. La implementación de esta estrategia conllevó el desarrollo de diferentes fases como la obtención de un modelo para simulación, configuración de la interfaz Hardware/Software, diseño del controlador, ajuste en simulación, pruebas reales sobre pacientes y reajuste del controlador.

6.2. Configuración Hardware/Software

Los elementos que intervienen en el lazo de control se muestran en la Figura 29. Los elementos que intervienen son el paciente, el monitor de profundidad hipnótica, la bomba de infusión de fármaco y el PC de control.

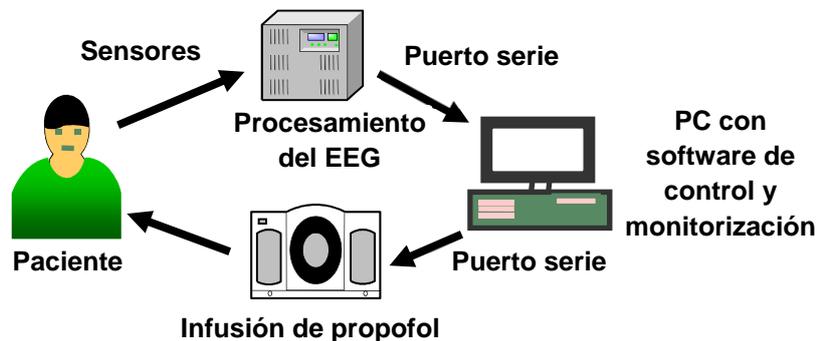


Figura 29. Configuración hardware y software utilizada.

El sensor o elemento de medición del sistema es un monitor BIS-XP™ (Aspect Medical Systems, Newton, MA; versión de software 3.11) con cuatro electrodos Zipprep® (Aspect Medical Systems, Newton, Estados Unidos). El monitor BIS proporciona la señal de retroalimentación a través de una conexión por el puerto RS232 a un ordenador portátil.

El actuador utilizado es una bomba de infusión Graseby 3500® (Graseby Medical Ltd., Watford, Reino Unido) con propofol al 1% y también fue conectado a través de un segundo puerto RS-232 al PC.

El algoritmo que se ejecuta en el ordenador portátil calcula la tasa apropiada de infusión de propofol a partir de la diferencia entre el BIS medido y el BIS objetivo. El sistema se actualiza periódicamente con un tiempo de muestreo de 5 segundos. Cada nuevo valor de la velocidad de infusión calculado se transmite al infusor, que a su vez proporciona el propofol al paciente. Como se ha comentado anteriormente, esta tesis se centra en la anestesia general, por lo que el objetivo de BIS oscila entre 40 y 60. En todos los casos documentados en este apartado se eligió un objetivo BIS de 50, aunque el programa permite cambiar el objetivo a otro valor, en cualquier momento durante la cirugía.

6.2.1. Supervisión y gestión de alarmas

La aplicación de control de anestesia está dotada de un módulo de alarmas para impedir eventuales errores en el sistema. Este módulo proporciona alertas de eventuales errores en la transmisión o la conexión entre los diferentes dispositivos, la mala calidad de la señal de BIS, artefactos, etc.

El programa está monitorizando continuamente el índice de calidad del BIS, el electromiograma y la tasa de supresión. De acuerdo con los valores de estas señales, el controlador puede activar alarmas para alertar al anestesiólogo. Por lo tanto, si la señal de BIS se pierde o tiene un índice de baja calidad en algunas muestras, el controlador mantiene la última tasa de infusión válida, hasta que se disponga una señal del BIS correcta.

Si la señal de BIS se pierde por más de un minuto, el sistema de circuito cerrado cambia automáticamente a lazo abierto, avisa al anestesiólogo e inicia una infusión de propofol a 6 mg / kg / h (ajustable por el médico).

El módulo de seguridad detiene la infusión por debajo de un valor dado del BIS (30) o automáticamente aplica una dosis de bolo cuando la señal de BIS supera un umbral prefijado (65) para evitar despertar intraoperatorio (tanto el tamaño del bolo como los umbrales pueden ser ajustados por el anestesista).

En cualquier caso, si surgiera un eventual problema durante el proceso de anestesia, el anestesista puede cambiar fácilmente al modo manual para infundir de forma continua o para enviar una dosis de bolo determinada al paciente.

6.3. Diseño del controlador PID

6.3.1. Expresión del controlador

Un controlador PID (Proporcional Integral Derivativo) es un mecanismo de control por realimentación que calcula la desviación o error entre un valor medido y el valor que se quiere obtener, para aplicar una acción correctora que ajuste el proceso. La siguiente figura muestra el esquema de un controlador PID continuo con una planta M.

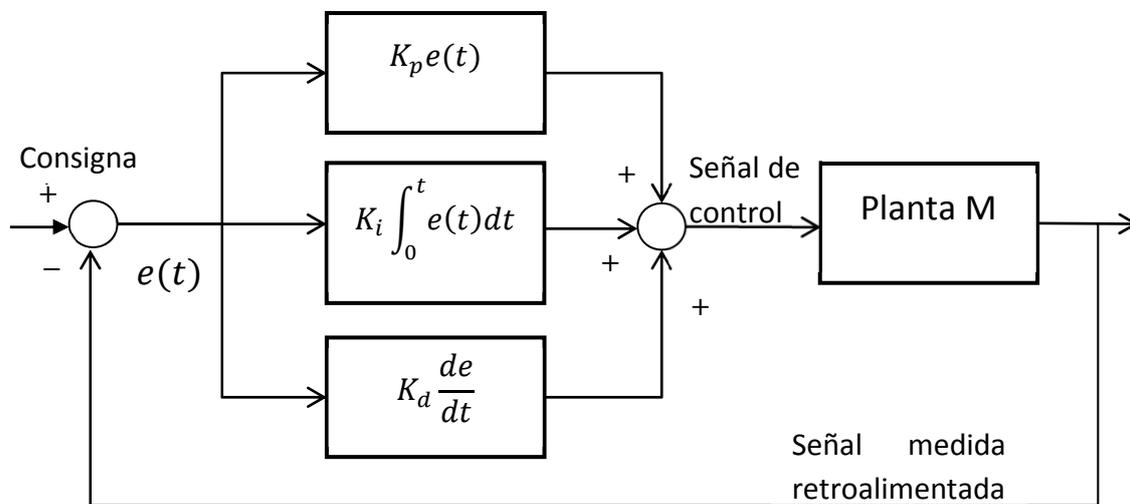


Figura 30. Controlador PID

El algoritmo de cálculo del control PID consta de tres componentes: el proporcional, el integral, y el derivativo. El valor Proporcional determina la reacción del error actual. El Integral genera una corrección proporcional a la integral del error cuya función fundamental es hacer que el error de seguimiento se reduzca a cero. La función de la acción derivativa es la de suavizar los transitorios observados en lazo cerrado. El peso de la influencia que cada una de estas partes tiene en la suma final, viene dado por la constante proporcional K_p , el tiempo integral K_i y el tiempo derivativo K_d , respectivamente. El objetivo de diseño es lograr que el bucle de control corrija eficazmente y en el mínimo tiempo posible los efectos de las perturbaciones con un transitorio suave.

El controlador lee una señal externa que representa el valor que se desea alcanzar. Esta señal recibe el nombre de punto de consigna (o punto de referencia), la cual es de

la misma naturaleza y tiene el mismo rango de valores que la señal que proporciona el sensor.

El controlador resta la señal de punto actual a la señal de punto de consigna, obteniendo así la señal de error $e(t)$, que determina en cada instante la diferencia que hay entre el valor deseado (consigna) y el valor medido. La señal de error es utilizada por cada uno de los 3 componentes del controlador PID. Las 3 señales sumadas, componen la señal de salida que el controlador va a utilizar para gobernar al actuador. La señal resultante de la suma de estas tres se llama variable manipulada y no se aplica directamente sobre el actuador, sino que debe ser transformada para ser compatible con el actuador utilizado.

La estrategia de control empleada se basa en la realimentación del BIS mediante un controlador PID (J. A. Méndez, 2006), (José A. Rebozo, 2007). La configuración del sistema de control se puede observar en la figura siguiente.

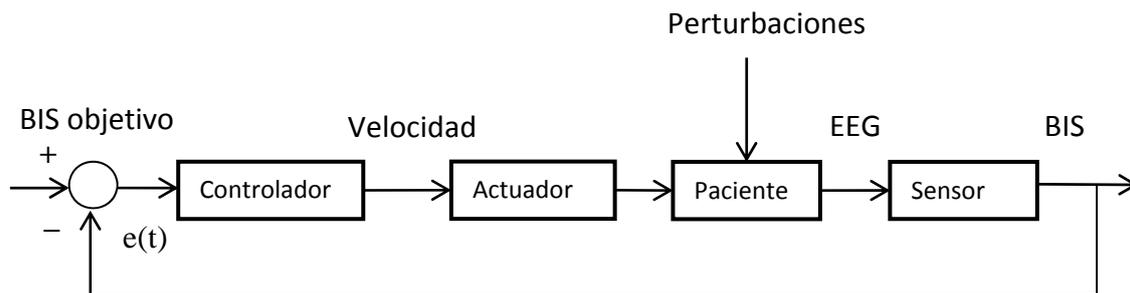


Figura 31. Diagrama de control PI del BIS

La expresión para el controlador en el dominio del tiempo es:

$$v(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(t) dt + K_d \frac{de(t)}{dt} \quad (6.1.)$$

donde

$v(t)$ es la tasa de infusión de propofol en (ml / h), $e(t)$ es el error del BIS en el instante t , $e(t) = BIS_{objetivo} - BIS_{actual}$ y K_p, K_i y K_d son los parámetros constantes (proporcional, integral y derivativo, respectivamente) del controlador PID.

La función de transferencia asociada en el dominio en campo s se representa por la transformada de Laplace:

$$D(s) = \frac{V(s)}{E(s)} = \frac{K_d s^2 + K_p s + K_i}{s} \quad (6.2.)$$

6.3.2. Discretización del controlador

Con el objetivo de poder aplicar un algoritmo de control digital que tenga características similares al esquema en tiempo continuo descrito anteriormente, aproximamos el componente integral con una integración trapezoidal y el derivativo con una ecuación en diferencias hacia atrás, resultando en:

$$u(k) = K_p e(k) + K_i T \left[\frac{1}{2} (e(0) + e(1)) + \frac{1}{2} (e(1) + e(2)) + \dots + \frac{1}{2} (e(k-1) + e(k)) \right] + \frac{K_d}{T} (e(k) - e(k-1)) \quad (6.3.)$$

El algoritmo para el valor previo en el tiempo se formula con la siguiente aproximación:

$$u(k-1) = K_p e(k-1) + K_i T \left[\frac{1}{2} (e(0) + e(1)) + \frac{1}{2} (e(1) + e(2)) + \dots + \frac{1}{2} (e(k-2) + e(k-1)) \right] + \frac{K_d}{T} (e(k-1) - e(k-2)) \quad (6.4.)$$

La resta de la ecuación (6.4.) de la ecuación (6.3.) resulta en:

$$u(k) - u(k-1) = K_p (e(k) - e(k-1)) + \frac{K_i T}{2} (e(k-1) + e(k)) + \frac{K_d}{T} (e(k) - 2e(k-1) + e(k-2)) \quad (6.5.)$$

y combinando términos similares:

$$u(k) = u(k - 1) + \left(K_p + \frac{K_i T}{2} + \frac{K_d}{T}\right) e(k) + \left(\frac{K_i T}{2} - K_p - \frac{2K_d}{T}\right) e(k - 1) + \frac{K_d}{T} e(k - 2) \quad (6.6.)$$

Aplicando la transformada Z sobre la ecuación (6.2.) podemos determinar la función de transferencia del compensador que hará la función de control PID.

$$D(z) = \frac{V(z)}{E(z)} = \frac{\alpha + \beta z^{-1} + \gamma z^{-2}}{1 - z^{-1}} \quad (6.7.)$$

Donde:

$$\alpha = K_p + \frac{K_i T}{2} + \frac{K_d}{T} \quad (6.8.)$$

$$\beta = \frac{K_i T}{2} - K_p - \frac{2K_d}{T} \quad (6.9.)$$

$$\gamma = \frac{K_d}{T} \quad (6.10.)$$

6.3.3. Procedimiento de control mediante PID

El objetivo de control es mantener el valor del BIS del paciente dentro de una determinada banda en torno a la consigna y rechazar las perturbaciones que se produzcan durante el proceso anestésico para evitar despertares o un estado hipnótico demasiado profundo. Para la implementación de esta estrategia se ha desarrollado una herramienta de monitorización y control del paciente.

La herramienta permite la actuación de forma completamente manual de tal forma que el anestesista define la velocidad de infusión deseada en cada momento (en mg/kg/h). Como alternativa se ha implementado un módulo de control automático que permite regular el valor de BIS en un valor de consigna determinado. Durante el proceso de control automático el anestesista puede abortar la infusión en cualquier

momento y pasar a modo manual si la situación lo requiere. El procedimiento de control automático seguido distingue dos etapas:

- Infusión de bolo manual: El objetivo es infundir una dosis de fármaco suficiente para llevar al paciente rápidamente a la inconsciencia alcanzando valores de BIS alrededor de 50.
- Modo automático: Una vez el paciente se halla en torno al valor de referencia se activa el modo automático y el controlador es el responsable de decidir la dosis correcta de fármaco para regular el BIS en torno al valor objetivo. Cuando finalice la intervención se para el modo automático y el sistema deja de infundir fármaco. Otra opción es pasar de nuevo a modo manual e ir disminuyendo gradualmente la infusión de anestésico.

El procedimiento detallado para la puesta en marcha de una intervención en modo automático es la que se muestra en la figura siguiente.

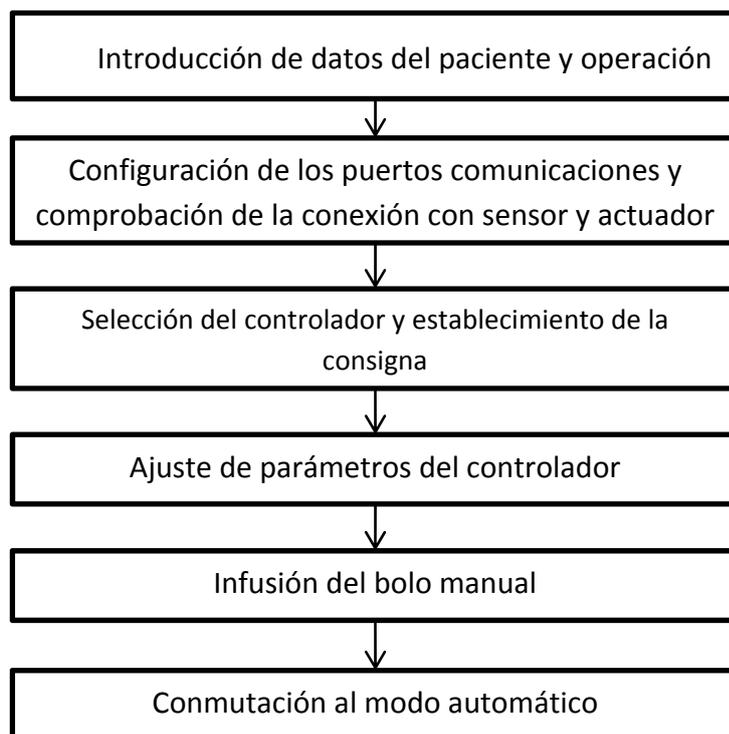


Figura 32. Procedimiento de control mediante PID

Como se puede observar, en primer lugar se introducen los parámetros del paciente en la aplicación (nombre, edad, sexo, peso, altura). Estos parámetros sirven tanto para calcular el modelo del paciente, cuando se utiliza un procedimiento que trabaje con

modelos compartimentales, como para el registro del histórico de datos de la operación.

A continuación, se permite configurar los puertos de comunicaciones del PC para la conexión con los periféricos (actuador y sensor) y comprobar la comunicación con los mismos.

En el siguiente paso, se selecciona el BIS objetivo y el controlador a emplear, en este caso el PID. Los parámetros del controlador (K_p , K_i y K_d) pueden ser modificados en caso necesario. La interfaz de modificación de los parámetros se ha diseñado para facilitar al anestesista el ajuste de los mismos. Así, el menú de ajuste de los parámetros se presenta usando términos como “velocidad”, “oscilaciones” o “suavidad” que el experto médico debe aumentar o disminuir en función de la evolución del proceso.

Como se ha comentado, para situar el BIS cerca de la región objetivo a controlar se aplica una dosis de propofol precalculada. Esta dosis se define en términos absolutos de fármaco a infundir (normalmente 2mg/kg) y del tiempo en el que se quiere infundir esa dosis de fármaco (normalmente entre 30 segundos y 90 segundos).

Una vez que el BIS está alrededor del objetivo, el programa cambia a modo automático y, a partir de este momento, la dosis del fármaco es calculada por el algoritmo PID a partir de los errores de BIS registrados.

Paralelamente al funcionamiento del algoritmo se ejecuta un módulo de supervisión y gestión de alarmas que evita situaciones de riesgo relacionadas con la evolución del BIS. Por ejemplo, se definen unos umbrales inferiores de BIS por debajo de los cuales la infusión se corta y se pone a 0. Del mismo modo, se definen un umbral superior de BIS superado el cual, se programa la infusión de una dosis extra de fármaco que previene episodios de anestesia ligera y el riesgo de despertares intraoperatorios. Otro tipo de alarmas están relacionadas con las comunicaciones con los dispositivos o con la calidad de la señal de BIS. Cada una de estas incidencias lleva asociada una rutina de tratamiento para garantizar la seguridad del paciente durante el proceso.

La aplicación permite al anestesiólogo registrar todas las incidencias durante el proceso (consciencia, hipnosis, intubación, incisión, cambio de jeringa, etc.) Todos los datos del proceso anestésico se guardan en un archivo para posterior análisis.

6.3.4. Modelo de identificación

El uso del control PID evita la necesidad de disponer de un modelo del paciente para calcular la velocidad de infusión. Sin embargo, en el procedimiento descrito

anteriormente, es necesario disponer de un modelo para ajustar los parámetros del PID, antes de la aplicación en un paciente real.

Como se describió en el capítulo 5.3, se utilizó la identificación ARX para la modelización del paciente, con el fin de sintonizar el controlador antes de su aplicación a un paciente real. Para tener en cuenta la variabilidad entre pacientes, se consideraron los perfiles de varios pacientes con diferentes parámetros de edad, índice de masa corporal y sexo. No se consideró un modelo basado en la concentración sanguínea de propofol, sino que el modelo se obtuvo a partir de una descripción de las señales de entrada / salida (velocidad de infusión / BIS).

Para un mejor análisis del modelo, el proceso anestésico se divide en varias fases según el estado de la cirugía. Como se ha comentado anteriormente, se utilizó un modelo de estimación paramétrica ARX con un grupo seleccionado de 12 pacientes de diferente peso, sexo y edad, sometidos a cirugía con propofol y remifentanilo. Un segmento de los datos de entrada se utiliza para obtener el modelo y los datos restantes del mismo paciente para la validación. Los resultados muestran que el orden del modelo adecuado varía entre 15 y 20, dependiendo del paciente y la fase de la cirugía.

El orden del modelo que logró el equilibrio más adecuado entre complejidad y precisión para este conjunto de pacientes fue $n_a = 14$, $n_b = 14$, $n_k = 10$. El modelo obtenido para cada perfil de pacientes fue validado con datos de otros pacientes con el mismo perfil. La base de datos de modelos resultante se utiliza para simular el funcionamiento del controlador de circuito cerrado con diferentes configuraciones.

En la implementación del PID es necesario utilizar valores adecuados para K_p , K_i y K_d . En este trabajo no se consideró acción derivativa, por lo que K_d fue considerada igual a cero.

El procedimiento aquí propuesto para ajustar K_p y K_i se basa en el uso de la simulación, en vez de ajustar estos parámetros en línea en el quirófano. Esto se hace utilizando la base de datos de modelos de pacientes como se comentó anteriormente. La propuesta de este trabajo es que es posible encontrar unos valores de K_p y K_i con un rendimiento aceptable para todos los perfiles de pacientes. Los resultados de este estudio proporcionaron los siguientes valores: de $K_p = 8,1$ y $K_i = 0,9$. Utilizando estos valores en el controlador, se puede garantizar un rendimiento aceptable de la regulación hipnótica desde el comienzo del modo automático.

6.3.5. Estudio preliminar

El siguiente paso en el diseño del controlador fue realizar un ajuste fino de los parámetros propuestos inicialmente, obtenidos de simulación. Después de la aprobación por el Comité Local para la Investigación Médica y con consentimiento informado por escrito, se consideraron 10 pacientes ASA clase I-II de diferentes edades, sexo e IMC.

El BIS objetivo fue de 50 y el tiempo de muestreo fue de 5 segundos, utilizando una configuración hardware y software como la descrita en el anexo.

Después de una dosis inicial de 2mg/kg, se activa el controlador en modo automático. Los parámetros iniciales del controlador fueron en todos los casos $K_p = 8,1$ y $K_i = 0,9$.

Durante la cirugía, se han modificado ligeramente estos parámetros para mejorar la respuesta del BIS del paciente. Aunque se observó una respuesta estable con estas constantes de PI, en todos los casos fueron necesarias algunas variaciones para lograr una respuesta transitoria más suave en la variable BIS.

Después de analizar 10 casos, se concluyó que es necesario aumentar la ganancia proporcional aproximadamente un 10% y la acción integral puede ser un 30% mayor. Finalmente, los nuevos valores para estas constantes son $K_p = 9,0$ y $K_i = 1,2$.

6.3.6. Los pacientes y el estudio clínico

Después de la aprobación por el Comité Local para la Investigación Médica y con un consentimiento informado por escrito, se inscribieron en un estudio abierto 24 pacientes no premedicados de ASA clase I-II, programados para cirugía ginecológica o abdominal con una duración estimada mayor de 30 minutos.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años, con trastornos neurológicos o en tratamiento con cualquier medicación que pudiera afectar al EEG. Los pacientes fueron previamente monitorizados y seleccionados para tener un valor normal de BIS despierto, excluyendo aquellos con EEG de baja tensión determinados genéticamente, que podrían resultar en un valor de BIS despierto bajo.

La monitorización del BIS fue establecida de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Se comprobó que la impedancia del electrodo fuera inferior a 5 k Ω . Se llevó a cabo una prueba de calidad de la señal, una vez aplicado el sensor del BIS, la cual

incluye una validación de la amplitud mínima de la señal del EEG. Si esta prueba de calidad falla, entonces se excluye al paciente del estudio.

Se utilizó una rutina de monitorización estándar, incluyendo oximetría de pulso, ECG y presión arterial no invasiva. Se colocó un catéter venoso con una válvula antirreflujo en un brazo.

El protocolo para la administración de remifentanilo consistió en una infusión de $0,25 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ iniciada justo antes de la inducción y ajustada de acuerdo a los requisitos de la analgesia. Los médicos fueron instruidos para mantener esta tasa, siempre y cuando la situación hemodinámica del paciente lo permitiera. De esta forma, se previenen los estímulos dolorosos inesperados o un nivel de analgesia inadecuado que pudiera afectar a la estabilidad del BIS.

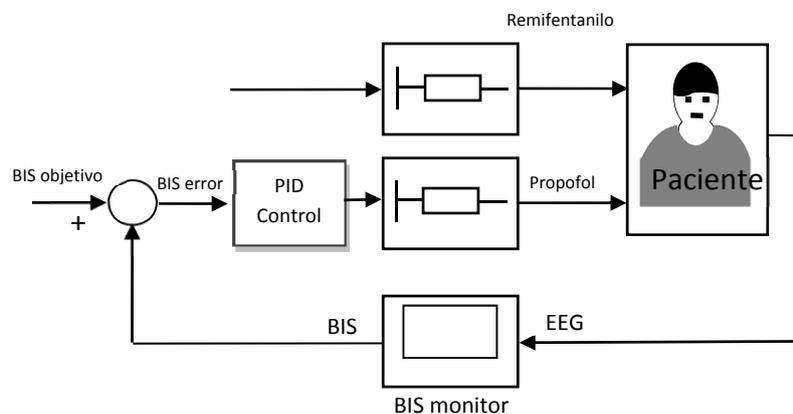


Figura 33. Estructura de control en lazo cerrado.

Las dosis se podían cambiar en escalones de $0,05 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, siendo los límites inferior y superior de $0,15$ y $0,35 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ respectivamente.

La bradicardia, definida como la frecuencia cardíaca por debajo de 40 latidos por minuto, fue tratada con $0,01 \text{ mg kg}^{-1}$ de atropina. En el caso de que persista la bradicardia, se disminuye la velocidad de perfusión del remifentanilo.

La hipotensión, definida como la presión arterial sistólica por debajo de 85 mm Hg durante más de 5 minutos, se trató con un aumento de la infusión de solución salina y efedrina 10mg iv. Si no se observaba respuesta, el siguiente paso consistía en reducir la tasa de infusión del remifentanilo. Los criterios para aumentar la velocidad de perfusión de remifentanilo fueron la taquicardia, la hipertensión y el movimiento o cualquier otro signo indirecto de anestesia inadecuada.

Los valores del BIS no se utilizaron para evaluar la velocidad de perfusión de remifentanilo. Todos los pacientes recibieron $0,025 \text{ mg kg}^{-1}$ de midazolam antes de la inducción. Los pacientes recibieron un bolo para la inducción de propofol de 2 mg kg^{-1} y $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio.

Una vez que los pacientes perdieron la conciencia y el valor del BIS fue se situó alrededor de 50, fueron intubados y se mantuvo ventilación mecánica con oxígeno + aire (40%).

La analgesia de rescate fue fentanilo (3 mg kg^{-1}) y paracetamol (1 g), 20 minutos antes del final de la cirugía. Al final de la intervención quirúrgica, se detuvieron las infusiones de propofol y remifentanilo.

El tiempo hasta la apertura de los ojos se definió como el tiempo desde que se detuvieron las infusiones hasta que el paciente fue capaz de abrir los ojos a partir de una orden.

El tiempo para la extubación traqueal fue definido como el tiempo desde la interrupción de la infusión de propofol hasta la retirada del tubo endotraqueal. La normotermia se mantuvo con mantas de aire forzado.

Durante todo el proceso, se controlan y registran potenciales eventos adversos secundarios y el posible fallo del sistema. La evolución del BIS se registró de forma automática, mientras que la aparición de signos de anestesia inadecuada (movimiento del paciente, sudoración, muecas, etc.) o artefactos motivados por electrocauterización, se registraron de forma manual.

Como se ha comentado anteriormente, la aplicación dispone de un módulo de seguridad que gestiona las advertencias y alarmas de desconexión, posibles fallos en la transmisión entre dispositivos, y controla los parámetros de la bomba, el bajo valor del BIS y la calidad de la señal.

6.3.7. Análisis estadístico

Para evaluar el desempeño del sistema se realizó un estudio estadístico. La herramienta utilizada para ello fue MATLAB®. Los índices estudiados son el sesgo o mediana del error de predicción (*MDPE*), la mediana del error absoluto de predicción (*MDAPE*), la oscilación o variabilidad individual (*Wobble*) del error de predicción comparado con el *MDPE* y el error de predicción, propuestos por (Varvel JR, 1992;20).

Estos índices se definen como:

$$PE_{ij} = \frac{BIS_{ij} - BIS_{objetivo}}{100 BIS_{objetivo}} \quad (6.11.)$$

$$MDPEI = mediana \{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad (6.12.)$$

$$MDAPEI = mediana \{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\} \quad (6.13.)$$

$$Wobble = mediana \{|PE_{ij} - MDPEI|, j = 1, \dots, N_i\} \quad (6.14.)$$

donde i = número del sujeto, j = número de la muestra, N_i = número total de mediciones durante el período de observación para el sujeto i , y $BIS_{objetivo}$ es el BIS objetivo.

Como se puede observar, $MDPE$ y $MDAPE$ son medidas de sesgo y precisión, respectivamente. El *Wobble* da información de la variabilidad intraindividual en los errores de rendimiento.

6.3.8. Resultados del control PID en lazo cerrado con propofol

Todas las pruebas de implementación de los algoritmos PID se han llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias. El médico anestesista responsable de estas pruebas es el Dr. D. José Antonio Rebozo Morales. Para el estudio se contó con la aprobación del comité de ética del Hospital y consentimiento por escrito de los pacientes.

Para este estudio se inscribieron veinticuatro pacientes sometidos a cirugía electiva ginecológica o abdominal se inscribieron. Ninguno de ellos fue excluido por no superar la prueba de calidad del sensor BIS.

El propofol medio normalizado administrado fue de $5,3 \pm 1,78 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. El remifentanilo medio normalizado administrado fue de $0,23 \pm 0,7 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Los límites inferior y superior de $0,15$ y $0,35 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ de remifentanilo nunca se alcanzaron.

La duración media del control automático de lazo cerrado fue de 114 ± 57 (33-276) min. Después de la fase de inducción, se activó el control PI en lazo cerrado con los parámetros constantes obtenidos en el estudio preliminar ($K_p = 9.0, K_i = 1,2$) para la regulación del BIS.

En todos los casos, se observó una regulación satisfactoria del BIS. El lazo cerrado fue capaz de mantener un valor del $BIS_{objetivo}$ alrededor de 50, sin necesidad de detener el controlador automático y cambiar a control en lazo abierto en los 24 pacientes.

En 4 casos se observó un cierto grado de oscilación alrededor del BIS objetivo, con variaciones del BIS entre 35 y 60, lo que sugiere que los parámetros PI requieren un ajuste más fino. Sin embargo, incluso en aquellos casos, el sistema fue capaz de proporcionar condiciones satisfactorias de funcionamiento. El controlador también fue capaz de reaccionar y controlar cualquier modificación que eventualmente incrementó el BIS fuera del área de anestesia general (40-60) durante la cirugía.

Las figuras 34, 35 y 36 presentan la evolución de la anestesia para tres pacientes diferentes. En el caso de la figura 33 sólo se presenta la evolución del paciente en la fase de regulación. En las otras dos figuras se muestra toda la evolución del paciente.

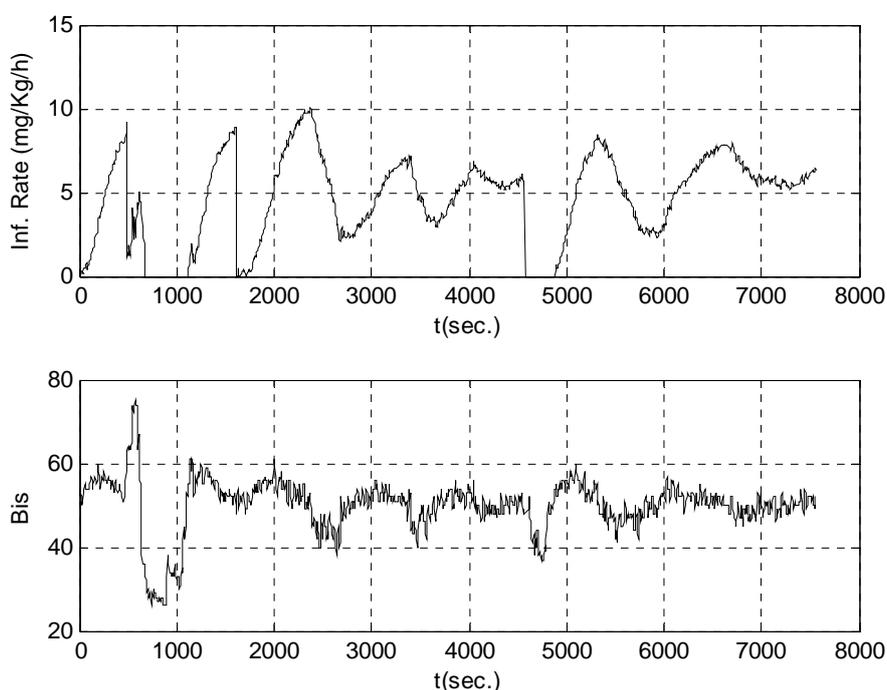


Figura 34. Resultados del control automático de la hipnosis mediante un controlador PID aplicado al paciente 1.

En la parte superior del gráfico de la figura 34 se muestra la velocidad de infusión y en la inferior el BIS. El BIS objetivo es 50. Inicialmente se aplicó un bolo de 2 mg/kg de propofol (no reflejado en la figura). Obsérvese que la variable BIS ofrece

eventualmente comportamientos bruscos que probablemente sean debido a estímulos quirúrgicos durante la operación. Un episodio como este puede verse en torno a $t=500$.

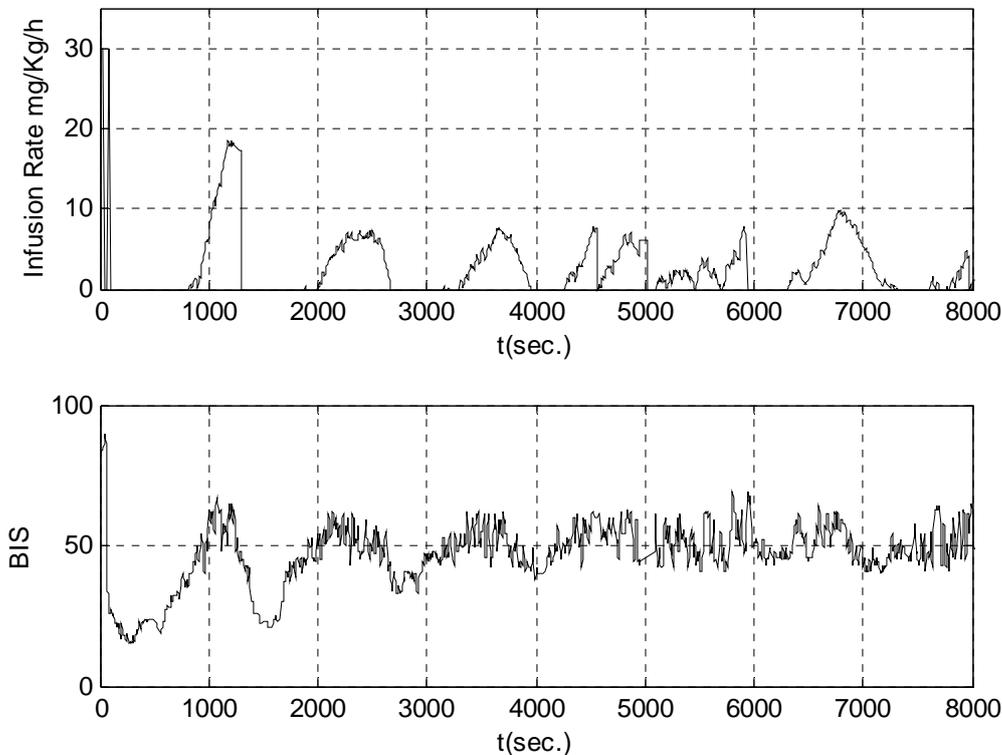


Figura 35. Evolución del paciente 2, donde se observa que la acción del controlador cancela las oscilaciones y genera una evolución suave en torno al objetivo.

En la figura 35 se muestra una intervención completa con la fase inicial de aplicación del bolo para llevar al paciente a la zona de anestesia general y posteriormente la activación del regulador. Como se puede observar en este caso, el bolo inicial hace que la variable del BIS se sitúe por debajo de 20. Esto produce una oscilación en la fase inicial de la cirugía, pero finalmente el controlador es capaz de regular la variable alrededor del objetivo.

No se registró ningún episodio de despertar intraoperatorio durante el control automático. Los parámetros cardiovasculares (frecuencia cardiaca y presión arterial) se mantuvieron estables (en un rango de $\pm 20\%$ del valor basal) durante el control de lazo cerrado, siguiendo una evolución sin incidentes durante todo el período de regulación automática, para todos los casos excepto en un paciente. Este paciente necesitó un aumento de la infusión de solución salina y un bolo de 10 mg de efedrina para la hipotensión. Ningún paciente en nuestra serie necesitó una reducción en la velocidad

de infusión del remifentanilo por esta razón. No se registró bradicardia de 40 o menos pulsaciones por minuto en nuestro estudio. Esto podría explicarse debido a que todos los pacientes fueron ASA I / II y la estabilidad hemodinámica es más común en esta población.

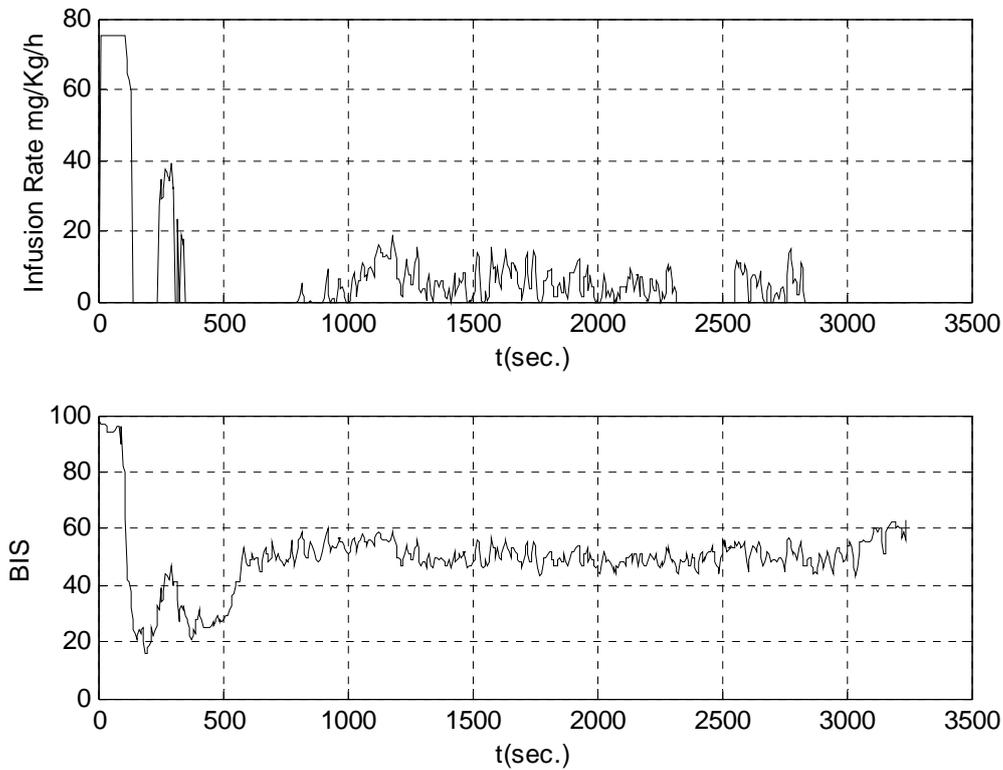


Figura 36. Evolución del paciente 3, donde se observa que el BIS apenas presenta oscilaciones.

En el paciente de la figura 36, el comportamiento de la variable es aún mejor que en los casos anteriores ya que el BIS no presenta apenas oscilaciones y permanece dentro de la banda de interés.

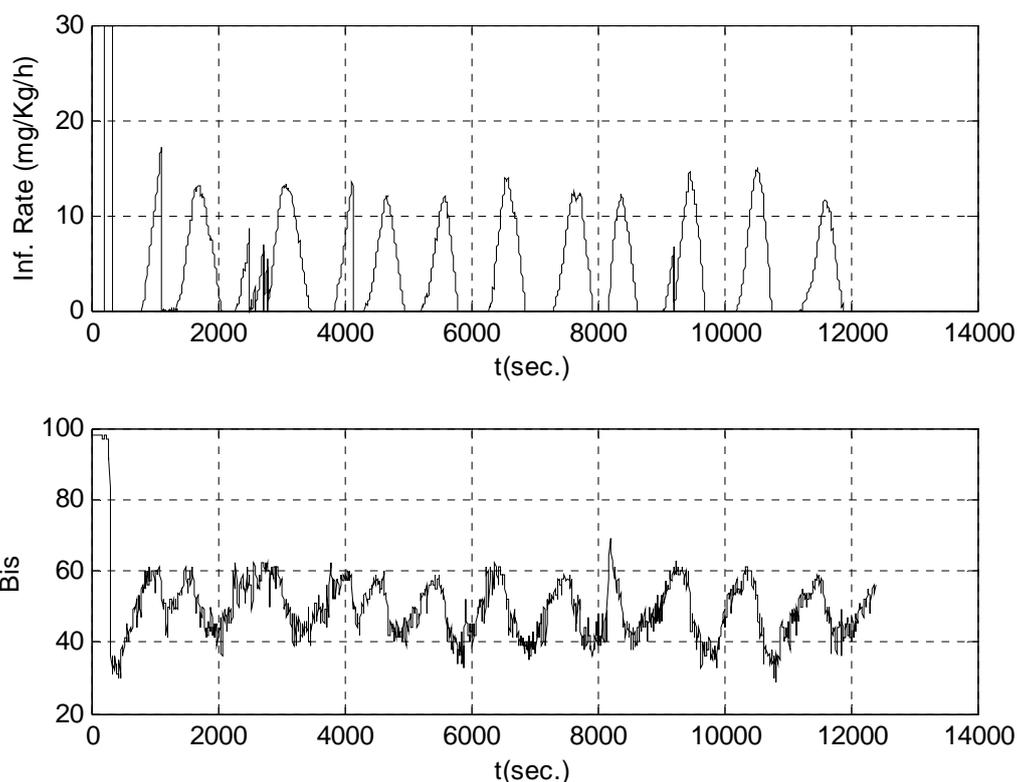


Figura 37. Resultados del control automático de la hipnosis mediante un controlador PID aplicado al paciente 4.

En el caso que se presenta en la Figura 37 se muestra un comportamiento que puede observarse en algunas situaciones. Como se observa, el BIS presenta un comportamiento oscilante en torno a la consigna, de tal modo que aunque el paciente permanece de forma segura en la región de anestesia general, el rendimiento del controlador es inferior que en otros casos.

Como se puede observar, en todos los casos el sistema se mantiene estabilizado en torno al valor de referencia con una oscilación de cerca de ± 10 unidades en el peor de los casos.

En la siguiente tabla, se muestra el porcentaje de tiempo dentro de las diferentes regiones alrededor del objetivo de BIS. Como valor medio, el porcentaje de tiempo del BIS medido dentro de la banda definida por un error de menos del 20% con respecto al objetivo es del 83%.

BIS™	Valores medios con control PI
Rango del 10% en torno al objetivo	49
Rango del 15% en torno al objetivo	66
Rango del 20% en torno al objetivo	83

Tabla 4. Porcentaje de tiempo dentro de diferentes regiones en torno al BIS de referencia.

6.4. Control PID con compensación del retardo

6.4.1. Origen del retardo y efectos en el rendimiento del sistema de control

Como se mostró en la sección anterior el controlador PI puede generar transitorios demasiado oscilantes (véase figura 36). En esta sección se muestra una modificación al algoritmo para compensar estas oscilaciones y mejorar el transitorio.

El control de plantas con retardo considerable mediante controladores PID, conduce por lo general a una respuesta excesivamente lenta en el proceso (Ollero de Castro & Fernández Camacho, 1997). Esto se debe a que el efecto del tiempo muerto en la estabilidad del sistema es una reducción en el margen de fase del mismo, pudiendo incluso desestabilizar el lazo de realimentación. La reducción en el margen de fase se entiende al observar la respuesta en frecuencia de un elemento de retardo puro, tal como se muestra en la siguiente figura. Como se aprecia, la contribución a la amplitud es cero dB. Sin embargo, el retardo introduce un retardo de fase que es crece a medida que el retardo es mayor.

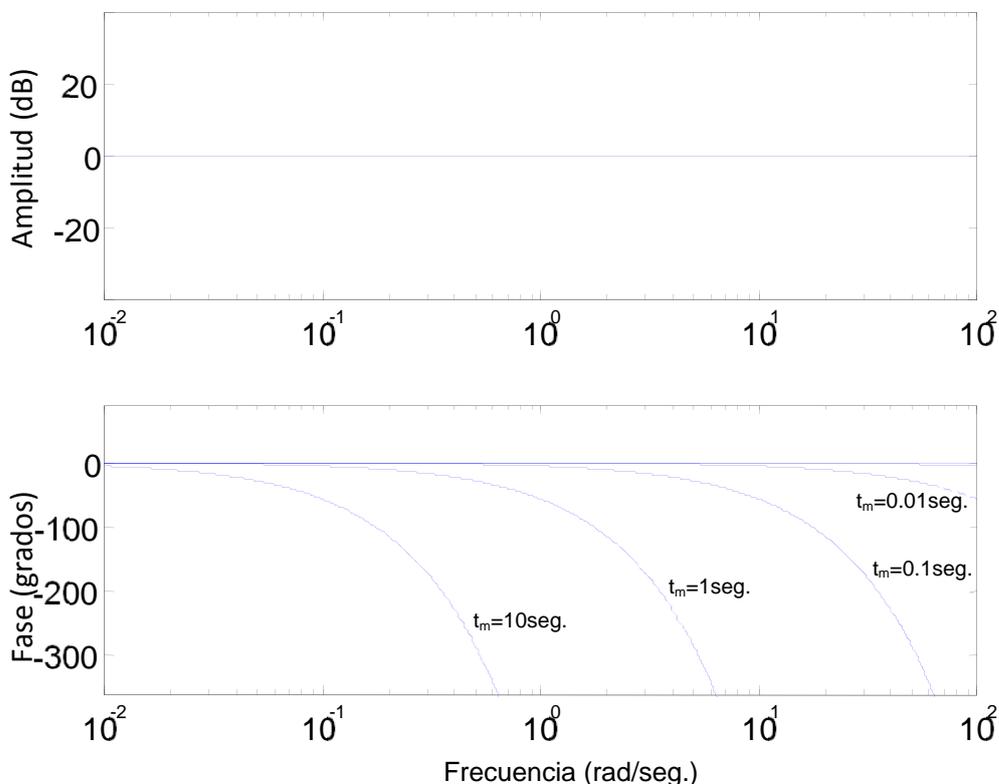


Figura 38. Diagrama de BODE de un elemento de retardo $e^{t_m s}$.

Para un sistema de primer orden con un retardo, el diagrama de Bode se representa en la Figura 39. Obsérvese que cuando el retardo no existe, el sistema presenta un margen de fase superior a 90° . A medida que el tiempo de retardo va aumentando, el margen de fase va disminuyendo e incluso puede hacer inestable al sistema.

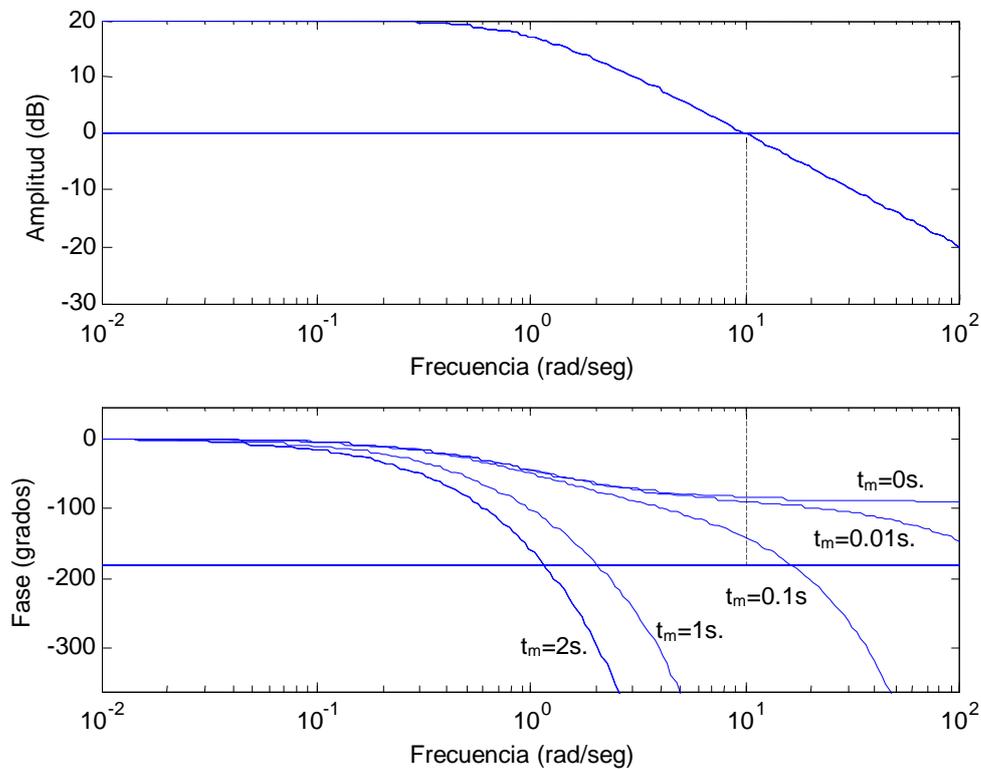


Figura 39. Diagrama de BODE de un elemento de primer orden con un tiempo muerto t_m .

Según esto, cuando el tiempo muerto sea elevado comparado con la constante de tiempo del proceso, es necesario resintonizar el controlador PID. La modificación en el controlador consistiría en reducir la ganancia del mismo. Si hubiera término integral habría que disminuir la acción integral aumentando el parámetro T_i . Como consecuencia de esto, el lazo de control presentará una respuesta lenta que incluso puede ser ineficiente en el rechazo de las perturbaciones.

El origen del retardo en el sistema objeto de esta tesis es el tiempo que transcurre desde que se activa la bomba hasta que el BIS medido empieza a variar. El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de las concentraciones entre los distintos compartimientos puede generar cierta inestabilidad, tal como se observó en las oscilaciones del BIS en determinados pacientes.

La mayoría de trabajos en la literatura no consideran explícitamente este retardo en el modelo. De hecho en la sección de modelado no se ha considerado explícitamente

este retardo. Pero en las pruebas reales se observa un cierto retardo de transporte (t_d) de entre 1 y 2 minutos que permite obtener una aproximación más realista de la dinámica.

6.4.2. Compensación del retardo

Bajo esta hipótesis, se ha desarrollado un controlador con predictor de Smith para compensar el retardo (Normey-Rico, 2007). El predictor usa la variable controlada sin retardo para la realimentación ($BIS(t)$). Como esta variable no está disponible se estima este valor ($BIS'(t)$) y se usa en la realimentación. Para corregir las desviaciones entre el valor real y el estimado se añade un término de corrección, que resulta del error entre el BIS real y el estimado.

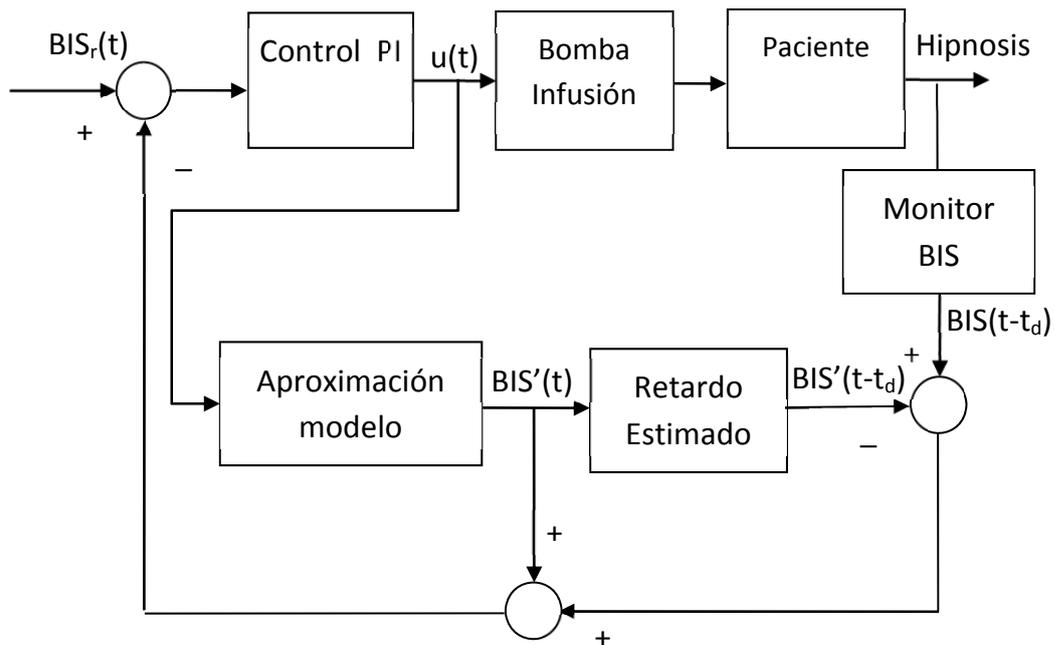


Figura 40. Controlador PI con predictor de Smith para el control de hipnosis.

El algoritmo de compensación planteado se basa en el uso de un modelo de predicción lineal del comportamiento del sistema. Para aplicar este algoritmo a un sistema no lineal del paciente, se ha considerado una aproximación lineal de primer orden junto con un retardo para la dinámica del paciente. En la Figura 40 se muestra la configuración empleada donde se ha considerado un retardo de entre 90 y 120

segundos en las simulaciones. En la Figura 41 se muestran los resultados obtenidos con el paciente 3. La evolución de la señal BIS con el predictor de Smith (línea continua) es mucho mejor que la obtenida con el controlador PI (línea discontinua) y ahora no presenta oscilaciones importantes en torno a la referencia.

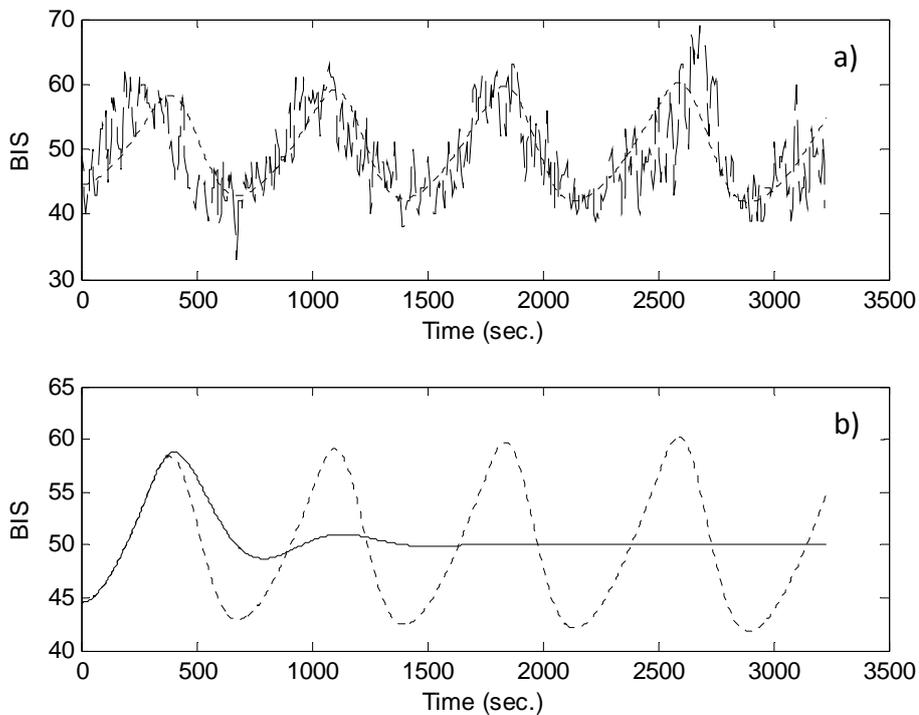


Figura 41. a) BIS simulado (línea discontinua) y real (línea continua) para un paciente real con controlador PI. b) Simulación de la evolución del BIS con controlador PI (línea discontinua) y con PI con compensador del retardo (línea continua).

6.4.3. Compensación adaptativa del retardo

Las ventajas que ofrece la introducción de un compensador para el retardo dependen de la obtención de un modelo lineal satisfactorio para el sistema. En la Figura 41 se muestra la respuesta de un modelo ajustado para un paciente particular (Méndez, 2009). Sin embargo, este modelo pierde precisión cuando se considera otro paciente o bien cuando se trabaja en un estado nominal diferente al cual fue considerado para su obtención.

Por ello se propone un algoritmo para el compensador de retardo que se adapte en tiempo real al paciente sobre el cual se está aplicando. El algoritmo que se ha usado está basado en el diseño MRAC (Model Reference Adaptive Control), cuya implementación resulta relativamente sencilla y ofrece garantías de estabilidad en lazo cerrado. Con este planteamiento, los parámetros del controlador se ajustan mediante

una ley de adaptación que depende del error entre el BIS real y el valor objetivo. Mediante la minimización de una función de costo que incluye este error, es posible obtener una ley de adaptación para el controlador. En la Figura 42 se muestra la configuración del controlador, en la que los parámetros a ajustar son la constante de tiempo y la ganancia del modelo de primer orden que aproxima la dinámica del sistema en el Predictor de Smith.

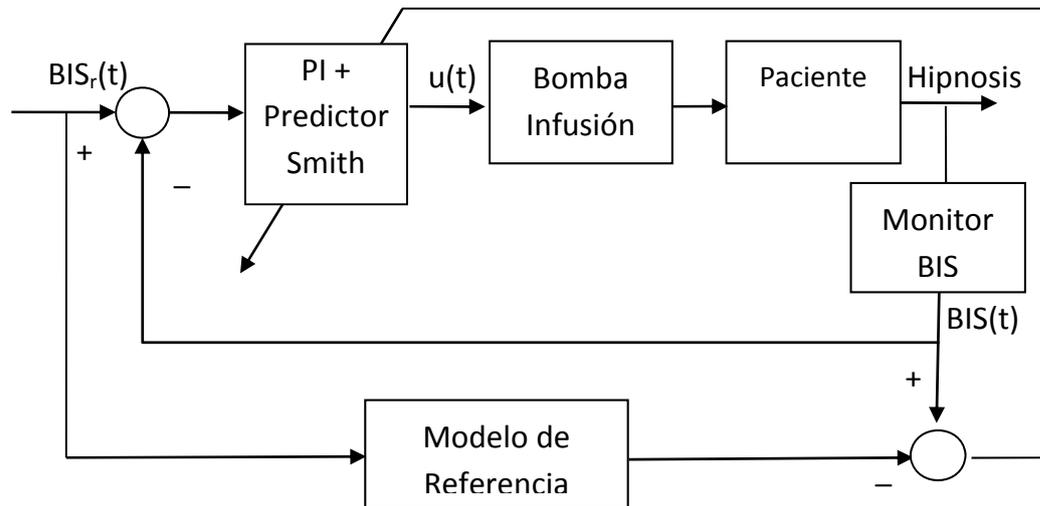


Figura 42 Control PI con predictor de Smith MRAC. El error entre la salida del sistema y la salida del modelo de referencia se usa para actualizar los parámetros del controlador.

Considérese que la función de transferencia de primer orden que aproxima el modelo de paciente (bloque “Aproximación modelo” de la Figura 40) viene expresada por:

$$G(s) = \frac{K_{DC}}{\tau s + 1} \quad (6.15.)$$

donde K_{DC} es la ganancia estática del modelo y τ la constante de tiempo.

Denotando al error entre el BIS y el valor objetivo como e_m , la actualización de los parámetros del controlador se puede obtener mediante la regla del gradiente descendente (o regla del MIT):

$$\dot{\theta} = \gamma_1 e_m \frac{\partial BIS}{\partial \theta} \quad (6.16.)$$

donde θ es el parámetro a actualizar (K_{DC} y τ) y γ_1 es la constante conocida como velocidad de aprendizaje. De manera sencilla, se puede encontrar que la expresión del BIS en lazo cerrado es:

$$BIS = \frac{BIS_0 - TF(s)}{1 - LF(s)} \quad (6.17.)$$

donde

$$F(s) = \frac{(K_p s + K_i)(\tau s + 1)}{s(\tau s + 1) - (K_p s + K_i)(e^{-st} - 1)K_{DC}} \quad (6.18.)$$

$$T = \frac{(BIS_0 - BIS_{max})B_4 BIS_r}{EC_{50}} \quad (6.19.)$$

$$L = \frac{T}{BIS_r} \quad (6.20)$$

Y suponiendo un comportamiento cuasi-lineal del sistema con $EC_{50} \gg x_4$ y γ del orden de la unidad, se puede tomar la siguiente expresión para el sistema en lazo abierto:

$$BIS = BIS_0 - \frac{(BIS_0 - BIS_{max})}{EC_{50}} B_4 u \quad (6.21.)$$

donde $x_4 = B_4 u$, siendo B_4 la cuarta componente de la matriz de entrada en representación de espacio de estados. Con la definición de la señal de BIS en lazo cerrado, se obtienen las siguientes expresiones:

$$\frac{\partial BIS}{\partial \theta} = \frac{BIS_0 L - T}{(1 - LF(s))^2} \frac{\partial F(s)}{\partial \theta} \quad (6.22.)$$

Finalmente, las derivadas parciales en la ecuación (6.18.) vienen dadas por:

$$\frac{\partial F(s)}{\partial K_{DC}} = \frac{(K_p s + K_i)(e^{-st}d - 1)}{s(\tau s + 1) - (K_p s + K_i)(e^{-st}d - 1)K_{DC}} F(s) \quad (6.23.)$$

$$\frac{\partial F(s)}{\partial \tau} = \frac{-sK_{DC}}{(\tau s + 1)} \frac{\partial F(s)}{\partial K_{DC}} \quad (6.24.)$$

Las expresiones finales para las leyes de adaptación de los parámetros se minimizan suponiendo que, en el estacionario, la dinámica en lazo cerrado converge a la dinámica del modelo de referencia.

6.4.4. Resultados con control PID con compensación de retardo

Para evaluar el rendimiento de la nueva estrategia es necesario disponer de un modelo del paciente. A continuación se muestran los resultados obtenidos con el paciente 3.

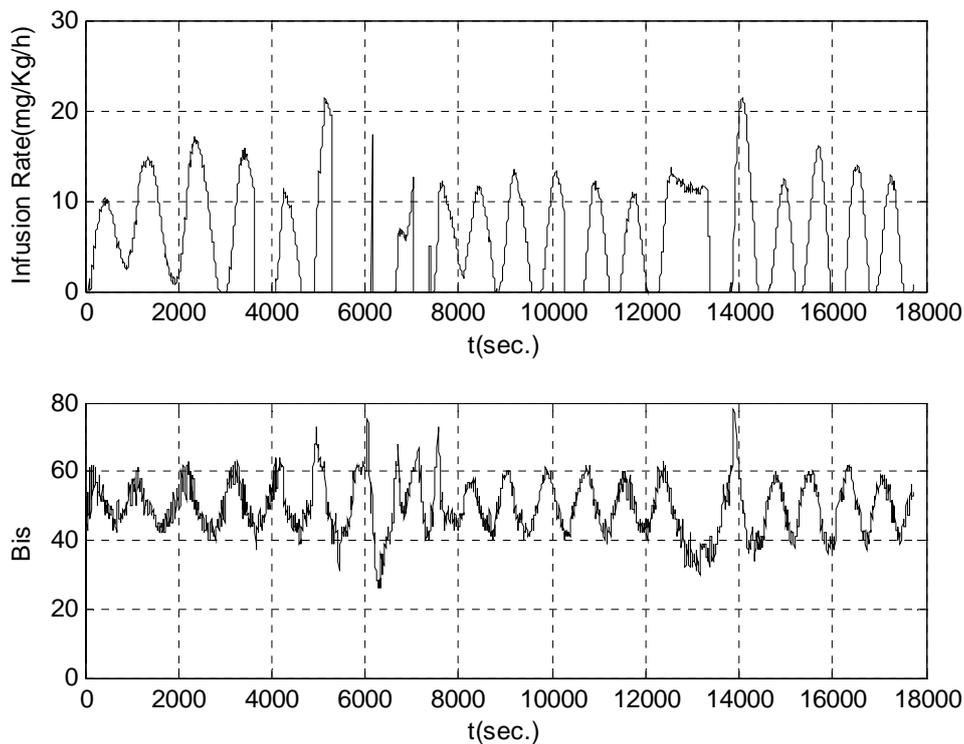


Figura 43. Resultados del control PI sobre el paciente 3.

La razón para desarrollar un modelo ad-hoc para este paciente es la de disponer un modelo preciso que permita posteriormente evaluar el controlador en simulación.

En primer lugar se trató de encontrar un modelo fisiológico que se ajustara al paciente. Como se comentó, estos modelos tienen dos partes: la parte farmacocinética fue aproximada con el modelo de Schnider ajustando posteriormente algunos parámetros para las características del paciente 3. Este ajuste se realizó offline a partir de los datos reales del paciente.

En la parte superior de la Figura 41 pueden comprobarse resultados de la validación del modelo en este paciente. Obsérvese como el BIS modelado se ajusta satisfactoriamente a los datos reales. Hay que tener en cuenta que este modelo será usado sólo para la simulación del paciente. No se utiliza en la síntesis del controlador. De hecho, el objetivo es diseñar un controlador que tenga validez para diferentes pacientes y no dependa del modelo obtenido para uno de los pacientes.

En la Figura 44 se muestran los resultados obtenidos en simulación para el paciente 3, tomando como modelo de referencia un modelo de segundo orden con polos en el plano Z ubicados en $z = 0.98$ and $z = -0.75$. La evolución del BIS se muestra en la parte superior del gráfico. Como se observa el resultado obtenido es satisfactorio, el compensador adaptativo es capaz de mejorar la respuesta del PI notablemente observándose alguna oscilación adicional con respecto al compensador ajustado manualmente para este paciente. Estas oscilaciones más pronunciadas ocurren en el periodo de tiempo en que los parámetros se están adaptando. En la parte inferior del gráfico se muestra la evolución de la ganancia estática del modelo usado en el compensador. Obsérvese que una vez que los parámetros óptimos se alcanzan, el rendimiento del sistema es muy similar al controlador ajustado manualmente.

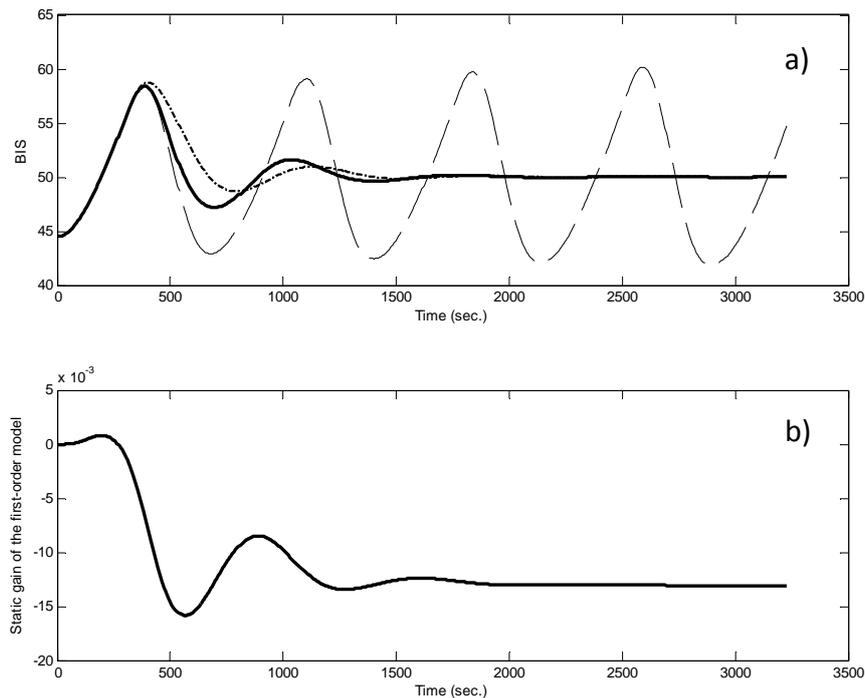


Figura 44. a) Respuesta simulada del BIS para un mismo paciente con control PI (línea discontinua), control PI con compensador de retardo (línea discontinua)), y PI con compensador adaptativo del retardo. **b)** Evolución de la ganancia estática de la aproximación de primer orden del modelo del paciente en el compensador adaptativo

Un aspecto importante en el controlador es que no es necesario hacer ninguna suposición sobre la dinámica del paciente. Esto abre la posibilidad de disponer de un controlador con buen rendimiento e independiente del paciente que está siendo intervenido.

6.4.5. Resultados en quirófano.

Como pruebas preliminares en quirófano en el Hospital Universitario de Canarias se han obtenido resultados con un control PI con compensación de retardo usando un modelo fijo para el paciente. De este modo se pretende valorar la eficiencia del controlador para posteriormente añadir el módulo adaptativo. El modelo que se ha elegido usado para el predictor es un modelo básico de primer orden que pretende recoger la dinámica fundamental del paciente. Este modelo se ha ajustado a partir de datos experimentales recogidos de pacientes de quirófano.

En la Figura 45 se observa el resultado de una intervención con aplicación del controlador adaptado para un retardo de 120 segundos. Se observa que una vez inducido el paciente en el estado anestésico objetivo por la infusión del bolo inicial, y

activado el controlador, el valor del BIS permanece durante todo el transcurso de la operación en una franja de aproximadamente ± 10 en torno a la consigna de 50.

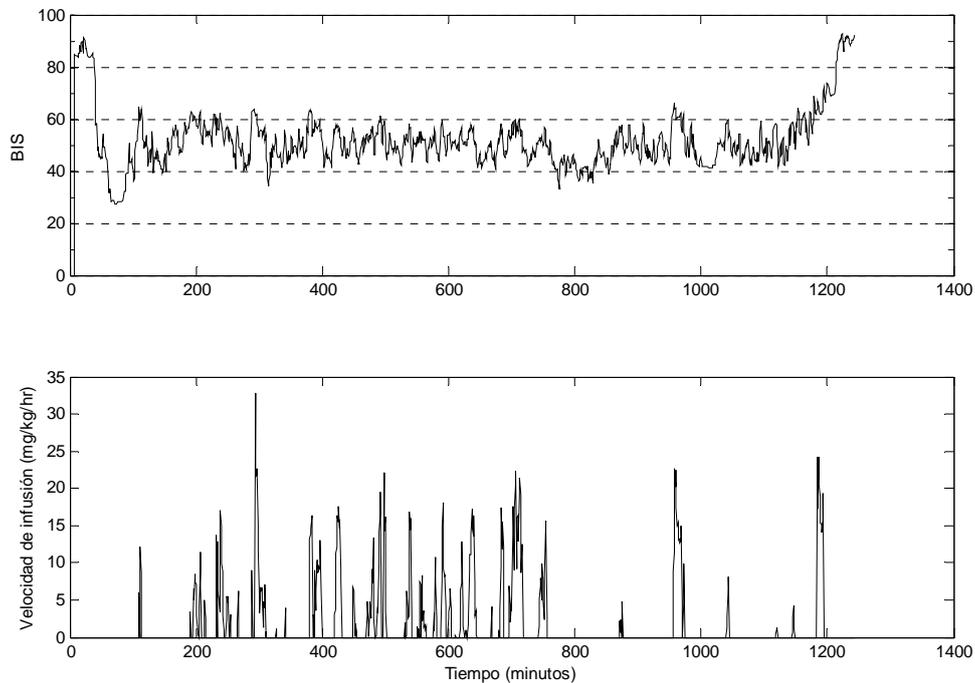


Figura 45. Evolución del BIS en un paciente real con aplicación del controlador PI con compensación del retardo.

Estos primeros resultados obtenidos con el controlador con compensador de retardo muestran que el compensador de retardo aún sin usar un modelo específicamente sintetizado para el paciente ofrece resultados satisfactorios. La inclusión del módulo adaptativo diseñado en la sección anterior permitiría mejorar aún más el rendimiento del controlador y evitar problemas en aquellos pacientes con dinámicas características que no se ajusten al modelo estándar diseñado.

7. Control basado en modelos

7.1. Fundamentos del control predictivo

El Control Predictivo Basado en Modelo, *Model (Based) Predictive Control* (MBPC o MPC) constituye un campo muy amplio de métodos de control desarrollados en torno a ciertas ideas comunes e integra diversas disciplinas como control óptimo, control estocástico, control de procesos con tiempos muertos, control multivariable o control con restricciones (Bordóns, 1995). Las ideas que aparecen en mayor o menor medida en toda la familia de controladores predictivos son básicamente:

- Uso explícito de un modelo para predecir la salida del proceso en futuros instantes de tiempo (horizonte).
- Cálculo de las señales de control minimizando una cierta función objetivo.
- Estrategia deslizante, de forma que en cada instante el horizonte se va desplazando hacia el futuro, lo que implica aplicar la primera señal de control en cada instante y desechar el resto, repitiendo el cálculo en cada instante de muestreo.

Los distintos algoritmos de MPC difieren entre sí casi exclusivamente en el modelo usado para representar el proceso y las perturbaciones y en la función de coste a minimizar.

Aunque las diferencias puedan parecer pequeñas a priori, pueden provocar distintos comportamientos en bucle cerrado, siendo críticas para el éxito de un determinado algoritmo en una determinada aplicación.

El MPC presenta una serie de ventajas sobre otros métodos, entre las que destacan:

- Resulta particularmente atractivo para personal sin un conocimiento profundo de control, puesto que los conceptos resultan muy intuitivos, a la vez que la sintonización es relativamente fácil.
- Puede ser usado para controlar una gran variedad de procesos, desde aquéllos con dinámica relativamente simple hasta otros más complejos incluyendo sistemas con grandes retardos, de fase no mínima o inestables.
- Permite tratar con facilidad el caso multivariable.
- Posee intrínsecamente compensación del retardo.

- Resulta conceptualmente simple la extensión al tratamiento de restricciones, que pueden ser incluidas de forma sistemática durante el proceso de diseño.

Pero, lógicamente, también presenta inconvenientes. Unos de ellos es la carga de cálculo necesaria para la resolución de algunos algoritmos. Pero quizás el mayor inconveniente venga marcado por la necesidad de disponer de un modelo apropiado del proceso. El algoritmo de diseño está basado en el conocimiento previo del modelo y es independiente de éste, pero resulta evidente que las prestaciones obtenidas dependerán de las discrepancias existentes entre el proceso real y el modelo usado.

El esquema general de los algoritmos predictivos basados en modelos (MPC) es el que se muestra en la Figura 46. Como se observa en esta figura, se utiliza un modelo para predecir las salidas de la planta. Para ello se utiliza información de salidas y entradas hasta el instante actual y de las entradas a aplicar en el futuro obtenidas del proceso de optimización. La complejidad computacional del algoritmo depende del bloque optimizador. Normalmente la función de costo, o criterio de optimización, suele ser cuadrática. Esto permite obtener su mínimo como una función lineal de las entradas y salidas anteriores y de la trayectoria de referencia marcada en el futuro. Si existen ligaduras en el problema, entonces la solución es más compleja. De hecho, se encuentra que la cantidad de tiempo necesaria para resolver problemas en los que existen ligaduras o se imponen condiciones de robustez puede ser varios órdenes de magnitud superior al tiempo requerido para un problema sin ligaduras.

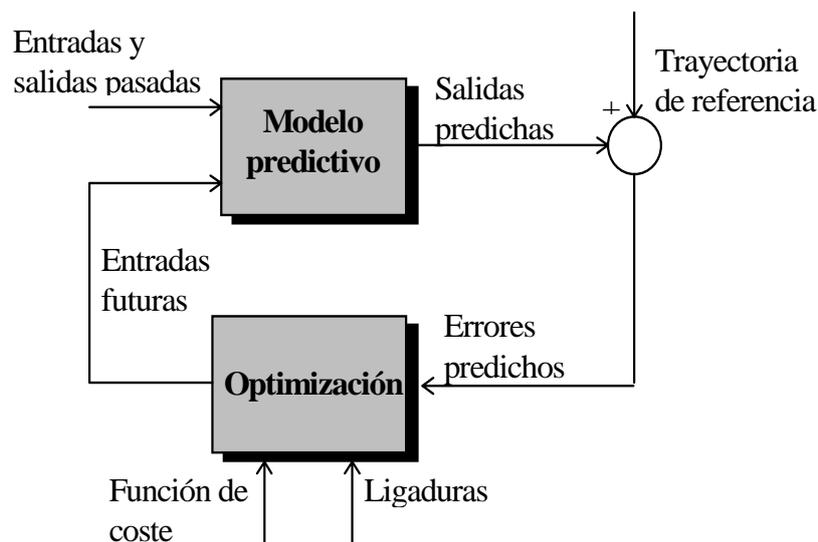


Figura 46. Estructura de un MPC.

Un factor que interviene directamente en la carga computacional del problema es el de los horizontes de predicción considerados. Así, se encuentra que un aumento en estos horizontes (que generalmente conduce a una mejor respuesta del controlador) se paga con un notable incremento en la dimensionalidad del problema.

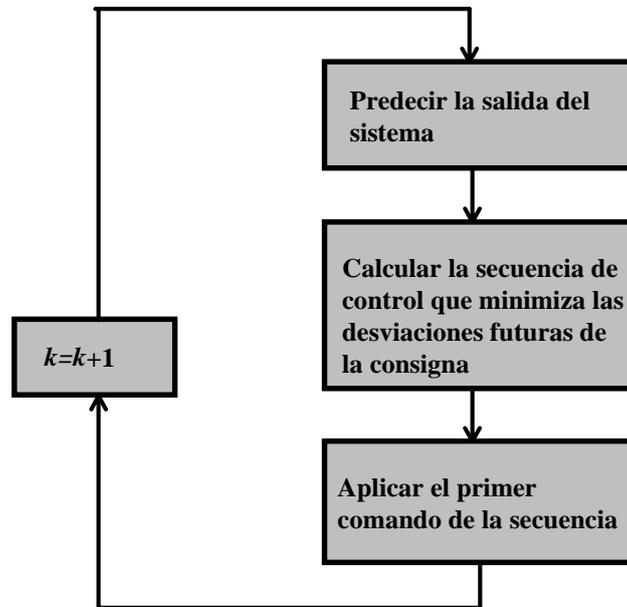


Figura 47. Funcionamiento básico de un MPC.

En el algoritmo empleado por todos los controladores MBPC se pueden distinguir tres pasos (ver Figura 47) (Bordóns, 1995) (Bordóns E. C., 1999):

1.- Fijado el horizonte N , llamado horizonte de salida u horizonte de predicción, se predice el valor de la salida en los instantes $t + 1, \dots, t + N$. Esta salida predicha, $\hat{y}(t + k|t)$, se obtiene haciendo uso del modelo del proceso, de las entradas y salidas obtenidas hasta el instante t y de la secuencia de control $u(t + k|t), k = 0, \dots, N - 1$ que resulta del proceso de optimización (ver Figura 48).

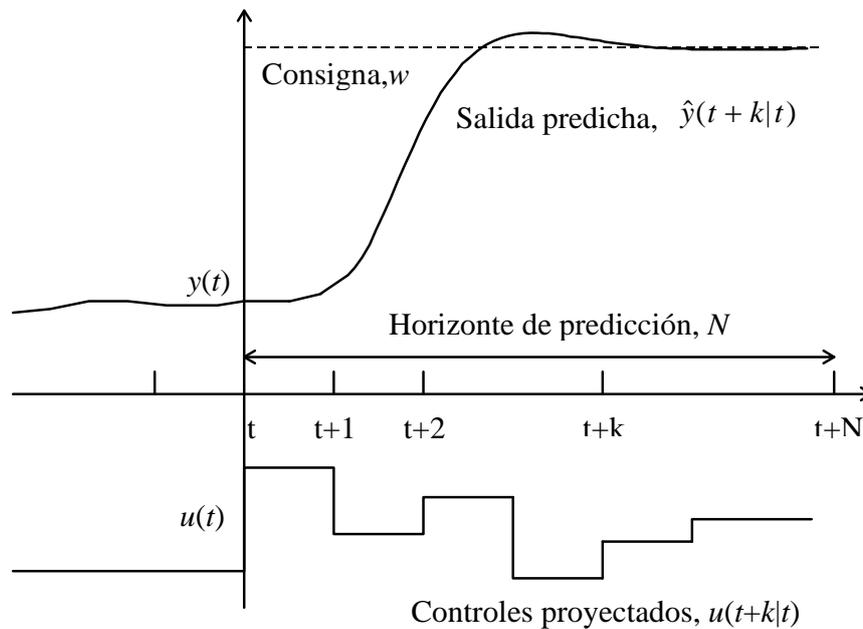


Figura 48. Consigna, salida predicha y secuencia de control en un MPC.

2.- Cálculo de la secuencia de control a aplicar en el futuro. Se debe fijar una función de costo que penalice las desviaciones futuras de la trayectoria de referencia. Generalmente, esta función suele ser cuadrática en el error entre la salida predicha y la referencia futura. En la mayoría de los casos se suele incluir un término cuadrático en el comando, de forma que se puedan penalizar acciones demasiado energéticas. Con este criterio, considerando una planta lineal y sin tener en cuenta ligaduras, la ley de control se puede obtener de forma explícita. De otra forma, es necesaria la aplicación de un método numérico para la optimización.

3.- Se aplica la idea de horizonte móvil: en el instante t , se aplica únicamente el primer comando de la secuencia de control obtenida del optimizador, $u(t|t)$, despreciando el resto de los comandos $u(t+k|t)$. El proceso se vuelve a repetir en el instante $t+1$, de forma que en este instante se aplica el comando $u(t+1|t+1)$ (que puede ser diferente de $u(t+1|t)$).

7.1.1. Modelo predictivo

En el planteamiento MBPC la elección del modelo del proceso juega un papel muy importante en el rendimiento del algoritmo. Este es el principal factor de diferenciación entre las distintas formulaciones de MBPC conocidas. Para que el modelo elegido sea considerado como un buen modelo, éste debe ser capaz de

recoger toda la información posible sobre la dinámica del sistema de tal forma que las predicciones generadas sean lo más veraces posibles. Al mismo tiempo, se debe intentar que el modelo sea simple de entender e implementar.

Existen propuestas que utilizan modelos predictivos no-lineales de la forma:

$$\hat{y}(t + j) = f(t, \theta, D(t)) \quad (7.1.)$$

que dan una predicción de la salida en el instante $t + j$ a partir de la función no lineal f , siendo θ el vector de parámetros del modelo y $D(t)$ la colección de datos a partir de los cuales se calcula la predicción. Sin embargo, la mayoría de los MBPC consideran un modelo lineal para la planta. Esto permite modelar por separado la dinámica del proceso y las perturbaciones del mismo. Aplicando el principio de superposición, se encuentra que la salida del modelo global del sistema se puede obtener como la suma de la salida de los dos submodelos por separado (ver Figura 49).

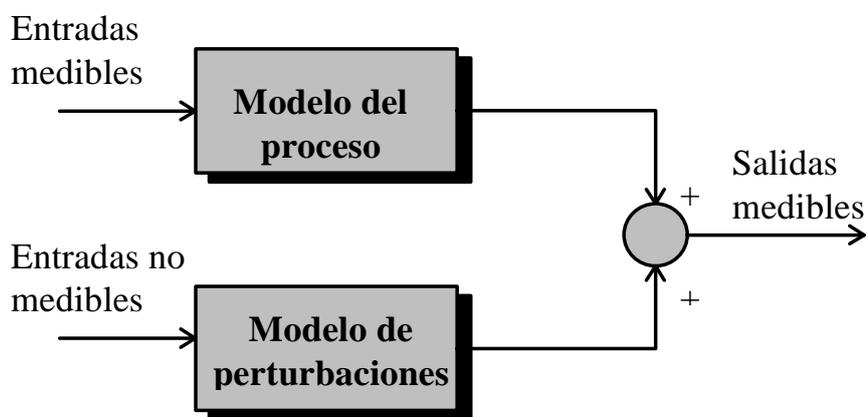


Figura 49. Modelo predictivo en el MPC.

7.1.2. Ecuaciones de predicción

Las ecuaciones de predicción en un algoritmo MBPC dependen del modelo empleado para la planta. Los modelos de proceso más comúnmente utilizados son:

- Modelos de respuesta a impulso.
- Modelos de respuesta a escalón.

- Modelos de función de transferencia.
- Modelos de espacio de estados.

7.1.3. Modelos de respuesta a impulso

Esta formulación también se conoce por secuencia de ponderación o modelo de convolución. En estos modelos se toma la siguiente aproximación para la salida del sistema:

$$y(t) = \sum_{k=1}^{\infty} h_k u(t - k) \quad (7.2.)$$

donde h_k son los valores en los instantes de muestreo de la respuesta a un impulso unitario de anchura igual que el periodo de muestreo considerado. De esta suma sólo se consideran los N primeros valores y los demás se desprecian (si se supone estabilidad, $h_k \rightarrow 0, t \rightarrow \infty$). Se tiene, entonces

$$y(t) = \sum_{k=1}^N h_k u(t - k) = H(z^{-1})u(t) \quad (7.3.)$$

donde $H(z^{-1}) = h_1 z^{-1} + h_2 z^{-2} + \dots + h_N z^{-N}$, siendo z^{-1} el operador retardo unitario. La ecuación de predicción está dada entonces por

$$\hat{y}(t + j|t) = \sum_{k=1}^N h_k u(t + j - k|t) = H(z^{-1})u(t + k|t) \quad (7.4.)$$

La notación $\hat{y}(t + k|t)$ indica que es la predicción en el instante $t + k$ obtenida haciendo uso de la información disponible hasta el instante t .

Las ventajas de este modelo son principalmente su sencillez para la descripción de la dinámica del proceso y el hecho de que no aparezcan términos recursivos. Es un método ampliamente aceptado en la práctica industrial debido a que es muy intuitivo y no requiere información previa sobre el proceso, con lo que el procedimiento de

identificación se simplifica, a la vez que permite describir fácilmente dinámicas complejas como fase no mínima o retardos.

En cuanto a las desventajas, las más importantes son que no puede representar procesos inestables y el gran número de parámetros que aparecen en el modelo.

7.1.4. Modelos de respuesta a escalón

Este método es muy similar al anterior, solo que ahora la señal de entrada es un escalón, presentando las mismas ventajas y desventajas que éste.

La salida en este modelo está dada por

$$y(t) = y_0 + \sum_{k=1}^N g_k \Delta u(t - k) = y_0 + G(z^{-1})(1 - z^{-1})u(t) \quad (7.5.)$$

donde g_k son los valores en los instantes de muestreo de la respuesta de la planta a una entrada escalón y $\Delta u(t) = u(t) - u(t - 1)$. Considerando que el valor inicial, y_0 , puede considerarse igual a cero sin pérdida de generalidad, se puede tomar como predictor para la salida la siguiente expresión

$$y(t + j|t) = \sum_{k=1}^N g_k \Delta u(t + j - k|t) \quad (7.6.)$$

7.1.5. Modelos de función de transferencia

En este caso la expresión para la salida del sistema se obtiene a partir de la función de transferencia, de forma que se puede escribir

$$y(t) = \frac{B(z^{-1})}{A(z^{-1})} u(t) \quad (7.7.)$$

Donde

$$A(z^{-1}) = 1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} + \dots + a_{na} z^{-na} \quad (7.8.)$$

$$B(z^{-1}) = 1 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} + \dots + b_{nb} z^{-nb} \quad (7.9.)$$

Entonces, la ecuación de predicción se puede escribir como

$$\hat{y}(t + j|t) = \frac{B(z^{-1})}{A(z^{-1})} u(t + j|t) \quad (7.10.)$$

Esta representación tiene la desventaja de que es necesario cierto conocimiento previo del sistema, como por ejemplo el orden de los polinomios. Otra desventaja es que al ser una expresión recursiva, las predicciones son más susceptibles de errores. Por el contrario, la ventaja de este modelo en relación a los anteriores es que admite la representación de plantas inestables. Y además, el número de parámetros que intervienen en el modelo es mínimo.

7.1.6. Modelos de espacio de estados

El principal MBPC que utiliza esta representación es el PFC. Las ecuaciones que definen el estado y la salida del proceso son:

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t - 1) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t - 1) \quad (7.11.)$$

$$y(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t) \quad (7.12.)$$

siendo \mathbf{x} el estado del sistema y \mathbf{A} , \mathbf{B} y \mathbf{C} las matrices de estado del sistema. La ecuación de predicción para este sistema es:

$$\hat{y}(t + j|t) = \mathbf{C}\hat{\mathbf{x}}(t + j|t) = \mathbf{C}[\mathbf{A}^j \mathbf{x}(t) + \sum_{k=1}^j \mathbf{A}^{k-1} \mathbf{B}\mathbf{u}(t + j - k|t)] \quad (7.13.)$$

Las principales ventajas que ofrece esta representación son, por un lado, que permite obtener una buena representación interna del sistema y, por otro, que la extensión al caso multivariable se simplifica tomando este modelo. Como desventaja se puede citar la alta complejidad computacional que puede requerir esta representación. Además presenta el problema de la estimación del estado del sistema, para lo cual en ocasiones es necesario emplear un observador.

7.1.7. Modelo de perturbaciones

La elección del modelo de perturbaciones para el modelo predictivo tiene también una gran importancia ya que permite modelar perturbaciones ambientales, errores de modelado, ruido de medida, etc. La mayoría de los MBPC utilizan para modelar las perturbaciones uno de los siguientes tres modelos.

CARIMA

Este es el modelo de perturbaciones más utilizado. En el modelo CARIMA (Controlled Auto-Regresive Integrated Moving Average) las perturbaciones están dadas por

$$n(t) = \frac{C(z^{-1})}{D(z^{-1})} e(t) \quad (7.14.)$$

donde $e(t)$ representa un ruido blanco de media cero, $C(z^{-1})$ es un polinomio que normalmente suele ser considerado igual a uno y $D(z^{-1})$ es un polinomio que incluye explícitamente el término $\Delta = 1 - z^{-1}$. Este término es una acción integral que garantiza un control estacionario con error cero. La ecuación de predicción para este modelo resulta ser

$$\hat{n}(t + j|t) = F_j(z^{-1})n(t) \quad (7.15.)$$

donde el polinomio $F_j(z^{-1})$ se obtiene resolviendo la siguiente ecuación diofántica:

$$1 = E_j(z^{-1})D(z^{-1}) + z^{-j}F_j(z^{-1}) \quad (7.16.)$$

Como se observa, en esta expresión interviene el polinomio $D(z^{-1})$ que determina la dinámica de las perturbaciones. Resolviendo la ecuación se obtendrán los coeficientes de los polinomios E_j y F_j y, por lo tanto, se determina la expresión (7.15.) para la ecuación de predicción.

Perturbación constante

Como caso particular del CARIMA se puede incluir la perturbación constante, que se modela mediante:

$$n(t) = \frac{e(t)}{1-z^{-1}} \quad (7.17.)$$

cuya mejor predicción es

$$\hat{n}(t+k|t) = n(t) \quad (7.18.)$$

Perturbación con deriva (drift disturbance)

Es una extensión de la anterior que se utiliza básicamente en el PFC (Predictive Forward Controller). El modelo de perturbación es

$$n(t) = \frac{e(t)}{(1-z^{-1})^2} \quad (7.19.)$$

y la predicción óptima es

$$\hat{n}(t+k|t) = n(t) + k(n(t) - n(t-1)) \quad (7.20.)$$

7.1.8. Función de costo

La determinación de la política de control en los MBPC se basa en la minimización de una determinada función de coste. La característica de los MBPC es que en esa función de coste intervienen predicciones hechas sobre el proceso. Aunque las diferentes metodologías emplean diferentes criterios, la función de coste más extendida es la siguiente expresión cuadrática

$$J(N_1, N_2, NU) = \sum_{j=N_1}^{N_2} \gamma(j) [w(t+j) - \hat{y}(t+j|t)]^2 + \sum_{j=1}^{NU} \lambda(j) [\Delta u(t+j-1)]^2 \quad (7.21.)$$

donde y es la salida predicha, w es la consigna, $\Delta u = u(t+j-1) - u(t+j)$ son los incrementos de comando, N_1, N_2 y NU son los horizontes de predicción y $\gamma(j)$ y $\lambda(j)$ son secuencias de pesos sobre los errores futuros y sobre los incrementos de comando.

En general $\gamma(j)$ y $\lambda(j)$ suelen ser valores constantes o bien secuencias de valores exponenciales. Es muy usual una secuencia de peso exponencial para $\gamma(j)$ de la forma $\gamma(j) = \beta^{N_2-j}$, donde el parámetro β , es una constante que pesa qué errores en el tiempo están más penalizados. Si $0 < \beta < 1$ se penalizan más los errores que están más distantes del instante t , y si β es mayor que 1 entonces tienen más peso los errores cometidos inicialmente.

En cuanto al parámetro λ , suele utilizarse tomando valores constantes y muy pequeños. Así, es muy frecuente ver algoritmos funcionando con $\lambda = 10^{-3} \sim 10^{-6}$.

En la expresión (7.21.) es habitual que la trayectoria de referencia elegida ($w(t+j)$) no coincida exactamente con la referencia real ($r(t+j)$) a la cual se quiere llevar la salida del proceso. Esto se hace con el objetivo de conseguir un acercamiento suave de la salida del sistema desde su valor actual al deseado. En general se suele considerar para la trayectoria de referencia una aproximación de primer orden como la que sigue:

$$w(t) = y(t)$$

$$w(t+j) = \alpha w(t+j-1) + (1-\alpha)r(t+j); \quad j = 1, 2, \dots \quad (7.22.)$$

donde α es una constante que toma valores entre 0 y 1. Si se desea una transición suave desde la actual salida hasta la consigna se debe tomar α próximo a 1. Cuanto más cerca está α de cero, más brusca es la transición hasta la consigna final. Esto se pone de manifiesto en la Figura 50, donde aparecen dos trayectorias de referencia con diferentes valores de α . Se puede observar que la trayectoria con mayor valor, α_1 , presenta un acercamiento más suave hacia la consigna.

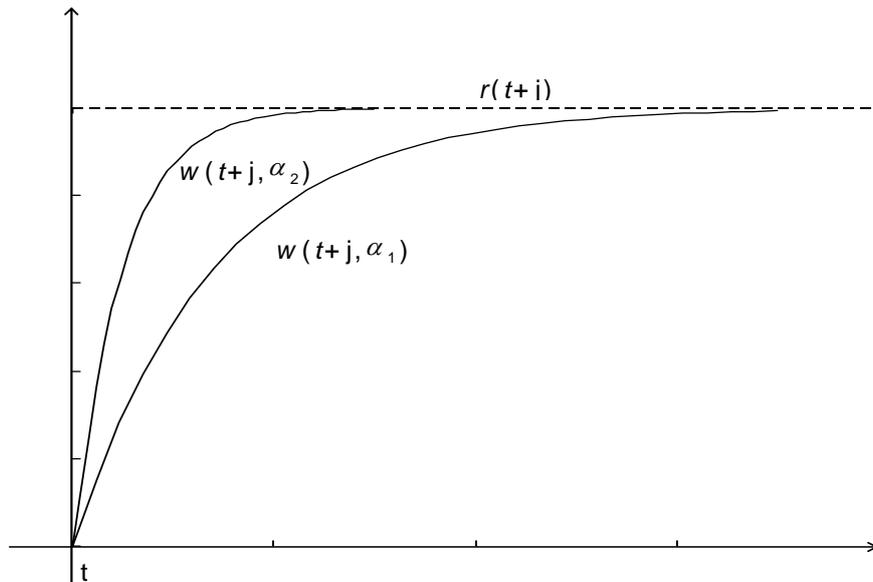


Figura 50. Trayectorias de referencia considerando diferentes valores de α ($\alpha_1 > \alpha_2$).

Uno de los aspectos más importantes en la función de costo es el de los horizontes de predicción. La elección correcta de estos parámetros juega un papel determinante en las prestaciones que alcanza el controlador. N_1 y N_2 se conocen como horizontes de salida mínimo y máximo, respectivamente. NU se conoce como horizonte de control. Los horizontes N_1 y N_2 delimitan el intervalo de tiempo en el que se desea que la salida del sistema sea igual a la de referencia. En general, N_1 no se suele tomar menor que el retardo del sistema, ya que los comandos obtenidos en la etapa t no afectarán a la salida del sistema en las etapas anteriores a $t + d$, siendo d el retardo del sistema. Por lo tanto no tiene sentido poner N_1 menor que d . La actividad del controlador estará regulada por NU , ya que $\Delta u(t + j) = 0$, para $j > NU$. Esto quiere decir que superado el horizonte de control, el comando aplicado será constante. Por lo tanto se obtiene una política de control más suave para valores de NU pequeños.

7.1.9. Restricciones

Una de las características más relevantes del MPC es su simplicidad para abordar problemas con ligaduras tanto en la variable de control como en la salida del proceso de forma sistemática y natural. Normalmente la aparición de estas ligaduras es debido a tres limitaciones: en el comando mínimo y máximo a aplicar, en la velocidad de variación del comando y en los valores que puede tomar la salida. En la práctica estas limitaciones pueden estar originadas por diferentes razones. Pueden ser debido a limitaciones físicas como la cantidad de energía que puede suministrar un calefactor o

la cantidad de agua o la presión que puede soportar una válvula, etc. Pueden estar motivadas por cuestiones de seguridad, económicas, operativas, etc. En cualquier caso existe una necesidad de incluir estas ligaduras en el proceso de diseño.

Las condiciones impuestas por las ligaduras en el valor de los comandos, en la velocidad de variación de los comandos y en la salida se pueden representar por las siguientes desigualdades (Bordóns E. C., 1995):

$$\begin{aligned}u_m &\leq u(t) \leq u_M, \quad \forall t \\du_m &\leq u(t) - u(t - 1) \leq du_M, \quad \forall t \\y_m &\leq y(t) \leq y_M, \quad \forall t\end{aligned}\tag{7.23.}$$

7.2. Control predictivo con dinámica inversa

Como alternativa al control basado en señales, se presenta una solución de control que usa explícitamente el modelo del paciente para administrar la droga al paciente (Méndez, 2009).

El objetivo es hacer uso de la capacidad de predicción del comportamiento del sistema para mejorar el rendimiento de los controladores basados en señales. En la figura siguiente se muestra la estructura del controlador que se propone.

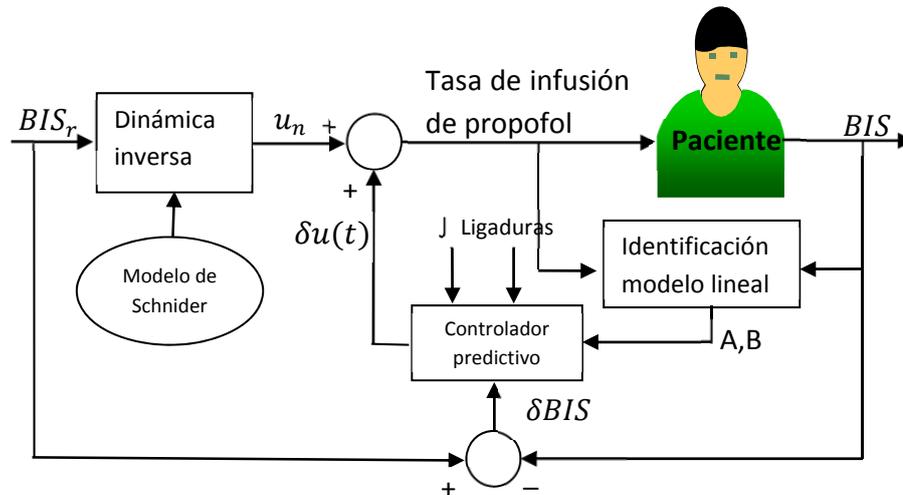


Figura 51. Estructura del controlador predictivo con dinámica inversa.

Como se observa, la velocidad de infusión de droga se obtiene a partir de la suma de dos términos:

$$u(t) = u_n + \delta u(t) \quad (7.24.)$$

El primer término, u_n , es la entrada nominal adaptativa que se aplica al paciente para que alcance el valor de BIS objetivo, BIS_r . Esta entrada se obtiene a partir de la dinámica inversa del modelo del paciente (u_n) multiplicada por una ganancia adaptativa para mejorar el acercamiento a la consigna.

El segundo término, $\delta u(t)$, en la expresión (7.24) representa la corrección que se suma a la entrada nominal y que permite corregir las desviaciones respecto al estado nominal. Estas desviaciones pueden ser motivadas por perturbaciones del propio proceso quirúrgico o bien por perturbaciones de modelado.

7.2.1. Obtención de la entrada de control nominal

El cálculo de u_n se realiza a partir de las ecuaciones que representan el modelo EMAX elegido para la farmacodinámica. A partir de este modelo se obtiene que la concentración equivalente de propofol en el compartimento efecto que produce el valor deseado de BIS es:

$$C_n = \exp\left(\frac{1}{\gamma} \ln\left(EC_{50}^{\gamma} \frac{\alpha}{1-\alpha}\right)\right) \quad (7.25.)$$

Siendo:

$$\alpha = \frac{BIS_r - BIS_0}{BIS_{max} - BIS_0} \quad (7.26.)$$

El modelo expresado de forma matricial, viene dado por:

$$\dot{C}(t) = AC(t) + Bu(t) \quad (7.27.)$$

Donde el estado del paciente viene dado por el valor de las concentraciones de propofol en los distintos compartimentos:

$$C(t) = [C_1(t) \ C_2(t) \ C_3(t) \ C_e(t)]^T \quad (7.28.)$$

Y las matrices de estado por:

$$A = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} - k_{13} & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{pmatrix} \quad (7.29.)$$

$$B = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T \quad (7.30.)$$

Si $C_n = [C_{1n} \ C_{2n} \ C_{3n} \ C_{4n}]^T$ es el estado nominal definido a partir del valor objetivo del BIS, asumiendo dicho estado de equilibrio, su valor se puede obtener resolviendo la ecuación:

$$AC_n + Bu_n = 0 \quad (7.31.)$$

Para realizar el cálculo, se define el vector $C'_n = [C_{1n} \ C_{2n} \ C_{3n} \ u_n]^T$ que contiene las incógnitas del problema. A partir de la ecuación (7.8.) se obtiene que:

$$C'_n = M^{-1}N \quad (7.32.)$$

donde:

$$M = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} - k_{13} & k_{21} & k_{31} & 1 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (7.33.)$$

$$N = - \begin{pmatrix} (-k_{10} - k_{12} - k_{13})C_{en} \\ k_{12}C_{en} \\ k_{13}C_{en} \\ k_{e0}C_{en} \end{pmatrix} \quad (7.34.)$$

En la Figura 52, en el gráfico intermedio, se muestra una simulación del BIS en un paciente aplicando únicamente la entrada nominal (u_n) (línea discontinua). Como se puede observar, aplicando únicamente esta entrada el BIS tiende hacia el valor nominal (con condición inicial BIS = 44). Sin embargo, la evolución hasta alcanzar la consigna es excesivamente lenta. En las siguientes secciones se proponen acciones de control para mejorar esta respuesta.

7.2.2. Adaptación de la entrada de control nominal.

Como se mostró anteriormente, la respuesta del paciente ante la entrada de control nominal muestra una evolución muy lenta hacia el valor de referencia que compromete la eficiencia de esta acción. Para que el cálculo de la acción de control complementaria que se verá a continuación no deba asumir durante un periodo largo de tiempo la corrección de estos errores en el transitorio del BIS, se ha ideado una adaptación para la entrada nominal (u_n) consistente en incluir una ganancia adaptativa

(K_n) que multiplica al valor calculado mediante la dinámica inversa del modelo. Dicha ganancia adaptativa toma los diferentes valores en función del error del BIS respecto a su valor de referencia. El objetivo de esta adaptación es tener en cuenta los errores de modelado y adaptar la ganancia para que el valor nominal se adecúe al paciente particular sobre el que se está actuando. Por otro lado se pretende hacer más rápido el transitorio hasta alcanzar el valor nominal.

Para el cómputo de esta ganancia considérese la siguiente partición del espacio definido por la variable δBIS :

$$\{P_i\}_{i=1}^R = \left\{ \{P_1, \dots, P_r \mid \bigcup_{i=1}^R P_i = P\} \right\} \quad (7.35.)$$

donde

$$\{\delta BIS \in \mathfrak{R} \mid \delta BIS_{min} \leq \delta BIS \leq \delta BIS_{max}\} \quad (7.36.)$$

Para cada conjunto P_i se asocia de forma unívoca una ganancia K_i . De este modo la nueva acción nominal se calcula mediante la siguiente expresión:

$$u_{na}(\delta BIS) = u_n * (K_n(\delta BIS)) \quad (7.37.)$$

donde $K_n(\delta BIS) = K_i$ si $\delta BIS \in P_i$.

El resultado de esta acción adaptativa se puede observar en la Figura 52 donde se representa la evolución del BIS únicamente con la entrada nominal y la evolución con la acción de la ganancia adaptativa aplicada sobre dicha entrada nominal. La evolución hacia el valor de referencia es mucho más rápida, con lo que los errores del transitorio se hacen bastante más pequeños.

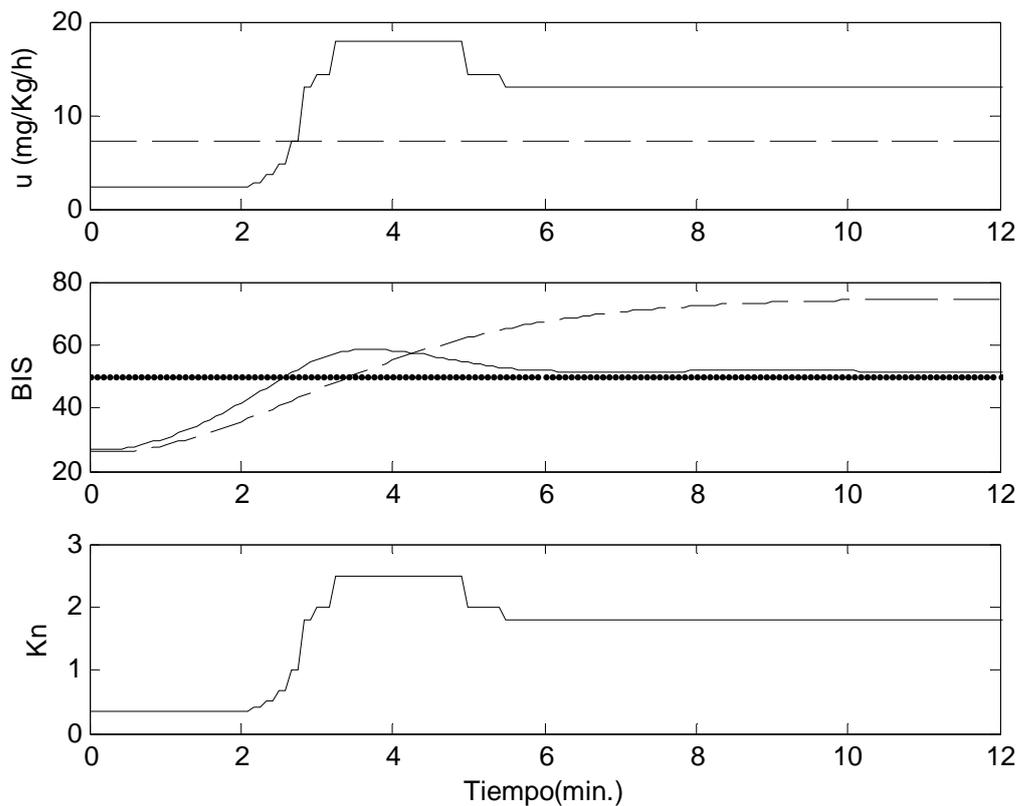


Figura 52. Simulación de la evolución del paciente para el caso de aplicación de únicamente la entrada nominal (línea discontinua) y con la entrada adaptativa (en línea continua). En el primer gráfico se representa la velocidad de infusión de propofol, en el segundo la evolución del BIS, respecto al valor de referencia $BIS_r=50$, y en el tercero la adaptación de la ganancia (K_n) que multiplica a la entrada nominal.

7.2.3. Acción de control predictiva para el rechazo a las desviaciones del modelo.

Una vez se tiene una aplicación efectiva de la entrada calculada por dinámica inversa, se aplica la acción correctora de la Figura 51 para rechazar las desviaciones en el comportamiento dinámico del paciente respecto al modelo nominal. El cálculo de esta acción se obtiene mediante un controlador predictivo cuya función es la de minimizar las desviaciones respecto del estado nominal.

Por tanto se distinguen dos tareas fundamentales en este algoritmo: obtención on-line de un modelo de desviaciones y cálculo de la acción de control predictiva.

7.2.4. Linealización e identificación on-line

El algoritmo de control considerado asume que el estado deseado para el paciente definido por un valor de BIS = 50 es el estado nominal en torno al cual se linealizará (aunque se podría considerar cualquier otro valor en el rango de interés 40-60). El principio de validez del modelo lineal propuesto se sustenta en que las variaciones de BIS en torno al valor nominal son pequeñas. Con este planteamiento es posible aproximar las desviaciones de la variable BIS respecto a este estado mediante la siguiente expresión:

$$E(z^{-1})\delta BIS(t) = F(z^{-1})\delta u(t - n_k) + e(t) \quad (7.38.)$$

donde n_k representa el retardo, $e(t)$ el error residual del modelo y los polinomios $E(z^{-1})$ y $F(z^{-1})$ vienen definidos por

$$E(z^{-1}) = 1 + e_1z^{-1} + e_2z^{-2} + \dots + e_{ne}z^{-ne} \quad (7.39.)$$

$$F(z^{-1}) = 1 + f_1z^{-1} + f_2z^{-2} + \dots + f_{nf}z^{-nf} \quad (7.40.)$$

siendo ne y nf los órdenes respectivos de dichos polinomios. Por su parte las variables de desviación vienen definidas por:

$$\delta BIS(k) = BIS(k) - BIS_r \quad (7.41.)$$

$$\delta u(k) = u(k) - u_{na} \quad (7.42.)$$

Tal como se muestra en la Figura 51, la estrategia propuesta usa un esquema de identificación on-line que actualiza el modelo con el que el controlador predictivo calcula la acción correctora δu . Este identificador se basa en un esquema de mínimos cuadrados, de tal modo que a partir de un conjunto de N_s pares $\{\delta BIS(k), \delta u(k)\}_{N_s}$,

de entrada-salida se propone encontrar el vector $\theta_{N_s} = \{e_1, e_2, \dots, e_{n_e}, f_0, f_1, \dots, f_{n_f}\}$ que minimiza:

$$J_{N_s}(\theta) = \frac{1}{N_s} \sum_{k=1}^{N_s} e^2(k, \theta) \quad (7.43.)$$

En este trabajo se ha adoptado la solución en batch que permite obtener el valor del estimado en función de las observaciones en etapas anteriores usando factorización QR (Söderström, 1989). La ventana temporal escogida en este trabajo es de 10 minutos.

7.2.5. Obtención de la ley de control predictiva

Como se acaba de mostrar, el controlador predictivo asume un comportamiento lineal para las desviaciones respecto del estado nominal. El objetivo del controlador predictivo es el de obtener la ley de control $\delta u(k)$ de modo que se minimicen las desviaciones respecto al estado nominal.

Como es bien conocido, la solución a un problema de control predictivo implica el uso explícito de un modelo para calcular la secuencia de control que minimiza una función de costo. De la secuencia de entradas obtenidas, se aplica sólo la primera entrada y se desplaza el horizonte una etapa hacia el futuro para volver a repetir el cálculo de la entrada (estrategia de horizonte móvil). Por tanto la ley de control, $\delta u(k)$, puede obtenerse resolviendo un problema de optimización en cada etapa. En el caso que se aborda aquí, para la obtención de la ley de control, $\delta u(k)$, se propone la siguiente función de costo:

$$J_k = \sum_{j=l}^N \gamma(j) [\delta \hat{BIS}(k+j|k)]^2 + \sum_{j=l}^{N_U} \lambda(j) [\delta u(k+j-1)]^2 \quad (7.44.)$$

sujeto a las siguientes restricciones:

$$\delta BIS_{MIN} \leq \delta \hat{BIS}(k) \leq \delta BIS_{MAX}, \forall k \quad (7.45.)$$

$$\delta u_{MIN} \leq \delta u(k) \leq \delta u_{MAX}, \forall k \quad (7.46.)$$

donde $\delta \hat{BIS}(k + j|k)$ representa el valor predicho por el modelo para la salida en la etapa $k + j$ usando la información disponible sólo hasta la etapa k . N es el horizonte de predicción, NU es el horizonte de control, $\gamma(j)$ y $\lambda(j)$ son los pesos respectivos en el error de salida y en la entrada.

El problema consiste en encontrar la secuencia δu_{k+j} tal que se minimice J_k . Asumiendo una estrategia de horizonte móvil, se calcula sólo el primer valor de esta secuencia y el procedimiento se repite en $k + 1$. En esta optimización pueden incluirse las ligaduras del sistema, aunque ello supone un incremento computacional importante. Sin embargo, el hecho de que los tiempos de muestreo usados son relativamente grandes (5 a 30 segundos), garantiza la aplicabilidad de la estrategia en términos computacionales.

7.2.6. Resultados simulados

Para el análisis y validación de esta estrategia de control se ha utilizado la herramienta de simulación Matlab, que dispone de un módulo específico de diseño y simulación de control predictivo (*MPCtool*). Con el fin de simular el funcionamiento del MPC, es necesario disponer de un modelo del paciente que nos proporcione la señal BIS de salida simulada. Para ello utilizamos el modelo compartimental de Schnider, que refleja adecuadamente el comportamiento del paciente en función de los parámetros de peso, altura, edad y sexo, tal como hemos comentado en el capítulo 3.

Se han realizado diferentes pruebas de simulación con diferentes modelos de pacientes de entre 20 y 60 años, con el fin de contrastar la robustez del controlador frente a la variabilidad interpaciente. El periodo de muestreo elegido fue de 5 segundos, correspondiente a lo que proporciona el monitor de BIS utilizado en quirófano.

Tras realizar una batería de simulaciones, se establecieron los valores $\gamma(j) = 1$ y $\lambda(j) = 0,5$, con el fin de conseguir un equilibrio entre robustez y rapidez en la respuesta. Las ligaduras consideradas en la entrada fueron $-5 \leq \delta u(k) \leq 5$. En la salida, δBIS , no se consideraron ligaduras.

En general los resultados obtenidos muestran una mejora notable en las prestaciones del regulador. El acercamiento al BIS objetivo es mucho más rápido y la capacidad de rechazo de perturbaciones es también superior. Como ejemplo se muestra una de estas simulaciones (Figura 53).

En este caso se parte de una condición inicial de BIS = 44. A efectos de simulación, asumimos que es el punto de comienzo del modo automático en una intervención real después de haber llevado al paciente en lazo abierto manualmente con la administración del bolo de propofol adecuado.

Como se observa, la respuesta del sistema es ahora mucho más rápida que la obtenida solo con la acción nominal alcanzando un error aceptable en un tiempo relativamente corto.

En esta gráfica además se pueden observar claramente las mejoras introducidas en esta estrategia. Por un lado se comprueba la mejora en la acción de la entrada calculada a través de la dinámica inversa adaptativa. Ahora el acercamiento a la consigna es muchísimo más rápido que en el caso sin planificación de ganancia. Por otro lado se comprueba la mejora introducida por la acción de control predictiva. Como se aprecia esta acción produce una respuesta más eficiente ante perturbaciones de modelado o provocadas por intervenciones.

A modo de ilustración del efecto de la acción predictiva se simula un estímulo quirúrgico (una incisión, pérdidas de sangre, etc.) que provoca un aumento del BIS en el paciente que tiende a sacarlo de la zona segura de anestesia general. Sin embargo, se puede comprobar cómo la acción correctora del controlador predictivo actúa para conducir de nuevo el BIS hasta la zona objetivo.

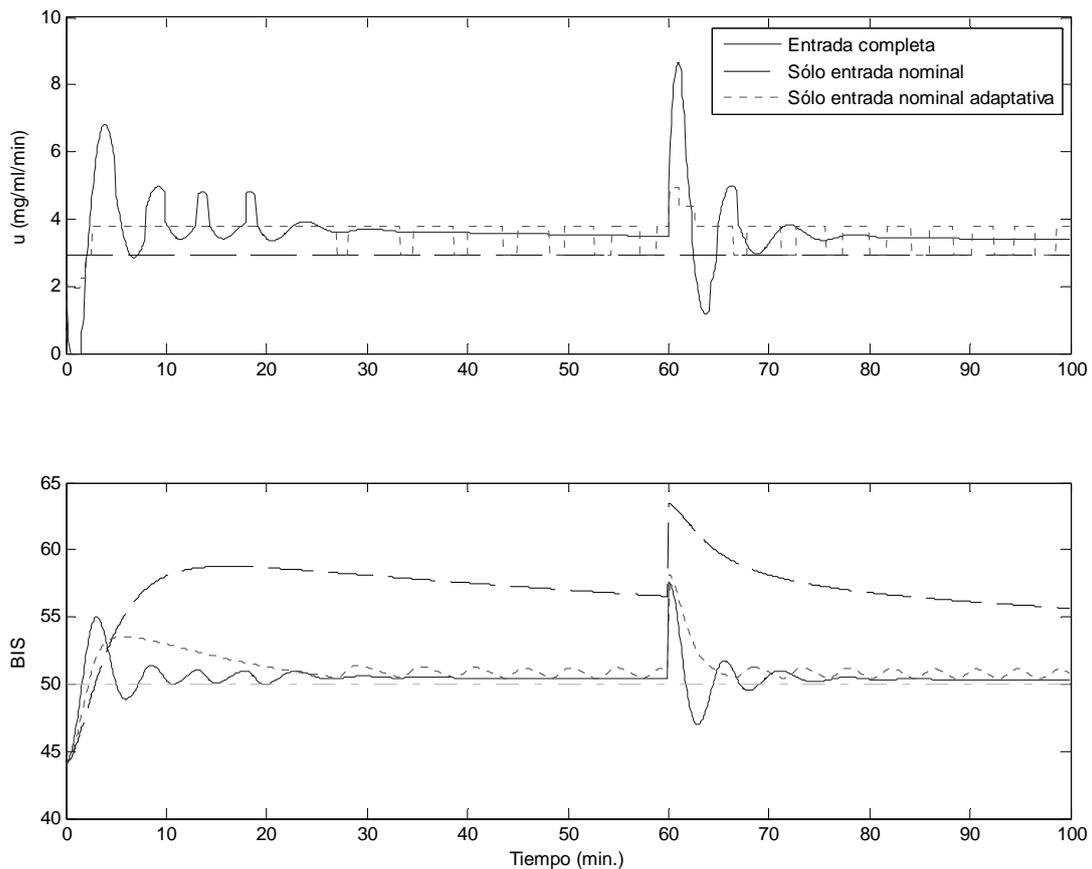


Figura 53. Simulación del controlador basado en modelo de la Figura 51. Estructura del controlador predictivo con dinámica inversa. En línea discontinua aparecen los resultados con entrada nominal y con entrada nominal adaptativa, y en línea continua la evolución del controlador con término predictivo. Se ha simulado el efecto de una perturbación por estímulo quirúrgico en el instante $t=60$ min.

7.3. Control predictivo con estimación online ARX del modelo del paciente

En el capítulo 5.4 se observó la dependencia del modelo de las características específicas del paciente, concluyendo que la utilización de un modelo personalizado para cada paciente refleja con mayor fiabilidad la dinámica del mismo.

A continuación se describe una solución que combina la estimación paramétrica (basada en señales) del modelo del paciente con el ajuste del controlador predictivo.

El proceso de anestesia mediante este sistema se desarrolla en varias fases diferenciadas, tal como se refleja en el esquema representado en la Figura 54.

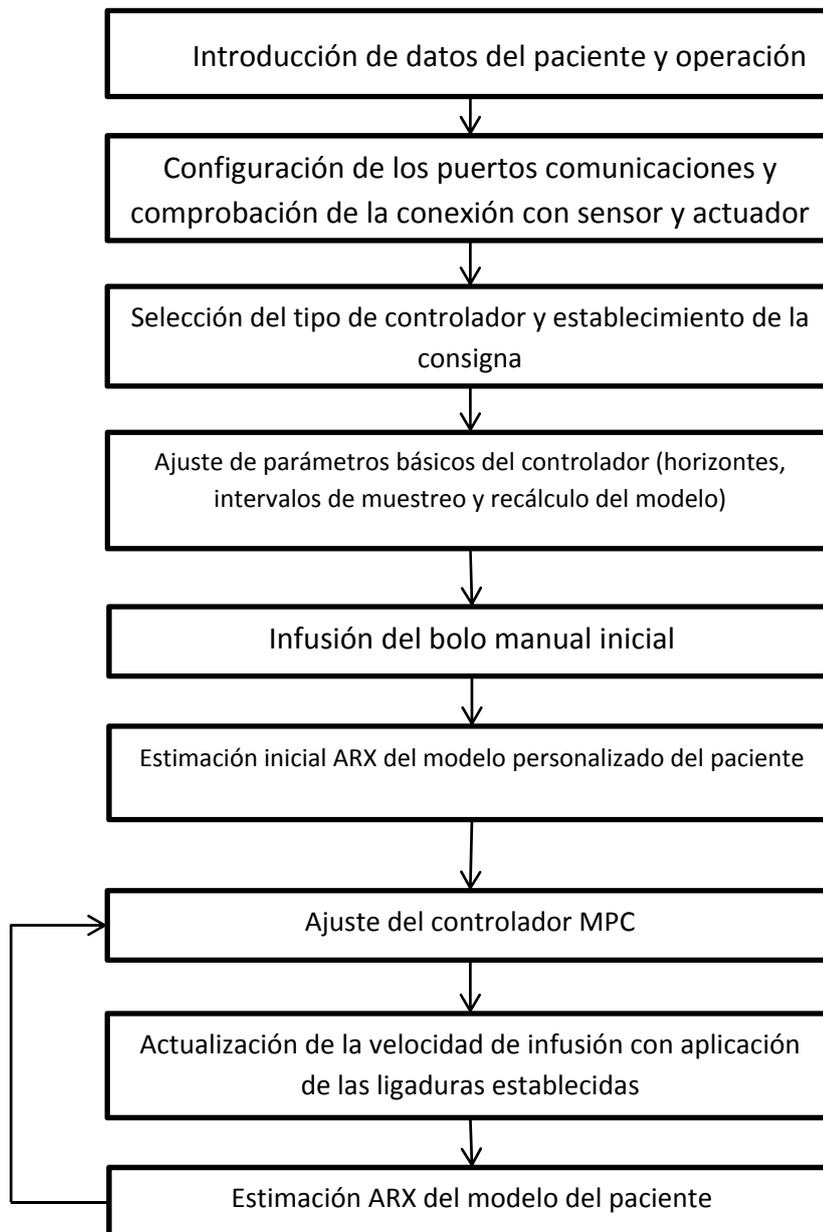


Figura 54. Flujo de funcionamiento del controlador MPC adaptativo.

El procedimiento comienza con la introducción de los datos del paciente y de la operación, con el fin de calcular el modelo de Schnider adaptado a sus características y registrar en la base de datos de la aplicación todos los datos capturados y generados durante el proceso anestésico.

Una vez comprobadas las conexiones del PC con el monitor BIS y el perfusor, se selecciona el controlador a utilizar y se establece la consigna.

El siguiente paso consiste en el ajuste de los parámetros básicos del controlador MPC, como son los horizontes de predicción y control, los pesos del modelo, y la frecuencia de recálculo del modelo del paciente mediante estimación ARX, así como el tamaño de la muestra de datos utilizado para esta identificación, tal como se representa en la Figura 55.

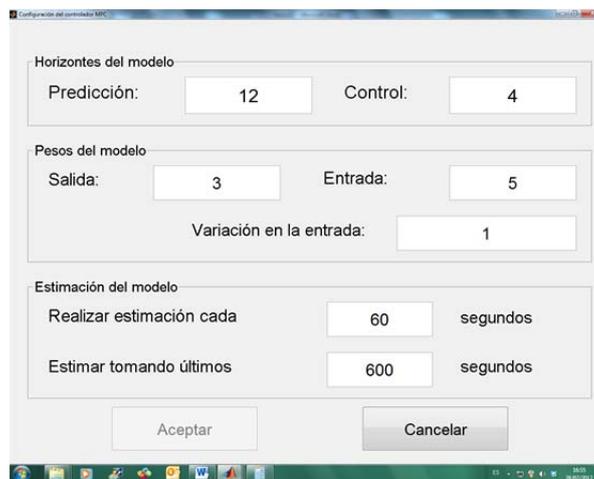


Figura 55. Ajuste de los parámetros del MPC.

Inicialmente no se dispone de un modelo del paciente, por lo que es necesario realizar la administración de un bolo inicial para llevar al paciente al estado estacionario nominal y en base a las señales de entrada y salida realizar una estimación de un modelo ARX ajustado al paciente. En este caso se ha determinado un periodo de 10 a 15 minutos para la toma de datos con los que calcular el primer modelo del paciente.

A continuación se calculan los parámetros de un controlador MPC, utilizando las señales medidas de entrada y salida del paciente y el modelo paramétrico obtenido en la fase inicial del proceso.

Como ligaduras se han establecido únicamente las determinadas por los instrumentos que actúan en el circuito, como la bomba de infusión, cuya velocidad de infusión está en un rango de $0 \leq u(t) \leq 1200 \text{ ml/hr}$.

Para configurar los horizontes de predicción y control usamos la siguiente regla, siendo

$$N - NU \gg t_{dmax}/\Delta t \quad (7.47.)$$

N el horizonte de predicción, NU el horizonte de control, t_{dmax} el retardo máximo de la planta (paciente) y Δt el intervalo de control. Teniendo en cuenta que estamos trabajando con un modelo linealizado de planta en estado estacionario, se ha seleccionado $N = 12$ y $NU = 4$.

Para simular el funcionamiento de este controlador sobre el paciente, se aplica sobre un modelo teórico compartimental (Schnider, 1998) de un paciente real. Las condiciones iniciales del estado estacionario reflejan un valor de BIS =44, a partir del cual comienza a actuar el controlador predictivo para regular el valor objetivo fijado en BIS=50.

A partir de la obtención del primer modelo, el controlador predictivo empieza a regular la infusión del propofol manteniendo como consigna el valor de BIS=50.

La recalibración del modelo y del controlador se hace cada 10 minutos, es decir cada 120 muestras se realiza una nueva estimación. El proceso anestésico continúa en este modo hasta la finalización de la intervención.

7.3.1. Resultados simulados

Los resultados de la simulación han demostrado que es necesario disponer de una amplia ventana de muestras para la estimación del modelo paramétrico, obteniendo un mejor resultado en términos de estabilidad del modelo cuanto mayor sea ésta, por tanto se ha optado por utilizar el vector acumulado de las muestras, con un periodo de muestreo de 5 segundos.

La Figura 56 muestra el resultado del controlador para un BIS objetivo=50, partiendo de la condición inicial de BIS=44.

Se observa que el ajuste del controlador predictivo mejora con cada iteración, calibrándose automáticamente en torno al modelo específico del paciente, obtenido por estimación paramétrica online. A partir de la segunda iteración ($k=240$) la mejora es prácticamente inexistente. Las siguientes figuras presentan el resultado del BIS y la velocidad de infusión, así como el error en ambas variables.

El resultado muestra que la oscilación en torno al valor consigna de BIS es muy baja (± 2), consiguiendo un comportamiento que mejora sensiblemente los de otros controladores.

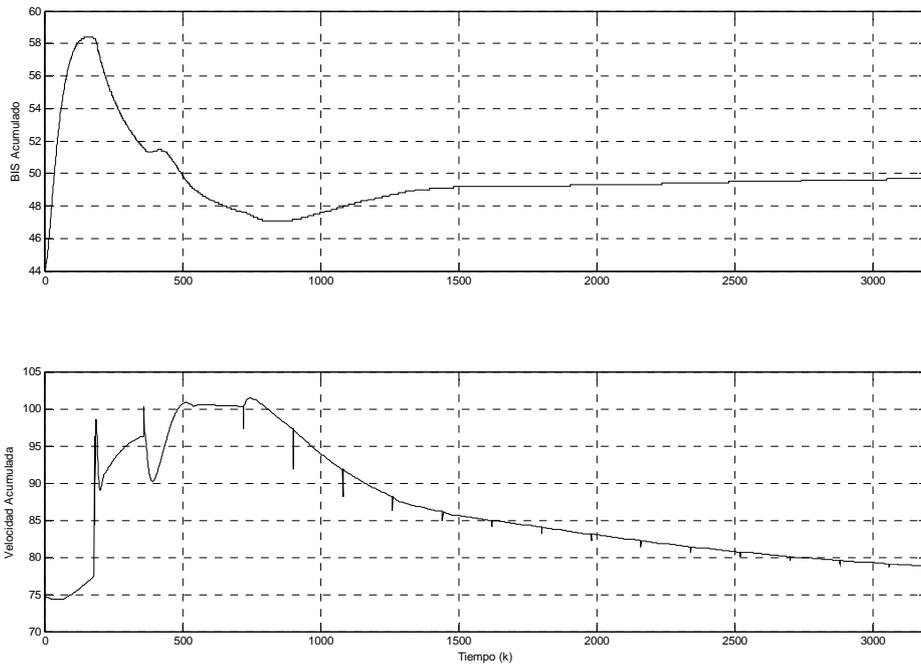


Figura 56. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente ($n_a = 4, n_b = 1, n_k = 1$).

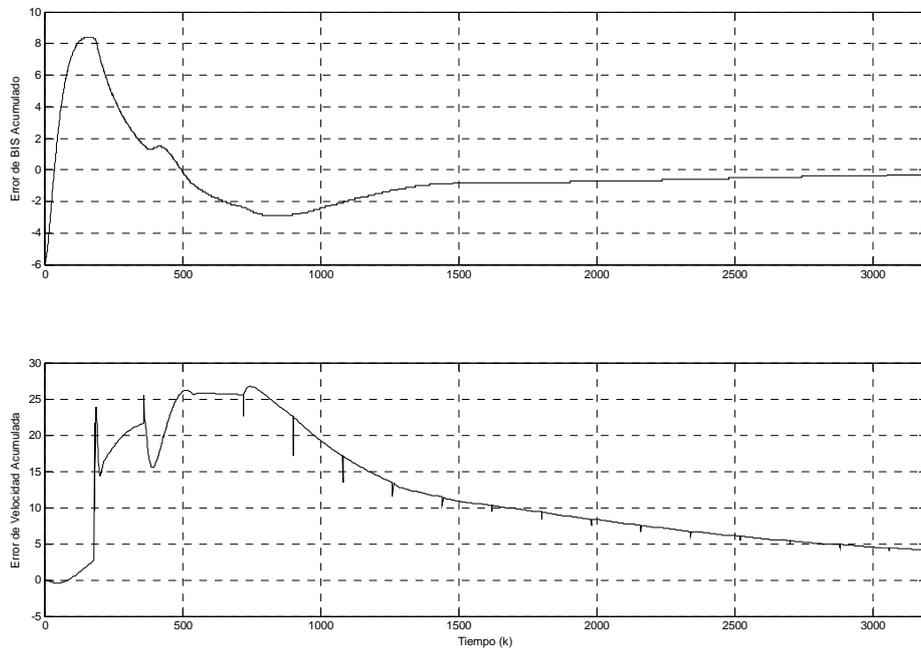


Figura 57. Comportamiento del error del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente ($n_a = 4, n_b = 1, n_k = 1$).

En la siguiente gráfica se muestra el resultado con un valor de $n_b = 4$, lo que provoca inicialmente una mayor oscilación del BIS simulado, hasta llegar a obtener un ajuste del modelo satisfactorio en las siguientes iteraciones.

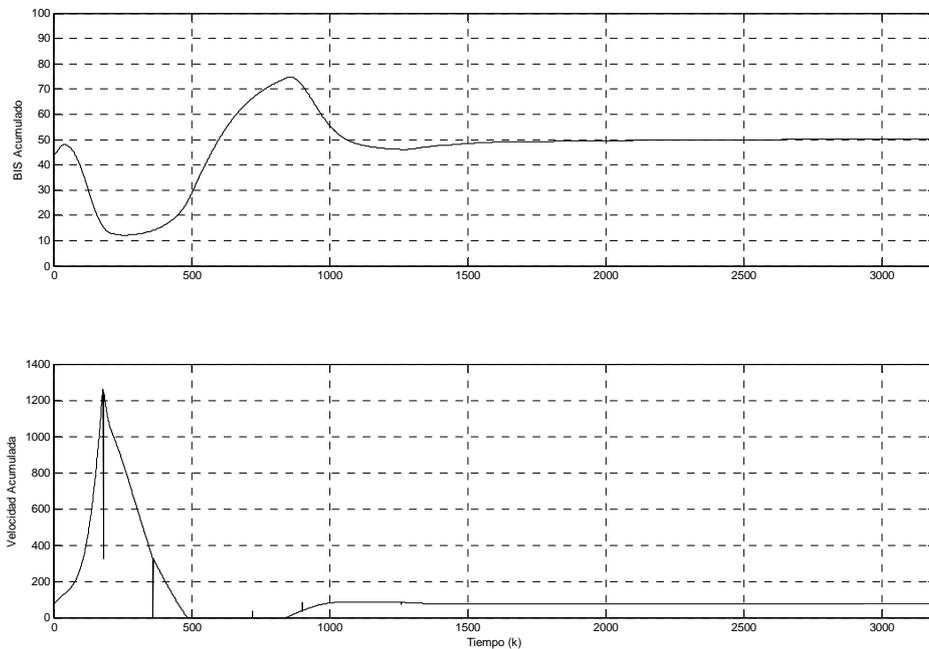


Figura 58. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente ($n_a = 4, n_b = 4, n_k = 1$).

En la siguiente gráfica se muestra el resultado obtenido para $n_a = 4, n_b = 4, n_k = 4$.

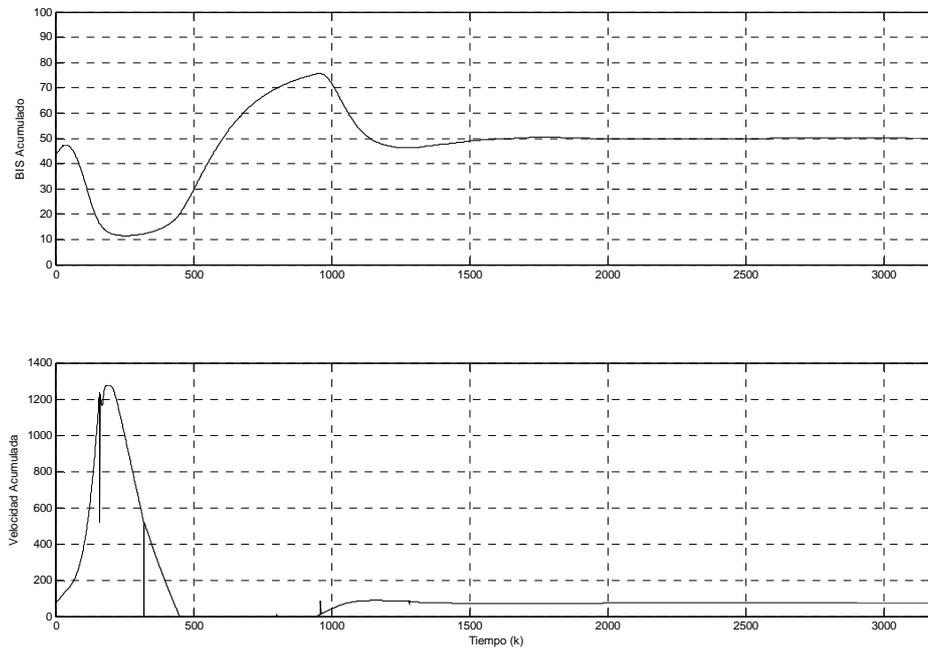


Figura 59. Comportamiento del BIS y la velocidad de infusión con un controlador predictivo con estimación ARX online del modelo del paciente ($n_a = 4, n_b = 4, n_k = 4$).

Los resultados en simulación demuestran que, si bien la utilización de polinomios ARX de orden 10 es lo más adecuado en términos de precisión del modelo estimado, (tal como se indicó en el capítulo 3), la utilización de un modelo ARX de grado 4 es suficiente para lograr un ajuste adecuado del controlador sin restar precisión al funcionamiento del mismo y con el consiguiente ahorro en tiempo de computación.

En las simulaciones realizadas se constata que para obtener un modelo ARX estable y que refleje adecuadamente la dinámica del paciente, es necesario contar con un intervalo de datos de entrada / salida suficientemente representativo del proceso, estando este intervalo en un rango de 60 a 180 muestras (5 – 15 minutos). Por tanto, la frecuencia de recálculo del modelo y del controlador se ha establecido en 10 minutos.

Dado que en simulación no se dispone de la respuesta del paciente (BIS) a estímulos quirúrgicos reales que se traducirían en cambios en el modelo del paciente, el ajuste fino de la frecuencia de recálculo del MPC la y profundidad de datos de la estimación ARX se realizará en quirófano, sobre la base de las propuestas obtenidas en simulación.

Tras la realización de una batería de pruebas con diferentes valores de horizontes de predicción y control, encontramos que los valores de $N = 12$ y $NU = 4$ ofrecen un comportamiento adecuado para todos los pacientes simulados.

Por último, en relación a los pesos del controlador, para lograr un equilibrio entre respuesta rápida y robustez, se han propuesto como $\gamma(j) = 1$ y $\lambda(j) = 0,5$, para la validación en quirófano.

7.3.2. Resultados en quirófano

Todas las pruebas de implementación de los algoritmos de control predictivo se han llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias. El médico anestesista responsable de estas pruebas es el Dr. D. José Antonio Rebozo Morales. Para el estudio se contó con la aprobación del comité de ética del Hospital y consentimiento por escrito de los pacientes.

Caso 1

En las siguientes gráficas se muestran los resultados de aplicación de esta estrategia de control en el quirófano. En este caso el ajuste se realiza cada minuto, tomando como ventana para la estimación ARX los últimos 10 minutos de valores medidos. En la figura representada a continuación se muestran los pesos y horizontes utilizados en este caso.

Horizontes del modelo	
Predicción:	9
Control:	4

Pesos del modelo	
Salida:	15
Entrada:	6
Variación en la entrada:	0,1

Estimación del modelo	
Realizar estimación cada	60 segundos
Estimar tomando últimos	600 segundos

Figura 60. Parámetros del MPC en paciente 1.

El paciente 1 es una mujer de 17 años, 156 cm de altura y 62 kg de peso sometida a una colecistectomía laparoscópica.

El proceso anestésico comienza en el minuto 13 con la inyección de un bolo inicial de 2mg/kg durante 37,2 segundos, lo que sitúa el BIS del paciente en un valor próximo a la consigna ($BIS = 50$).

Después de la inyección del bolo inicial, es preciso esperar un tiempo a que el BIS se sitúe en la región nominal para comenzar con el control automático de la anestesia. Este tiempo de espera es configurable en la aplicación, y para todos los casos se ha considerado 1,7 minutos, en función de las observaciones realizadas en quirófano. Las tramas erróneas enviadas por el monitor de BIS son identificadas en base al mecanismo de detección de errores del protocolo de comunicación de datos y en su caso descartadas por la aplicación.

Por tanto, En el minuto 14,7 se inicia el control automático del MPC, transcurriendo sin incidencias hasta el minuto 97.

En el minuto 97 se produce una pérdida de comunicación con el perfusor durante 20 segundos, lo que hace que la velocidad de infusión sea cero, como se observa en la gráfica, activándose una alerta visual y sonora en la aplicación. La conexión con el perfusor se recupera de forma autónoma y el control automático se reanuda.

En el minuto 111 se detiene el control automático por el anestesista, iniciándose la recuperación del paciente. El tiempo hasta la apertura de ojos fue de 4,5 minutos y el de extubación de 5 minutos.

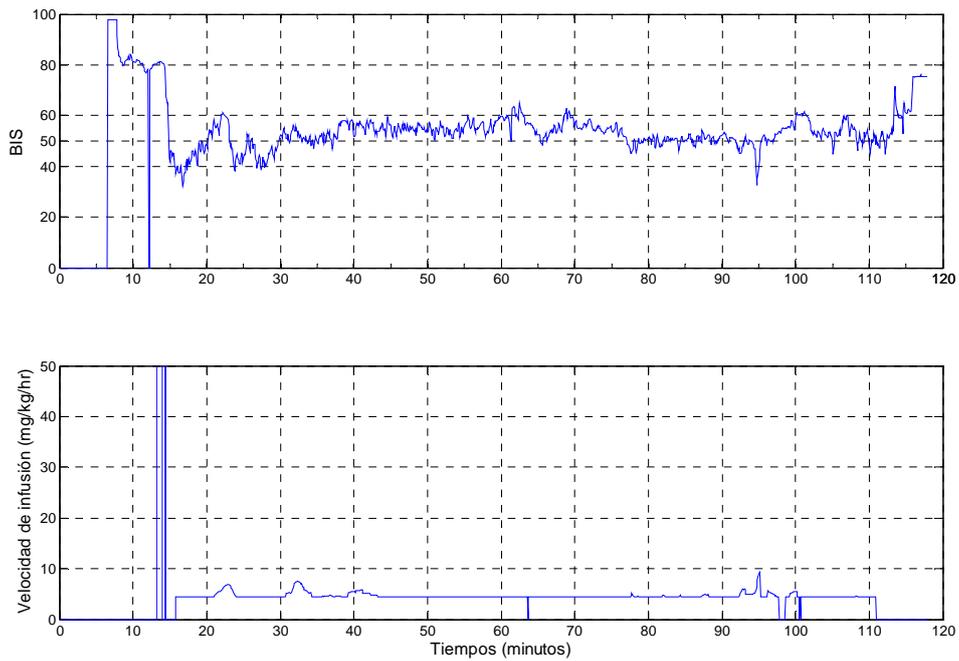


Figura 61. Funcionamiento del controlador MPC en el paciente 1.

En la siguiente figura se representa el error del BIS, observándose que se encuentra en un rango inferior a ± 10 durante prácticamente la totalidad de la intervención.

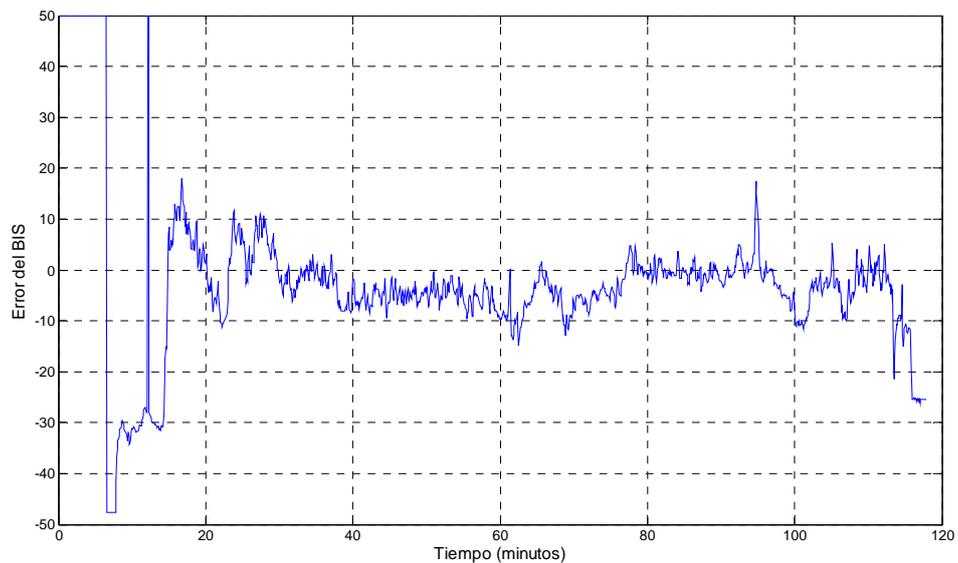


Figura 62. Representación del error del BIS del paciente con controlador MPC.

Se observa que la estrategia de control empleada consigue mantener el BIS en torno a la consigna establecida, presentando robustez frente a las perturbaciones externas

propias de la intervención. El controlador se ajusta iterativamente al modelo del paciente que se actualiza cada minuto.

Caso 2

A continuación se representa el resultado del paciente 2, mujer de 32 años, 175 cm de altura y 82 kg de peso. En este caso utilizamos los horizontes de predicción y control que proporcionaron los mejores resultados en la simulación, a fin de validarlos, y realizamos un ajuste de los pesos del controlador distinto al paciente 1.

Horizontes del modelo	
Predicción:	12
Control:	4

Pesos del modelo	
Salida:	3
Entrada:	5
Variación en la entrada:	1

Estimación del modelo	
Realizar estimación cada	60 segundos
Estimar tomando últimos	600 segundos

Figura 63. Parámetros del MPC en paciente 2.

En el minuto 18 y 15 segundos se produce la infusión del bolo inicial de 1,8 mg/kg durante 44 segundos. A continuación, después del tiempo de espera de 1,7 minutos, se inicia el control automático con el MPC, en el minuto 20 y 45 segundos.

El control funciona adecuadamente hasta el minuto 66, momento en que se activa un mecanismo de seguridad de la aplicación que desactiva el control automático, al alcanzar el *BIS* un valor inferior o igual a 30, reanudándose medio minuto más tarde. El umbral de seguridad para la desactivación de la infusión es configurable por el anestesista, en este caso está definido en $BIS = 30$.

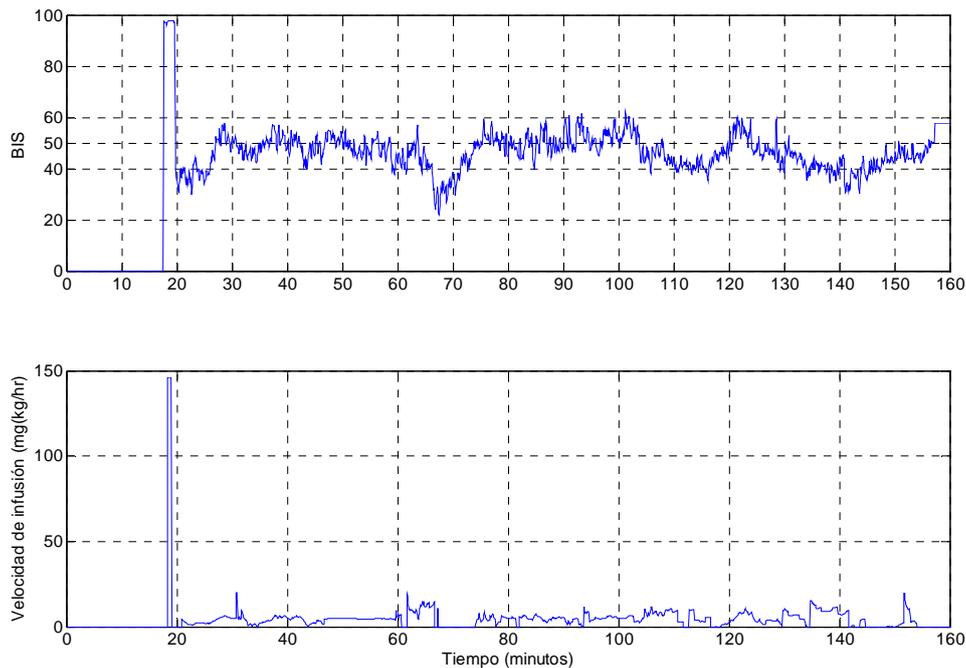


Figura 64. Funcionamiento del MPC en el paciente 2.

A las 2 horas y 34 minutos se detiene el control automático por el anestesista, iniciándose la recuperación del paciente. El tiempo hasta la apertura de ojos fue de 3,5 minutos y el de extubación de 5 minutos.

Caso 3

A fin de analizar la robustez de la estrategia de control mostramos los resultados obtenidos de un tercer paciente con las siguientes características. Se trata de un varón de 75 años, 175 cm de altura y 62 kg de peso, sometido a una operación de endoprótesis de aorta. Los parámetros utilizados para el controlador son iguales que en caso anterior (paciente 2).

Tras la infusión de un bolo inicial de 1,7 mg/kg durante 32 segundos, se espera 1,7 minutos para pasar al modo de control automático en el minuto 35.

El control funciona adecuadamente, manteniendo el BIS en la franja de ± 10 en torno a la referencia. En el minuto 77 se produce un estímulo quirúrgico externo (incisión) que provoca una subida del nivel de consciencia del paciente, alcanzando el *BIS* un valor de aproximadamente 70. Como se observa en la gráfica de la velocidad de infusión (Figura 65), el anestesista genera la infusión manual de un microbolo de 0,15 mg/kg durante 2,8 segundos, a fin de contrarrestar este estímulo, logrando situar el BIS de nuevo en torno al objetivo.

El control automático MPC no es desconectado en este evento y sigue funcionando de forma automática hasta que es desconectado por el especialista en el minuto 132, al final de la intervención, tras haber accionado la infusión manual de dos microbolos.

Es de destacar que el proceso de identificación online del modelo del paciente y el ajuste del controlador funcionan de manera robusta, aún en condiciones adversas como la aparición de estímulos dolorosos, sin perder la estabilidad y adaptándose en cada etapa de la intervención al modelo del paciente.

Tal como se ha comentado en capítulos anteriores, el control automático de la anestesia no está pensado para sustituir totalmente al anestesista, que es quien debe tomar las decisiones adecuadas en cada momento de la operación. Esta estrategia de control muestra que la intervención del especialista se puede reducir a momentos puntuales y determinados, no siendo necesaria su intervención de forma permanente, de modo que la herramienta es perfectamente complementaria y compatible con la acción manual del anestesista.

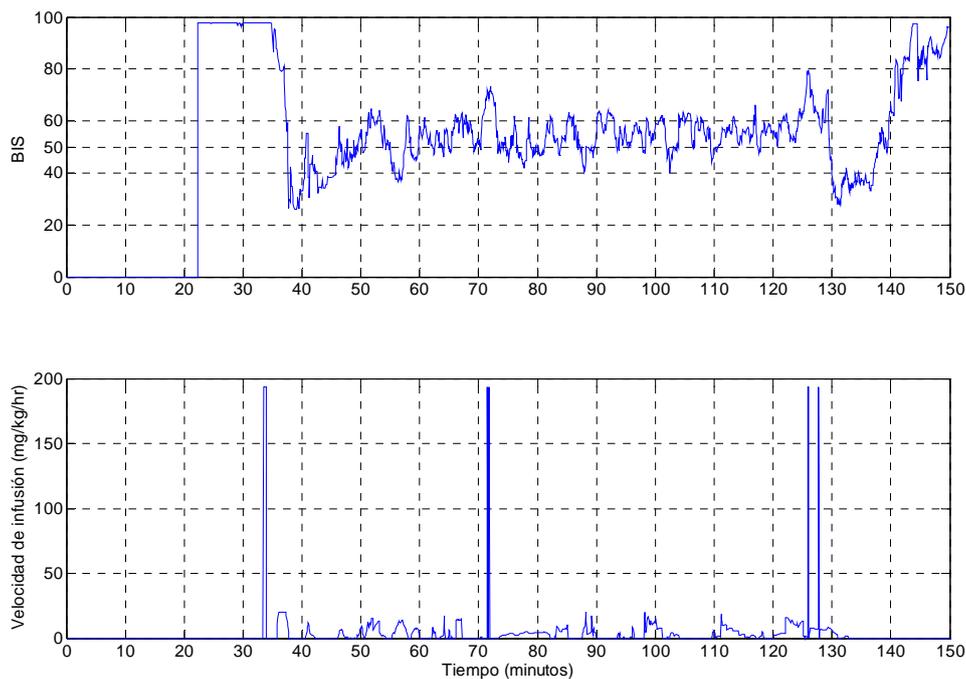


Figura 65. Funcionamiento del MPC en paciente 3.

En la siguiente tabla, se muestra el porcentaje de tiempo dentro de las diferentes regiones alrededor del objetivo de BIS. Como valor medio, el porcentaje de tiempo del BIS medido dentro de la banda definida por un error de menos del 20% con respecto al objetivo es del 88%.

7. Control basado en modelos.

BIS™	Valores medios con control MPC
Rango del 10% en torno al objetivo	60
Rango del 15% en torno al objetivo	70
Rango del 20% en torno al objetivo	88

Estos resultados preliminares mejoran los obtenidos con el controlador PID, si bien se requiere un estudio sobre una población más numerosa para obtener conclusiones estadísticamente significativas.

8. Conclusiones y líneas abiertas

Las conclusiones más relevantes de este trabajo giran en torno a los siguientes puntos:

8.1. Desarrollo de una herramienta de monitorización y control de la hipnosis en pacientes

Como primera fase de esta tesis se desarrolló una plataforma de simulación del proceso anestésico basado en la infusión de propofol y monitorización del BIS, que nos permitiera ensayar diferentes estrategias de control y ajustar los parámetros de los controladores.

Como segunda fase se ha desarrollado e implementado una plataforma software para la monitorización y control de la hipnosis en pacientes en quirófano. La aplicación se ejecuta en un ordenador personal conectado por sendos puertos serie a un monitor BIS y a la bomba perfusora.

Se ha proporcionado al anestesista una herramienta de ayuda en el proceso anestésico que permite monitorizar y controlar las principales variables que intervienen en el proceso (BIS, velocidad de infusión), actuando sobre la bomba perfusora y que además registra los datos de la operación para su posterior análisis.

En el diseño de la aplicación se ha prestado especial importancia a la interfaz de usuario, con el fin de conseguir un alto grado de usabilidad. La aplicación presenta de forma visual la evolución de las variables que intervienen en el proceso, permite registrar en fichero la evolución de las mismas, así como registrar eventos de interés acontecidos durante la operación que faciliten su posterior análisis (intubación, incisión, etc.).

La aplicación implementa y da soporte a distintas estrategias de control, permitiendo desde la infusión manual de bolos o microbolos en lazo abierto, hasta el control en lazo cerrado mediante controladores PID, PID con compensación del retardo y MPC.

La principal función de esta herramienta es por tanto la de poder definir la estrategia de control que se quiere seguir, seleccionar el controlador y ajustar los parámetros del mismo. De tal modo que se puede librar al anestesista de tareas rutinarias y permite su concentración en otros puntos críticos que pudieran suponer una amenaza para la seguridad del paciente durante la intervención, aportando mayor fiabilidad, precisión y comodidad, al tiempo que minimiza el impacto en el paciente.

La aplicación contempla un sistema de seguridad, capaz de detectar anomalías en el funcionamiento de cualquiera de los dispositivos conectados que intervienen en el sistema y activar una rutina de tratamiento de las mismas. Del mismo modo implementa un sistema de tolerancia a artefactos en las señales de BIS. Este sistema es

capaz de detectar y diagnosticar medidas erróneas debidas a eventuales artefactos durante el proceso.

La utilización de esta herramienta en una serie de casos realizados en el Hospital Universitario de Canarias ha supuesto un avance considerable que ha mejorado el rendimiento de la operación en términos de tiempos de recuperación del paciente, tiempos de uso de quirófanos y salas de recuperación, ajuste de la dosis infundidas a las necesidades reales de cada paciente y reducción global de costes de cada operación.

Como conclusión podemos afirmar que la aplicación desarrollada contribuye a mejorar la calidad asistencial y los rendimientos de los quirófanos al incrementar la seguridad en la administración de propofol en las intervenciones quirúrgicas evitando la infra o sobredosificación.

8.2. Modelado del proceso anestésico

En el marco de esta tesis se han desarrollado dos líneas de trabajo con respecto al modelado del proceso anestésico.

8.2.1. Modelos compartimentales

En primer lugar, se han validado los modelos compartimentales descritos en la literatura (Schnider, 1998) con nuestros datos reales obtenidos de pacientes, realizando un ajuste de los parámetros del modelo.

En todos los casos se observó una diferencia apreciable entre los datos reales del BIS y los calculados por el modelo teórico. Como ya se comentó en el capítulo 5, este desajuste se explica porque en los modelos propuestos no se considera coadministración de analgésico al paciente, mientras que en todos los casos realizados en este trabajo se aplica una dosis baja/moderada de remifentanilo junto con el opioide.

Por ello para disponer de un modelo realista del paciente fue necesario reajustar los parámetros del mismo. Se han realizado ajustes en Matlab usando los datos de los pacientes reales.

Como principal conclusión de estas pruebas se puede afirmar que este tipo de modelos son adecuados para representar fielmente la dinámica del paciente y, por otro lado,

que los parámetros más sensibles a la variación entre pacientes son k_{e0} , EC_{50} y γ . Se ha mostrado que para representar de forma más precisa el comportamiento del paciente en una intervención quirúrgica con coadministración de analgésico, los valores propuestos en la literatura para el modelo compartimental deben ser reajustados.

8.2.2. Modelos paramétricos

En segundo lugar se estudió la validez de aproximaciones lineales al modelo del paciente, basadas en modelos paramétricos obtenidos a partir de las señales de entrada y de salida del sistema, entendiendo por sistema o planta el paciente.

Con el fin de desarrollar una estrategia de control adecuada, el primer objetivo era obtener un modelo matemático del sistema representado por el paciente sometido a un proceso de anestesia con propofol por medio de técnicas de identificación del sistema

Se desarrolló un algoritmo de identificación en lazo cerrado basado en un modelo ARX contrastándolo con datos reales. A pesar de ser una simplificación del proceso, tal como se demostró en los resultados obtenidos, es posible describir de forma satisfactoria la evolución del BIS considerando como entrada únicamente la velocidad de infusión.

Los resultados mostraron que el orden del modelo con mejores resultados varía entre 10 y 20 dependiendo del paciente y la fase de la operación. Sin embargo, a partir del orden 10, la mejora conseguida no es significativa, por lo que es posible modelar al paciente con modelos de orden 10 que ofrecen buenos resultados.

Hemos observado que el modelo obtenido pasa las pruebas de análisis de residuos, por tanto hay una alta probabilidad de que el verdadero sistema se encuentre dentro del intervalo de confianza y de que las incertidumbres de los parámetros del modelo resulten de perturbaciones aleatorias en la salida.

Por tanto, podemos concluir que el modelo ARX ajustado a las características de un determinado paciente describe correctamente la dinámica del sistema, si bien no es extensible a otros pacientes. Este fenómeno es lo que se conoce como variabilidad interpaciente.

Esta conclusión nos permite diseñar algoritmos eficientes para llevar a cabo el control de índice BIS, dotados de cierta capacidad de autoajuste para adaptar los parámetros del proceso de infusión a cada paciente.

Con esta estrategia se consigue mejorar la exactitud en la dosificación del agente anestésico para que se ajuste a los requerimientos exactos de cada paciente, obviando de esta forma, los problemas derivados de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas interindividuales a diferentes niveles de estimulación quirúrgica.

8.3. Implementación de controladores PID

Se evaluó el desempeño de un controlador PID para el BIS mediante propofol en 24 pacientes sometidos a cirugía electiva ginecológica o abdominal, que fueron ventilados sin óxido nitroso. Para ajustar los parámetros del controlador se utilizó un método de identificación ARX del modelo del paciente offline, sobre la base de un estudio de simulación anterior. El sistema fue capaz de proporcionar una anestesia adecuada y en buenas condiciones en todos los casos. Los resultados evidenciaron que el controlador fue capaz de mantener la variable de control dentro de límites aceptables de sesgo y precisión.

Es importante señalar que el sistema de control de bucle cerrado propuesto está diseñado como una herramienta para ayudar al anestesiólogo durante el proceso anestésico. Los datos del BIS (o cualquier otro dato monitorizado) deben ser interpretados por el experto clínico en el contexto clínico. Él es el responsable de supervisar y decidir si la información apoya el estado clínico del paciente. En la realidad, durante el proceso anestésico pueden surgir situaciones extremas. En estos casos, el módulo de seguridad de nuestro sistema activará las alarmas correspondientes y la decisión de administrar la dosis correcta de medicamentos debe ser tomada por el anestesiólogo.

El actuador de control que proponemos no combina un PI con un sistema TCI, y es uno de los escasos enfoques descritos para implementar un controlador PI en un sistema de lazo cerrado para la administración de propofol guiada por el BIS.

Una cuestión importante es que la eficacia de los controladores depende fuertemente de la fiabilidad de la señal fisiológica utilizada en el camino de realimentación. En la actualidad, el monitor BIS es el monitor electroencefalográfico de la hipnosis más estudiado y se presenta como un índice adecuado para el control en lazo cerrado de propofol. La mayoría de los sistemas de control de circuito cerrado en la literatura se basan en la señal de BIS, que se ha convertido en el equipo estándar para la monitorización de anestesia general.

El control adecuado, definido como el porcentaje de tiempo que el valor BIS se mantuvo entre 40 y 60, fue del 83% del tiempo de control en nuestro grupo de

pacientes, que es similar a la obtenida (Liu, 2006) ($89 \pm 9\%$) y ($82 \pm 12,85\%$), respectivamente.

En el trabajo de (Hemmerling TM, 2010), con un control de lazo cerrado adaptativo y un objetivo de BIS de 45, se informó un rendimiento clínico del control de la hipnosis en relación con el BIS objetivo $\leq 10\%$ y 11-20%, del 55% y 29% respectivamente, del tiempo total de anestesia. Nuestros resultados muestran que es posible encontrar una configuración offline para el controlador PI que se puede utilizar con seguridad para controlar el nivel de la hipnosis. En realidad, el controlador propuesto, después de un ajuste fino, obtiene resultados comparables a otras estrategias, al menos en teoría más sofisticadas o complejas.

8.4. Implementación de controladores PID con compensación de retardo

El origen del retardo en el sistema es el tiempo que transcurre desde que se activa la bomba hasta que el BIS medido empieza a variar. El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de las concentraciones entre los distintos compartimientos puede generar cierta inestabilidad, tal como se observó en las oscilaciones del BIS en determinados pacientes.

Se analizaron numerosos casos reales, observando un cierto retardo de transporte t_d de entre 1 y 2 minutos que permite obtener una aproximación más realista de la dinámica.

Se implementó un controlador PID con un algoritmo para el compensador de retardo que se adapta en tiempo real al paciente sobre el cual se está aplicando. El algoritmo que se ha usado está basado en el diseño MRAC (Model Reference Adaptive Control), cuya implementación resulta relativamente sencilla y ofrece garantías de estabilidad en lazo cerrado. Con este planteamiento, los parámetros del controlador se ajustan mediante una ley de adaptación que depende del error entre el BIS real y el valor objetivo.

El resultado obtenido en simulación es satisfactorio, el compensador adaptativo es capaz de mejorar la respuesta del PI notablemente observándose alguna oscilación adicional con respecto al compensador ajustado manualmente para este paciente. Estas oscilaciones más pronunciadas ocurren en el periodo de tiempo en que los parámetros se están adaptando.

El algoritmo se ha probado en quirófano con un modelo sin adaptación obteniendo resultados prometedores en varios pacientes. En general se observa que una vez

inducido el paciente en el estado anestésico objetivo por la infusión del bolo inicial, y activado el controlador, el valor del BIS permanece durante todo el transcurso de la operación en una franja de aproximadamente ± 10 en torno a la consigna de 50.

Es necesario probar el rendimiento del controlador en el quirófano con el módulo adaptativo y realizar un estudio sobre una mayor población de pacientes para obtener conclusiones definitivas.

8.5. Diseño e implementación de un controlador predictivo con dinámica inversa

Como alternativa al controlador PID se ha propuesto un controlador predictivo adaptativo para regular la hipnosis del paciente. El controlador se basa en la suma de dos términos. El primer término es un controlador por dinámica inversa y el segundo es una componente que procede de un controlador predictivo. Este término se encarga de corregir la trayectoria del paciente respecto a la nominal. El controlador predictivo se obtiene a partir de un modelo ARX lineal del paciente en torno a la consigna. El rendimiento de este controlador se ha evaluado tanto en simulación como en casos reales en quirófano.

En el entorno de simulación se observa que el ajuste del controlador predictivo mejora con cada iteración, adecuándose al modelo específico del paciente obtenido por estimación paramétrica online, a partir de la segunda o tercera iteración.

Los resultados obtenidos en simulación muestran que la oscilación en torno al valor consigna de BIS es muy baja (± 2), consiguiendo un comportamiento que mejora sensiblemente los de otros controladores (PID).

Los resultados en simulación demuestran que la utilización de un modelo ARX de grado 4 es suficiente para lograr un ajuste adecuado del controlador predictivo con dinámica inversa sin restar precisión al funcionamiento del mismo y con el consiguiente ahorro en tiempo de computación.

En las simulaciones realizadas se constata que para obtener un modelo ARX estable y que refleje adecuadamente la dinámica del paciente, es importante contar con un intervalo de datos de entrada / salida suficientemente representativo del proceso, pudiendo estar en un rango de 60 a 180 muestras (5 – 15 minutos).

Los resultados obtenidos en quirófano, si bien se circunscriben a una población de 6 pacientes, permiten extraer conclusiones relevantes.

El controlador es capaz de regular rápida y automáticamente la administración del fármaco hasta situar y mantener al paciente en el estado final deseado, y hacerlo en función de los requerimientos individuales de cada paciente que varían durante el transcurso de la intervención quirúrgica.

Destacamos que el proceso de identificación online del modelo del paciente y el ajuste del controlador funcionan de manera robusta, aún en condiciones adversas como la aparición de estímulos dolorosos, sin perder la estabilidad y adaptándose en cada etapa de la intervención al modelo del paciente.

La estrategia de control diseñada consigue la optimización del proceso en términos de minimización de las desviaciones del estado hipnótico del paciente respecto al objetivo definido y demuestra un adecuado grado de robustez ante perturbaciones debidas a errores de modelado de la farmacocinética/farmacodinámica del paciente y perturbaciones externas.

Para obtener conclusiones acerca de los parámetros idóneos del controlador MPC (horizontes de predicción y control y pesos) es necesario realizar un estudio en quirófano sobre una población estadísticamente significativa, si bien los utilizados en los casos presentados ofrecen buenos resultados.

Tal como se ha comentado a lo largo de esta tesis, el control automático de la anestesia no está pensado para sustituir totalmente al anestesista, que es quien debe tomar las decisiones adecuadas en cada momento de la operación. Esta estrategia de control muestra que la intervención del especialista se puede reducir a momentos puntuales y determinados, no siendo necesaria su intervención de forma permanente, de modo que la herramienta es perfectamente complementaria y compatible con la acción manual del anestesista.

8.6. Líneas abiertas

Diseño de controladores para la analgesia.

Esta tesis está centrada en el control de la hipnosis en lazo cerrado utilizando propofol y el BIS como señal de realimentación y en el ensayo e implementación de diferentes estrategias de control.

Sin embargo, tal como se describió en el capítulo 1, en estudios recientes se han propuesto índices de estimación del nivel de analgesia del paciente. Una línea abierta de este trabajo consistiría en evaluar la validez de esos índices y su posible utilización como variable de realimentación para controlar el nivel de analgesia.

Desde un punto de vista médico, la variable de interés en la anestesia no es sólo la hipnosis sino también la analgesia y relajación muscular. Por tanto, además de la hipnosis el anestesta debe garantizar un nivel satisfactorio de analgesia para evitar sufrimiento al paciente y también garantizar una correcta relajación muscular. Actualmente existe un gran interés en el ámbito médico en el desarrollo de una herramienta que incorpore estas otras variables para optimizar el proceso anestésico.

Siguiendo la línea desarrollada en esta tesis para el control de la hipnosis, hay un campo de investigación abierto en el diseño de controladores para la analgesia (monitorización del dolor, modelado del proceso y diseño de controladores).

Una línea prometedora para la monitorización del dolor es la basada en el uso de algosímetros cuyo principio de funcionamiento se basa en los cambios en la conductancia de la piel (*skin conductance algesiometer, SCA*). Las primeras valoraciones muestran que el SCA es capaz de detectar niveles de dolor de forma rápida y continua con mayor sensibilidad y especificidad que otros índices basados en variables como EEG, frecuencia cardíaca, presión arterial media, etc. Dada las características de esta técnica parece una clara posibilidad de trabajo en el desarrollo de sistemas automáticos de control de analgesia en el futuro inmediato.

Diseño de controladores predictivos no lineales para la hipnosis.

Existe margen de mejora en los controladores de hipnosis actualmente propuestos. La dificultad en el diseño del controlador surge de la naturaleza no lineal que describe la dinámica del proceso, y de la variabilidad de los modelos entre distintos pacientes. Las técnicas de control predictivo no lineal son herramientas de gran interés en este campo. En cuanto a los controladores, en nuestro grupo de investigación se pretende avanzar en las propuestas que se han desarrollado implementando controladores basados en modelos no lineales adaptativos. De este modo se espera una mejora en el rendimiento obtenido con las técnicas lineales que se han desarrollado hasta ahora. Junto con la parte de diseño del controlador se pretenden desarrollar nuevas técnicas de identificación on-line no lineal del sistema usando modelos paramétricos no lineales (NARX).

Modelado multivariable del proceso anestésico donde se incorpore la influencia del remifentanilo en la hipnosis.

Un aspecto importante a tener en cuenta de cara a la integración de las distintas variables para desarrollar un sistema multivariable es modelar las interacciones entre los diferentes fármacos cuando son administradas sobre un mismo paciente. En este

sentido, una vía clara de trabajo parece que es la relacionada con los métodos isobolográficos (Nadja Bressan, 2009). Estas técnicas permiten encontrar la combinación ideal de drogas para conseguir el efecto deseado aprovechando las sinergias que produce la aplicación simultánea de remifentanilo y propofol en un paciente.

Diseño de un control MIMO que integre las dos variables a controlar.

El modelado multivariable del proceso anestésico abre una vía de investigación en el desarrollo de estrategias que integren la regulación de la hipnosis y la analgesia en un mismo controlador.

Mejoras a la herramienta informática.

La herramienta actualmente desarrollada está desarrollada en Visual Basic 6.0, incorporando algunas rutinas específicas de Matlab, ejecutándose sobre el sistema operativo Windows en forma de “cliente pesado”.

Para dar mayor robustez y flexibilidad a la aplicación de cara a su uso en quirófano, parece conveniente codificarla en un lenguaje que ofrezca mayor robustez y estructuración de los objetos, como puede ser JAVA. Desde el punto de vista de arquitectura de aplicaciones, parece conveniente establecer un modelo cliente-servidor de tres capas, separando base de datos, aplicación y presentación, con el objetivo de ofrecer mayor fiabilidad.

Por otro lado, con el fin de proporcionar acceso desde cualquier ubicación en el quirófano y eliminar la necesidad de conectar cables con los sensores y actuadores, parece que el desarrollo debería tender a una aplicación en tecnología Web, que permita el acceso inalámbrico desde cualquier dispositivo portátil como un laptop o una tableta que disponga de un navegador, sin necesidad de instalación del “cliente pesado”, ofreciendo mayor comodidad y versatilidad al anestesista. Como tecnologías de comunicaciones entre el ordenador y los periféricos (monitor BIS y bomba de infusión) podrían explorarse WIFI- Direct o Bluetooth.

Desde el punto de vista de funcionalidades, en línea con lo comentado en los apartados anteriores, se podría completar la aplicación incorporando la función de simulación, monitorización y control de la analgesia, de modo que sirva de plataforma para las pruebas de los controladores previas a su implementación sobre pacientes reales.

Integración de los algoritmos en la propia instrumentación médica (colaboración con empresas).

Otra línea de actuación consistiría en la implementación de los algoritmos de control como un sistema empotrado en la propia instrumentación médica como, de forma que no hiciera falta un ordenador personal ex profeso para ejecutar la aplicación, si bien las pantallas de visualización de datos de estos instrumentos no ofrecen hoy en día la misma versatilidad que un ordenador personal.

9. Anexo I: Plataforma software

9.1. PC de monitorización y control

Para ejecutar el software implementado en este proyecto y realizar las labores de monitorización y control se utiliza un ordenador portátil estándar, preferiblemente de pequeño tamaño para ocupar el menor espacio posible en quirófano, bajo sistema operativo Windows.

9.1.1. Aplicación de monitorización y control

La aplicación está desarrollada en Visual Basic 6.0, bajo una arquitectura modular y corre sobre cualquier sistema operativo Windows. El alcance funcional básico es el siguiente:

- Gestor de comunicaciones: tiene la función de configurar, establecer y gestionar las comunicaciones con los periféricos utilizados en el proyecto (Aspect 2000 y perfusor Graseby).
- Gestor de base de datos: tiene como función almacenar la información recibida del A2000 y enviada al perfusor de manera estructurada en una base de datos SQL y/o en fichero de texto para su visualización y/o posterior exportación.
- Módulo de simulación: permite el desarrollo de simulaciones del BIS según los modelos farmacocinéticos más usuales (Marsh, Schnider), y utilizando los distintos controladores implementados en la aplicación.
- Módulo de control: permite seleccionar y configurar los parámetros del controlador a utilizar en modo simulación o en modo producción.
- Módulo de seguridad: permite establecer condiciones y restricciones a las variables controladas, para prevenir potenciales situaciones de riesgo (por ejemplo establecer un límite máximo a la velocidad de infusión) y gestiona diferentes alarmas (por ejemplo la pérdida de comunicación con uno de los dispositivos).
- Módulo de gestión de eventos: permite al anestesiólogo la entrada de datos relevantes durante el transcurso de la operación para registrar eventos de interés (intubación, etc.)

- Módulo de visualización: muestra las señales gestionadas (BIS, velocidad de infusión, etc.) tanto en modo simulación como en modo producción.

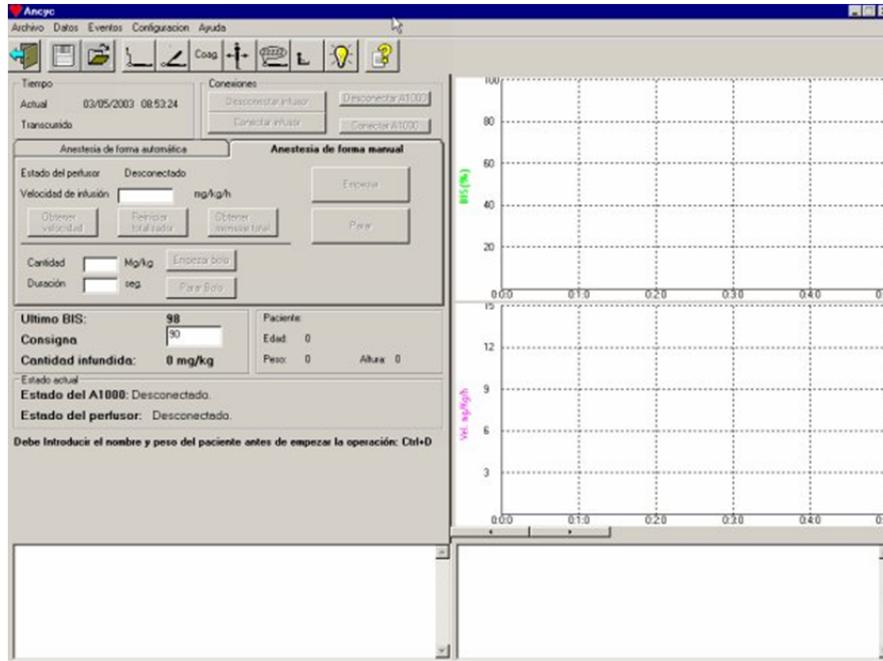


Figura 66. Pantalla principal de la aplicación

9.1.2. Recepción de datos del A2000

Para poder comunicarnos con el A2000, se deben cumplir dos requisitos: que los datos del paciente no estén vacíos y que el A2000 tenga un puerto del ordenador asignado.

Por lo tanto, para capturar los datos que nos envía el monitor A-2000 o ejecutar cualquier acción con el programa lo primero que debemos hacer es, en la pantalla principal, introducir los datos del paciente, accediendo a través de la opción "Datos del paciente y operación" del menú "Datos", tal como se muestra en las siguientes figuras.

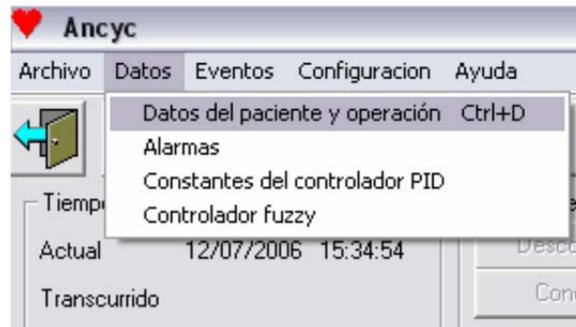


Figura 67. Acceso a la ventana de datos del paciente

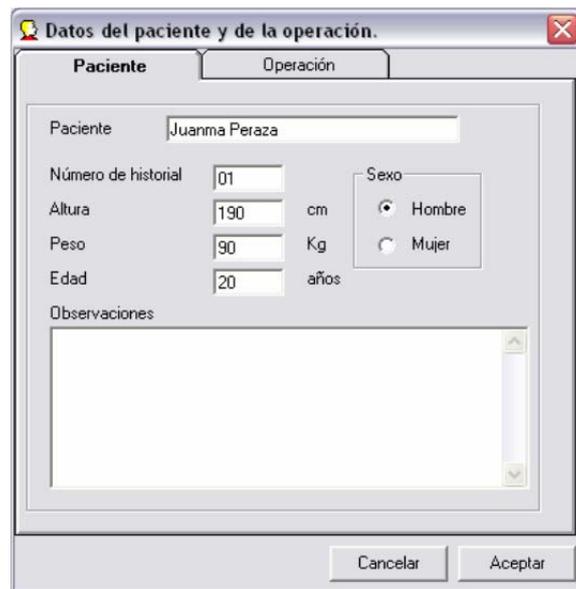


Figura 68. Introducción de datos del paciente

A continuación, para capturar los datos que nos envía el A-2000, primero hay que asignarle un puerto del ordenador al A2000 en el menú configuración, tal y como podemos ver en la figura siguiente.

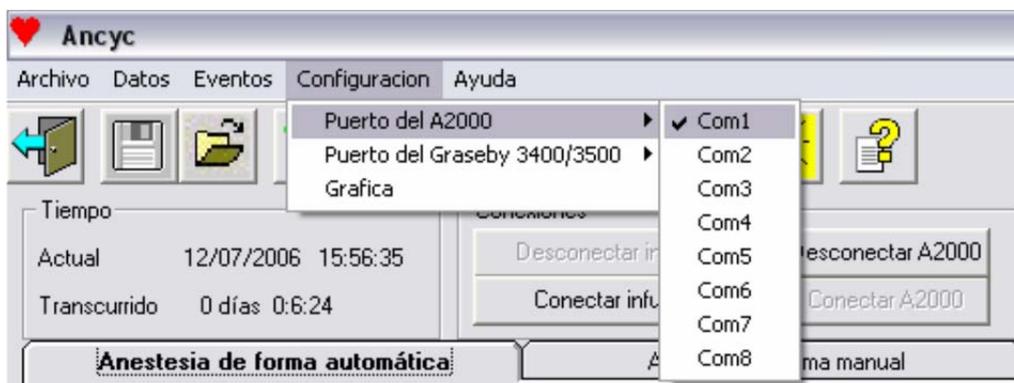


Figura 69. Asignación de puertos de comunicaciones al A2000

Para establecer la conexión con el A2000 hay que pulsar sobre el botón “**CONECTAR A2000**”.



Figura 70. Conexión de la aplicación con el A2000

Al realizar esta acción el programa entra en el modo real, y comenzará a establecer la conexión con el A2000. La figura siguiente muestra el estado del programa al realizar la conexión.

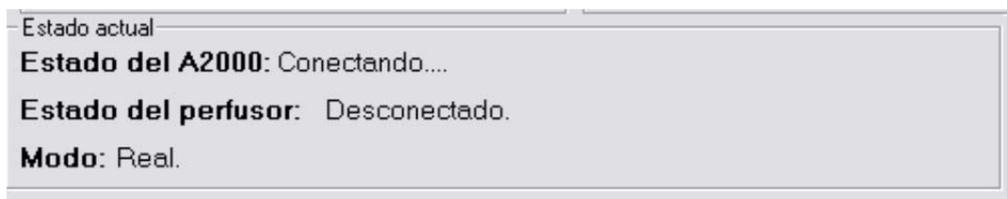


Figura 71. Visualización del estado de la aplicación al intentar establecer la conexión

Una vez ha sido establecida la conexión, el programa comenzará a mostrarnos en la gráfica BIS de la pantalla principal el resultado de la captura de la señal del paciente, así como los últimos datos de BIS medidos y la cantidad de anestésico infundida. La señal se actualizará en intervalos de 5 segundos.



Figura 72. Visualización del BIS



Figura 73. Valor actual del BIS

9.2. Simulador del BIS

Como ya hemos comentado anteriormente uno de los objetivos planteados en esta tesis consiste en dotar al programa con una herramienta que permita al usuario simular la señal de BIS.

Esta herramienta permitirá trabajar con el programa sin necesidad de disponer de un paciente, de modo que se pueda simular de manera aproximada el efecto producido de las estrategias de control planteadas. Esto permitirá por un lado depurar los algoritmos implementados, hacer una valoración de la eficiencia de la estrategia y realizar los ajustes básicos en los parámetros de los controladores para conseguir un comportamiento estable y eficiente en los mismos. Otra de las ventajas que supone disponer de un simulador es que nos va a permitir analizar en poco tiempo múltiples situaciones de trabajo. Por ejemplo podremos observar la respuesta producida por diferentes valores de los parámetros de los controladores ante diferentes consignas de forma inmediata. De este modo se ahorra tiempo de trabajo en analizar las prestaciones del controlador en todo el espacio de estados considerado. Esto es importante si se tiene en cuenta la naturaleza no lineal del mismo.

Para desarrollar este simulador, el primer paso que hemos realizado ha sido trabajar con el programa MATLAB sobre un modelo del proceso real. MATLAB es un programa de cálculo numérico con excelentes prestaciones de cálculo y gráficas. Sus capacidades se amplían por medio de diferentes Toolboxes destinadas a lógica difusa, procesado digital de señales, etc. También cuenta con otras herramientas como Simulink, que nos permite simular sistemas. El modelo que gobierna el proceso de infusión de anestesia ya se ha comentado en la sección 3 de la memoria. Este modelo ha sido implementado en MATLAB por medio de un fichero “.m”. En este script además de construir el modelo, se realiza la simulación del BIS ante una señal de entrada (velocidad de infusión). Este simulador fue utilizado para ajustar los parámetros del modelo mediante comparación de su respuesta con la de los casos reales estudiados.

Una vez ajustado el modelo, este simulador en MATLAB se utilizó como elemento de comparación con el simulador que se implementó dentro de la aplicación ANCYC. Así, se realizaron comparaciones del sistema simulado en lazo cerrado en MATLAB y en ANCYC.

10. Anexo II: Instrumentación

La estrategia de control empleada en esta tesis se basa en la utilización del BIS para gobernar la velocidad de infusión de un perfusor intravenoso, mediante diferentes estrategias de control. La configuración del sistema se puede observar en la Figura 74.

Los sistemas que intervienen en el circuito de control son:

- Monitor de BIS: En este caso se ha utilizado un monitor ASPECT A-2000 conectado por puerto serie a un ordenador portátil para capturar los datos provenientes de la medición del EEG.
- Programa de monitorización y control: este programa se ejecuta en un PC portátil y en él se implementan las diferentes rutinas de visualización, configuración y control. La interfaz con los dispositivos será a través de línea serial.
- Bomba de infusión Graseby 3500: es el dispositivo actuador y es gobernado desde el PC.

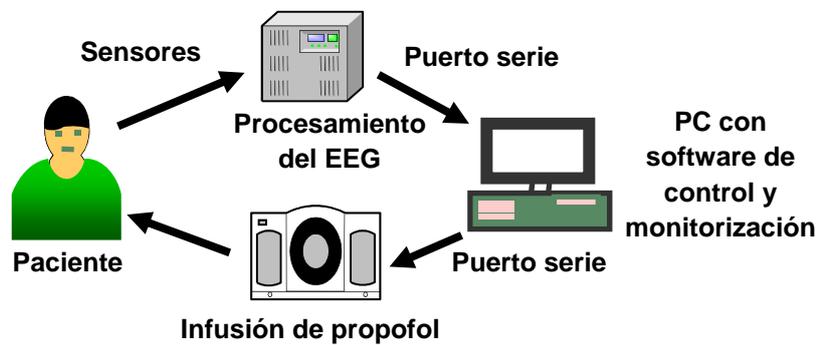


Figura 74. Configuración general del sistema



Figura 75. Vista del equipo de monitorización y control en quirófano

El monitor Aspect A-2000 se conecta al paciente, y recibe a través de sensores la señal del EEG. Este dispositivo calcula con esa información una serie de variables, entre las cuales se encuentra el BIS, y la transmite al ordenador. El ordenador a su vez procesa esa información y en función de ella ordena al Graseby 3500 la infusión de anestesia al paciente.

A continuación se describen con mayor detalle los sistemas utilizados.

10.1. Monitor BIS ASPECT A-2000

El Aspect A-2000 es un elemento hardware, fabricado por la empresa Aspect Medical Systems. Se trata de un dispositivo que tiene su predecesor en el modelo Aspect A-1000 y será el utilizado en esta tesis.

Es un sistema de monitorización del estado hipnótico para pacientes basado en la adquisición y procesamiento de señales electroencefalográficas (EEG). Este dispositivo procesa las señales del EEG para producir un número, el Índice Bispectral (BIS), el cual se corresponde con el nivel de hipnosis del paciente. Para medir dicha señal se conecta a la cabeza del paciente un sensor, cuyos electrodos deberán ir acoplados en lugares determinados. En particular, los electrodos aparecen integrados en una tira adhesiva que se sitúa en la región occipital del paciente.

Además, el A-2000 tiene la capacidad de comprobar por sí mismo que el monitor y sus componentes están funcionando correctamente y que los niveles de impedancia de los electrodos del sensor del paciente se encuentran dentro de los límites esperados. Por lo tanto, es capaz de detectar posibles errores en el funcionamiento del sistema.

Los elementos que integran el A-2000 son:

- Un monitor para visualización de datos
- Un convertidor de señal digital (DSC)
- Un cable de interfaz del paciente (PIC-Patient Interface Cable)
- Un cable de interfaz del monitor
- Un sensor de BIS

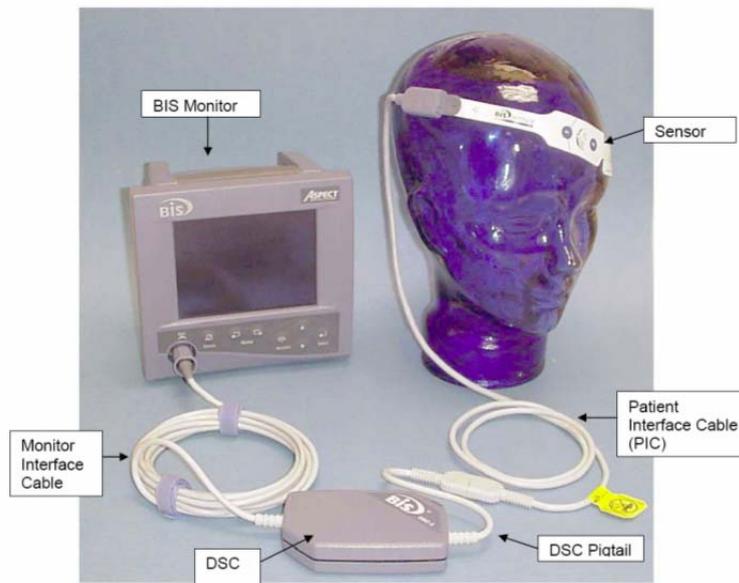


Figura 76. Elementos que componen el Aspect 2000.

Monitor de BIS

Este es el elemento en el que vamos a visualizar todos los datos relativos a la señal de EEG.

En su parte delantera se encuentra el puerto del DSC y todos los controles necesarios para operar con el Aspect, como se muestra en la figura siguiente.

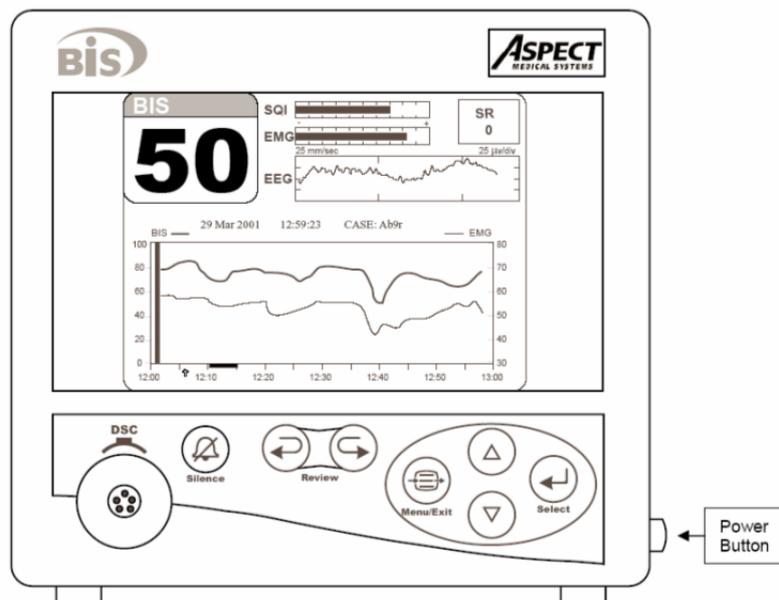


Figura 77. Aspecto frontal del monitor

El panel frontal del dispositivo presenta un display que muestra en tiempo real la señal del EEG y otras señales médicas de interés. Entre estas señales destaca la SQI (Signal Quality Index) que indica la calidad de la señal de EEG recibida. En la esquina superior izquierda aparece el valor numérico correspondiente al BIS.

En el lateral del monitor se puede observar el botón de encendido del dispositivo (Power Button). En la parte inferior del panel aparece un cuadro de botones que permiten operar con el dispositivo. Los controles de éste son los siguientes:

- Botón SILENCE: sirve para activar y desactivar las alarmas sonoras.
- Botones Left y Right: sirven para desplazarnos entre los datos. Se utilizan también para entrar en el modo Review (modo de visualización de la señal captada en instantes de tiempo anteriores).
- Botón MENU/EXIT: se utiliza para acceder y salir del menú de configuración. También servirá para responder negativamente a una pregunta, y para abandonar el modo Review.
- Botón Up y Down: permite desplazarnos de un menú a otro. También sirve para aumentar o disminuir valores. También puede servir para aumentar los intervalos de tiempo.
- Botón SELECT: se utiliza para confirmar una entrada, y para responder afirmativamente a una pregunta.

Por otro lado, en la imagen siguiente podemos observar la parte trasera del monitor.

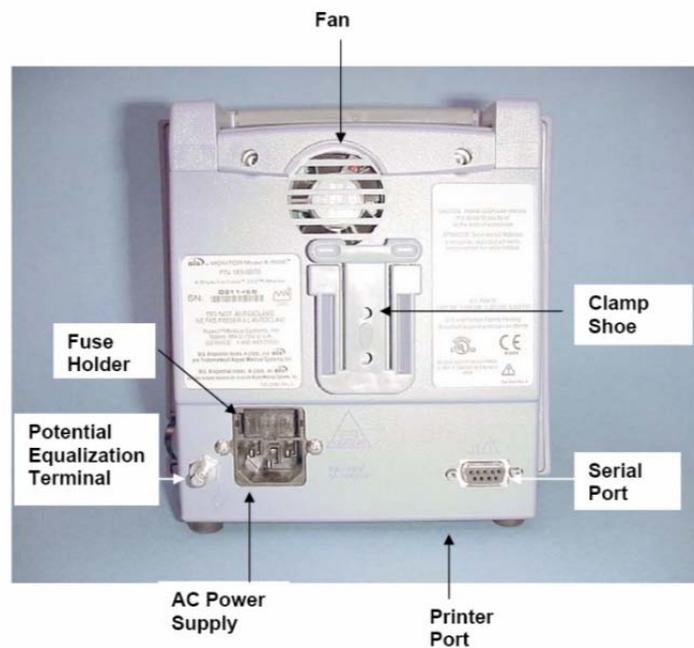


Figura 78. Aspecto trasero del monitor

En esta parte se localiza el puerto serie RS-232 (Serial Port) del Aspect A-2000. A través de este puerto vamos a tener acceso a la señal EEG sin procesar (Raw EEG) y a la señal EEG calculada (Calculated EEG).

El puerto serie de este dispositivo puede trabajar con dos protocolos: ASCII o Binario. Este protocolo puede ser elegido en el menú de configuración del aparato. El protocolo por defecto es el ASCII, y es sobre el que vamos a trabajar en nuestro programa. Este puerto también es llamado puerto de impresión (Printer Port), ya que a través de él se puede conectar el dispositivo de impresión del que dispone el Aspect.

En esa parte posterior, el monitor dispone de un ventilador (Fan) para refrigerar el dispositivo y un agarre (Clamp Shoe) para fijar el monitor a algún elemento. En esta parte trasera también se localiza un conector (The Potential Equalization Terminal) para poner a tierra el monitor y sus componentes.

Además, el A-2000 dispone de una batería recargable que le da autonomía durante aproximadamente veinte minutos, esto le será útil cuando no se pueda suministrar energía a través de la red de alimentación. El tiempo de carga es de aproximadamente cuatro horas.

Convertidor de señal digital (DSC)

Se utiliza para procesar las señales de EEG del paciente. Se coloca lo más cercano de la cabeza del paciente, donde tenga menos posibilidades de sufrir la interferencia de otro equipo médico. El DSC amplifica y digitaliza las señales de forma que puedan ser recibidas claramente por el monitor. Por un lado va conectado al monitor, y por otro se conecta al cable de interfaz del paciente (PIC).

Cable de interfaz del paciente (PIC)

Conecta el DSC al sensor de BIS del paciente, transmitiendo del sensor al DSC la señal de EEG.

Sensor de BIS

Va colocado en la cabeza del paciente. Su función es capturar la señal de EEG del paciente.

Especificaciones del interfaz

El puerto serie del A-2000 es un puerto de comunicación serial asíncrono. El conector del puerto es del tipo DB-9 hembra, con sus pines definidos según la especificación RS 232.

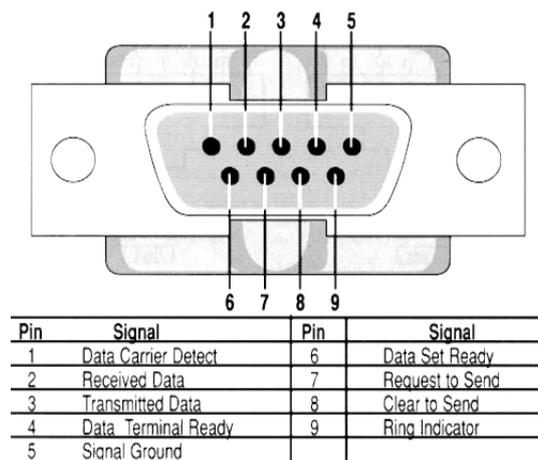


Figura 79. Especificación del conector RS232 DB9 macho

La configuración del puerto serie es la que se puede ver en la tabla mostrada a continuación. No se utiliza control de flujo en el protocolo.

	Protocolo ASCII	Protocolo Binario
Velocidad de transmisión	9600	57.600
Bits de datos	8	8
Bits de parada	1	1
Paridad	Sin paridad	Sin paridad

Tabla 5. Configuración del puerto serie del Aspect 2000

10.1.1. Obtención del BIS del A-2000

El A-2000 calcula tres valores diferentes del Índice Biespectral (BIS), pero solo muestra uno de ellos. Seleccionando el protocolo ASCII el Aspect solo va a transmitir únicamente uno de ellos.

Este protocolo es un método sencillo para adquirir datos procesados de EEG del A-2000. En el protocolo ASCII los registros de datos, de cabecera, de impedancia, de error, de versión y de eventos pueden ser transmitidos en formato ASCII. Este protocolo también puede recibir comandos que modifiquen los tipos de datos transmitidos.

10.1.2. Registros disponibles

Hay 6 tipos de registros que son transmitidos por este protocolo:

- Registro de cabecera: describe cada campo del registro de datos.
- Registro de datos: contiene todas las variables procesadas del EEG.
- Registro de impedancia: contiene los valores de impedancia de los sensores.
- Registro de versión: contiene el número de versión del software del A-2000.
- Registro de eventos: indica el instante en que se produce cada evento.
- Registro de errores: contiene los datos de errores.

Cada registro comienza con una única cadena de caracteres, y termina con un retorno de carro (CR), seguido de un carácter Line Feed (LF). Los campos de los registros están delimitados por una línea vertical ("|").

10.1.2.1. Registro de cabecera

El registro de cabecera es transmitido una vez que el A-2000 se inicia, y puede ser retransmitido enviando un comando de requerimiento de cabecera al A-2000 a través del puerto serie. La transmisión del registro de cabecera permite la transmisión del registro de datos. El registro de cabecera consta de 2 líneas, la primera línea comienza con la cadena "S_HDR3", y contiene la versión del software del A-2000 junto con los números de canal que indican donde comienzan los datos para cada canal del registro de datos.

Ejemplo:

```
S_HDR3 |SYS 3.00| | | | | | |
Ch. 1 | | | | | | | | |
Ch. 2 | | | | | | | | |
Ch. 12 | | | | | | | | |<CR><LF>
```

La segunda línea de la cabecera comienza con la cadena "Time", y contiene los nombres de cada uno de los campos del registro de datos. El nombre de cada variable termina con un número de 2 dígitos que es el número de revisión del algoritmo que calculó esa variable.

Ejemplo:

```
TIME |DSC |PIC |Filters |Alarm |Lo-Limit|Hi-Limit |Silence |
SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2 |
SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2 |
SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2
|<CR><LF>
```

Ambas líneas se combinan y se van a mostrar finalmente de la siguiente forma:

```
S_HDR3 |SYS 3.00| | | | | | |
TIME |DSC |PIC |Filters |Alarm |Lo-Limit|Hi-Limit |Silence |
Ch. 1 | | | | | | | | |
```

SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2 |

Ch. 2 | | | | | | | |

SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2 |

Ch. 12 | | | | | | | |<CR><LF>

SR09 |SEF06 |BISBIT00|BIS |TOTPOW06|EMGLOW01|SQI07 |IMPEDNCE|ARTF2
|<CR><LF>

10.1.2.2. Registro de datos

Este registro contiene todas las variables de EEG procesadas para 2 canales más una combinación de ambas. El A-2000 transmite el registro de datos cada 5 segundos, siguiendo inmediatamente al registro de cabecera. El registro de datos comienza con la fecha y hora actuales. Casi todas las variables procesadas del EEG son números decimales.

Ejemplo:

01/23/2001 12:34:56| 8| 4|On |None |Off |Off |No |

100.0| 28.6| 0000| 45.6| 21.7| 24.3| 0.8| 18|10000020|

100.0| 28.6| 0000| 13.9| 9.3| 22.9| 0.8| 1|10000020|

100.0| 28.6| 0000| 29.3| 15.5| 23.6| 0.8| 0|10000020|<CR><LF>

10.1.2.3. Registro de Impedancia

Sólo se envía en caso de que un chequeo de impedancia se esté produciendo, es decir se envía cuando se esté comprobando el valor de impedancia que tienen los electrodos del sensor.

Cada registro de impedancia comienza con la cadena "IMPEDNCE" e incluye la fecha y hora actual, y el valor de impedancia para dos canales. Los datos de los electrodos positivos (+), los electrodos negativos (-) y el electrodo de tierra (g) se envían en registros separados. El valor de impedancia se representa con un número decimal, con la palabra "LDOFF" si está desconectado y la palabra "NOISE" si la señal tiene ruido. El electrodo de tierra es medido únicamente en el canal 1.

Ejemplo:

```
IMPEDNCE|01/23/2001 12:34:56|+ 5000|+ LDOFF<CR><LF>
```

```
IMPEDNCE|01/23/2001 12:34:56|- NOISE|- 12000<CR><LF>
```

```
IMPEDNCE|01/23/2001 12:34:56|g 50000<CR><LF>
```

10.1.2.4. Registros de Error

Hay dos tipos de registros de error:

Error Set: Se transmite cuando se detecta un error. Comienza con la cadena de caracteres "ERROR", y contiene la fecha y hora actual, y el mensaje de error. Algunos errores son temporales produciéndose únicamente durante un breve espacio de tiempo, en cambio, otros errores pueden permanecer durante un periodo más largo de tiempo.

Error Clear: Se transmite cuando la condición de error desaparece. Comienza con la cadena "CLEAR", y contiene la fecha y hora actual, y el mensaje de error que ha sido eliminado.

Ejemplo:

```
ERROR |01/23/2001 12:34:56|DSC Not Connected (E01)<CR><LF>
```

```
CLEAR |01/23/2001 12:34:56|DSC Not Connected (E01)<CR><LF>
```

10.1.2.5. Registro de número de versión

Se transmite cuando se envía un comando de petición de versión. Comienza con la palabra "VERSION" y contiene la fecha y hora actual, y los números de revisión y serie de los elementos del hardware.

Ejemplo:

```
VERSION |01/23/2001 12:34:56| 3.00| 3.00| 1.13| 1.07| 3.00| 2.00|C012345  
<CR><LF>
```

10.1.2.6. Registro de eventos

Para que se transmitan deben de estar activados a través de un comando. Una vez se han activado, se envía un registro de evento cada vez que el usuario quiere resaltar algo en el A-2000. Este registro comienza con la cadena "EVENT" seguido de la fecha y hora en la que se produce el evento. Se pueden desactivar a través del comando correspondiente.

Ejemplo:

```
EVENT |01/23/2001 12:34:56<CR><LF>
```

10.1.3. Comandos del protocolo ASCII

Hay varios comandos que pueden ser enviados al A-2000 a través del puerto serie. Éstos modifican el tipo de registros que son transmitidos a través del puerto. Cada comando es simplemente un carácter ASCII.

Comando	Código ASCII	Descripción
Limpiar las salidas	C (0x43)	Inhabilita todas las salidas
Solicitud de cabecera	D (0x44)	Provoca que el A-2000 transmita un registro de cabecera y que comience a transmitir registros de datos (por defecto)
Registro de error ON	E (0x45)	Activa la salida del Registro de Error
Registro de error OFF	e (0x65)	Desactiva la salida del Registro de Error (por defecto)
Registro de evento ON	N (0x4E)	Activa la salida del Registro de Evento
Registro de evento OFF	n (0x6E)	Desactiva la salida del Registro de Evento (por defecto)
Actualizar salida ON	U (0x55)	Activa todas las salidas
Solicitud de versión	V (0x56)	Transmite los números de revisión del software del A-2000
Registro de impedancia ON	Z (0x5A)	Activa la salida del Registro de Impedancia
Registro de impedancia OFF	z (0x7A)	Desactiva la salida del registro de Impedancia (por defecto)

Tabla 6. Comandos del Aspect 2000

10.2. Perfusor Graseby 3500

Se trata de una bomba perfusora construida por la empresa Graseby medical Limited, que lleva una jeringuilla acoplada. Las comunicaciones se van a realizar a través del puerto serial del que dispone, y por medio de éste es capaz de recibir comandos de un mecanismo controlador o transmitírseles a éste.

Además, incorpora una serie de botones que permite comenzar o parar la infusión, y determinar la velocidad a la que deseamos que infunda la droga al paciente.

Este dispositivo tiene dos modos de trabajo, infusión continua o modo TCI, programando la concentración sanguínea diana y las unidades de volumen, peso (de 30 a 150 kg) y edad (de 16 a 100 años) del paciente.

El rango de infusión va de 0,1 a 400 ml/hr para el modo de infusión continua y hasta 1200 ml/hr en infusión de bolos, en incrementos de 0,1 ml. Dispone de una batería con autonomía para 10 horas y tiene capacidad de memoria para almacenar hasta 1.500 eventos.



Figura 80. Bomba de infusión Graseby 3500

La bomba de infusión dispone de un interfaz RS232 que le posibilita recibir comandos desde el ordenador y transmitir mensajes al mismo. El protocolo implementado en el dispositivo permite arrancar y parar la bomba, configurar su velocidad e identificar si la bomba está conectada. La bomba tiene la habilidad de confirmar si el comando recibido se ha procesado con éxito o no, y de enviar un mensaje reportando el modo de operación de la bomba bajo demanda del controlador.

El ordenador puede también enviar un mensaje para obtener el valor del totalizador de la bomba y la velocidad de infusión actual.

A través de los botones del panel frontal, existe la posibilidad de infundir un bolo, aunque esta opción no está disponible a través del protocolo de comunicación con el ordenador. En su lugar, los valores legales permitidos para velocidades de infusión continuas se han incrementado para la infusión controlada por el interfaz RS232, incluyendo las velocidades correspondientes a la administración de bolos.

10.2.1. Protocolo de comunicación

El formato de los de los datos consta de 8 bits de datos, 1 bit de parada, sin paridad y la velocidad es ajustable entre 300 y 9600 baudios.

El funcionamiento del protocolo de comunicación es en modo maestro/esclavo, siendo el ordenador el maestro y la bomba el esclavo. Todas las comunicaciones son iniciadas por el ordenador enviando un mensaje a la bomba, que es respondido por ésta en todas las ocasiones. Los mensajes enviados por el maestro deben contener un comando y sus parámetros asociados. Todas las respuestas proporcionadas por la bomba contienen un eco del comando original, precedido de un código de retorno indicando si el comando se aplicó con éxito, junto con los parámetros solicitados por el comando en cuestión. Los datos utilizados corresponden en su totalidad a caracteres ASCII.

10.2.1.1. Paquete de datos

El formato del paquete de datos es el siguiente: <texto del mensaje>ss CR[LF].

Como se observa, el mensaje está delimitado por un carácter de comienzo `<` y otro de fin `>`. A continuación del carácter de fin, sigue un número hexadecimal ASCII de dos caracteres `ss` que contiene una suma de comprobación del texto del mensaje y los delimitadores de inicio y fin. La suma se calcula por adición módulo 100hex de los caracteres del mensaje.

El paquete se termina con un carácter de retorno de carro (CR) y un carácter Line Feed opcional, que añadirá la bomba en los mensajes de retorno. Se permite introducir el carácter de espacio entre cualquiera de los elementos del mensaje del maestro, en cualquier caso la bomba no responderá introduciendo caracteres de espacio.

10.2.1.2. Formato del mensaje de texto

Los mensajes generados por el maestro (ordenador) se componen de un comando de cuatro caracteres seguido de los parámetros necesarios, separados por comas. En la versión del protocolo utilizada en este trabajo, los comandos tienen como máximo un parámetro asociado, por lo que no será necesario el uso de las comas.

Los mensajes de respuesta de la bomba constan normalmente de un código de reconocimiento de dos caracteres (acknowledgement), seguido del comando original de cuatro caracteres, seguido de cuatro caracteres que indican el estado de la bomba y terminan con los parámetros de respuesta al comando. Los parámetros se separan por comas, si bien en esta versión del protocolo no se usan, ya que cada comando devuelve uno o ningún parámetro.

En caso de recepción de un comando erróneo, bien por utilizar un código no definido en el protocolo, bien por errores de formato o de suma de comprobación, la bomba responderá con un mensaje de error de sintaxis.

La utilización de espacios entre cada objeto dentro del mensaje es opcional en el caso del ordenador, los mensajes de respuesta de la bomba no contendrán espacios intercalados.

Ejemplo:

- Mensajes generados por el maestro (ordenador):
`COMMAND parametro1, parametro2, ...paramN`
- Mensajes de respuesta de la bomba:
`ACKCODE COMMAND STATUS param1, param2, ...paramN`
- Mensajes de error de sintaxis de respuesta de la bomba:
`ACKCODE COMMAND`

COMMAND: Código del comando de 4 caracteres ASCII

ACKCODE: Código de respuesta de 2 caracteres ASCII

STATUS: Código de 4 caracteres indicando el estado de la bomba

paramX: parámetro asociado al comando

10.2.1.3. Códigos de confirmación de respuesta

Los dos primeros caracteres de cualquier mensaje de la bomba contienen un código para reconocer el comando enviado e indicar si el resultado ha sido procesado con éxito o no.

Se definen como:

OK: Mensaje ha sido procesado y la respuesta es válida.

SX: El mensaje enviado contenía un error de sintaxis y no ha sido procesado correctamente. El comando no fue entendido por el perfusor, el formato del mensaje o del paquete es erróneo, o la suma de comprobación contenía un valor incorrecto.

CE: El mensaje contenía un error de comando. El formato del mensaje era correcto, pero uno o varios parámetros estaban fuera de rango, o la bomba no estaba en el estado adecuado para procesar el comando.

10.2.1.4. Códigos de estado

El código de estado del perfusor incluido en el mensaje de respuesta tendrá uno de los siguientes valores:

STBY: La bomba está parada en modo de espera (stand by)

INFS: La bomba está infundiendo

ALRM: La bomba está en estado de alarma

10.2.1.5. Códigos de mensajes

Mensaje de inicio (Start message)	
Código del mensaje	STRT
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Ninguno
Acción	Arranca la infusión. La respuesta normal a este mensaje es INFS. Si la bomba se encuentra en modo alarma el comando no podrá ser ejecutado y se enviará la respuesta de confirmación CE con el estado ALRM. Si el comando no puede ser procesado por otra razón, por ejemplo que la jeringa no esté acoplada o que la velocidad de infusión esté fuera de rango se enviará la respuesta de confirmación CE con el estado STBY.
Ejemplo de mensaje	STRT
Ejemplo de respuesta	OKSTRTINFS
Mensaje de parada (Stop message)	
Código del mensaje	STOP
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Ninguno
Acción	Parar la infusión en curso. Si la bomba estaba en estado de alarma antes del envío del comando, devolverá el estado de alarma ALRM, en otro caso devolverá el nuevo estado STBY.
Ejemplo de mensaje	STOP
Ejemplo de respuesta	OKSTOPSTBY
Mensaje de cambio de velocidad de infusión (Change rate message)	
Código del mensaje	CHGR
Parámetros	Velocidad entre 0 y 12000
Parámetros en respuesta	Velocidad establecida
Acción	Configura la velocidad de la bomba en (valor/10) ml/hr. El rango válido es para valores entre 1 y 12000 (0,1 a 1200 ml/hr). Si el valor no está entre estos límites el perfusor devuelve el código de confirmación CE. Este código también es devuelto cuando la bomba esta en modo alarma.
Ejemplo de mensaje	CHGR100
Ejemplo de respuesta	OKCHGRSTBY100

Mensaje de lectura de velocidad (Get rate message)	
Código del mensaje	GETR
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	velocidad
Acción	Obtiene la velocidad de infusión, el valor está entre 1 y 12000 (0,1 a 1200 ml/hr).
Ejemplo de mensaje	GETR
Ejemplo de respuesta	OKGETRINFS100
Mensaje de lectura de totales (Get total message)	
Código del mensaje	TOTL
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Total
Acción	Devuelve el valor totalizado del contador de la bomba en decenas de ml. El rango de valores es de 0 a 9999.
Ejemplo de mensaje	TOTL
Ejemplo de respuesta	OKSTOTLINFS400
Mensaje de borrado de totales (Zero total message)	
Código del mensaje	ZTOT
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Ninguno
Acción	Inicializa el contador a 0. Si la bomba no está en modo stand by, devuelve el código de confirmación de error CE.
Ejemplo de mensaje	ZTOT
Ejemplo de respuesta	OKZTOTSTBY
Mensaje de comprobación (Check message)	
Código del mensaje	CHCK
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Versión
Acción	Este mensaje se usa por el ordenador para confirmar que la bomba está conectada y operando. El parámetro "versión" es el número de versión actual del protocolo de comunicación. Si la bomba se encuentra en estado de alarma y requiere atención física el estado devuelto será ALRM. Este estado puede haber sido inducido por

	finalización de la infusión, oclusión, etc.
Ejemplo de mensaje	CHCK
Ejemplo de respuesta	OKCHCKALRMV1.0

Mensaje de comprobación de velocidad (Check rate message)	
Código del mensaje	CHKR
Parámetros	Velocidad
Parámetros en respuesta	Versión
Acción	Este mensaje debe ser enviado por el ordenador (maestro) como mínimo cada 3 segundos siempre que el perfusor esté infundiendo como consecuencia de un comando enviado por el ordenador. El parámetro enviado es la velocidad esperada multiplicada por 10, estando en el rango de 1 a 12000. La versión en la respuesta contiene el número de versión actual del protocolo. En caso de que la velocidad enviada en el mensaje no coincida con la actual, el perfusor devolverá el código de error CE y la bomba entrará en estado de alarma. Si la bomba está en estado de alarma y requiere atención física el estado devuelto será ALRM. Este estado puede haber sido causado por finalización de la infusión, oclusión, etc.
Ejemplo de mensaje	CHKR100
Ejemplo de respuesta	OKCHKRINFSV1.0
Mensaje inválido (Invalid message)	
Código del mensaje	IVLD
Parámetros	Ninguno
Parámetros en respuesta	Ninguno
Acción	Este comando se devuelve por la bomba como parte de la respuesta de error de sintaxis, cuando el comando enviado por el controlador no se ha recibido adecuadamente por la bomba.

Tabla 7. Códigos de mensajes del perfusor

11. Bibliografía

-
- Absalom, A. K. (2003). Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index™: performance assessment in patients receiving computer controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 90 (6): 737±41.
- Absalom, A. L. (2002). Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index. *Anaesthesia*, 57: 690–709.
- Absalom, A. S. (2002). Closed-loop Control of Anesthesia Using Bispectral Index. Performance Assessment in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery under Combined General and Regional Anesthesia. *Anesthesiology*, 96:67–73.
- Angel A., D. L. (1999). Estimation of latency changes and relative amplitudes in somatosensory evoked potentials using wavelets and regression. *Computers and Biomedical Research*, 209-251.
- Antonello L.G. Caruso, M. M. (2009). Model Predictive Control for Propofol Sedation. *WC, IFMBE Proceedings 25/VII*, 923–926.
- Bailey, J. W. (2005). Drug Dosing Control in Clinical Pharmacology. *IEEE Control Systems Magazine*, 35-51.
- Bismark Claire Torrico, R. D.-R. (2007). Predictive Control with Robust Dead-Time Compensation: Application to drug dosing during Anesthesia. *Preprints of the 7th IFAC Symposium on Nonlinear Control Systems*, 21-2.
- Bordóns, E. C. (1995). *Model Predictive Control in the Process Industry*. Londres: Springer-Verlag.
- Bordóns, E. C. (1999). *Model Predictive Control*. Springer verlag.
- Bovill, J. (1991). Opioid Anesthesia. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publisher.
- Boylan, G. P. (1991). The auditory steady state response during sufentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 66, 683-691.
- Bronzino, T. N. (1989). Bispectral analysis of the rat EEG during various vigilance states. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering vlo. 36*, 497-499.
- C. Villemeure, G. P. (1993). Auditory precessong durinf isoflurane anesthesia: a study with an implicit memory task and auditort evoked potentials. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Caruso, A. (2009). *Personalized drug dosing through modeling and feedback*. Zurich: Tesis doctoral.

- D. Newton, C. T. (1993). The auditory evoked response as a monitor of anesthetic depth. Englewood Cliffs: NJ: Prentice Hall.
- De Bruyne, F. (1998). The Hansen Scheme revisited. *Proceedings of the 37th IEEE Conference on Decision and Control, Vol. 1*, 706-711.
- Dumont, G. A. (2009). Robust control of depth of anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 23:435–454.
- E. Lang, A. K. (1996). Reduction of isoflurane minimum alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology*, vo. 85, 721-728.
- Forsell U., L. (1999). Closed loop identification revisited. *Automatica*, Vo.. 35, 1215-1241.
- Furutani, E. S. (2005). Furutani, E., Sawaguchi, Y., Shirakami, G., Araki, M. and Fukuda, K. (2005). A hypnosis control system using a model predictive controller with online identification of individual parameters. *Proceedings of the 2005 IEEE Conference on Control Applications*, 28-31.
- G. Rushman, N. D. (1996). *A short history of anaesthesia: The first 150 years*. Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1 ed.
- Gale T, L. K. (2001). Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. *Anaesth Intensive Care*, 29(6):579–84.
- Gentilini A, R.-G. M. (2001). [8]. Gentilini A, Rossoni Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. [8]. *Gentilini A, Rossoni-Gerosa M, Frei CW, Wymann R, Morari M, Zbinden AM, et al. ModelinIEEE Trans Biomed Eng*, 874-89.
- Gentilini A, S. C. (2002). A new paradigm for the closed loop intraoperative administration of analgesics in humans. *IEEE Trans Biomed Eng*, 49(4):289-299.
- Gentilini, A. L. (2001). Feedback Control of Hypnosis and analgesia in Humans. *Tesis doctoral, Diss. ETH N° 14070, ETH, Zurich*.
- Gil, F. J. (2004). Sistema de ayuda a la toma de decisiones mediante logica fuzzy en anestesia intravenosa. modelo farmacocinetico/farmacodinamico del propofol. *Tesis doctoral*.
- Glass PS, G. J. (1997). Nomenclatura for computer-assited infusion devices. *Anesthesiology*, 86:1430-1431.

-
- Glen. (1991;46). Quality of anaesthesia during spontaneous respiration: a proposed scoring system. *Anaesthesia*, 1081-1082.
- H. Ihmsen, K. N. (2007). Teletherapeutic drug administration by long distance closed-loop control of propofol. *British Journal of Anaesthesia* , 98(2):189-195.
- H. Schwilden, H. S. (Marzo 1989). Closed-loop feedback control of propofol anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 62, 290-296.
- H. Schwilden, J. S. (1987). Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology*, vol. 67, 341–347.
- Haddad, J. B. (2005). Drug dosing control in clinical Pharmacology. *IEEE Control Systems Magazine*, April, 33-51.
- Hemmerling TM, C. S. (2010). A randomized controlled trial demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. *Can J Anaesth* 57., 725-735.
- Hemmerling, T. (2007). Advances in Anesthesia, 25. *Automated Anesthesia*, 17-39.
- I. Pichlmayr, U. L. (1984). *The Electroencephalogram in Anesthesia*. Berlin: Springer-Verlag.
- I. Rampil, F. S. (1980). Spectral edge frequency - a new correlate of anesthetic depth. *Anesthesiology*, vol. 53, S12.
- Ionescu, C. D.-R. (2008). Robust Predictive Control Strategy Applied for Propofol Dosing Using BIS as a Controlled Variable During Anesthesia. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 55, No. 9, 2161-2170.
- J. A. Méndez, H. R. (2006). Modelado y control de la infusión de anestesia intravenosa mediante el índice bispectral. *XXVII Jornadas de Automática*.
- J. Huang, Y.-Y. A. (1999). Depth of anesthesia estimation and control. *IEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, 71-81.
- J. Scott, J. C. (1991). Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanyl. *Anesthesiology*, vol. 74, 34-42.
- J. Scott, K. P. (1985). EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, vol. 62, 234-241.

- J. van Hemelrijck, K. L. (s.f.). *Target Controlled Infusion:totally intravenous anesthesia made simple*.
- J. Vuyk, M. M. (1997). Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal ec50-ec95 propofol-opioid concentratiосn that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology*, vol. 87, 1549-1562.
- J. Vuyk, M. M. (s.f.). Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal .
- J.A. Álvarez-Gómez, J. G. (April 2002). Pharmacokinetics / pharmacodynamics (PK / PD) model of propofol. Comparative study wish bispectral (BIS) and auditory evoked potentials (AEP) index. *European Journal of Anaesthesiology*. ISSN (0265-0215), Vol 19, Sup 24 pp 31.
- (1993). En E. O.-M. Jakobsson, *Intraoperative awareness: a comparison of total intravenous and inhalational anesthesia* (págs. 411–415). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Jones, J. (July 1994.). Perception and memory during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 73, 31–37.
- José A. Rebozo, J. M.-M. (2007). Design of a Closed Loop Anesthesia with Propofol. *First World Congress of Total Intravenous Anesthesia-TCI*.
- K. Domino, K. P. (Apr. 1999). Awareness during Anesthesia: aclosed claims analysis. *Anesthesiology*,vol. 90, 1053–1061.
- Kenny G. N. C., M. H. (1999). Closed-loop control of propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 83(2):223-8.
- Kruger-Thiemer, E. (1968). Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur. J. Pharmacology*, 317-324.
- L. Kearse, V. S. (Sept. 1990). Bispectral analysis of EEG may predict anesthetic depth using narcotic induction. *Anesthesiology*, vol. 3A, A175.
- Lendl M, S. U. (1999). Nonlinear model-based predictive control of nondepolarizing muscle relaxants using neural networks. *J Clin Monit Comput*, 15(5):271-8.
- Liu N, C. T. (2011). Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg* 112, 546-557.

-
- Liu, N. C. (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*, 104:686-95.
- M. Luginbuehl, F. R.-F. (2002). Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *British Journal of Anaesthesia* 89, 389-397.
- M. Avram, R. F. (1990). Barbiturates. Churchill Livingstone, third ed.
- Marsh, B. W. (1991). Pharmacokinetic model driven infusion of Propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*, 67: 41-8.
- Mayo, C. B. (1950). Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *Journal of the American Medical Association* 144(13), 1081-1083.
- Méndez J.A., T. S. (2009). Adaptive Computer Control of Anesthesia in Humans. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 12(6): 727–734.
- Méndez, J. T. (2009). Model-based controller for anesthesia automation. *Proceedings of the IEEE Conference on Automation Science and Engineering*.
- Miika Koskinen, T. S. (April 2006.). Monotonicity of Approximate Entropy During Transition From Awareness to Unresponsiveness Due to Propofol Anesthetic Induction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, No. 4., 669-675.
- Miller, R. S. (2000). Effects of Inhaled Anesthetics on Circulation and Ventilation. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, fourth ed.
- Morley, A. D. (2000). Morley, A., Derrick, J., MacClosed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia*, 55: 953-959.
- Mortier E, S. M. (1998). Mortier E, Struys M, De SmClosed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia*, 53: 749-754.
- Murphy, F. (1996). Hazards of anesthesia. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
- N. Smith, H. D.-S. (1984). EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanyl-, or morphine-oxygen anesthesia. *Anesthesia Analgesia*, vol. 63, 386-393.

- Nadja Bressan, A. M. (2009). iTarget Controlled Infusion Algorithms for Anesthesia: Theory vs Practical Implementation. *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, Minnesota, USA*.
- Ngai Liu, M. P.-L. (Febrero 2012). Feasibility of Closed-loop Titration of Propofol and Remifentanyl Guided by the Spectral M-Entropy Monitor. *Anesthesiology, vol. 116 Nº 2*, 286-295.
- Niño J., D. K. (2009). EPSAC-controlled anesthesia with online gain adaptation. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 23:455–471.
- Normey-Rico, J. C. (2007). *Control of Dead-time Processes. Series: Advanced Textbooks in Control and Signal Processing*. Birkhauser.
- O. Shimoda, Y. I. (1997). Skin Vasomotor reflex induced by laryngoscopy: comparison of the McCoy and macintosh blades. *British Journal of Anaesthesia*, 79, 714-718.
- Ollero de Castro, P., & Fernández Camacho, E. (1997). *Control e Instrumentación de procesos químicos*. Síntesis.
- P. Sebel, B. B. (1993). *Memory and Awareness in Anesthesia*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Picton, G. P. (1990). Human auditory steady-state response during general anesthesia. *Anesthesia Analgesia vol. 71*, 460-468.
- Pohl B, H. R. (2004). Feedback control of muscle relaxation with a varying on-off controller using cisatracurium. *Anaesthesist 2004*, 53(1):66–72.
- Pomfrett. (2000). Monitoring depth of anesthesia. *The Royal College of Anaesthetists, Bulletin 4*, 155-517.
- Pomfrett, C. (1999). Heart rate variability, BIS and depth of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia, vol. 82*, 659-662.
- Prys-Roberts, C. (1987). Anaesthesia: a practical or impractical construct? *British Journal of Anaesthesia, vol. 59*, 1341.
- Rampil. (Oct. 1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology, vol. 89*, 980–1002.
- Rampil, I. (2001). Monitoring depth of anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology, vol. 14*, 649–653.

-
- Reboso J.A., M. J. (2012). Design and implementation of a closed-loop control system for infusion of propofol guided by Bispectral Index, BIS. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* .
- Reboso J.A., M. J.-M. (2007). Closed-Loop Control of Propofol Infusion using the BIS: Preliminary Results. . *Book of Abstracts of the First World Congress of Total Intravenous Anesthesia-TC, Venice (Italy)*.
- Rees, T. G. (1952). The role of apnoea in anaesthesia for major surgery. *British Medical Journal*, vol. 2, 891-892.
- Roy, A. S. (Junio 1997). Design of a recognition system to predict movement during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, 505-511.
- Roy, R. V. (1991). Adaptive control of closed-circuit anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 38, 39-47.
- Russell D, w. M. (1995;75). Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 562-566.
- S. Bibian, T. Z. (2001). Estimation of the anesthetic depth using wavelet analysis of electroencephalogram. *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 1, 951-955.
- S. Bowles, P. S. (1993). Effects of anesthesia on the EEG-bispectral analysis correlates with movement. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Sakai, T. M. (2000). Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. . *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 44: 1007-1010.
- Salhab E, D. S. (2006). The Analgoscore: a new score for intraoperative pain used for feedback administration of remifentanyl [26410]. *Canadian Society of Anesthesiology, 62nd Annual Meeting*.
- Sartori, V. (2006). *Doctoral Thesis: Optimal Modeling and Drug Administration for Anesthesia in clinical practice*. Milano.
- Sawaguchi, Y. P. (2003). A model predictive sedation control system under total intravenous anesthesia. *Proc. of the IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering*, 358- 359.
- Schafer, S. (2000). Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*, vol. 92, 1603-1616.

- Schnider, T. M. (1998). The Influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteer. *Anesthesiology*, 88:1170-1182.
- Schüttler J., S. H. (2008). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag .
- Schwilden H, S. H. (1989). Closed-loop feedback control of propofol anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 62(3): 290–296.
- Schwilden, H. (1981). A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 379-386.
- Schwilden, J. S. (1995). En J. S. Schwilden, *Feedback Control of Intravenous Anaesthetics by Quantitative EEG* (págs. 194–207). Berlin: Springer Verlag.
- Servin. (1998;53 Suppl 1). TCI compared with manually controlled infusion of propofol:a multicentre study. *Anaesthesia*, 72-76.
- Sharma A., S. W. (1992). Autoregressive modeling of EEG signals for monitoring anesthetic levels. *Proceedings of IEEE Bioengineering Conference*, 39-40.
- Sigl, J. C. (1994). An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of Clinical Monitoring*, 10(6):392-404.
- Söderström, T. a. (1989). *System Identification*. Prentice Hall International.
- Spence, A. (1988). The lessons of CEPOD. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 60, 753.
- Sreenivas, Y. S. (2008). Advanced Regulatory Controller for Automatic Control of Anesthesia. *Proceedings of the 17th World Congress The International Federation of Automatic Control Seoul, Korea, July 6-11*.
- Sreenivas, Y. S. (2009). Advanced Control Strategies for the Regulation of Hypnosis with Propofol. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48:3880–3897.
- Stephane Bibian, C. R. (2003). Clinical Anesthesia and Control Engineering: Terminology, Concepts and Issues. *European Control Conference*, 1-10.
- Stoeckel, H. S. (Junio 1987). Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 59, 738–745.

-
- Struys, M. D. (2000). Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target controlled infusion for Propofol. *Anesthesiology*, 92(2):399–406.
- Struys, M. D. (2001). A Comparison of Closed-loop Controlled Administration of Propofol Using Bispectral Index as the Controlled Variable versus “Standard Practice” Controlled Administration. . *Anesthesiology*, 95: 6–17.
- Syafiie, S. N. (2009). NMPC for Propofol Drug Dosing during Anesthesia Induction. *Nonlinear Model Predictive Control LNCIS 384*, 501-509.
- T. Ledowski, J. B. (2006). Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index® to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanil. *Br. Journal of Anaesthesia*, 97, 817-821.
- Tinker, A. R. (1990). En A. R. Tinker, *Anesthesia Risk* (págs. chapter 22, pp. 715–742.). Churchill Livingstone, third ed.
- Tracy, J. (1993). En J. Tracy, *Awareness in the operating room: a patient’s view* (págs. 349–353). Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- V. Sartori, P. S. (2005). Optimal Infusion of intravenous morphine and ketamine - A Mixed-Integer Linear Programming application. [10] V. Sartori, P.M. Schumacher, T. Bouillon, M. Luginbühl, M. Morari: 2005. *Optimal Infusion of intravenous morphine and ketamine* IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.
- Van den Hof, R. S. (1995). Identification of normalized coprime plant factors from closed loop experimental data. *European Journal of control*, Vol. 1, nº 1., 62-74.
- Vanluchene, A. V. (2004). Spectral Entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect. *Anesthesiology* , 101:34–42.
- Varvel JR, D. D. (1992;20). Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Pharmacokinetic Biopharm*, 63-64.
- Vaughan DP, T. G. (1975). General theory for rapidly establishing steady state drug concentrations using two consecutive constant rate intravenous infusions. *Eur. J. Pharmacology*, 235-238.
- Vaughan DP., T. G. (1976). General Derivation of the ideal intravenous drug input required to achieve and maintain a constant plasma drug concentration. Theoretical application to lignocaine therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 433-440.

- Viby-Mogensen. (2000). Neuromuscular Monitoring. Miller RD, ed. Anesthesia, 5 edn. New York: Churchill Livingstone.
- Vuyk, J. (2001). Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acata Anaesthesiologica Belgica*, vol 52., 445-451.
- Zhang, H. L. (2006). *Fuzzy Modeling and Fuzzy Control*. Boston: Birkhauser.
- Zhang, X.-S., Huang, J. W., & Roy, R. J. (2002). Depth of anesthesia control with fuzzy logic. *Fuzzy Logic in Medicine, Springer-Verlag*.
- Zikov, T. (2002). *Monitoring the anesthetic-induced unconsciousness (hypnosis) using wavelet analysis of the electroencephalogram*. Master's thesis, The University of British Columbia.