

## Estrategias de Control en la Práctica de Anestesia

Juan Albino Méndez Pérez<sup>a,\*</sup>, Santiago Torres<sup>a</sup>, José Antonio Rebozo<sup>b</sup>, Héctor Rebozo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática y Arquitectura y Tecnología de Computadores. Avda. Astrof. Francisco Sánchez s/n, 38200, S/C de Tenerife, España  
<sup>b</sup> Departamento de Hospital Universitario de Canarias, Ctra. La Cuesta-Taco 38200, S/C de Tenerife, España

### Resumen

Este artículo se centra en el modelado y control de la hipnosis durante la anestesia de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Por un lado en este trabajo se aborda el problema del modelado del proceso presentando resultados validados con pacientes reales. Asimismo, se propone un controlador avanzado para regular el estado hipnótico. El algoritmo empleado se basa en combinar una acción nominal obtenida a partir de la dinámica inversa juntamente con una acción correctora que se obtiene a partir de un controlador predictivo. El trabajo persigue desarrollar una técnica que permita la regulación del estado del paciente y que tenga características de adaptabilidad a los diferentes individuos. Se muestran resultados preliminares de la estrategia propuesta para demostrar la eficiencia del sistema. *Copyright* © 2011 CEA.

### Palabras Clave:

Anestesia, BIS, Propofol, Control, Control PID, Control Predictivo, Control Adaptativo.

### 1. Introducción

La aplicación de técnicas automáticas de control en el campo de la medicina está viviendo una expansión importante en los últimos años. En particular, el control automático de la anestesia ha sido el protagonista en muchas de las investigaciones llevadas a cabo por científicos y médicos (Gentilini 2001; Hemmerling, 2007). Desde los primeros intentos llevados a cabo (Mayo et al., 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). 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.

El presente trabajo 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.

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 et al., 2000) y de (Morley et al., 2000) que proponen sistemas de control PID y que mostraron que es posible proporcionar estabilidad hemodinámica intraoperativa y una recuperación rápida de los efectos hipnóticos-sedativos del anestésico usando técnicas en lazo cerrado. Asimismo se probó que tanto en estos trabajos y en los llevados a cabo por el grupo del Dr. Absolom (Absolom et al., 2002 (1), Absolom et al., 2002(2), Absolom et al., 2003) que 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.

Siguiendo la línea de controladores PID existen otros trabajos más recientes donde se muestran casos en los que el control automático mejora los resultados del control guiado manualmente (Liu et al., 2006). En (Dumont et al., 2009) se aborda el diseño de controladores PID con características de robustez basado en técnicas de cálculos fraccional. Asimismo en (Méndez et al., 2009(1), Rebozo et al., 2007) se presentan resultados de control PI obtenidos sobre pacientes reales con mecanismo de compensación del retardo.

\* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: [jamendez@ull.es](mailto:jamendez@ull.es) (Juan Albino Méndez), [storres@ull.es](mailto:storres@ull.es) (Santiago Torres), [jrebozo@comtf.es](mailto:jrebozo@comtf.es) (José Antonio Rebozo), [hreboso@ull.es](mailto:hreboso@ull.es) (Héctor Rebozo).

La otra corriente 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. Destacan los trabajos de (Struys. et al., 2001), (Sawaguchi et al., 2003) y (Furutani et al., 2005) que usan la concentración de droga en el cerebro como variable controlada. Otras trabajos donde se emplea control predictivo se pueden consultar en (Ionescu et al., 2008) y (Niño et al., 2009) que usan técnicas EPSAC, en (Screenivas et al., 2008) donde se incorporan características de robustez en el diseño, en (S. Syafii et al., 2009) donde se propone un control predictivo no lineal, y en (Screenivas et al., 2009) donde se hace un estudio comparativo de las prestaciones de controladores predictivos y PID.

La propuesta presentada en este trabajo persigue dos objetivos. Por un lado disponer de una estrategia avanzada de control con prestaciones superiores a las propuestas presentadas con PID y en segundo lugar diseñar un algoritmo que sea adaptativo y que se adapte online a las características del paciente.

El artículo comienza con una revisión de los conceptos básicos de la anestesia. A continuación se explica el modelado del proceso anestésico mediante aproximaciones paramétricas y modelos compartimentales. Las siguientes secciones muestran los resultados obtenidos por los autores con una estrategia de control basada en modelos. El artículo concluye con un resumen de las conclusiones más relevantes.

## 2. Conceptos básicos de anestesia

### 2.1. Descripción del proceso anestésico

Se puede definir la anestesia como la falta o privación general o parcial de la sensibilidad por efecto de un padecimiento o por medios artificiales. El acto médico de la anestesia se realiza en intervenciones quirúrgicas de diferente tipo en pacientes, para protegerles de la sensación dolorosa y las molestias que supone someterlos a ellas.

Entre los fármacos anestésicos ampliamente utilizados por los anestesiólogos se encuentra el propofol (intravenoso) o isoflurano (inhalaado). 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.

Tabla 1: Rangos del BIS relacionados con 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.

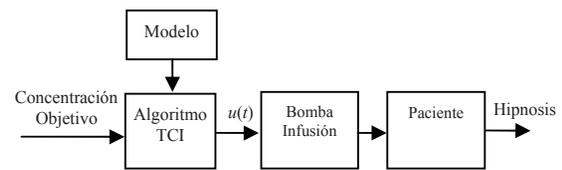


Figura 1. Control de anestesia mediante TCI.

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 Bispectral (BIS) (Sigl and Chamoun, 1994). 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 tabla 1 muestra la relación entre los valores del BIS y el estado del paciente. Como se observa, el rango de BIS correspondiente a la anestesia general se encuentra en los valores comprendidos entre 60 y 40. En las pruebas presentadas en este trabajo el BIS objetivo es 50.

### 2.2. El problema de control en anestesia

El problema de control persigue regular las tres variables básicas: hipnosis, analgesia y relajación muscular. El presente trabajo se centra en el control de la profundidad hipnótica y no tiene en cuenta la regulación de las otras variables. Como variable de realimentación la variable más aceptada es el BIS, aunque existen otros índices como los potenciales evocados auditivos o la entropía del electroencefalograma. Como variable manipulada existen dos opciones: administración intravenosa de fármaco (normalmente propofol) o de forma inhalada (normalmente isoflurano). Este trabajo 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  $BIS_{\text{obj}}=50$ ) rechazando las perturbaciones a las que el paciente es sometido durante su intervención.

Actualmente los sistemas más extendidos para el control de anestesia (aparte de la infusión guiada directamente por el anestesiólogo) son los denominados sistemas TCI (*target-controlled infusion*) (ver figura 1). 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 and Mantzaridis, 1999). Obsérvese que en realidad esta estrategia se lleva a cabo en lazo abierto.

En este trabajo, sin embargo, 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.

### 3. Modelado del proceso anestésico

La descripción del proceso de la anestesia se realiza generalmente con las variables que se muestran en la figura 2, que muestra la descripción de las entradas y salidas del sistema. Como puede observarse, las variables manipuladas son anestésicos, relajantes o sueros. Las perturbaciones en el sistema son señales que pueden ocurrir en cualquier momento (estimulación quirúrgica, pérdida de sangre, etc.). Las variables de salida pueden ser medibles o no medibles. El principal interés de la anestesia se centra en las variables no medibles: la hipnosis, la analgesia y relajación muscular. El problema de tener variables no medibles es resuelto tomando variables alternativas cuyo comportamiento permite la estimación de las primeras.

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 (Torrice et al., 2007; Syaffie et al., 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. 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 et al, 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 (Gentillini, 2001).

En este trabajo se presentarán los resultados de dos propuestas de modelado. Una de ellas consistirá en ensayar una alternativa basada en la identificación mediante modelos paramétricos. Conjuntamente con esta estrategia se presentarán resultados de modelos basados en la fisiología. El modelo que se plantea en las siguientes secciones es una simplificación en la que se toma como variable de salida el

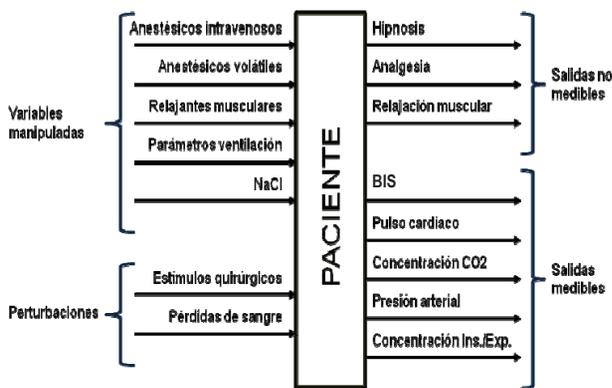


Figura 2. Representación de entradas/salidas del proceso anestésico.

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.

#### 3.1. Modelo Paramétrico

En este trabajo se ha propuesto un modelo paramétrico ARX (Autoregressive Exogenous) (Box et al., 1994) para representar el comportamiento de un paciente cuando es sometido a anestesia general.

Las variables del proceso anestésico consideradas fueron la velocidad de infusión de propofol,  $u(t)$ , medida en ml/h, que representa la variable de entrada y el índice bispectral,  $BIS(t)$ , que 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.

Sean:

$$\begin{aligned} A(z^{-1}) &= 1 + a_1z^{-1} + a_2z^{-2} + \dots + a_{na}z^{-na} \\ B(z^{-1}) &= b_0 + b_1z^{-1} + b_2z^{-2} + \dots + b_{nb}z^{-nb} \end{aligned} \tag{1}$$

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:

$$A(z^{-1})BIS(t) = B(z^{-1})u(t - n_k) + e(t) \tag{2}$$

donde  $BIS(t)$  es el valor del índice bispectral 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:

$$\begin{aligned} BIS(t) + a_1BIS(t-1) + \dots + a_{na}BIS(t-n_a) = \\ b_0u(t-n_k) + b_1u(t-n_k-1) + \dots + b_{nb}u(t-n_k-n_b) \end{aligned} \tag{3}$$

Los resultados muestran que el orden del modelo con mejores resultados varía entre 15 y 20 dependiendo del paciente y de la fase de la operación. Sin embargo es posible modelar al paciente con valores para estos parámetros inferiores a 10 y que siguen ofreciendo buenos resultados.

A continuación se muestran los resultados de identificación obtenidos con los datos de los pacientes estudiados. En la figura 3 se representa la comparación entre el BIS real y el BIS simulado con el modelo obtenido de la primera mitad del patrón de datos de las señales de un paciente (paciente 1).

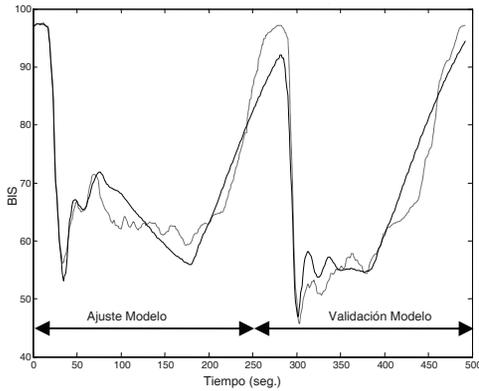


Figura 3. BIS real (línea discontinua) y BIS modelado (línea continua) del paciente 1. Con el primer tramo de datos se realiza el ajuste del modelo. La validación se realiza con el segundo tramo de datos.

Como puede observarse, 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. Los órdenes del modelo en estos experimentos fueron  $n_a = 14$ ,  $n_b = 15$  and  $n_k = 10$ . El error del BIS relativo se mantiene en un rango del 10%. De esta forma se demuestra un alto rendimiento en el ajuste del modelo.

El modelo obtenido también fue validado con los conjuntos de datos de otros pacientes. Así, en la figura 4 se observa como el modelo sigue el comportamiento de los datos reales del paciente, aunque el error es mayor que con un modelo específicamente obtenido para dicho paciente.

3.2. Modelo compartimental

Los modelos compartimentales 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 variantes fisiológicas de interés.

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.

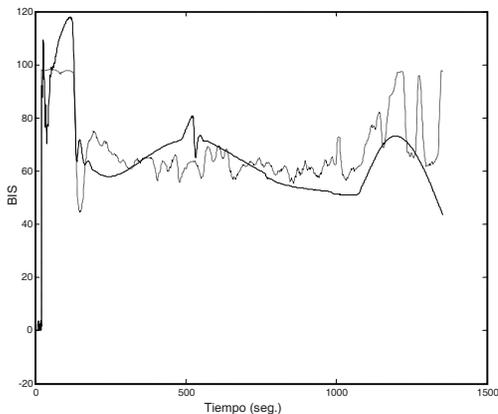


Figura 4. BIS medido del paciente 2 (línea discontinua) frente al BIS del modelo del paciente 1 (línea continua).

Los modelos PK más utilizados son el modelo de Marsh (Marsh et al., 1991) y el modelo de Schnider (Schnider et al., 1998), los cuales representan al paciente como un conjunto de compartimentos: compartimento central, rápido y lento, tal y como se observa en la figura 5.

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:

$$V_1 \frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = V_2 C_2(t) k_{21} + V_3 C_3(t) k_{31} - V_1 C_1(t) (k_{10} + k_{12} + k_{13}) + u(t) \quad (4)$$

$$V_2 \frac{\partial C_2(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{12} - V_2 C_2(t) k_{21} \quad (5)$$

$$V_3 \frac{\partial C_3(t)}{\partial t} = V_1 C_1(t) k_{13} - V_3 C_3(t) k_{31} \quad (6)$$

$$\frac{\partial C_e(t)}{\partial t} = C_1(t) k_{e0} - C_e(t) k_{e0} \quad (7)$$

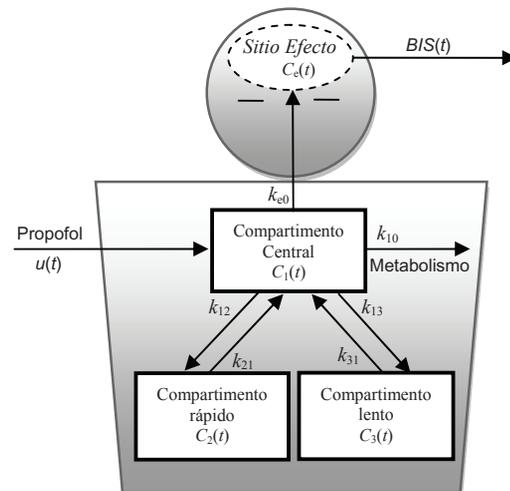


Figura 5. Modelo compartimental.

donde  $u(t)$  representa la velocidad de infusión de fármaco en el compartimento central. Esta expresión define la farmacocinética de la droga. Por otra parte, la farmacodinámica de la droga, que representa el BIS en términos de la concentración del sitio efecto, se rige por:

$$BIS(t) = f(C_e(t)) \tag{8}$$

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

$$\Delta BIS(t) = \Delta BIS_{max} \frac{C_e^\gamma(t)}{C_e^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \tag{9}$$

con:

$$\Delta BIS(t) = BIS(t) - BIS_0 \tag{10}$$

$$\Delta BIS_{max} = BIS_{max} - BIS_0 \tag{11}$$

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  $\gamma$  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 PD de Struys (Struys et al, 2000) estos valores son ligeramente diferentes.

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. A continuación se muestran resultados de validación de estos modelos con pacientes reales.

Como se ha comentado, 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

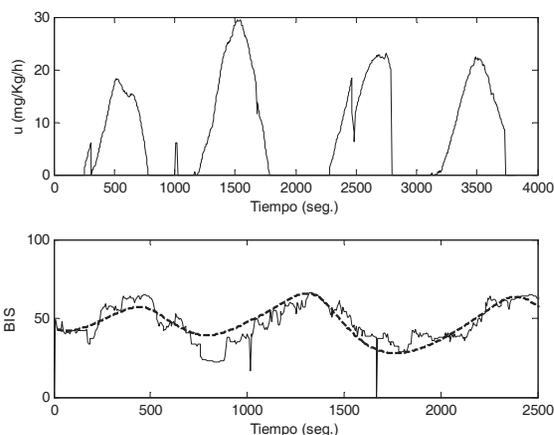


Figura 6. Resultados de ajuste de un modelo compartimental a un paciente real.

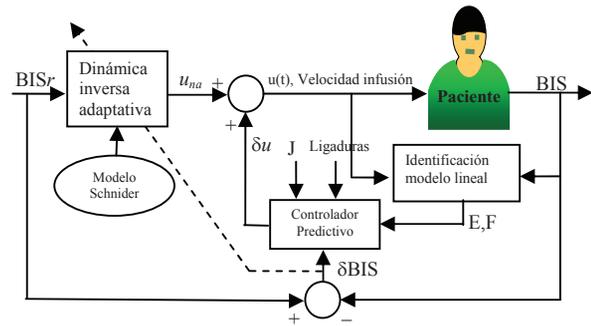


Figura 7. Estructura del controlador predictivo con dinámica inversa.

evolución real medida en un paciente sometido a intervención y quirófano. Como referencia para los parámetros del modelo se han tomado las propuesta de Schnider ((Schnider et al., 1998) para la farmacocinética y los valores propuestos en (Vanluchene et al, 2004) para la farmacodinámica. Sobre estos valores posteriormente se ha realizado un reajuste para recoger las características propias de cada paciente. En la figura 6 se muestra uno de los ajustes realizados sobre un paciente (paciente 3).

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  $\gamma$ . Esta información resulta interesante de cara a una identificación on-line de la dinámica del paciente.

#### 4. Control avanzado basado en modelos: 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(2)). 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 7 se muestra la estructura del controlador que se propone y en la figura 8 se muestra una vista de la instrumentación de monitorización y control empleada. Como se observa, la velocidad de infusión de droga se obtiene a partir de la suma de dos términos:

$$u(t) = u_{na} + \delta u(t) \tag{12}$$

##### 4.1. Obtención de la entrada de control nominal

El primer término,  $u_{na}$ , 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 ( $u_{na}$ ) multiplicada por una ganancia adaptativa para mejorar el acercamiento a la consigna.

El cálculo de  $u_{na}$  se realiza a partir de las ecuaciones (9)-(11) 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:



Figura 8. Vista del equipo de monitorización y control de un paciente en quirófano. Para la monitorización del BIS se usa un monitor A2000 de ASPECT Medical Systems. La bomba de infusión de fármaco es el modelo 3500 de Graseby.

$$C_{en} = \exp\left(\frac{1}{\gamma} \ln\left( EC_{30}^{\gamma} \frac{\alpha}{1-\alpha} \right)\right) \tag{13}$$

siendo:

$$\alpha = \frac{BIS_r - BIS_0}{BIS_{max} - BIS_0} \tag{14}$$

El modelo (4)-(7) expresado de forma matricial, viene dado por:

$$\dot{C}(t) = AC(t) + Bu(t) \tag{15}$$

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

$$C(t) = [C_1(t) \ C_2(t) \ C_3(t) \ C_e(t)]^T \tag{16}$$

y las matrices de estado por:

$$A = \begin{bmatrix} -k_{10} - k_{12} - k_{13} & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} \tag{17}$$

$$B = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T \tag{18}$$

Si  $C_n = [C_{1n} \ C_{2n} \ C_{3n} \ C_{en}]^T$  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:

$$AC_n + Bu_n = 0 \tag{19}$$

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 (19) se obtiene que:

$$C'_n = M^{-1}N \tag{20}$$

donde:

$$M = \begin{bmatrix} -k_{10} - k_{12} - k_{13} & k_{21} & k_{31} & 1 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{21}$$

$$N = \begin{bmatrix} (-k_{10} - k_{12} - k_{13})C_{en} \\ k_{12}C_{en} \\ k_{13}C_{en} \\ k_{e0}C_{en} \end{bmatrix} \tag{22}$$

En la figura 9, 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.

#### 4.2. 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

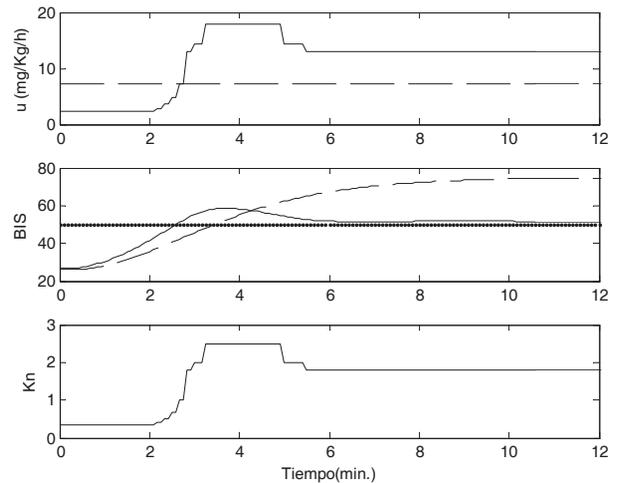


Figura 9. Simulación de la evolución del paciente para el caso de aplicación de únicamente la entrada nominal (en discontinua) y con la entrada adaptativa (en línea continua). En el primer gráfico se representa la velocidad de infusión de propofol, en el segundo la evolución del BIS, respecto al valor de referencia BISr=50, y en el tercero la adaptación de la ganancia (Kn) que multiplica a la entrada nominal.

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.

Para el cómputo de esta ganancia considérese la siguiente partición del espacio definido por la variable  $\delta BIS$ :

$$\{P_i\}_{i=1}^R = \left\{ \{P_1, \dots, P_R\} \mid \bigcup_{i=1}^R P_i = P \right\} \quad (23)$$

donde

$$P = \{ \delta BIS \in \mathcal{R} \mid \delta BIS_{\min} \leq \delta BIS \leq \delta BIS_{\max} \} \quad (24)$$

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:

$$u_{na}(\delta BIS) = u_n^* K_n(\delta BIS) \quad (25)$$

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 9, 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.

### 4.3. 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  $\delta u$  de la figura 7 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.

#### a) 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:

$$E(z^{-1})\delta BIS(t) = F(z^{-1})\delta u(t - n_k) + e(t) \quad (26)$$

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

$$\begin{aligned} E(z^{-1}) &= 1 + e_1 z^{-1} + e_2 z^{-2} + \dots + e_{ne} z^{-ne} \\ F(z^{-1}) &= f_0 + f_1 z^{-1} + f_2 z^{-2} + \dots + f_{nf} z^{-nf} \end{aligned} \quad (27)$$

siendo  $ne$  y  $nf$  los órdenes respectivos de dichos polinomios. Por su parte las variables de desviación vienen definidas por:

$$\delta BIS(k) = BIS(k) - BIS_r \quad (28)$$

$$\delta u(k) = u(k) - u_{na} \quad (29)$$

Tal como se muestra en la figura 7, la estrategia propuesta usa un esquema de identificación *on-line* que actualiza el modelo con el que el controlador predictivo calcula la acción correctora  $\delta u$ . 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  $\theta_{N_s} = \{e_1, e_2, \dots, e_{ne}, f_0, f_1, \dots, f_{nf}\}$  que minimiza:

$$J_{N_s}(\theta) = \frac{1}{N_s} \sum_{k=1}^{N_s} e^2(k, \theta) \quad (30)$$

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 y Stoica, 2009). La ventana temporal escogida en este trabajo es de 10 minutos.

#### b) 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:

$$J_k = \sum_{j=1}^N \gamma(j) \left[ \widehat{\delta BIS}(k+j|k) \right]^2 + \sum_{j=1}^{NU} \lambda(j) [\delta u(k+j-1)]^2 \quad (31)$$

sujeto a las siguientes restricciones:

$$\delta BIS_{MIN} \leq \widehat{\delta BIS}(k) \leq \delta BIS_{MAX}, \quad \forall k \quad (32)$$

$$\delta u_{MIN} \leq \delta u(k) \leq \delta u_{MAX}, \quad \forall k \quad (33)$$

donde  $\hat{\delta BIS}(k+j|k)$  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, y  $\gamma(j)$  y  $\lambda(j)$  son los pesos respectivos en el error de salida y en la entrada.

El problema consiste en encontrar la secuencia  $\delta u_{k+j}$  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.

## 5. Resultados

Se han realizado diferentes pruebas de simulación con modelos de pacientes de entre 20 y 60 años. El periodo de muestreo elegido fue de 5 segundos con  $\gamma(j)=1$  y  $\lambda(j)=0.5$ . Las ligaduras en la entrada consideradas fueron  $-5 \leq \delta u(k) \leq +5$ . En la salida,  $\delta BIS$ , 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 en la figura 10 una de estas simulaciones. En este caso se parte de una condición inicial  $BIS=44$ . Se supone 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.

## 6. Conclusión

El control de anestesia tiene una historia relativamente corta y actualmente presenta una actividad incesante en el desarrollo de nuevas estrategias de control. En este artículo se hace una revisión del estado del arte en el control de anestesia en humanos y se presentan nuevos avances que mejoran el rendimiento y tienen en cuenta la variabilidad entre pacientes.

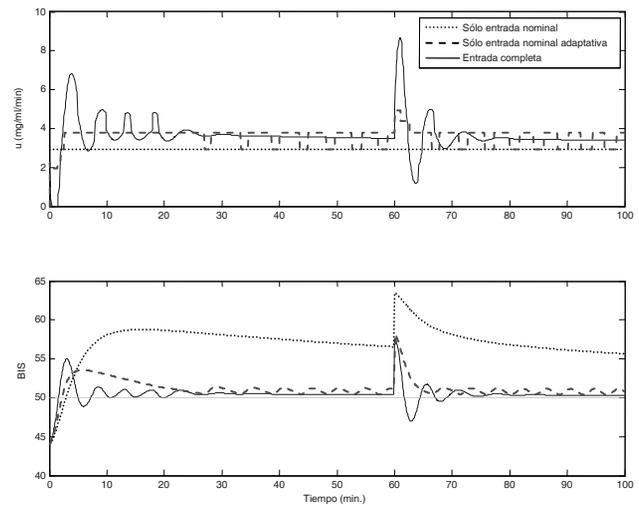


Figura 10. Simulación del controlador basado en modelo de la figura 7. En línea discontinua aparecen los resultados con entrada nominal y con entrada nominal adaptativa, y en línea continua la evolución del controlador con término predictivo. Se ha simulado el efecto de una perturbación por estímulo quirúrgico en el instante  $t=60$  min.

El artículo presenta resultados de modelado del proceso anestésico. En particular, en este trabajo se aborda el problema del modelado desde dos perspectivas diferentes. Por un lado se propone un esquema basado en modelos paramétricos lineales que es validado con datos reales de pacientes. Paralelamente se propone la validación de modelos basados en estructuras compartimentales y que han sido propuestas en la literatura. De los resultados obtenidos se concluye que los parámetros del modelo asociados a la farmacodinámica presentan una variabilidad interpaciente importante que debe ser tenida en cuenta para el diseño de estrategias de control.

En el trabajo se presenta también un esquema de control predictivo basado en la corrección de las desviaciones en la respuesta dinámica, producidas por la variabilidad de los pacientes, respecto al modelo nominal. Para ello se presenta un esquema de control basado en el controlador de perturbación adaptativa, cuya acción nominal se deriva de la aplicación de un controlador por dinámica inversa, mejorado por la acción de una ganancia adaptativa que tiende a disminuir rápidamente los errores en el transitorio, al que se añade una acción de control predictiva que corrige las mencionadas desviaciones. Los resultados obtenidos en simulación demuestran que las técnicas propuestas ofrecen un comportamiento satisfactorio y una aplicabilidad en quirófano con fundadas expectativas de éxito.

## English Summary

### Control Strategies in Anesthesia Practice.

#### Abstract

This paper is focused on modeling and control the hypnosis of patients undergoing to anaesthesia during surgery. On the one hand, this paper addresses the problem of modeling the

process and shows results validated with real patients. It also proposes an advanced controller to regulate the patient hypnosis. The proposed algorithm is based on combining a nominal input, obtained from the inverse dynamics of the patient model, together with a corrective action derived from a predictive controller. The aim of this work is to develop a technique for regulating the patient's degree of hypnosis, being the control technique adaptable to different individuals. Preliminary results of the proposed strategy demonstrate the efficiency of the system with the proposed algorithm.

#### Keywords:

Anesthesia, BIS, Propofol, Control, PID, Predictive Control, Adaptive Control.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con fondos del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del proyecto del plan nacional de investigación DPI2010-18278.

#### Referencias

- Absalom, A.R., Sutcliffe, Kenny, G.N.C., (2002(1)). 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.
- Absalom, A.R., Leslie, K., Kenny, G. N. C. (2002(2)). Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index. *Anaesthesia*, **57**: 690–709.
- Absalom, A.R., Kenny, G. N. C. (2003). Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index<sup>TM</sup>: performance assessment in patients receiving computer controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *British Journal of Anaesthesia* **90** (6): 737-741 (2003).
- Box, G.E.P., Jenkins, G.M., and Reinsel, G.C. (1994). *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Third edition. Prentice-Hall.
- Dumont, G. A., Martinez, A. and Ansermino, J.M. (2009). Robust control of depth of anesthesia. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*; **23**:435–454.
- 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. Toronto, Canada, August 28-31.
- Gentilini, A. L. (2001). Feedback Control of Hypnosis and Analgesia in Humans, *Tesis Doctoral*, Diss. ETH No. 14070, ETH, Zurich.
- Hemmerling, T.M. (2007). Automated Anesthesia. *Advances in Anesthesia*, **25**, 17–39.
- Ionescu, C.M., De Keyser, R., Torricco, B.C., De Smet, T., Struys, M.M. and Normey-Rico, J.E. (2008). Robust Predictive Control Strategy Applied for Propofol Dosing Using BIS as a Controlled Variable During Anesthesia. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, **55**, No. 9, 2161-2170.
- Kenny G. N. C., Mantzaridis, H. (1999). Closed-loop control of propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **83** (2): 223-8.
- Liu, N., Chazot, T., Genty, A., Landais, A., Restoux, A., McGee, K., Laloë, P.A., Trillat, B., Barvais, L., Fischler, M. (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 © 2006 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
- Marsh, B., White, M., Morton, N., Kenny, G.N.C. (1991). Pharmacokinetic model driven infusion of Propofol in children. *Br J Anaesth*. **67**: 41-8.
- Mayo, C.W., Bickford, R.G., Faulconer, A. (1950) Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *Journal of the American Medical Association*; **144**(13): 1081–1083.
- Méndez, J.A., Torres, S., Reboso, J.A., Reboso, H. (2009(1)). Adaptive Computer Control of Anesthesia in Humans. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **12**(6): 727–734.
- Méndez, J.A., Torres, S., Reboso, J.A., Reboso, H. (2009(2)). Model-based controller for anesthesia automation. Proceedings of the IEEE Conference on Automation Science and Engineering, Bangalore, India.
- Morley, A., Derrick, J., Mainland, P., Lee, B. B. and Short, T. G. (2000). Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia*, **55**: 953-959.
- Niño J., De Keyser, R., Syafiie, S., Ionescu, C. and Struys, M.M. (2009). EPSAC-controlled anesthesia with online gain adaptation. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*; **23**:455–471.
- Reboso J.A., Méndez, J.A., Reboso, H., González-Miranda, F. (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).
- Sakai, T., Matsuki A, White P.F. & Giesecke A.H. (2000). Use of an EEG-bispectral closed-loop delivery system for administering propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; **44**: 1007-1010.
- Sawaguchi, Y., Purutani, E., Shirakami, G., Araki, M. and Fukuda, K. (2003). A model predictive sedation control system under total intravenous anesthesia. Proc. of the IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering, pp. 358- 359.
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Anderson, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L. and Youngs, E.J (1998). The Influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteer. *Anesthesiology*, **88**:1170-1182.
- Sigl, J.C., Chamoun, N.G. (1994). An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of Clinical Monitoring*, **10**(6):392-404.
- Söderström, T., and Stoica, P. (1989). *System Identification*. Prentice Hall International.
- Sreenivas, Y., Samavedham, L. and Rangaiah, G. P. (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., Samavedham, L. and Rangaiah, G. P. (2009). Advanced Control Strategies for the Regulation of Hypnosis with Propofol. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **48**:3880–3897.
- Struys, M.M., De Smet, T., Depoorter, B., Versichelen, L.F., Mortier, E.P., Dumortier, F.J., Shafer, S.L., Rolly, G. (2000). Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target controlled infusion for Propofol, *Anesthesiology* **92**(2):399–406.
- Struys, M.M., De Smet, T., Versichelen, L.F., Van De Velde, S., Van den Broecke, R., Mortier, E.P. (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., Niño, J., Ionescu, C., and De Keyser, R. (2009). NMPC for Propofol Drug Dosing during Anesthesia Induction. L. Magni et al. (Eds.): Nonlinear Model Predictive Control, LNCIS 384, pp. 501–509.
- Torricco, B. C., De Keyser, R., Ionescu, C., Normey-Rico, J.E. (2007). Predictive Control with Robust Dead-Time Compensation: Application to drug dosing during Anesthesia. Preprints of the 7<sup>th</sup> IFAC Symposium on Nonlinear Control Systems. 21-24 August, 2007, Pretoria, South Africa.
- Vanluchene, A.L.G., Vereecke, H., Thas, O., Mortier, E.P., Shafer, S.L. and Struys, M.M. (2004). Spectral Entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect. *Anesthesiology*, **101**:34–42.