



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA ELÉCTRICA - MAESTRÍA EN CONTROL

PRUEBAS IN SILICO DE DOSIFICACIÓN DE PROPOFOL POR UN
ALGORITMO DE MODOS DESLIZANTES DE QUINTA GENERACIÓN

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:

ALDO JONATHAN ESLAVA ESCOBAR

DR. LEONID FRIDMAN

CIUDAD DE MÉXICO DICIEMBRE, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Verde Rodarte María Cristina

Secretario: Dr. Moreno Pérez Jaime Alberto

1er. Vocal: Dr. Fridman Leonid

2do. Vocal: Dr. Tang Xu Yu

3er. Vocal: Dr. Dávila Montoya Jorge Ángel

Lugar donde se realizó la tesis:
Facultad de Ingeniería, Ciudad Universitaria, Ciudad de México

Tutor de Tesis:
Dr. Leonid Fridman

Firma

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional brindado día a día.

A Mariana y Obelix por el apoyo y las alegrías brindadas.

A todo el grupo de Control por Modos Deslizantes, por todas sus críticas y comentarios en pro de enriquecer este trabajo.

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

Al Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI por el apoyo brindado.



Índice general

Índice de Figuras	III
Índice de Cuadros	VI
1. Introducción	1
1.1. Control y Medicina	1
1.2. Cirugía con Anestesia General y Propofol	1
1.3. Sensor para Medir la Profundidad de Anestesia	3
1.4. Datos Tomados con el Monitor BIS Vista	4
1.5. Bomba de Infusión de Propofol	8
1.6. Estado del Arte	8
1.6.1. Algoritmo Predictivo	8
1.6.2. Redes Neuronales	10
1.6.3. Modos Deslizantes Cuasi Continuo	11
1.7. Estudios que Utilizan un Monitor WAV de Anestesia	13
1.7.1. PID	13
1.7.2. PID Individualizado	14
1.8. Objetivo	15
1.9. Ventajas del Control Twisting Continuo y Contribuciones	16
2. Modelo Matemático	18
2.1. Modelo Farmacocinético	18
2.2. Parámetros de los Pacientes	20
2.3. Función del BIS y su Dependencia con el Modelo Farmacocinético	20

2.4. Estímulo Quirúrgico y Sangrado	22
3. Controlador por Modos Deslizantes	
de Quinta Generación Continuo y Pruebas <i>In Silico</i>	24
3.1. Controlabilidad	24
3.2. Estabilidad del Sistema Lineal	24
3.3. Grado Relativo	26
3.4. Forma Normal	27
3.5. Regulación	30
3.6. Dinámica Cero	31
3.7. Diseño del Control	32
3.8. Pruebas <i>in silico</i>	32
3.8.1. Variabilidad Interpaciente	33
3.8.2. Twisting	33
3.8.3. Super Twisting	35
3.8.4. Variabilidad Intrapaciente	38
3.8.5. Twisting Continuo	38
3.9. Ciclo Límite	51
3.10. Análisis de Desempeño Robusto	52
4. Conclusiones	55
5. Anexo	58
5.1. Definiciones Matemáticas	58
5.2. Definiciones Medicas	68
Bibliografía.	79



Índice de figuras

1.1. Monitor BIS Vista de Aspect Medical Systems Inc. Figura tomada de aspectmedical.com	3
1.2. Electrodo del monitor BIS los cuales se colocan en la cabeza del paciente y transmiten la señal al BIS. Figura tomada de aspectmedical.com	3
1.3. Rango de operación del monitor BIS. Figura tomada de [1]	4
1.4. Datos del primer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón	6
1.5. Datos del segundo paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante una angiografía coronaria	6
1.6. Datos del tercer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón	7
1.7. Bomba de infusión de propofol	8
1.8. Nivel de conciencia considerando el monitor BIS Vista durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo. Figura tomada de [4]	9
1.9. Acercamiento de los datos del BIS. Figura tomada de [4]	9
1.10. Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo. Figura tomada de [4]	10
1.11. Valores del monitor BIS Vista de la simulación de una cirugía. Figura tomada de [5]	10
1.12. Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por medio de redes neuronales. Figura tomada de [5]	10
1.13. Simulación de la fase de inducción de la cirugía para 11 pacientes <i>in silico</i>	11
1.14. Tasa de infusión de propofol (Señal de control)	12
1.15. BIS cuando ocurre el estímulo quirúrgico	12

1.16. Wav_{indice} durante la simulación, utilizaron un controlador PID. Figura tomada de [2]	13
1.17. Dosis de propofol aplicada durante la simulación. Figura tomada de [2]	14
1.18. Estímulo quirúrgico considerado. Figura tomada de [3]	14
1.19. Wav_{indice} durante la simulación utilizaron un controlador PID individualizado. Figura tomada de [3]	15
1.20. Dosis de propofol aplicada durante la simulación. Figura tomada de [3]	15
1.21. Diagrama de infusión de propofol de lazo cerrado	16
2.1. Fase de inducción	21
2.2. Estimulo quirúrgico	22
3.1. BIS de los 11 pacientes	34
3.2. Propofol en mg/kg de los 11 pacientes	34
3.3. BIS de los pacientes mas reelevantes	35
3.4. BIS fase de inducción	36
3.5. Señal de control fase de inducción	37
3.6. Dosis de propofol fase de inducción	37
3.7. BIS fase de inducción	39
3.8. Señal de control en la fase de inducción	39
3.9. BIS cuando ocurre una perturbación	40
3.10. Señal de control en la perturbación	41
3.11. BIS fase de inducción	42
3.12. Señal de control u en la inducción antes de pasar por la bomba de infusión	42
3.13. Señal de control u dosificada a los pacientes	43
3.14. BIS cuando ocurre una perturbación	43
3.15. Señal de control u en la perturbación antes de la bomba de infusión	44
3.16. Propofol dosificado a cada paciente	44
3.17. Fase de inducción del primer paciente	45
3.18. Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción	46
3.19. Fase de inducción del tercer paciente	46
3.20. Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción	47
3.21. Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico	48
3.22. Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico	48
3.23. Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico	49
3.24. Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico	49
3.25. Resultados de la simulación considerando el monitor BIS Vista	50
3.26. Dosis de propofol de toda la cirugía	50
3.27. Señal de BIS	51
3.28. Acercamiento de la señal del BIS con ciclo limite	52

3.29. Cotas del análisis de estabilidad robusta 53



Índice de cuadros

2.1. Parámetros de la simulación <i>in silico</i> de los pacientes[4]	20
3.1. Criterio de Ruth Hurwitz con variables	25
3.2. Criterio de Ruth Hurwitz con valores	26

1.1. Control y Medicina

Los avances en la tecnología de control en conjunto con la medicina han sido de gran importancia como para aplicaciones de control y desarrollar dispositivos para controlar enfermedades o dosificar medicamentos [4], por ejemplo:

- Dispositivo para controlar el Parkinson [6].
- Control de presión arterial [7].
- Control de nivel de glucosa por medio de insulina [8], [9].
- Control de sedación en pacientes mayores [10].
- Control de anestesia general por medio de un controlador cuasi-continuo [11].

estos avances son de gran importancia para el desarrollo de una mejor calidad de vida en la sociedad y con esto en mente se eligió relacionar el tema de control con la anestesia general.

1.2. Cirugía con Anestesia General y Propofol

En esta tesis, se aborda el problema de control de anestesia general, la cual es una pérdida de conciencia y sensibilidad es decir que el paciente se encuentra totalmente dormido siendo este estado ideal para llevar a cabo una cirugía y se logra por medio de anestésicos (también conocidos como fármacos), en este caso se consideró propofol, el cual es un anestésico que se inyecta vía intravenosa (dentro de una vena) con una bomba de propofol o a mano. En este trabajo se consideró un controlador y una bomba de propofol para realizar la dosificación y por medio de simulaciones se probó la robustez del controlador.

Durante una cirugía con anestesia general el anestesiólogo es el encargado de dosificar el propofol y el cuidado del paciente durante la misma monitoriando sus signos vitales por medio de diferentes equipos médicos y con un monitor llamado BIS el cual mide la profundidad de anestesia (que tan dormido se encuentra el paciente), el anestesiólogo debe de contar con la suficiente experiencia para no poner en riesgo la vida del paciente, ya que se deben considerar

varios factores como:

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

2) Cada paciente es diferente, una dosis de anestesia puede ser ideal para un paciente es decir que se encuentre lo suficientemente dormido para llevar a cabo la cirugía, pero para otro puede ser una dosis insuficiente, o excesiva. Esto depende de diversas características como el peso, la estatura, la edad, la sensibilidad a la anestesia, etc.

3) La respuesta del cuerpo humano al dolor durante una cirugía, también es conocido como estrés quirúrgico o estímulo quirúrgico varía a lo largo de la cirugía [12]. Lo cual a veces se nota en pacientes, que ya en una anestesia profunda, en la primera incisión tienden a moverse y es necesario dosificar más anestesia, también pueden presentar hipertensión, taquicardia o lagrimeo, como una respuesta natural a la estimulación nociva por parte del cuerpo humano hacia los procedimientos quirúrgicos de la cirugía.

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

1) El paciente con comorbilidad. Es la presencia de más de un trastorno o enfermedad en el paciente y el efecto de estos en él.

2) La hipotensión intraoperatoria sistólica. Mejor conocida como presión sanguínea baja.

3) El tiempo acumulado de sobredosis. Cuando hay una sobredosis de anestesia es decir que el paciente se encuentre más dormido de lo necesario para llevar a cabo la cirugía, la recuperación del paciente tarda más, ya que el tiempo de metabolización del fármaco es mayor (desechar la anestesia del cuerpo del paciente).

Estos son los principales factores que se tienen que considerar al llevar a cabo una cirugía con anestesia general y es por eso que se propuso un controlador el cual pueda dosificar la suficiente anestesia para llevar a cabo una cirugía minimizando la cantidad utilizada (evitando sobrepaso) así como los efectos negativos de utilizar la misma obteniendo una mejor calidad de anestesia.

1.3. Sensor para Medir la Profundidad de Anestesia

Para poder medir la profundidad de anestesia y dosificar la cantidad exacta para llevar a cabo una cirugía es necesario un sensor que nos pueda dar una lectura del paciente durante la cirugía, siendo el monitor BIS Vista el que lleva a cabo esta tarea.



Figura 1.1: Monitor BIS Vista de Aspect Medical Systems Inc. Figura tomada de aspectmedical.com

Este es el monitor que se consideró, ya que es el más comercial en México y el mundo. Este monitor mide la profundidad de anestesia de los pacientes y utiliza electrodos los cuales se colocan en la frente del paciente adquiriendo señales de electroencefalograma (EEG), extrae los rasgos característicos de la señal y consigue un solo número, denominado Índice Biespectral o BIS, que relaciona el nivel de hipnosis del paciente y los muestra en el monitor, este número va de 0 a 100 y en la figura 1.3 se puede observar que significa cada valor.

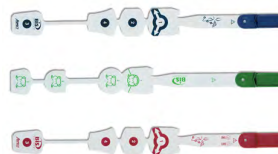


Figura 1.2: Electrodos del monitor BIS los cuales se colocan en la cabeza del paciente y transmiten la señal al BIS. Figura tomada de aspectmedical.com

Como se muestra en la figura siguiente los valores del monitor BIS van desde 100 hasta cero, donde en regiones cercanas a 100 el paciente se encuentra despierto y se trata de llegar a un valor de BIS=50 o a una región entre 60 y 40 donde se considera ideal para llevar a cabo una intervención quirúrgica, estos valores se alcanza por medio de anestésicos los cuales se inyectan al paciente y éste pierde la conciencia poco a poco hasta llegar a BIS=50. Por otro lado en caso de una sobredosis de anestesia los valores del BIS pueden llegar a cero,



Figura 1.3: Rango de operación del monitor BIS. Figura tomada de [1]

lo cual significa que el paciente ya casi no cuenta con actividad cerebral, lo cual podría dañar al paciente si se encuentra mucho tiempo en esta región.

1.4. Datos Tomados con el Monitor BIS Vista

Hoy en día, los anestesiólogos dosifican el propofol de forma manual y se toman lecturas de la profundidad de anestesia (que tan dormido se encuentra el paciente) con el monitor BIS Vista, en las figuras 1.4, 1.5 y 1.6 se muestran datos de pacientes reales que fueron obtenidos por medio de la unidad de investigación (UIBCAR) en el hospital de cardiología del Centro Médico Siglo XXI del IMSS, cabe señalar que esto forma parte de una investigación más grande que se lleva a cabo en estas instalaciones.

Primero se explicaran las 3 fases por las cuales pasan los pacientes con anestesia general y después se mostrarán y explicarán las gráficas obtenidas con el monitor BIS.

Fase de inducción

En la primera fase se inicia la aplicación del fármaco y comienza a disminuir el nivel de

conciencia, hasta la pérdida de conciencia. Se comprueba la ausencia de respuesta a las órdenes verbales por parte del paciente y se alcanza un nivel ideal para realizar la cirugía. Las dosis en adultos son de 2 - 2.5 mg/kg de propofol para la inducción de la anestesia y puede mantenerse con una infusión (o dosificación) continua o con inyecciones repetidas (25-50 mg) a medida que sean necesarias.

Fase de mantenimiento

La segunda fase se inicia en el momento en que el paciente adquiere la adecuada profundidad de anestesia para realizar la cirugía y termina cuando la misma finaliza, hay monitores que miden este nivel, donde se considera una escala del 0 a 100. En valores cercanos a 100 el paciente se encuentra despierto y conforme el nivel de anestesia aumenta, el valor de 100 va disminuyendo. El nivel óptimo para realizar una cirugía es de 50, por lo que regularmente, los anestesiólogos tratan de mantener al paciente en un rango de 40 a 60.

Para esta fase de es apropiada la administración de 6-9 mg/kg/hora de propofol y después de 1.5-4.5 mg/kg/hora para mantener al paciente en esta fase[14].

Fase de recuperación

En la tercera fase se deja de suministrar anestésico, para que el paciente empiece a recuperar la conciencia, hasta estar totalmente despierto. El paciente debe recuperar la conciencia, responder a órdenes sencillas y restablecer la respiración espontánea.

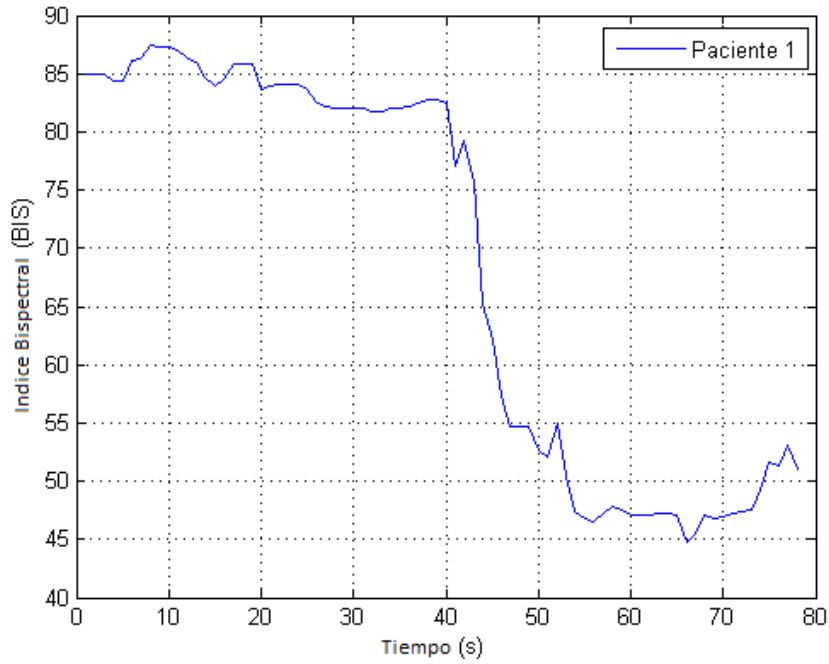


Figura 1.4: Datos del primer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón

En la figura 1.4 se observan los valores del BIS de un paciente, siendo anestesiado por un anestesiólogo con mucha experiencia, lo cual se ve reflejado en una lectura del BIS con pocos picos y llegando rápidamente a una región del BIS entre 40 y 60.

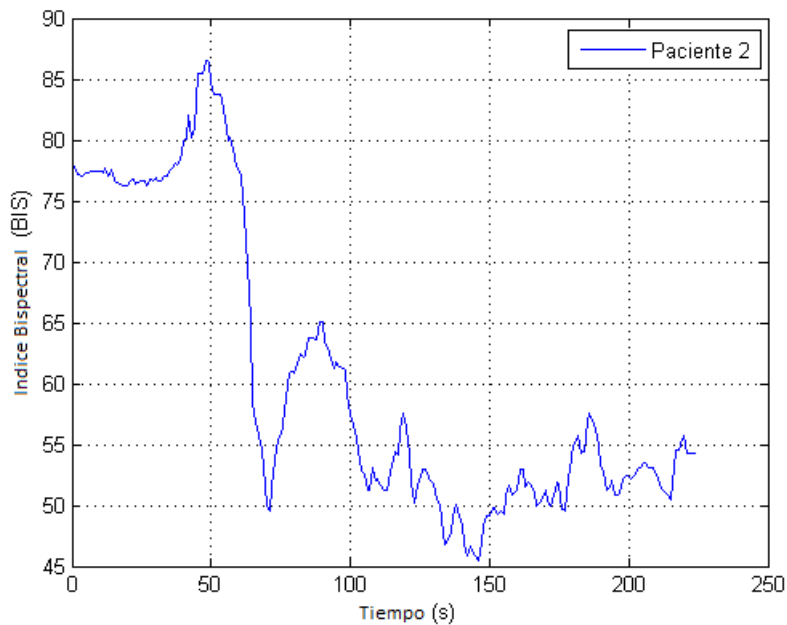


Figura 1.5: Datos del segundo paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante una angiografía coronaria

En la figura 1.5 se observa como los valores de BIS del paciente pueden variar demasiado

en una cirugía ya sea por la falta de parámetros a considerar cuando éste fue anestesiado o por la falta de experiencia del anesthesiologo.

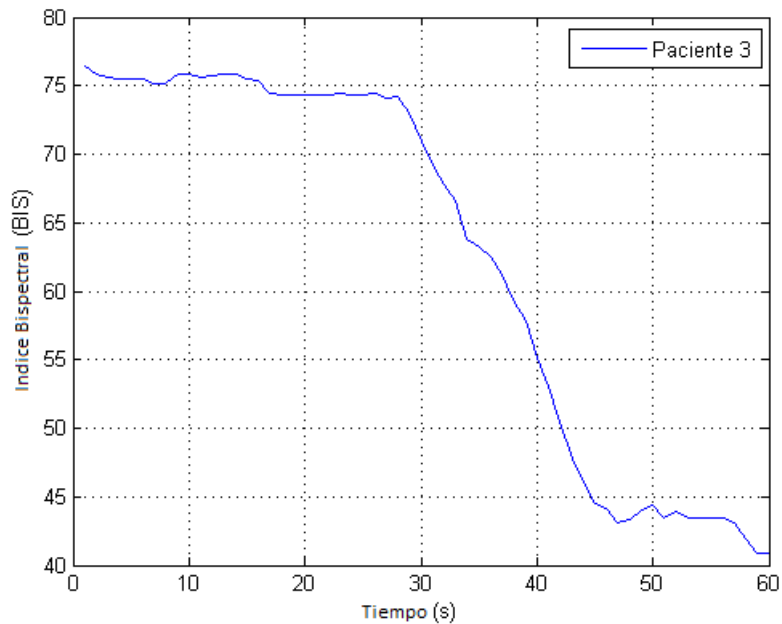


Figura 1.6: Datos del tercer paciente obtenidos con el monitor BIS Vista, durante un remplazo de válvula de corazón

Normalmente durante una cirugía los valores del BIS llegan a ser menores a $BIS=50$, esto como se mencionó es debido a que es muy difícil mantener a los pacientes en un valor fijo solo basándose en el peso del paciente como se realiza hoy en día en un hospital, por lo cual el objetivo de los anesthesiologos, es mantener al paciente en un rango de valores de 40 BIS a 60 BIS, esto se observa claramente en la figura 1.6.

En estas gráficas se muestra como el nivel de conciencia del paciente va disminuyendo, pasando por la primera fase de anestesia, hasta llegar a la fase de mantenimiento.

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

1.5. Bomba de Infusión de Propofol

La bomba de infusión tiene el trabajo de dosificar el anestésico y este funciona por medio de un motor de corriente directa que mueve el embolo de la jeringa y dosifica el propofol al paciente, estas bombas varían dependiendo del lugar de trabajo pero su funcionamiento es muy parecido, en este trabajo se modela como un motor de corriente directa el cual se conecta después de la salida de la señal de control.



Figura 1.7: Bomba de infusión de propofol

1.6. Estado del Arte

Se han utilizado diferentes controladores para solucionar este problema, en todos los trabajos mostrados se usó el mismo modelo matemático que se consideró en esta tesis y para medir la profundidad de anestesia se utilizaron dos monitores diferentes, ya sea el monitor BIS Vista o Wavelet, estos manejan una escala de 0 a 100 donde el objetivo ideal es llegar a una lectura de BIS=50 siendo aceptables valores entre 40 y 60, se considera una falta de dosis cuando existen valores de BIS > 60 y una lectura de BIS < 40 es una sobredosis, primero se mostrarán los trabajos que utilizaron el mismo modelo matemático y monitor de anestesia.

1.6.1. Algoritmo Predictivo

En [4] consideraron un monitor BIS Vista, con los mismos pacientes que se simulan en esta tesis y diseñaron el controlador a partir de la minimización de una función de costo de la forma

$$J = \sum_{k=N_1}^{N_2} [y(t+k|t) - w(t+k)]^2 + \sum_{k=0}^{N_u-1} \lambda [\Delta u(t+k|t)]^2$$

sujeta a

$$\begin{aligned}
y_{min} &\leq y(t+k|t) \leq y_{max} \quad \forall k = 1, \dots, N_2 \\
u_{min} &\leq u(t+k|t) \leq u_{max} \quad \forall k = 1, \dots, N_u - 1 \\
\Delta u_{min} &\leq \Delta u(t+k|t) \leq \Delta u_{max} \quad \forall k = 1, \dots, N_u - 1
\end{aligned}$$

Donde N_1 y N_2 son el mínimo y máximo horizonte de la función de costo, N_u es el horizonte de control. λ es el peso del control, $w(t+k)$ es el siguiente punto fijo (set point), $\Delta u(t)$ es la acción incremental de control y $y(t+k|t)$ es la siguiente predicción óptima de la salida del sistema $y(t)$. En este controlador se observa un sobrepaso de dosis reflejado en un $BIS < 50$, como se observa en la figura 1.8, cada controlador está diseñado a partir de cada paciente, por lo tanto, no es aplicable en cirugías de emergencia donde es imposible medir los parámetros de cada paciente como estatura, peso, edad, etc.

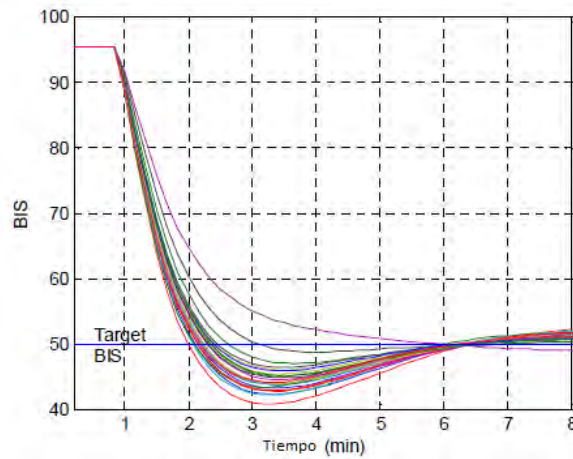


Figura 1.8: Nivel de conciencia considerando el monitor BIS Vista durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo. Figura tomada de [4]

Se puede apreciar una sobredosis reflejado en un $BIS < 50$ e inmediatamente una falta de dosis, utilizando un controlador por modelo predictivo observado en la figura 1.9

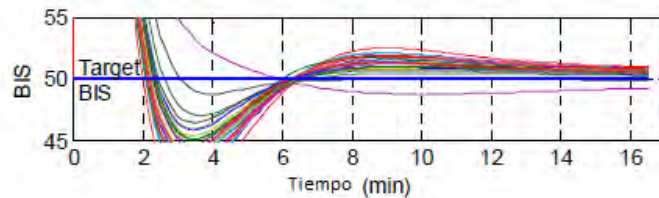


Figura 1.9: Acercamiento de los datos del BIS. Figura tomada de [4]

La dosis utilizada durante simulación la podemos ver en la figura 1.10

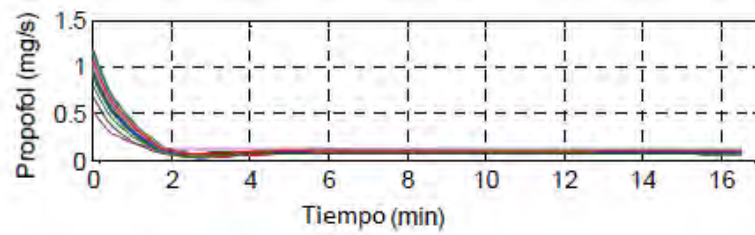


Figura 1.10: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por modelo predictivo. Figura tomada de [4]

1.6.2. Redes Neuronales

En [5] consideraron un monitor BIS Vista con los mismos pacientes simulado en esta tesis, asumieron que el sistema se podía llevar a la forma normal por medio de una unidad de memoria que toma datos de la salida y la entrada reconstruyeron los estados del sistema a base de las entradas y las salidas del sistema para más detalle de este procedimiento se puede ver en [5] y [20] simularon a un solo paciente y fue el más robusto como se aprecia en la figura 1.11, es el único controlador que ha sido aplicado a un paciente real para anestesiarlo sin realizar ninguna operación, pero sus resultados no fueron tan satisfactorios como los que se realizaron en las simulaciones.

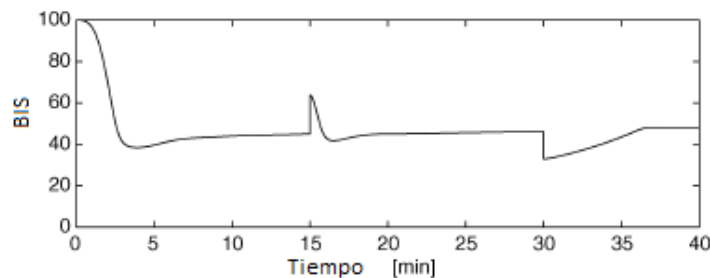


Figura 1.11: Valores del monitor BIS Vista de la simulación de una cirugía. Figura tomada de [5]

La dosis utilizada durante simulación la podemos ver en la figura 1.12

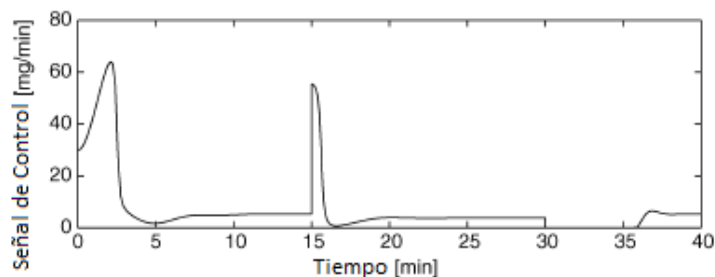


Figura 1.12: Dosis de propofol aplicada durante la simulación, con un controlador por medio de redes neuronales. Figura tomada de [5]

1.6.3. Modos Deslizantes Cuasi Continuo

Por medio de un control por modos deslizantes cuasi continuo en [11] se utilizó el mismo modelo matemático de esta tesis, los mismos pacientes y el monitor BIS, sin considerar el retardo del BIS de un segundo que tiene entre cada lectura y la bomba de infusión, se han obtenido los mejores resultados como se puede observar en la figura 1.13 ya que en la fase de inducción esta se lleva a cabo en menos de 1 minuto y sin tener ningún sobrepaso, a su vez se observa que el comportamiento de todos los pacientes es muy parecido a pesar de la variación de parámetros de los mismos.

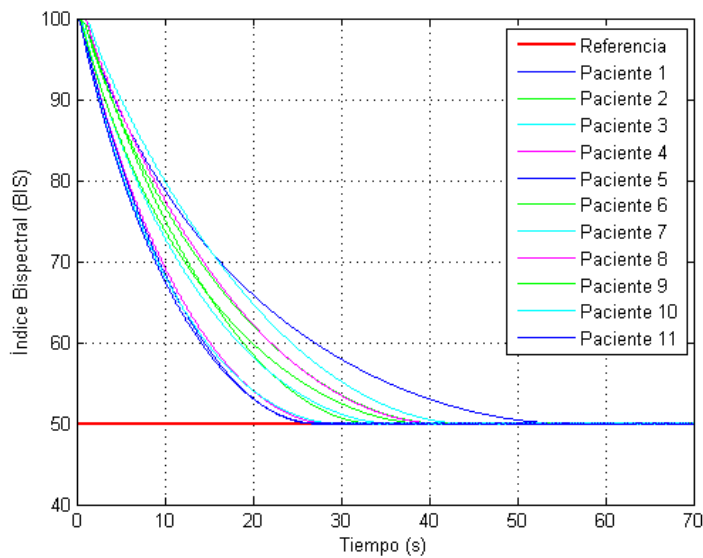


Figura 1.13: Simulación de la fase de inducción de la cirugía para 11 pacientes *in silico*

En la señal de control se observa que es continua cuando el error es diferente de cero, sin embargo esta se vuelve discontinua cuando el error es cero produciendo el fenómeno conocido como chattering que es una conmutación de la señal de control de alta frecuencia

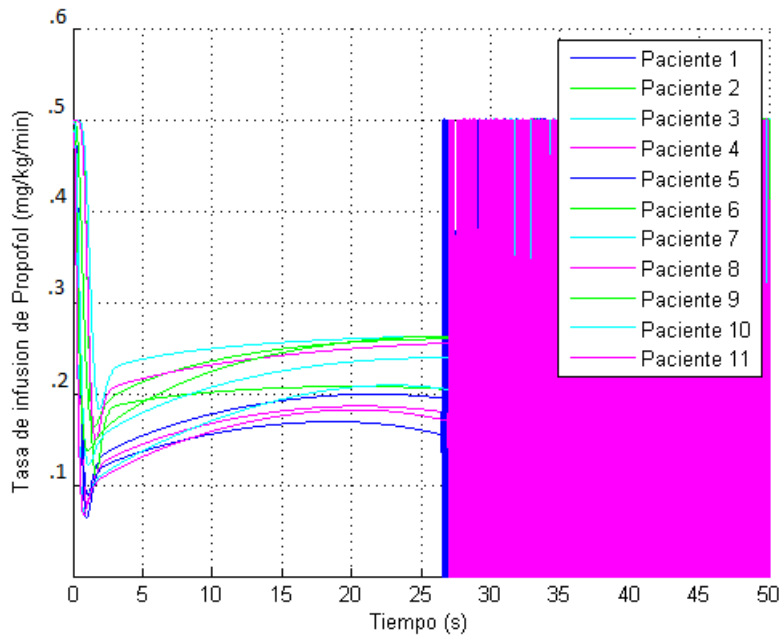


Figura 1.14: Tasa de infusión de propofol (Señal de control)

En la siguiente figura se observa la señal del BIS cuando ocurre el estímulo quirúrgico, el controlador compensa rápidamente la perturbación en menos de un minuto

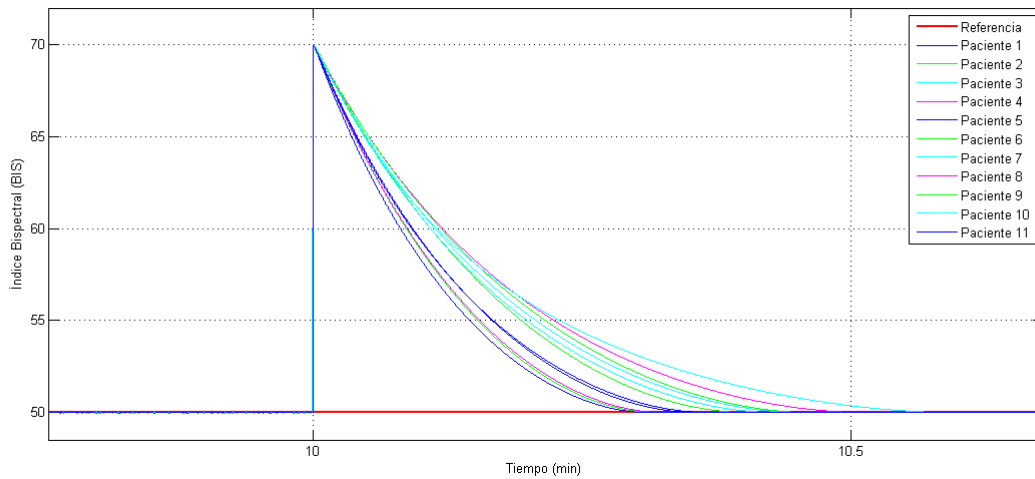


Figura 1.15: BIS cuando ocurre el estímulo quirúrgico

Como se observa en las simulaciones la dosis máxima no fue excedida en ningún momento y la perturbación fue compensada en menos de un minuto, sin embargo este diseño a pesar de ser el mejor en el estado del arte y siendo que esta investigación genero dos artículos, uno que tuvo una ponencia oral en el CDC 2013[11] y otro en el EMBC [21], se puede mejorar considerablemente como se desarrollo en esta tesis.

1.7. Estudios que Utilizan un Monitor WAV de Anestesia

Este monitor a diferencia del monitor BIS lo describe una ecuación lineal y mide de la misma forma que el monitor BIS, con una escala de 0 a 100 y se trata de llegar a 50.

1.7.1. PID

En [2] consideraron un monitor Wavelt el objetivo es llegar a $Y=50$ como se muestra en la figura 1.16, los pacientes simulados son 40 y son los mismos para el PID individualizado, en este caso muestran una clara sobredosis en un principio e inmediatamente una falta de dosis y no es robusto ante perturbaciones, la sintonización se llevo a cabo maximizando la ganancia proporcional del control PID siempre y cuando se mantenga la estabilidad de lazo cerrado dado que la curva de Nyquist de lazo cerrado se mantenga afuera de un circulo con centro en -1.

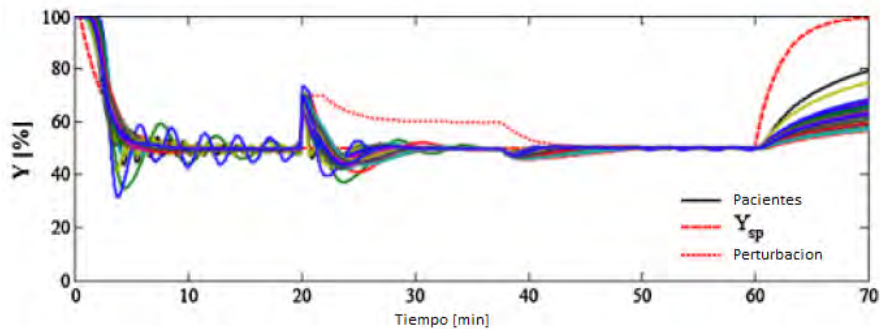


Figura 1.16: Wav_{indice} durante la simulación, utilizaron un controlador PID. Figura tomada de [2]

Para la simulación de este controlador se clasificaron 5 grupos de pacientes en base a sus edades, para los cuales se aplicó el controlador PID diferente a cada grupo y se diseñó cada controlador con un 5 por ciento de sobrepaso. A pesar de clasificarlos por grupos el controlador no logró un buen desempeño, ya que el sobrepaso en la fase de inducción se puede apreciar que es mayor al 5 por ciento, también probaron la robustez del controlador con una perturbación. La dosis aplicada se ve en la Figura 1.17.

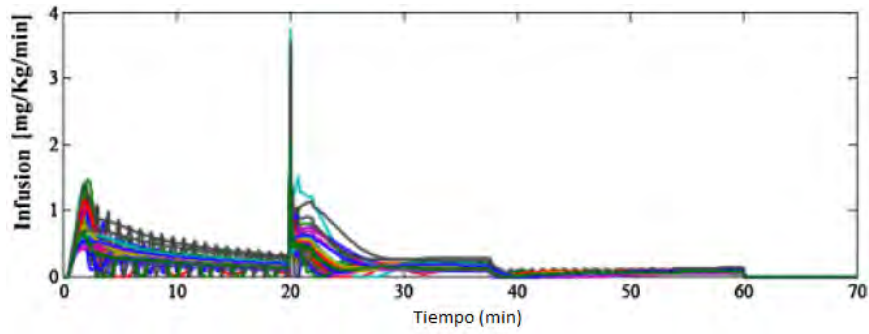


Figura 1.17: Dosis de propofol aplicada durante la simulación. Figura tomada de [2]

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

1.7.2. PID Individualizado

En [3] consideraron un monitor Wavelet para su simulación, este controlador se diseñó para cada paciente dependiendo de sus parámetros (peso, edad, etc.) se diseñaron las ganancias de cada controlador, se hizo por dos métodos el primero por su nombre en inglés Robust Load IE Minimization el cual minimiza el error integral (e_L) y es robustificado restringiendo la traza de lazo abierto de Nyquist hacia afuera de un círculo con centro en -1 y el radio del círculo lo proponen ellos. El segundo método por su nombre en inglés es Robust load IAE minimization y se basa en que el primer algoritmo que ellos presentan produce un error medio oscilatorio de valor cero es decir que puede generar oscilaciones cuando se llega al objetivo por lo cual proponen usar una optimización de la forma

$$\frac{\min}{k_p, k_i, k_d} \int_0^{\infty} |e_L(\tau)| d\tau$$

al cual le llaman (IAE) error integral absoluto con este controlador lograron eliminar el sobrepaso de dosis inicial como con el controlador PID, pero la robustez sigue siendo poca y también simularon con un estímulo quirúrgico.

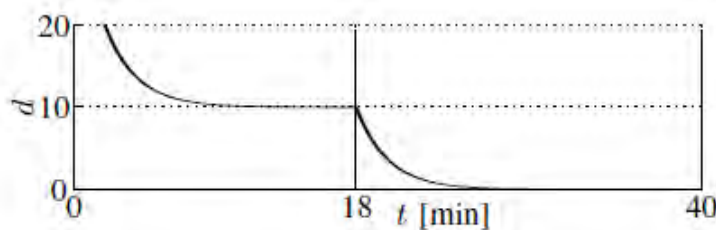


Figura 1.18: Estímulo quirúrgico considerado. Figura tomada de [3]

El nivel de conciencia considerando el monitor Wavelet se muestra en la figura 1.19 y el objetivo es llegar a DOH=50, cabe señalar que son los mismos pacientes que con el control PID anterior

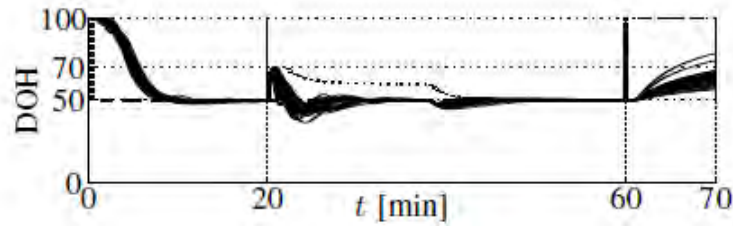


Figura 1.19: Wav_{indice} durante la simulación utilizaron un controlador PID individualizado. Figura tomada de [3]

Se puede apreciar que después de aplicar el estímulo quirúrgico el controlador lo compensa pero al compensarlo tan rápido provoca una sobredosis en el paciente lo cual se puede apreciar como un valor de BIS < 50 La dosis aplicada se ve en la figura 1.20

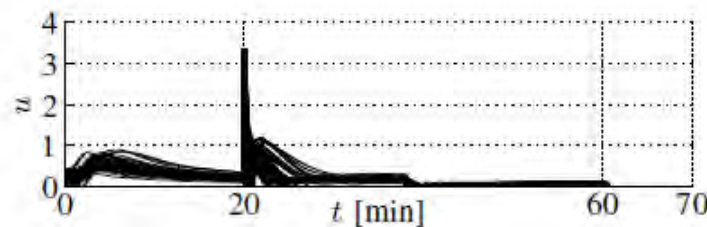


Figura 1.20: Dosis de propofol aplicada durante la simulación. Figura tomada de [3]

Las unidades de u son mg/s

1.8. Objetivo

Considerando los problemas mencionados en el estado del arte (sobredosis y robustez) y como se anestesia a un paciente hoy en día, se propuso implementar un controlador por modos deslizantes el cual pueda mejorar la calidad para realizar este procedimiento y por medio de simulaciones se pruebe su robustez, para ésto se consideró una cirugía con anestesia general de una hora donde hay:

- Variaciones paramétricas; es decir diferentes pacientes con diferentes características físicas.
- Una perturbación que representan un estímulo quirúrgico la cual varía en el tiempo.
- Sangrado de los pacientes.
- Contenga la dinámica de una bomba de infusión de Propofol.
- Tiempo de muestreo de 1 segundo del monitor BIS.

a su vez esta cirugía se controlará por la profundidad de anestesia y el controlador tendrá que obtener un buen desempeño con las mismas ganancias para todos los pacientes.



Figura 1.21: Diagrama de infusión de propofol de lazo cerrado

Este esquema nos brinda la configuración del sistema de control en una cirugía con anestesia general, algunos beneficios médicos de esta configuración son:

- El tiempo de recuperación postoperatorio disminuirá.
- La calidad de la anestesia mejoraría considerablemente.
- Los costos se minimizan al usar solo el propofol necesario.

Así para diseñar este controlador y realizar un estudio *in silico*, es decir un estudio por medio de simulaciones utilizando el software MATLAB en específico SIMULINK, se consideraron las condiciones que más se acercan a la realidad, las cuales se muestran a continuación:

- 1) La variación de parámetros, ya que en este caso cada paciente es distinto (variabilidad interpaciente).
- 2) Probar la robustez del controlador por una simulación de pérdida de sangre del 30 %, que después es recuperada por una infusión de sangre, la cual cambia los parámetros del modelo (variabilidad intrapaciente).
- 3) Perturbaciones por un estímulo quirúrgico, el cual puede ser generado por una incisión en el cuerpo y esta produce un aumento inmediato en el nivel de conciencia de 20 BIS. Por lo tanto, podemos afirmar que la robustez del controlador está directamente ligada con la calidad de la anestesia durante la cirugía en un quirófano.

1.9. Ventajas del Control Twisting Continuo y Contribuciones

Las ventajas del control twisting continuo es que permite robustez hacia las perturbaciones, así como a la variación de parámetros ya que como se mencionó son considerados 11 pacientes

de diferentes características físicas y todos son llevados al BIS objetivo, sin presentar alguna sobredosis en el estado transitorio en el que se lleva a cabo esto.

Otra ventaja es que este controlador genera una señal de control continua la cual se puede conectar a una bomba de propofol sin dañar a la misma a diferencia del control cuasi continuo usado en el estado del arte.

Las contribuciones de esta tesis son:

Se consideró una perturbación que se acerca más a la realidad la cual varía en el tiempo a diferencia de la que se considera en el estado del arte donde es constante.

Se consideró la dinámica bomba de infusión de propofol.

Se utiliza un controlador continuo que produce una señal de control continua a diferencia con el control por modos deslizantes cuasi continuo presentado en el estado del arte.

Se consideró el tiempo de muestreo de un segundo del monitor BIS que es como realmente funciona éste.

Se comprobó la estabilidad del sistema con el controlador por medio de una función de Lyapunov.

Esta tesis representa un estudio más completo de lo que se encuentra en el estado del arte hasta el momento y esta sirve como base teórica para poder diseñar un prototipo funcional a corto plazo en contribución con el hospital siglo XXI en el área de investigación UBICAR.

El modelo que se consideró representa el comportamiento del propofol en el cuerpo humano, es decir como se distribuye el propofol en cuerpo y su relación con el monitor BIS, el monitor BIS nos da una lectura de la profundidad de anestesia y nos sirve para realizar el control en lazo cerrado. Cabe señalar que este modelo matemático ha sido aprobado por diferentes organismos médicos como la FDA (Food and Drug Administration) de EU, los cuales avalan su validez y apego con la realidad la cual se muestra en el anexo.

2.1. Modelo Farmacocinético

La dinámica que describe como se distribuye el propofol en el cuerpo, se llama modelo farmacocinético (PK), este modelo está descrito por los 3 compartimientos de Schnider [4] los cuales representan la cantidad de propofol en diferentes partes del cuerpo. Su representación en espacio de estados se observa en 2.1

$$\dot{x}_1 = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & k_{41} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t) \quad (2.1)$$

- x_1 es la cantidad de propofol en la sangre de las principales venas y arterias.
- x_2 representa la cantidad de propofol en los tejidos periféricos.
- x_3 es la cantidad de propofol en los tejidos profundos.
- x_4 es el efecto-sitio en el compartimiento de concentración, es decir la velocidad de reacción del fármaco en cada compartimiento (x_1, x_2, x_3) , y hay algunos dispositivos comerciales para poder estimarlo.
- $u(t)$ es la tasa de infusión del propofol.

Como se observa es un modelo lineal el cual representa de forma nominal la dinámica del paciente para cada compartimiento como se observa más claramente en el cuarto renglón que

esta formado por $k_{14} = 0.1068$ y $k_{41} = -0.456$ estos valores pueden llegar a variar en diferentes estudios, sin embargo los valores más usados son con estas constantes por lo cual las consideraremos así, este es el efecto-sitio, también es importante aclarar que este es un modelo que se aproxima al comportamiento del fármaco en el cuerpo humano y no representa toda la complejidad del mismo pero este es el modelo que se aproxima más al comportamiento que necesitamos siendo aprobado por diferentes organismos médicos a nivel internacional, el cual posteriormente se llevará a la forma normal para poder determinar las ganancias correspondientes del controlador. Los parámetros considerados para el modelo son pacientes adultos los cuales se muestran a continuación y fueron tomados de[4]

$$\begin{aligned}
V_1 &= 4.27L \\
V_2 &= 18.9 - 0.391(\text{edad} - 53)L \\
V_3 &= 238L \\
C_{l1} &= 1.89 + 0.0456(\text{peso} - 77) - 0.0681(\text{lbm} \\
&\quad - 59) + 0.0264(\text{estatura} - 177) \\
C_{l2} &= 1.29 - 0.024(\text{edad} - 53) \\
C_{l3} &= 0.836 \\
\text{lbm}_{\text{masculino}} &= 1.1\text{peso} - 128\frac{\text{peso}^2}{\text{estatura}^2} \\
\text{lbm}_{\text{femenino}} &= 1.07\text{peso} - 148\frac{\text{peso}^2}{\text{estatura}^2} \\
k_{10} &= \frac{C_{l1}}{V_1} \quad k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1} \\
k_{13} &= \frac{C_{l3}}{V_1} \quad k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2} \quad k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3}
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Donde:

- V_1 es el compartimiento central de volumen de sangre medido en litros del paciente.
- El peso es medido en kg del paciente.
- La estatura en cm del paciente.
- k_{ji} con $j \neq i$ representa la tasa de transferencia del fármaco compartimiento j ésimo al compartimiento de i ésimo.
- k_{10} es la tasa de fármaco en el metabolismo.
- lbm es la masa corporal magra medida en Kg. y el subíndice indica el género del paciente.

Estos parámetros son para pacientes nominales y a continuación se muestran las características físicas de los pacientes considerados en este estudio, los cuales se utilizarán para hacer las simulaciones

2.2. Parámetros de los Pacientes

Las características de los pacientes se muestran a continuación:

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

Cuadro 2.1: Parámetros de la simulación *in silico* de los pacientes[4]

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

2.3. Función del BIS y su Dependencia con el Modelo Farmacocinético

El monitor BIS Vista es la salida del sistema y con este se mide la profundidad de anestesia de los pacientes, esta es una función la cual depende del cuarto estado del modelo fármaco-cinético, así como de otros parámetros de los pacientes los cuales fueron tomados de [4], por ultimo cabe destacar que es una función no lineal que varia dependiendo de cada paciente como se observa en 2.3.

$$BIS(x_4) = E_0 - E_{max} \frac{x_4^\gamma}{x_4^\gamma + C_{50}^\gamma} \quad (2.3)$$

Donde:

E_0 denota la línea base (estado despierto).

E_{max} es el máximo efecto alcanzado del fármaco.

C_{50} Es la sensibilidad de los pacientes al fármaco.

γ determina la pendiente de la curva en la ecuación 2.3.

A pesar de que el sensor es no lineal este se encuentra trabajando en un rango de operación el cual lo podemos determinar por medio de la siguiente gráfica

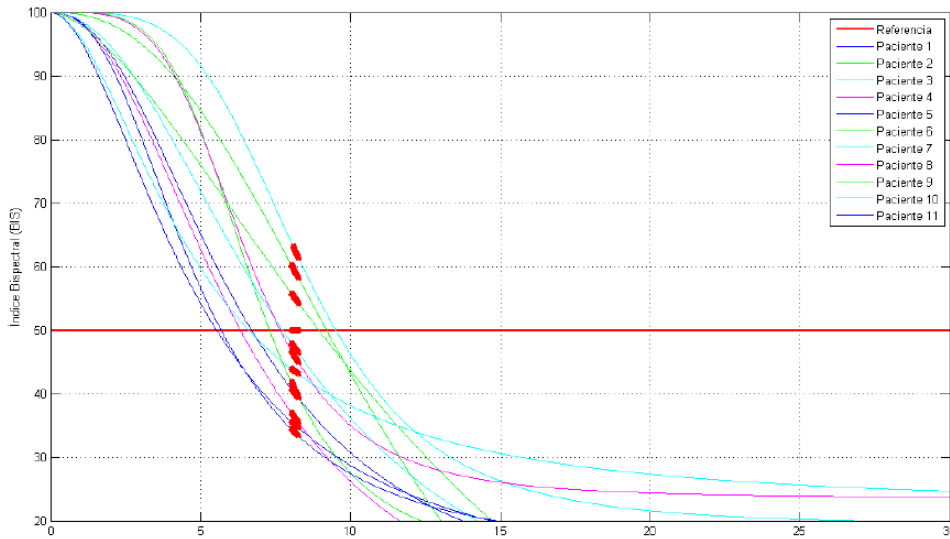


Figura 2.1: Fase de inducción

Como se observa el BIS desde 100 hasta 30 es una función univoca con la señal de entrada x_4 esto permite inferir que la única función del BIS es llevar la señal x_4 a un rango de operación donde podemos interpretar la profundidad de anestesia fácilmente y con esto realizar un control en lazo cerrado el cual nos permita dosificar la cantidad de anestesia necesaria para llevar a cabo una cirugía es decir BIS=50.

La función BIS es no lineal y genera dificultades para llevar al sistema a la forma normal y aprovechando que esta función es univoca no se consideró para este procedimiento y se utilizó solo la parte lineal del sistema, cabe destacar que este procedimiento es para poder demostrar la estabilidad del controlador con el sistema y en las simulaciones si se consideró la función bis.

Las simulaciones se realizan con un tiempo de muestreo de 0.001s y al final se realiza una simulación con este tiempo de muestreo y un reten de orden cero (ZOH) con un tiempo de muestreo de 1s a la salida de monitor BIS para simular el tiempo de cada lectura que nos da el BIS en la realidad, esto se hace para acercarse más a la realidad las simulaciones siendo este el comportamiento real que obtendríamos de este dispositivo. La función de transferencia del reten de orden cero es

$$ZOH(s) = \frac{1 - e^{-sT}}{sT} \tag{2.4}$$

Donde "T" es el periodo de muestreo.

2.4. Estímulo Quirúrgico y Sangrado

Durante una cirugía hay estímulos quirúrgicos también conocido como estrés quirúrgico, que afectan directamente la profundidad de anestesia, causando un incremento en el valor del BIS, ya que son perturbaciones de las cuales el cuerpo intenta defenderse tratando de despertar al paciente, estos probarán la robustez del controlador durante la cirugía (mantenimiento de la fase)[15].

Hay varios estímulos quirúrgicos con diferentes intensidades, en este estudio se simuló una incisión que es considerada un estímulo de alta intensidad que va disminuyendo de intensidad como se muestra en la figura 2.2 para diseñar este estímulo quirúrgico se baso en el presentado en [3] sin embargo este estímulo carece de realismo al considerarse constante y por lo tanto se diseño uno variante en el tiempo.

El estrés quirúrgico de la incisión SS se modela como:

$$SS = 16\sin(0.2te^{(0.035t)}) + 0.85\sin(0.05t + 0.001t) \quad (2.5)$$

Donde t es el tiempo en segundos

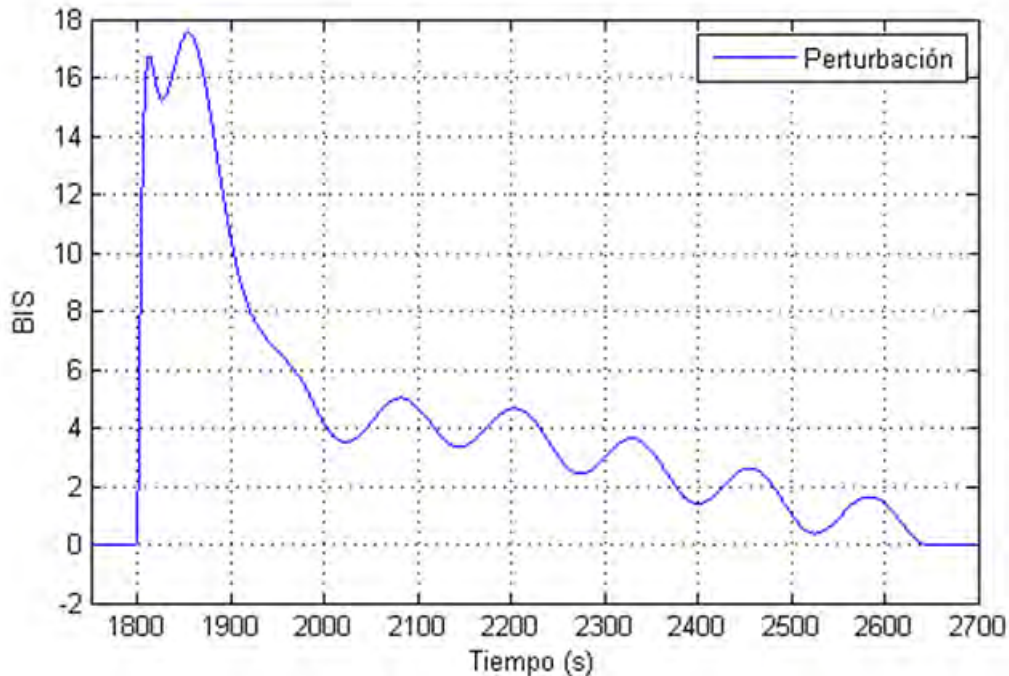


Figura 2.2: Estimulo quirúrgico

El efecto de la perturbación SS causa un incremento al valor del BIS como se puede ver en la figura 2.4. La cual afecta a la salida del BIS directamente, por lo tanto se redefine como:

$$y = BIS(t) = E_0 - E_{max} \frac{x_4^\gamma}{x_4^\gamma + C_{50}^\gamma} \quad (2.6)$$

$$y_{bis} = y + SS \quad (2.7)$$

Donde y_{bis} es la señal que mide el monitor BIS.

También se simuló un sangrado del 30% o durante la cirugía y después es recuperado por medio de una transfusión de sangre. Esto se ve reflejado en una pérdida del 30% del volumen V_1 de los pacientes el cual se muestra en la ecuación 2.2

Controlador por Modos Deslizantes

CAPÍTULO de Quinta Generación Continuo y Pruebas

3 *In Silico*

Un controlador por modos deslizantes es robusto ante variaciones paramétricas y perturbaciones muy agresivas; siempre y cuando estas tengan una cota de velocidad y un grado relativo bien definido, por otro lado se escogió que fuera de quinta generación en específico un twisting continuo ya que este nos permite una señal de control continua la cual nos sirve para poder realizar un prototipo ya que esta señal es lo suficientemente suave para ser conectada a la bomba de infusión sin dañar el equipo a diferencia de una señal de control discontinua, además este controlador nos permitirá llevar a cualquier paciente hasta el objetivo deseado sin una sobredosis excesiva o falta de la misma como se mostrará en las simulaciones.

Para realizar la demostración de estabilidad con el controlador twisting continuo y poder determinar las ganancias primero necesitamos saber el grado relativo del sistema, ya que con este dato podemos saber el orden del controlador que necesitamos.

3.1. Controlabilidad

Se realizó por medio de la matriz de controlabilidad para todos los pacientes considerados en este estudio, en todos los casos la matriz fue de rango completo por lo cual se procedió a comprobar la estabilidad del sistema lineal

3.2. Estabilidad del Sistema Lineal

Como se observó se dividió al sistema en la parte no lineal (la salida) y la parte lineal (modelo fármaco cinético) primero se mostrará que el sistema lineal tiene todos sus polos en el semi-plano izquierdo del plano de Argand, por medio de Ruth Hurwitz. Por facilidad de notación se renombró a la matriz A del sistema como se muestra a continuación

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & k_{41} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a & b & c & 0 \\ d & -e & 0 & 0 \\ f & 0 & -g & 0 \\ h & 0 & 0 & i \end{bmatrix}$$

Determinamos el polinomio característico del sistema considerando las matrices

$$B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

$$C = [0 \ 0 \ 0 \ 1] \quad (3.2)$$

En este caso cabe señalar que consideramos la salida como el estado x_4 en lugar del BIS como se aclaró en la sección 2.3, por consiguiente determinamos el polinomio característico desde el espacio de estados hacia la función de transferencia quedando

$$G(s) = \frac{hs^2 + s(e + g)h + egh}{s^4 + (\alpha + \beta)s^3 + (\alpha\beta + \delta + \gamma - cf)s^2 + (\alpha\delta + \beta\gamma - cfe - cfi)s + \gamma\delta - cfei} \quad (3.3)$$

renombramos las variables para facilitar su manejo y las variables del denominador $0 < (\alpha, \dots, \gamma)$ son

$$\begin{aligned} \alpha &= a + e \\ \beta &= g + i \\ \gamma &= ae \\ \delta &= gi \end{aligned}$$

Por medio del criterio de estabilidad de Ruth Hurwitz tomamos el polinomio característico y lo acomodamos

s^4	1	$\alpha\beta + \gamma + \delta - cf$	$\delta\gamma - cfei$
s^3	$\alpha + \beta$	$\alpha\delta + \beta\gamma - cfe - cfi$	0
s^2	α_1	$\alpha_2 = (\delta\gamma - cfe)(\alpha + \beta)$	0
s	β_1	0	0

Cuadro 3.1: Criterio de Ruth Hurwitz con variables

Donde

$$\alpha_1 = \frac{(\alpha + \beta)(\alpha\beta + \gamma + \delta - cf) - (\beta\gamma + \alpha\delta - cfe - cfi)}{\alpha + \beta}$$

$$\beta_1 = \frac{\alpha_1(\alpha\delta + \beta\gamma - cfe - cfi) - (\alpha + \beta)^2(\delta\gamma - cfei)}{\alpha_1}$$

Ahora para determinar los valores de las variables anteriores establecemos rangos de operación de las mismas, los cuales están determinados por los parámetros de cada paciente, para asegurar que la estabilidad del sistema y esta siempre este garantizada se exageraron estos parámetros con valores

$$10 < Edad < 100 \quad 100 < Estatura < 200 \quad 20 < Peso < 100$$

Los cuales determinaron cotas de las variables

$$0.69 < a < 1.18 \quad 0 < e < 0.2 \quad c = g = 0.00351 \quad i = 0.1068$$

$$0.69 < \alpha < 1.38 \quad \beta = 0.1103 \quad 0 < \gamma < 0.236 \quad \delta = 0.000375$$

Con lo cual los resultados que se acercaron más a un cambio de signo en la primera columna del criterio de Hurwitz fueron

s^4	1	0.075794	0.0000730512
s^3	0.69	0.00002854	0
s^2	0.2259389	-0.00011	0
s	0.0009832	0	0

Cuadro 3.2: Criterio de Ruth Hurwitz con valores

Como se aprecia en la tabla anterior a pesar de considerar valores de los parámetros muy alejados de los valores nominales considerados en este estudio la estabilidad del sistema lineal se sigue conservando al no tener ningún cambio de signo en la primera columna del criterio de Ruth Hurwitz.

3.3. Grado Relativo

Del modelo matemático podemos determinar el grado relativo del sistema derivando la salida hasta que aparezca la salida explícitamente, ya que la salida de nuestro sistema es el BIS y esta función depende directamente del estado x_4 , el grado relativo es el mismo si considerando la función BIS en conjunto con el sistema o solamente el sistema (parte lineal), la definición formal de este concepto se encuentra en el anexo, cabe señalar que el grado relativo es el mismo si se toma como salida el estado x_4 o la salida BIS y esto es indispensable para poder realizar la

demostración de estabilidad del controlador, ya que para llevar al sistema a la forma normal se consideró la salida del sistema como x_4 y en las simulaciones se consideró la salida el monitor BIS como se vera más adelante.

otra forma de verlo es

$$\begin{aligned} \ddot{y}(x_4) = & \{ [(\gamma^2 - \gamma)E_{max}x_4^{\gamma-2}\dot{x}_4]\dot{x}_4C_{50}^\gamma + \\ & \ddot{x}_4C_{50}^\gamma(\gamma E_{max}x_4^{\gamma-1})[(x_4^\gamma + C_{50}^\gamma)^2] - \\ & 2(x_4^\gamma + C_{50}^\gamma)(\gamma x_4^{\gamma-1}\dot{x}_4)[\gamma E_{max}x_4^{\gamma-1}\dot{x}_4C_{50}^\gamma] \} / (x_4^\gamma + C_{50}^\gamma)^4 \end{aligned}$$

Donde

$$\begin{aligned} \dot{x}_4 &= 0.1068x_1 - 0.456x_4 \\ \ddot{x}_4 &= 0.1068\dot{x}_1 - 0.456\dot{x}_4 \\ \dot{x}_1 &= (k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1 + k_{21}x_2 + k_{31}x_3 + u(t) \end{aligned}$$

Con la finalidad de reducir el efecto del *chattering*, se diseña un controlador continuo lo cual también nos permite suministrar una señal que no daña a la bomba de infusión de propofol y a su vez obtener un comportamiento suave de la dosificación de anestésico.

Considerando lo anterior se propone utilizar un controlador por modos deslizantes twisting continuo el cual tiene la forma:

$$u = -k_1[x]^{1/3} - k_2[x]^{1/2} + \eta \quad (3.4)$$

$$\dot{\eta} = -k_3[x]^0 - k_4[x]^0$$

Con la notación:

$$[.]^\gamma = |.|^\gamma \text{sign}(\cdot) \quad (3.5)$$

Donde k_1, k_2, k_3, k_4 son ganancias constantes y η es una variable interna del controlador

Ahora que esta bien definido el grado relativo para poder realizar la demostración de estabilidad del twisting continuo necesitamos dos cosas: Llevar al sistema a su forma normal y que la dinámica cero tenga un punto de equilibrio asintoticamente estable. Primero se llevara a la forma normal.

3.4. Forma Normal

Para llevar al sistema a su forma normal se separara al sistema lineal y a la salida no lineal "BIS" ya que el sistema lineal nos permite fácilmente llevar a este a la forma normal como se

muestra en el anexo. Por otro lado ya se mostró que la función BIS lleva a la salida x_4 a un rango de operación en la cual podemos interpretar la profundidad de anestesia, por lo cual no afecta la estabilidad del sistema.

Ahora se muestra como se lleva al sistema a su forma normal sin considerar la salida del BIS, es decir se considera como salida el estado x_4 , esto se considera así únicamente para la demostración de estabilidad ya que en la implementación si se considera la salida BIS como la señal a controlar. Como ejemplo numérico se muestra al primer paciente.

Primero determinamos la función de transferencia considerando a x_4 la salida

$$\frac{0.1068s^2 + 0.00750909s + 0.00002505}{s^4 + 1.48622798s^3 + 0.51176191s^2 + 0.01923320s + 0.00004161}$$

se nombra al coeficiente s^2 del numerador

$$b_m = 0.1068 \quad (3.6)$$

Dividiendo el denominador $D(s)$ entre el numerador $N(s)$ se determinan los coeficientes $Q(s)$ y $R(s)$

$$\begin{aligned} Q(s) &= 9.36329588s^2 + 13.25765974s + 3.85743629 \\ R(s) &= -0.01006488s - 0.00005504 \end{aligned} \quad (3.7)$$

Donde $Q(s)$ y $R(s)$ son el cociente y el residuo de la división de polinomios y también se sabe

$$\text{grado}Q(s) = \text{grado}D(s) - \text{grado}N(s) = \rho, \text{ grado}R(s) < \text{grado}N(s)$$

y el coeficiente líder de $Q(s)$ es $\frac{1}{b_m}$. Por lo cual si reescribimos $H(s)$ sustituyendo $D(s)$ obtenemos

$$H(s) = \frac{N(s)}{Q(s)N(s) + R(s)} = \frac{\frac{1}{Q(s)}}{1 + \frac{1}{Q(s)} \frac{R(s)}{N(s)}} \quad (3.8)$$

Así $H(s)$ puede ser representada como una conexión entre $1/Q(s)$ con retroalimentación $R(s)/N(s)$. También se puede observar que la $\rho - \text{ésima}$ orden de la función de transferencia de $1/Q(s)$ no tiene ceros y puede ser realizada por el vector de $\rho - \text{ésimo}$ orden, $\rho = 2$.

$$\varepsilon = [y, \dot{y}, \dots, y^{(\rho-1)}]^T$$

$$\varepsilon = [y, \dot{y}]^T$$

Por lo cual se obtiene el modelo de estados

$$\begin{aligned} \dot{\varepsilon} &= (A_c + B_c \lambda^T) \varepsilon + B_c b_m e \\ y &= C_c \varepsilon \end{aligned} \quad (3.9)$$

Donde (A_c, B_c, C_c) es una forma canónica de la representación de la cadena de $\rho=2$ integradores, es decir

$$A_c = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}, C_c = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$$

$\lambda \in R^p$, Sea (A_0, B_0, C_0) un realización mínima de la función de transferencia $R(s)/N(s)$, es decir

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= A_0\eta + B_0y \\ w &= C_0\eta \end{aligned} \tag{3.10}$$

donde

$$A_0 = \begin{bmatrix} -0.07030991 & -0.00023463 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, B_0 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}, C_0 = \begin{bmatrix} -0.09424048 & -0.00051542 \end{bmatrix}$$

Los eigenvalores de A_0 son los ceros del polinomio $N(s)$, los cuales son los ceros de la función de transferencia $H(s)$ que se pueden realizar como el modelo de estados, donde

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= A_0\eta + B_0C_c\varepsilon \\ \dot{\varepsilon} &= A_c\varepsilon + B_c(\lambda^T\varepsilon - b_mC_0\eta + b_mu) \\ y &= C_c\varepsilon \end{aligned} \tag{3.11}$$

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= \begin{bmatrix} -0.07030991 & -0.00023463 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \eta + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon \\ \dot{\varepsilon} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \left[\begin{bmatrix} 0.01006488 & 0.00005504 \end{bmatrix} \eta + 0.1068u \right] \\ y &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon \end{aligned} \tag{3.12}$$

Para representar a los pacientes lo hacemos por medio de variables como se muestra a continuación

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= \begin{bmatrix} \phi_1 & 0 \\ 0 & \phi_2 \end{bmatrix} \eta + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon \\ \dot{\varepsilon} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} [-b_mC_0\eta + b_mu] \\ y &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \varepsilon \end{aligned} \tag{3.13}$$

Donde ϕ_1 y ϕ_2 son positivas, C_{01x2} es un vector constante, las tres constantes dependen de los parámetros de cada paciente y b_m es una constante y siempre es la misma para todos los pacientes

$$b_m = 0.1068$$

3.5. Regulación

Para llevar al sistema a BIS=50 es decir realizar regulación se hace el cambio de variables, para llevar al sistema hacia el punto de operación es decir el estado estacionario X_{ss} donde tenemos $(\eta_{ss}, \varepsilon_{ss})$ donde $\varepsilon_{ss} = [r, 0]^T$

$$\begin{aligned} z &= \eta - \eta_{ss} \\ e &= \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 - r \\ \varepsilon_2 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.14)$$

Realizando estos cambios de variable obtenemos el sistema:

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \begin{bmatrix} \phi_1 & 0 \\ 0 & \phi_2 \end{bmatrix} z + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e \\ \dot{e} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} [-b_m C_0 z + b_m u] \\ y &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} e \end{aligned} \quad (3.15)$$

Podemos reescribirlo como

$$\dot{z} = Jz + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e \quad (3.16)$$

Donde J

$$J = \begin{bmatrix} \phi_1 & 0 \\ 0 & \phi_2 \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} \dot{e}_1 &= e_2 \\ \dot{e}_2 &= \Delta + 0.1068u \\ y &= \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} e \end{aligned} \quad (3.18)$$

Donde

$$\begin{aligned}
\Delta &= -b_m C_0 z \\
\Delta &= 0.0908 b_m z \\
\dot{\Delta} &= 0.0908 b_m \dot{z} < 0.007476
\end{aligned} \tag{3.19}$$

y esta es la cota superior de todos los pacientes considerados en este estudio, los valores de C_0 fueron obtenidos por medio de simulaciones realizadas para todos los pacientes y se obtuvo la cota máxima.

3.6. Dinámica Cero

Si la salida es cero durante un intervalo de tiempo $t \in (0, T)$ entonces durante tal intervalo

$$y(t) \equiv 0 \Rightarrow y^{(i)}(t) \equiv 0, i = 1, 2, \dots \Rightarrow \varepsilon(t) \equiv 0 \tag{3.20}$$

$$\Rightarrow u(t) \equiv \alpha(x(t)) \Rightarrow \dot{\eta} = f_0(\eta, 0) \tag{3.21}$$

en el sistema quedaría como

$$y(t) = 0 \quad u(t) = C_0 z(t) = -0.0908 z = Jz$$

esta es la dinámica que queda cuando el controlador lleva al sistema al objetivo deseado y es por eso que se necesita que esta sea estable, y como se observa esta queda reducida a los valores propios de la matriz J que son las raíces del polinomio del numerador de la función de transferencia del sistema.

$$G(s) = \frac{hs^2 + s(e+g)h + egh}{s^4 + (\alpha + \beta)s^3 + (\alpha\beta + \delta + \gamma - cf)s^2 + (\alpha\delta + \beta\gamma - cfe - cfi)s + \gamma\delta - cfei} \tag{3.22}$$

$$\text{numerador} = hs^2 + s(e+g)h + egh \tag{3.23}$$

Donde h, e y g son parámetros de los pacientes y siempre son positivos, entonces las raíces del polinomio son negativas y por la tanto la dinámica cero siempre tiene un punto de equilibrio asintóticamente estable cuando el controlador lleva al sistema a la referencia deseada. Todas las variables quedan definidas a partir de la matriz A del sistema

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & k_{41} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a & b & c & 0 \\ d & -e & 0 & 0 \\ f & 0 & -g & 0 \\ h & 0 & 0 & i \end{bmatrix}$$

renombramos las variables para facilitar su manejo y las variables del denominador $0 < (\alpha, \dots, \gamma)$ son

$$\begin{aligned}\alpha &= a + e \\ \beta &= g + i \\ \gamma &= ae \\ \delta &= gi\end{aligned}$$

3.7. Diseño del Control

Dado que el sistema en la forma normal con el control queda

$$\begin{aligned}\dot{e}_1 &= e_2 \\ \dot{e}_2 &= \Delta + 0.1068(-k_1[x]^{1/3} - k_2[x]^{1/2} + \eta) \\ \dot{\eta} &= -k_3[x]^0 - k_4[x]^0\end{aligned}\tag{3.24}$$

Donde la perturbación $\Delta(t)$ es Lipschitz, su derivada existe en todas partes y está acotada por μ_c

$$|\dot{\Delta}(t)| \leq \mu_c = 0.007476 \in R$$

esta perturbación como se menciona en la regulación y es la cota máxima de todos los pacientes y podemos reescribir el sistema como

$$\begin{aligned}\dot{e}_1 &= e_2 \\ \dot{e}_2 &= 0.1068(-k_1[x]^{1/3} - k_2[x]^{1/2} + \eta) \\ \dot{\eta} &= -k_3[x]^0 - k_4[x]^0 + \mu_c\end{aligned}\tag{3.25}$$

ya con esta representación existe una función de Lyapunov la cual demuestra convergencia asintótica la cual se muestra en el anexo.

3.8. Pruebas *in silico*

Con el fin de comparar los diferentes desempeños se realizaron simulaciones con diferentes controladores por modos deslizantes, twisting, un super twisting y un twisting continuo, todas las simulaciones se realizaron considerando la bomba de infusión la cual genera un ciclo limite

en todas las simulaciones cuando llegan al origen.

Otro aspecto importante es recalcar que en esta aplicación no contamos con una señal de control negativo ya que en realidad no hay un fármaco viable para poder contrarrestar una dosis excesiva de propofol. Así pues hay algunos controladores que necesitan de esta señal negativa para poder funcionar como se verán en las simulaciones y por lo cual estos no podrían ser aplicados en la realidad y funcionan como ejemplos comparativos mostrando que no se puede utilizar cualquier controlador en este tipo de aplicaciones.

3.8.1. Variabilidad Interpaciente

A menudo la anestesia tiene que ser suministrada en situaciones de emergencia, donde no se pueden identificar los parámetros de los pacientes y en caso de hacerse es tiempo de vital importancia, por lo tanto el control por modos deslizantes es adecuado para sistemas con grandes incertidumbres de parámetros, como los sistemas biomédicos. En este estudio se simuló considerando pacientes con características físicas muy diferentes utilizando el mismo controlador con las mismas ganancias, lo cual en la vida real se puede presentar cuando se tiene que dosificar anestesia a un paciente con parámetros desconocidos y el controlador se puede aplicar a este paciente debido a su amplia robustez [16].

Primero se probó la robustez de los controladores y después se consideró un perturbación y un sangrado dependiendo del desempeño obtenido.

3.8.2. Twisting

Primero se probó con un controlador twisting el cual es un controlador que genera una señal de control discontinua y esta puede ser positiva o negativa por lo tanto no es un controlador que se pueda implementar pero intuitivamente al poder generar una señal de control negativa este podría tener un mejor desempeño a diferencia de otros limitados a una señal de control estrictamente positiva, este controlador tiene la forma

$$u = -(r_1 \text{sign}(\sigma) + r_2 \text{sign}(\dot{\sigma})) \quad (3.26)$$

Donde, $r_1 > r_2 > 0$ y los valores de $r_1 = 50$ y $r_2 = 46$. Recordamos que se simuló a los 11 pacientes y se trata que todos lleguen a un valor de BIS=50.

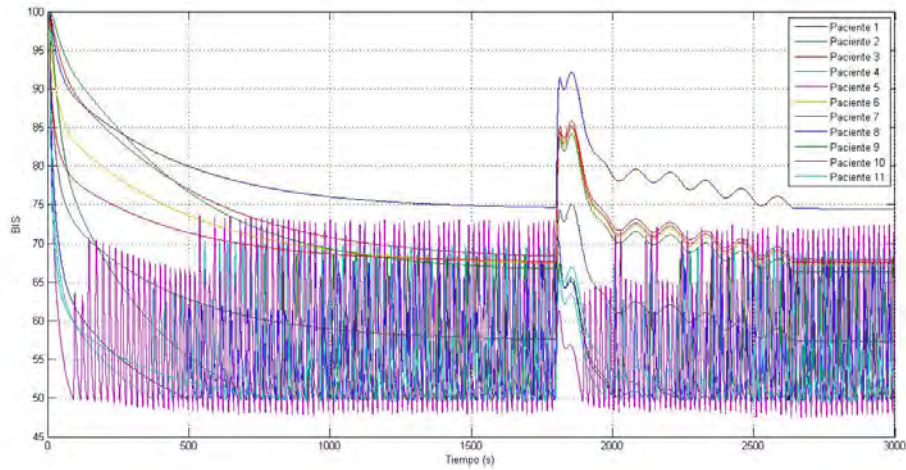


Figura 3.1: BIS de los 11 pacientes

Se observa que todos los pacientes no llegaron al bis objetivo y su ganancia no permite una convergencia adecuada, también se simuló con una perturbación que empieza en el segundo 1800 que se considera como un estímulo quirúrgico que trata de despertar al paciente y está solo afecta más el desempeño del controlador, a continuación se observa la señal de control.

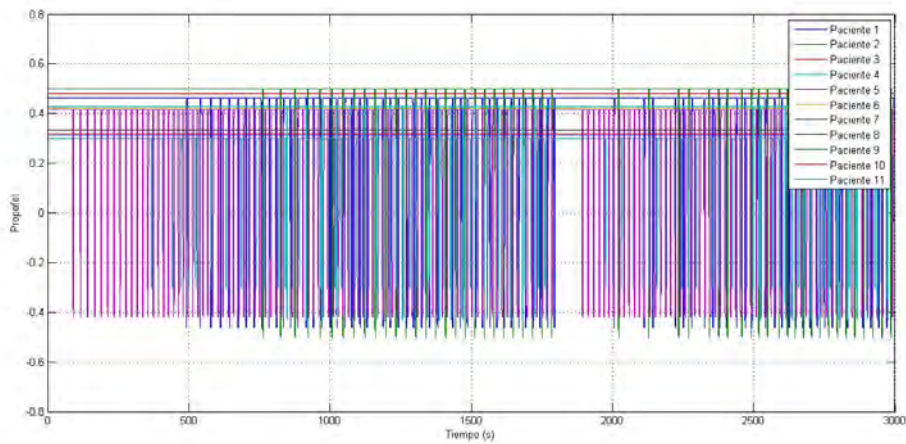


Figura 3.2: Propofol en mg/kg de los 11 pacientes

Se observa que es una señal discontinua de control la cual empieza a conmutar cuando se llega al bis objetivo, sin embargo esta conmutación puede dañar el actuador el cual en este caso es la bomba de infusión de propofol.

En la siguiente imagen se muestran a dos pacientes uno llega al bis objetivo pero no se mantiene en BIS=50 y otro con la misma ganancia del controlador no llega al bis objetivo faltando tiempo para que este alcance el objetivo.

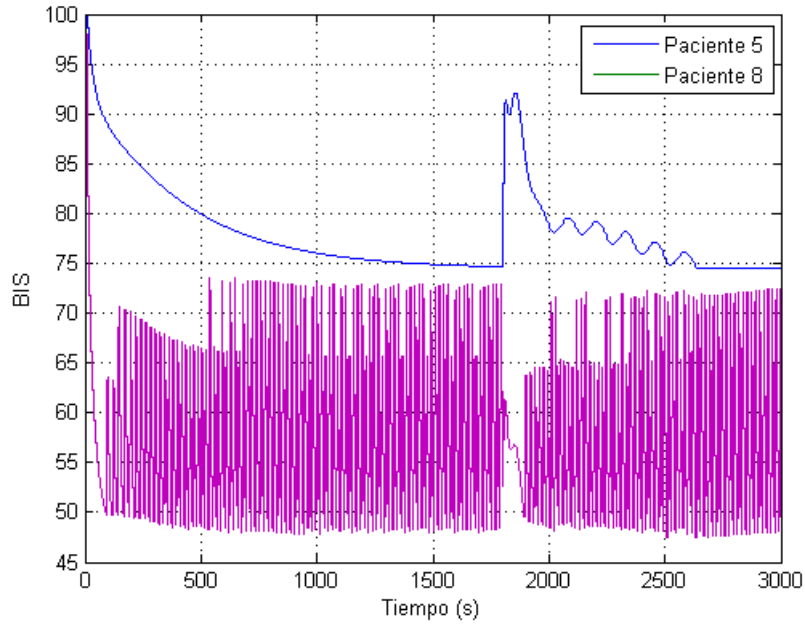


Figura 3.3: BIS de los pacientes mas reelevantes

3.8.3. Super Twisting

Se realizaron simulaciones con un controlador super twisting, el cual es un controlador que nos da una señal de control continua y dependiendo de la velocidad con la que hagamos el procedimiento de regulación, es decir que tan rápido llevamos al paciente a BIS=50, podemos evitar que la señal de control tome valores negativos lo cual depende en parte de las ganancias del controlador

$$u = c|\sigma|^{\frac{1}{2}}sign(\sigma) + w \tag{3.27}$$

$$\dot{w} = bsign(\sigma)$$

Donde

$$c = 1.5(C)^{\frac{1}{2}}; b = 1.1C \tag{3.28}$$

$$c = 0.1, b = 0.0049 \tag{3.29}$$

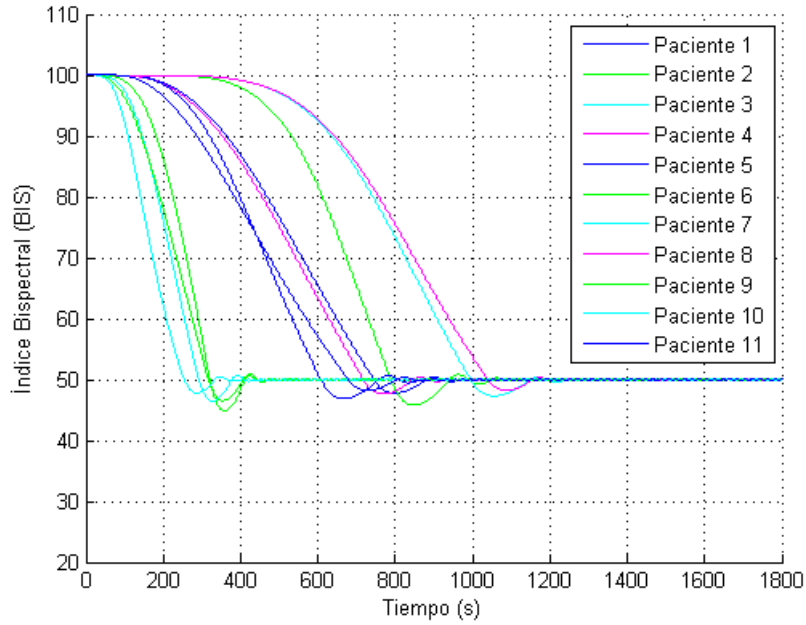


Figura 3.4: BIS fase de inducción

con la superficie de deslizamiento

$$\sigma = \dot{e} + ce \quad (3.30)$$

A pesar de que el control super twisting nos da una señal de control continua, este controlador necesita una superficie de deslizamiento la cual se tiene que diseñar adecuadamente y sin embargo esta no funciona idealmente en el primer intento, siendo esta una desventaja de este controlador, ya que como se observará el desempeño del controlador twisting continuo es mejor sin la necesidad de diseñar una superficie de deslizamiento.

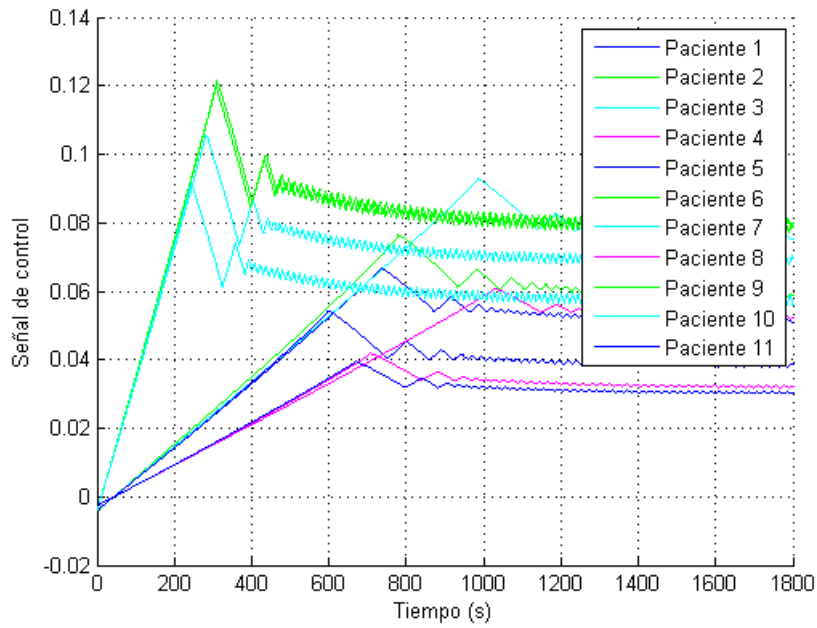


Figura 3.5: Señal de control fase de inducción

En la figura 3.5 se observa la señal de control que entra a la bomba de infusión de propofol, la cual es una señal continua

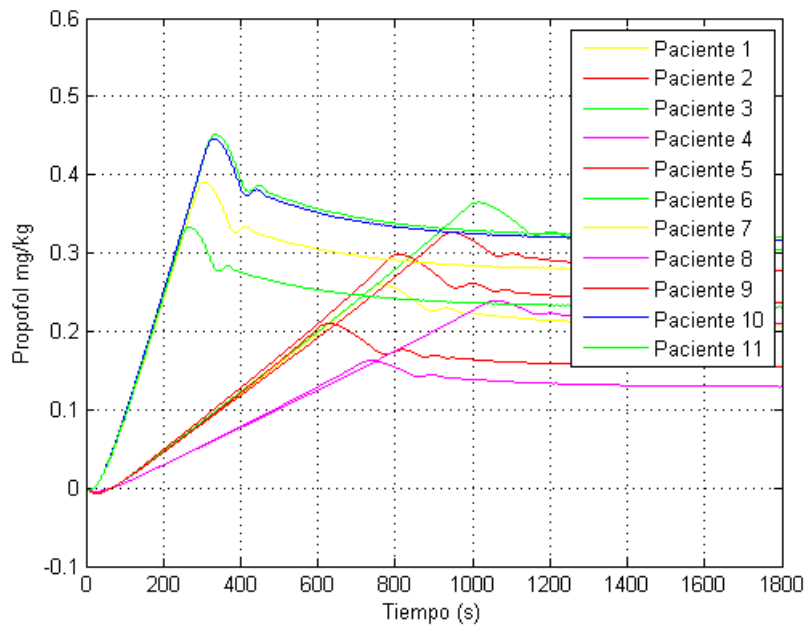


Figura 3.6: Dosis de propofol fase de inducción

Se observa la dosis de propofol que es suministrada a los pacientes la cual no excede la dosis máxima de mg/kg .

Como se mostró el controlador twisting y el super twisting ofrecen un desempeño que necesita mejorarse, por lo cual se propone el controlador twisting continuo el cual no solo se pondrá a

prueba por medio de controlar diferentes pacientes con las mismas ganancias del controlador, sino se probara con un sangrado y ademas una perturbación. cabe señalar que la simulación con la perturbación no mostró con este controlador ya que no ofrecen un buen desempeño y agregarles este tipo de perturbaciones y variaciones solo afectarían más los resultados mostrados, por lo cual no se consideró relevante mostrar estas simulaciones.

3.8.4. Variabilidad Intrapaciente

El sangrado causa una repentina pérdida de concentración de propofol en la sangre, lo cual causa un incremento en el nivel del BIS del paciente y el control por modos deslizantes twisting continuo debe compensar la pérdida de sangre suministrando una mayor dosis de propofol lo más rápido posible. Debe hacerse notar que el sangrado produce una reacción fisiológica más compleja pero queda fuera de este estudio debido al modelo utilizado. El sangrado comienza al minuto 30 con un máximo de pérdida de sangre del 30% y es compensado por una transfusión que comienza al minuto 36, y restablece el volumen inicial al minuto 42.[16]

3.8.5. Twisting Continuo

Escalamiento de Ganancias

El escalamiento de ganancias se realiza ya que el controlador se diseño para una perturbación=1 como se muestra en [17] y como es diferente la perturbación en este estudio, se eligió un factor de escalamiento $L = 3$ ya que con esta se obtiene un buen desempeño es decir que la perturbación es contrarrestada rápidamente sin obtener una gran sobrepaso y cuando se agrega el tiempo de muestreo $t_s = 1$ del monitor BIS a las simulaciones se vuelve a escalar para que la velocidad del controlador sea ideal para que pueda interactuar con BIS sin que los valores de este varíen mucho entre cada lectura. Finalmente escalamos las ganancias obteniendo

$$L = 3 \quad k_1 = 21 \quad k_2 = 15 \quad k_3 = 2.9 \quad k_4 = 3.3 \quad (3.31)$$

El concepto formal de este concepto se encuentra en el anexo.

Twisting Continuo con $BIS_{t_s} = 0.01$

La simulación se realizó por una hora de cirugía para once pacientes. Se consideró el monitor BIS Vista tomando datos cada 0.01 segundos es decir $t_s = 0.01s$ que es el tiempo de muestreo para la simulación, la dosis típica de propofol suministrada es del rango de 200 a $500\mu g/kg/min$. Usualmente el anesthesiólogo empieza la infusión con el valor máximo y va reduciendo la dosis dependiendo de la respuesta del paciente. En este estudio se respeto la dosis máxima de $500\mu g/kg/min$ a excepción del las primeras simulaciones realizadas con twisting continuo con tiempo de muestreo de 0.01

El $BIS_{objetivo}$ usado normalmente en cirugías y usado en esta tesis va de los rangos de $40 \leq$

$BIS_{objetivo} \leq 60$.

Se realizaron las simulaciones con un tiempo de muestreo de 0.01 las cuales consideran el estímulo quirúrgico y un sangrado de 30 % del paciente durante la cirugía, mismo que es recuperado al finalizar del estímulo quirúrgico, obteniendo mejores resultados de desempeño hasta hoy en día como se observará en el estado del arte

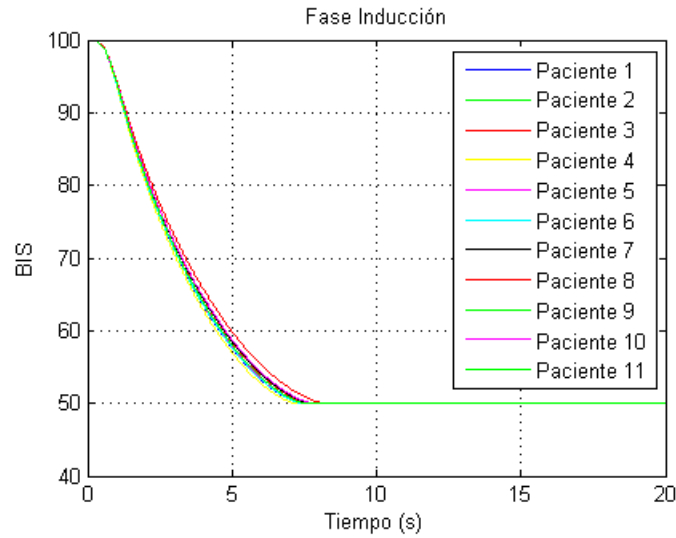


Figura 3.7: BIS fase de inducción

Se observa que los 11 pacientes llegan al objetivo de $BIS=50$ en menos de 10 segundos sin ningún sobrepaso

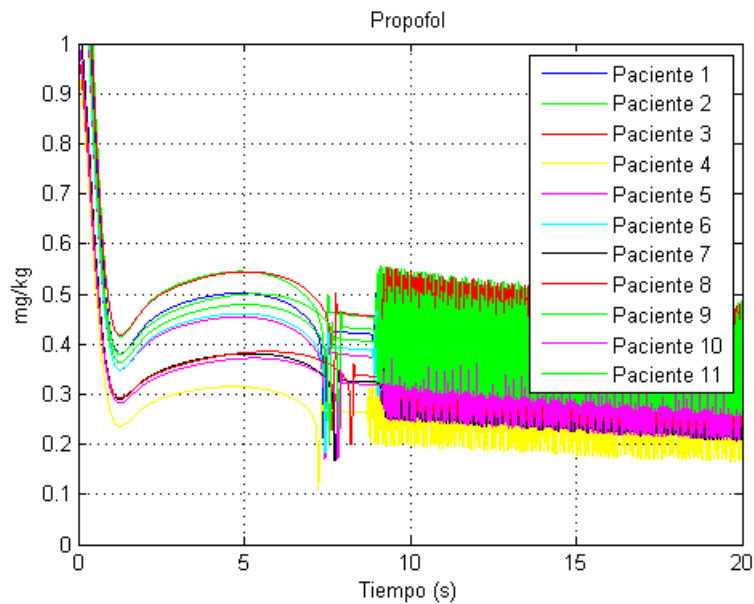


Figura 3.8: Señal de control en la fase de inducción

La señal de control es continua, lo cual representa una ventaja teniendo en mente que si tenemos una señal de control discontinua esta podría llegar a dañar el actuador que en este caso es la bomba de infusión de propofol, otro aspecto a recalcar es que la señal de control siempre

es continua debido a la velocidad con la que el controlador lleva al sistema a la referencia ya que es lo suficientemente suave para que no halla un sobrepaso y sea necesario utilizar una señal de control negativa la cual no seria posible implementar y otro factor es debido a la naturaleza del sistema ya que siempre necesita una dosis de propofol ya que el cuerpo va metabolizando (procesando y desechando) el propofol y este necesita ser remplazado para mantener al paciente en la referencia deseada.

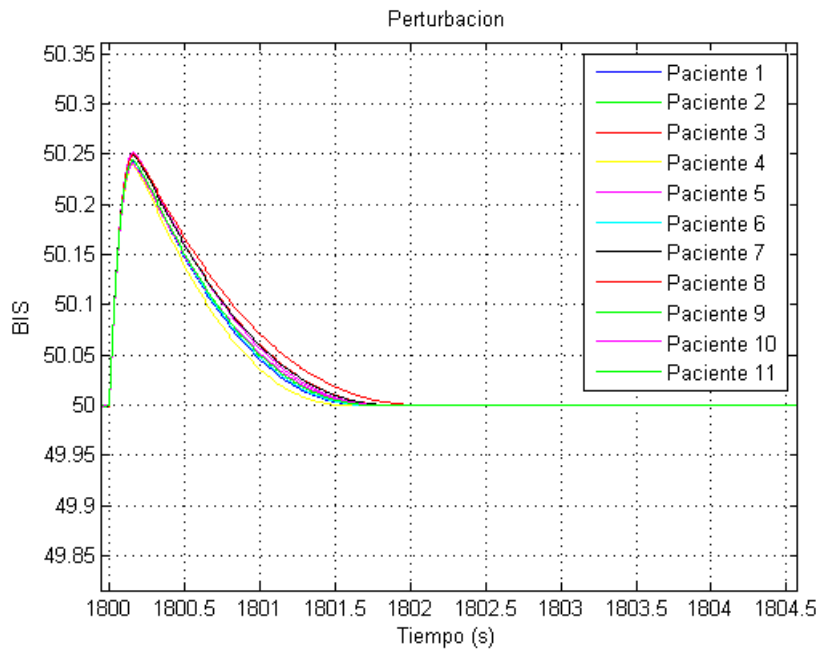


Figura 3.9: BIS cuando ocurre una perturbación

Cuando ocurre la perturbación, la lectura del BIS aumenta debido a la misma, sin embargo esta perturbación es compensada rápidamente por el controlador, cabe señalar que en esta simulación también se consideró un sangrado del 30% el cual tampoco se vio reflejado en un cambio en la señal del BIS

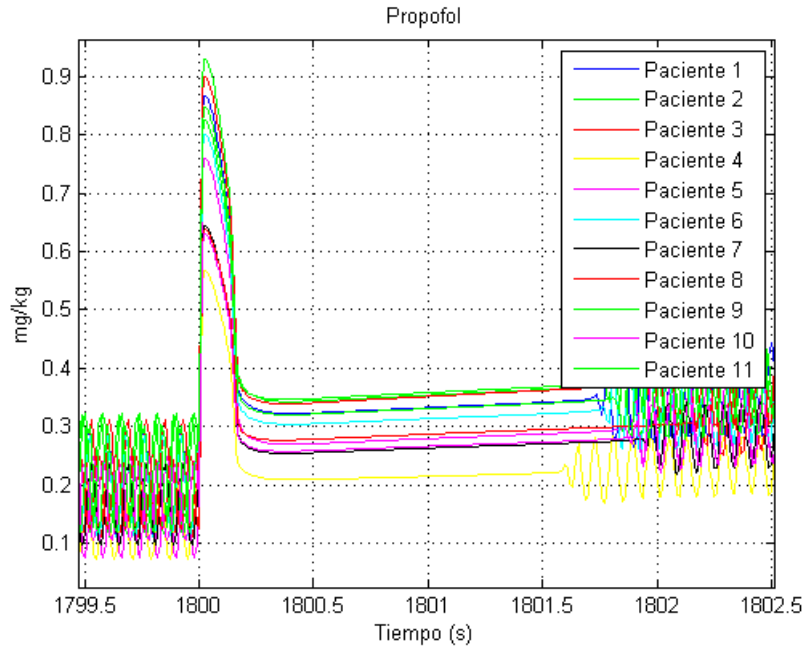


Figura 3.10: Señal de control en la perturbación

la señal de control también cambia cuando es aplicada la perturbación y vuelve a su estado anterior cuando el error de referencia se acerca a cero otra vez.

Twisting Continuo con $BIS t_s = 1$

Se realizaron simulaciones con un tiempo de muestreo de 1 segundo del monitor BIS Vista que en realidad funciona con este tiempo de muestreo, por lo cual esta simulación es la que se apega más a la realidad en comparación con todos los resultados del estado del arte, que consideran un tiempo de muestreo continuo y se tuvieron que disminuir las ganancias para obtener un mejor desempeño del sistema con el controlador, las ganancias se muestran a continuación.

$$k_1 = 0.63 \quad k_2 = 0.45 \quad k_3 = 0.648 \quad k_4 = 0.099 \quad (3.32)$$

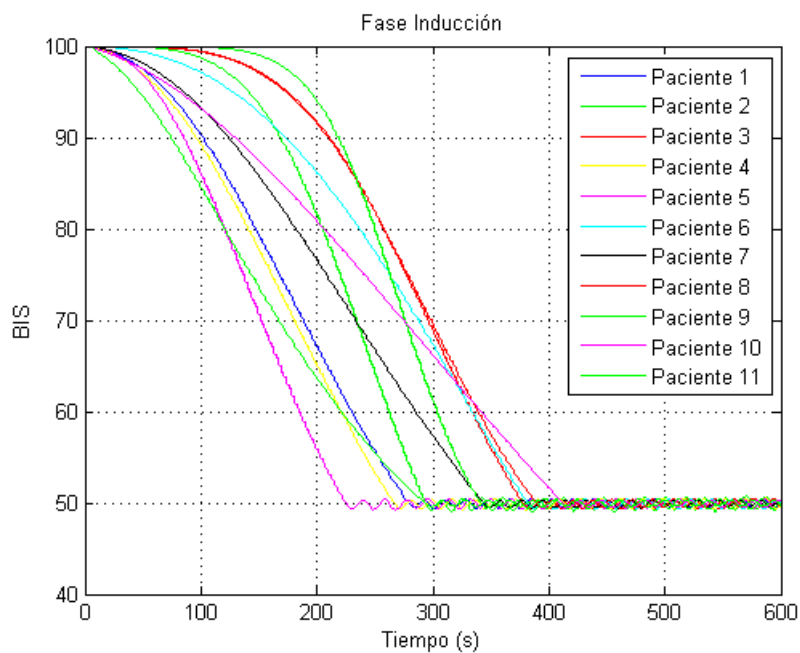


Figura 3.11: BIS fase de inducción

Se observa como en la fase de inducción todos los pacientes llegan en menos de 7 minutos y seguido de esto, se producen oscilaciones las cuales son generadas debido a la dinámica de la bomba de infusión de propofol.

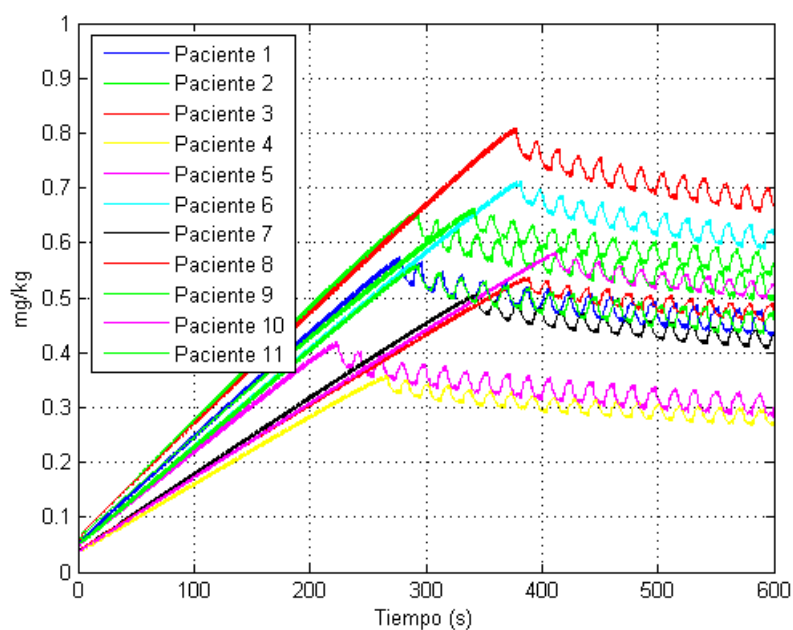


Figura 3.12: Señal de control u en la inducción antes de pasar por la bomba de infusión

Se observa una señal de control continua y que es suficientemente suave para no generar algún daño en la bomba de propofol o en el paciente.

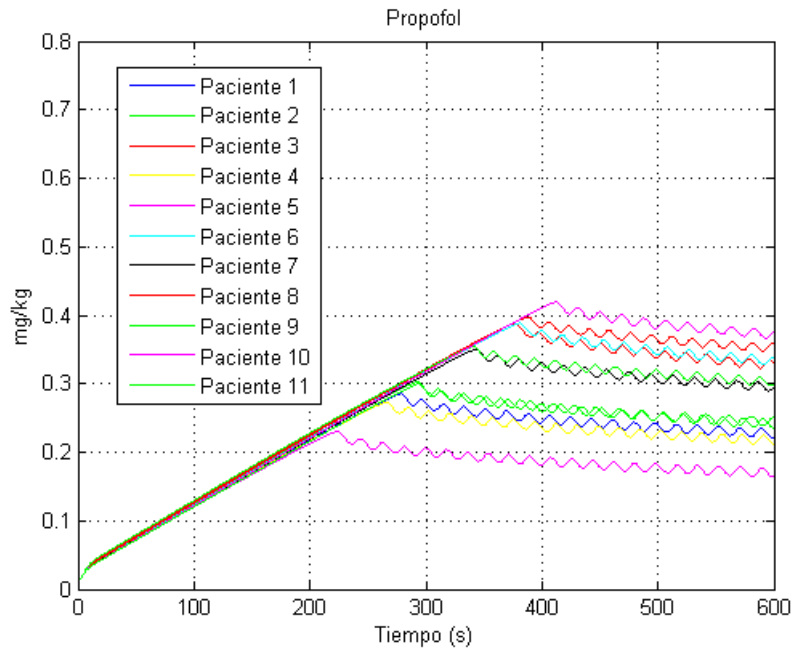


Figura 3.13: Señal de control u dosificada a los pacientes

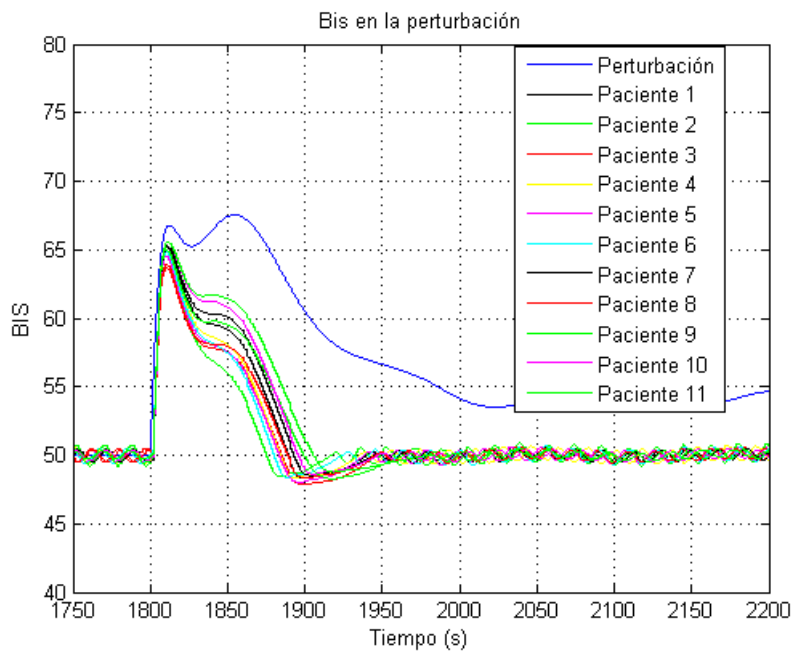


Figura 3.14: BIS cuando ocurre una perturbación

Cuando inicia el estímulo quirúrgico el controlador compensa rápidamente la perturbación teniendo un máximo de $BIS < 67$ y con un tiempo máximo de 40 segundos de $BIS > 60$ por lo cual se considera que el paciente no sintió dolor alguno, seguido de esto se produce un sobrepaso el cual genera valores de $BIS < 45$ por que aún se conserva al paciente dentro de los límites recomendados por los anestesiólogos para llevar a cabo una cirugía. Por parte del sangrado en esta simulación tampoco se vieron cambios en los valores del BIS por lo cual el controlador lo compensa adecuadamente.

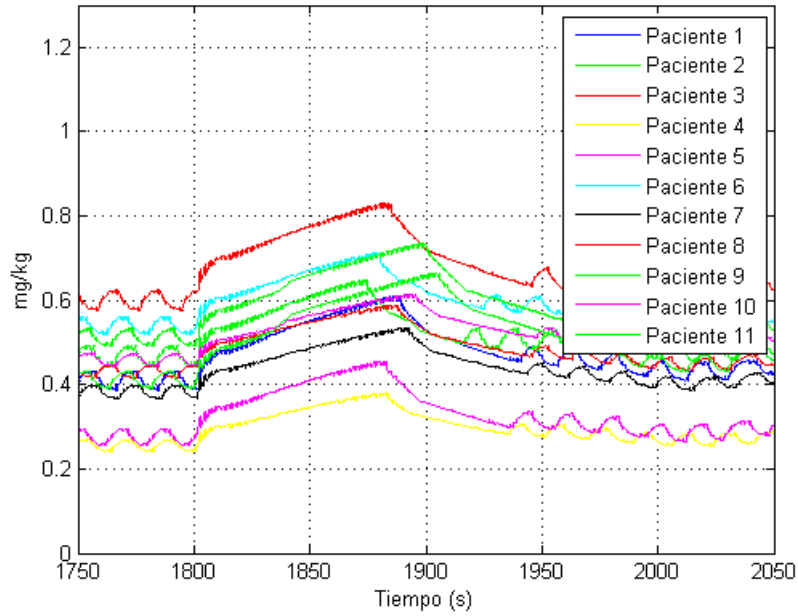


Figura 3.15: Señal de control u en la perturbación antes de la bomba de infusión

la señal de control cambia notablemente por unos momentos en los cuales el error de referencia es diferente de cero y cuando se alcanza una vecindad del objetivo de $BIS=50$ la señal de control vuelve a generar oscilaciones.

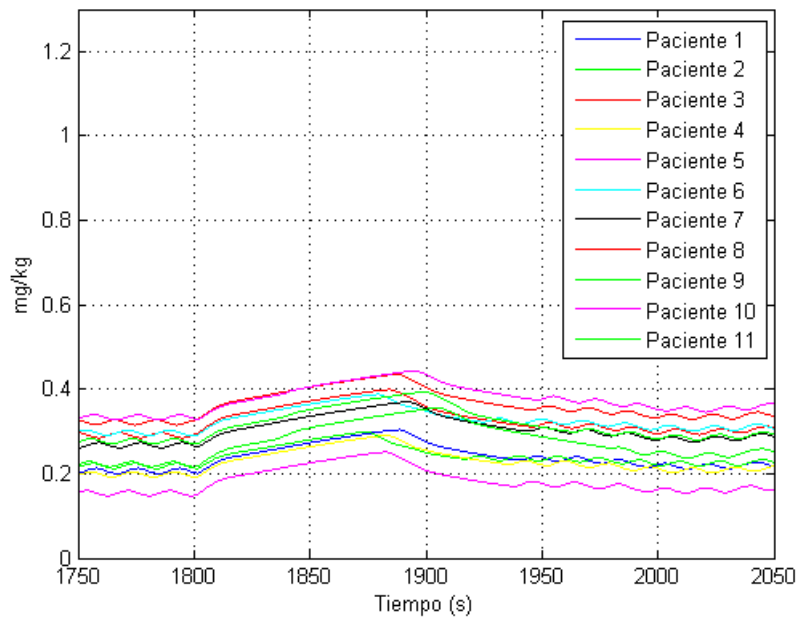


Figura 3.16: Propofol dosificado a cada paciente

como se observa la cantidad de propofol es continua y es una dosis que no excede la dosis máxima permitida.

Se presentaran los pacientes más relevantes para facilitar su visualización por separado a fin de poder analizar con más detalle las gráficas correspondientes

Fase de Inducción

Se muestra el paciente con la inducción más rápida y la más lenta, con el monitor BIS Vista, su dosis de propofol y la señal que entra a la bomba de infusión:

Paciente 1:

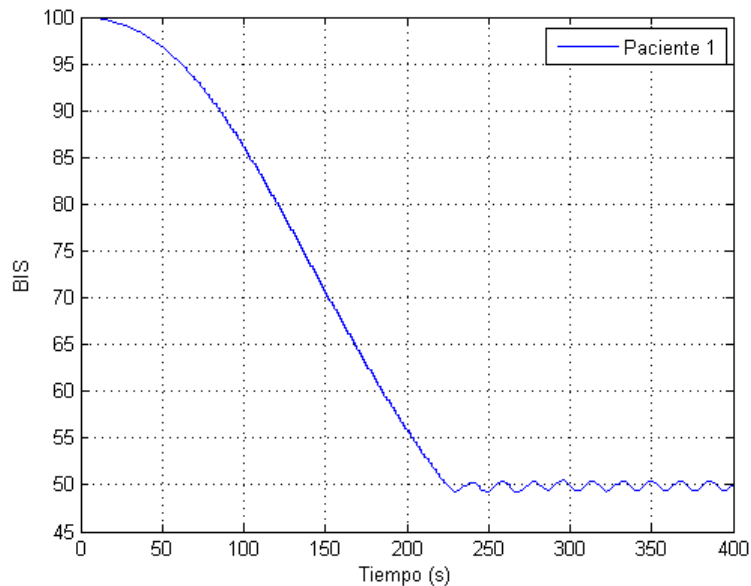


Figura 3.17: Fase de inducción del primer paciente

Se puede apreciar la fase de inducción más rápida de los 11 pacientes, esta dura menos de 4 minutos es decir que el objetivo del controlador es alcanzado en menos de 4 minutos, y también se aprecia que no hay un $BIS < 50$ en ningún instante, lo cual significa que no hubo sobredosis de propofol, mejorando considerablemente la calidad de anestesia en esta fase a diferencia de como se realiza hoy en día en un hospital.

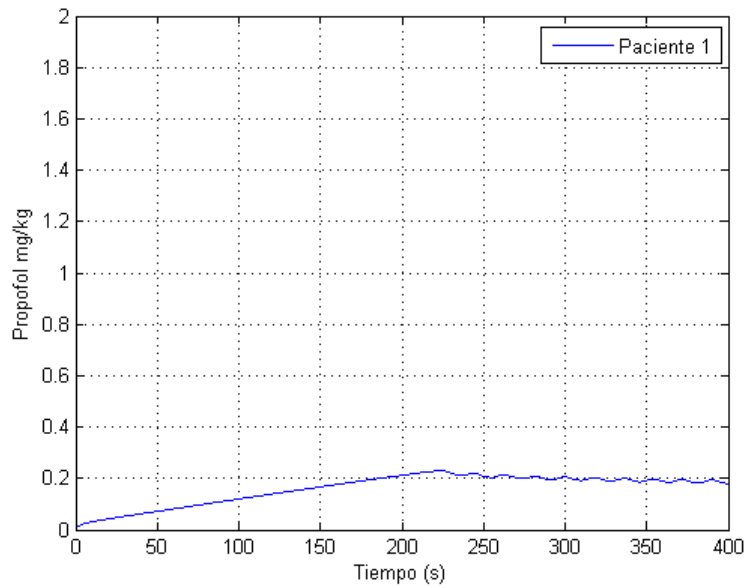


Figura 3.18: Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción

Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción, donde se aprecia que es una señal continua y suave dosificada al paciente sin exceder la dosis máxima de 0.5 *mg/kg*.

Paciente 2:

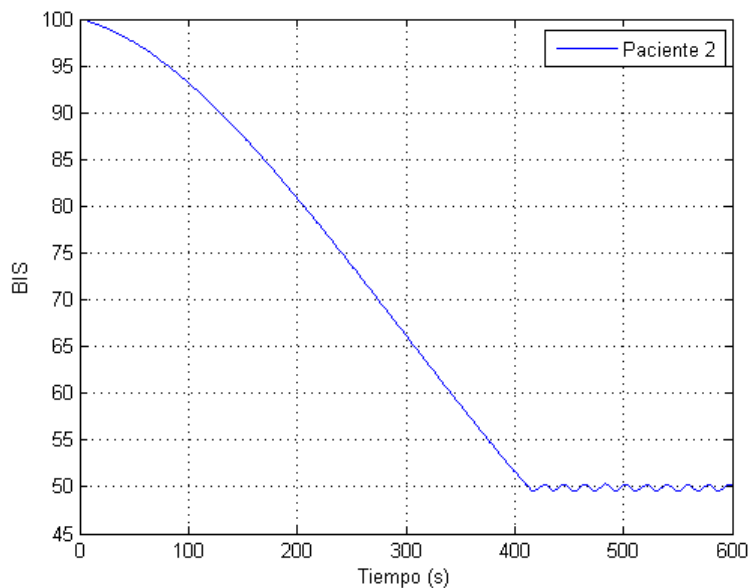


Figura 3.19: Fase de inducción del tercer paciente

Se puede apreciar la fase de inducción más lenta de los 11 pacientes, esta dura menos de 7 minutos, también se aprecia que no hay un BIS < 50 en ningún instante, por lo cual la velocidad del controlador no afecta negativamente la calidad de la anestesia.

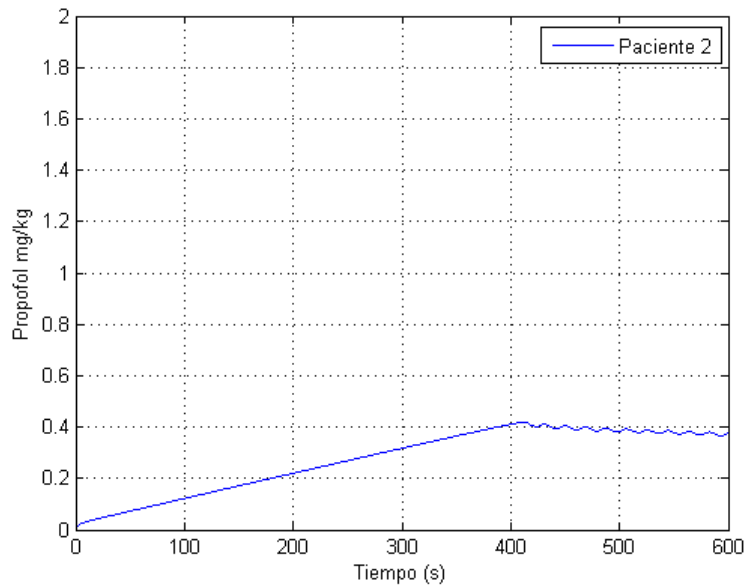


Figura 3.20: Se muestra la cantidad de propofol suministrada, de la fase de inducción

Se muestra la cantidad de propofol suministrada de la fase de inducción, donde se aprecia que es una señal continua y suave sin exceder la dosis máxima de 0.5 mg/kg .

Perturbación

La perturbación puede verse al minuto 10; recordando que el rango aceptable de BIS durante una cirugía, para los anesthesiólogos es de $40 < BIS < 60$, podemos ver que menos de 1 minuto se encuentra arriba de este rango, el cual es rápidamente compensado como se muestra en la figuras 3.21 y 3.22

La variabilidad intrapaciente inducida por el sangrado no afecta la profundidad de la anestesia para ningún paciente. Dado que no hubo $BIS < 45$ podemos concluir que no hubo sobredosis como se observa en las figuras 3.21 y 3.22

Para apreciar mejor los resultados obtenidos, se muestran a los 2 pacientes mencionados anteriormente, pero esta vez cuando ocurre el estímulo quirúrgico

Paciente 1

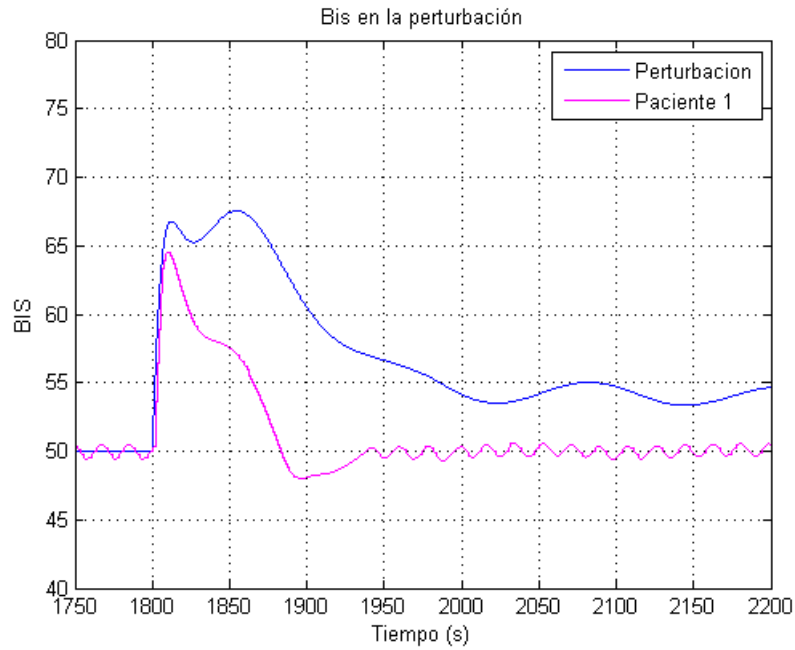


Figura 3.21: Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico

Se muestra la fase de mantenimiento en la que hay un $BIS > 60$ menos de 30 segundos por lo cual no es peligroso para el paciente, ya que solo permanece poco tiempo arriba de este valor.

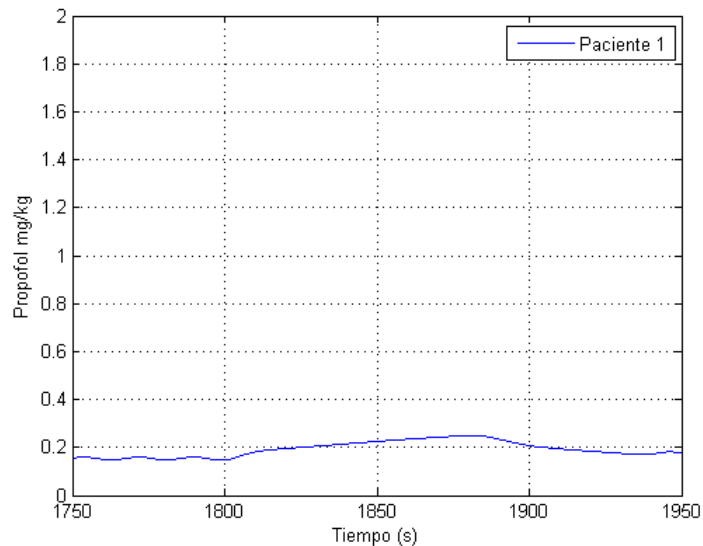


Figura 3.22: Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico

Se muestra que la señal de control en todo momento es continua y es menor a la dosis máxima recomendada de $0.5\text{mg}/\text{kg}$.

Paciente 2:

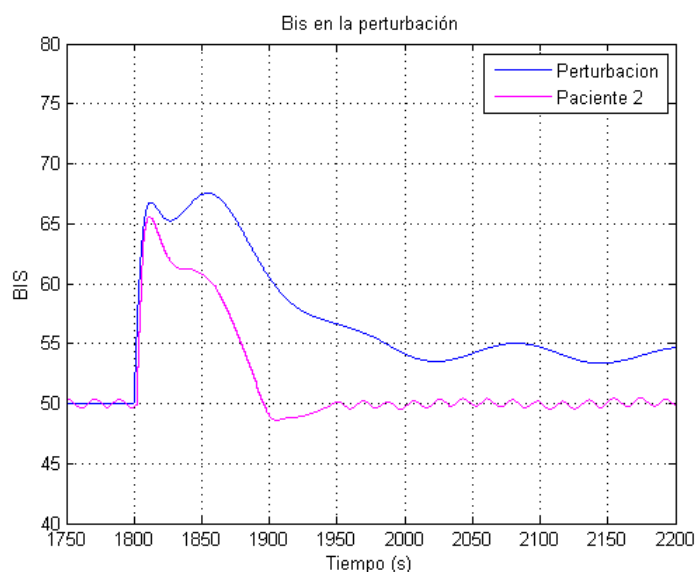


Figura 3.23: Fase de mantenimiento, durante el estímulo quirúrgico

Se muestra la fase de mantenimiento en la que hay un $BIS > 60$ es menos de 100 segundos por lo cual no es peligroso para el paciente, ya que solo permanece poco tiempo arriba de este valor, cabe destacar que este es el valor máximo de tiempo que un paciente permanece arriba de este valor garantizando un buen desempeño de los demás pacientes.

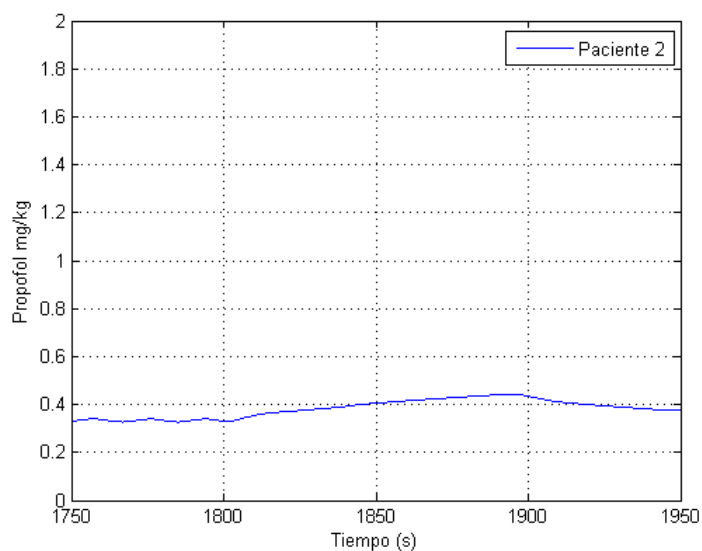


Figura 3.24: Dosis de propofol suministrada en el estímulo quirúrgico

La dosis de propofol suministrada en la fase de mantenimiento durante el estímulo quirúrgico es continua y es menor a la dosis máxima recomendada de 0.5 mg/kg .

BIS y Dosis de Propofol Durante Toda la Cirugía

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

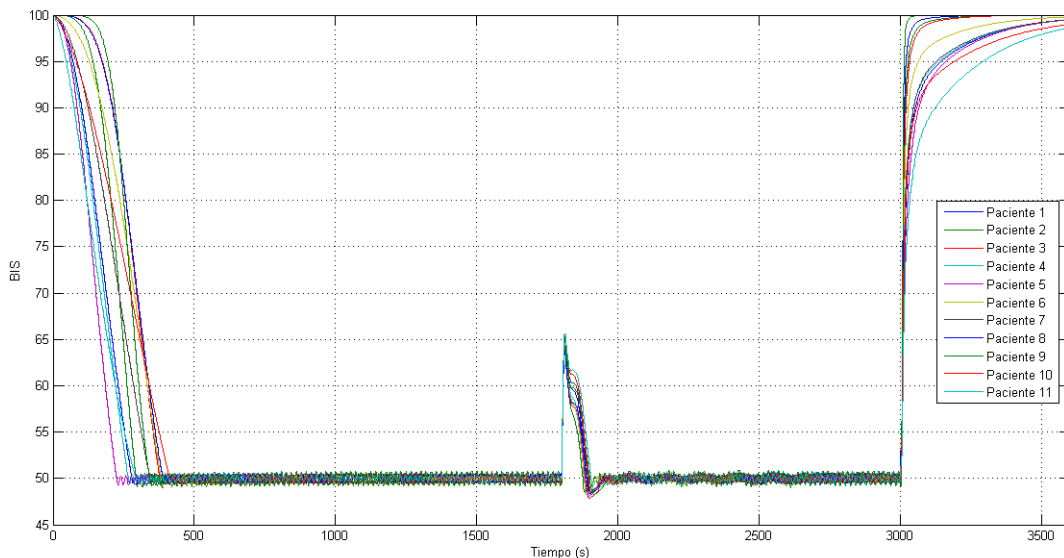


Figura 3.25: Resultados de la simulación considerando el monitor BIS Vista

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

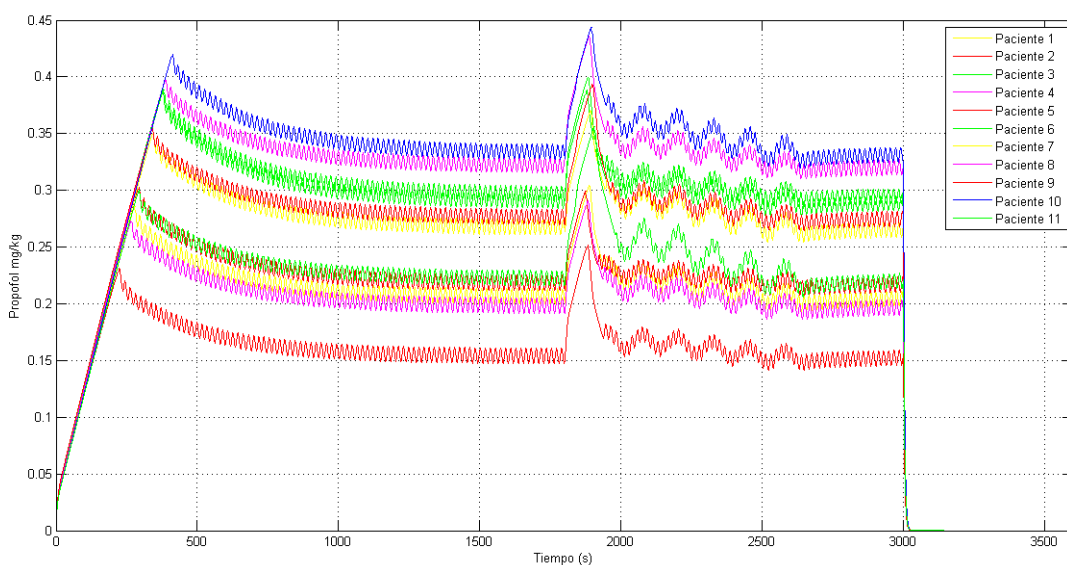


Figura 3.26: Dosis de propofol de toda la cirugía

Simulación de 1 hora de cirugía para 11 pacientes *in silico*, se utilizó el mismo controlador para los 11 pacientes con la mismas ganancias, aquí se observa que no se sobrepaso la dosis máxima en ningún momento que es de 0.5 mg/kg .

Por ultimo cabe señalar que se puede observar en las gráficas que en el segundo 3000 se dejo de dosificar propofol y el paciente recupero la conciencia hasta llegar a BIS=100.

3.9. Ciclo Límite

Otro efecto que se apreció fue el de llegar a un ciclo límite y no alcanzar el objetivo completamente, esto se debe a que la dinámica del motor aumenta el grado relativo del sistema produciendo este efecto, la frecuencia y amplitud de este depende de los parámetros de cada paciente, pero es más complejo de lo que se menciona aquí por lo cual se estudia formalmente en [18].

Para poder observar mejor el ciclo limite se omitió el paso de muestreo del BIS de un segundo y se puede apreciar como todas las señales del BIS empiezan a generar un ciclo limite que depende de los parámetros de cada paciente.

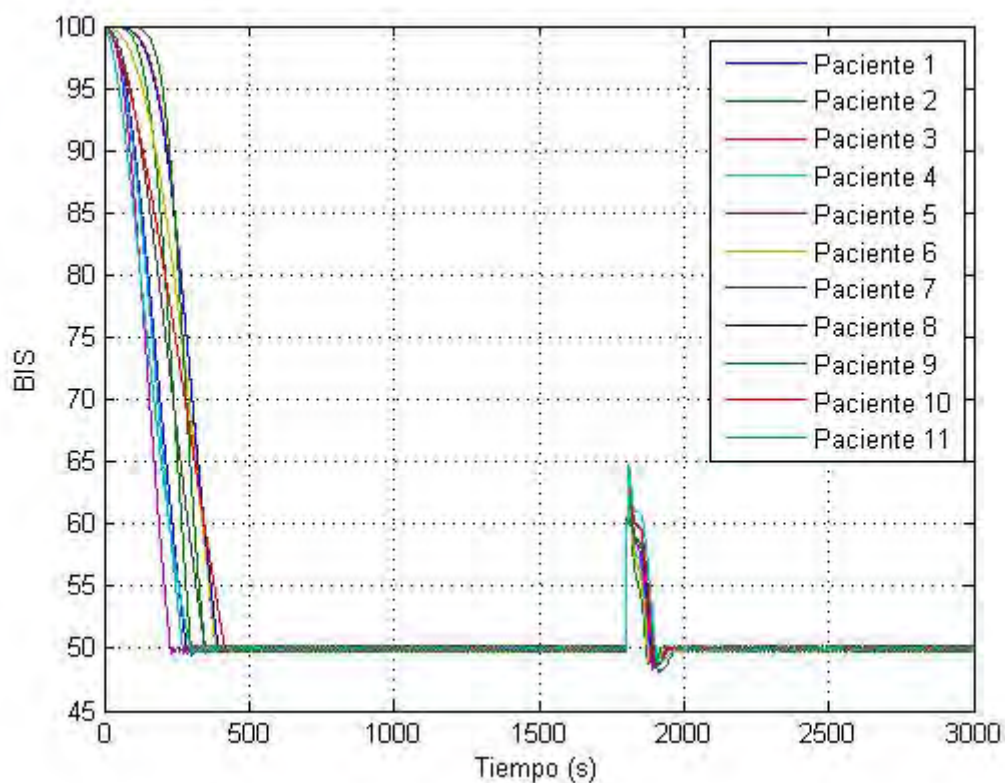


Figura 3.27: Señal de BIS

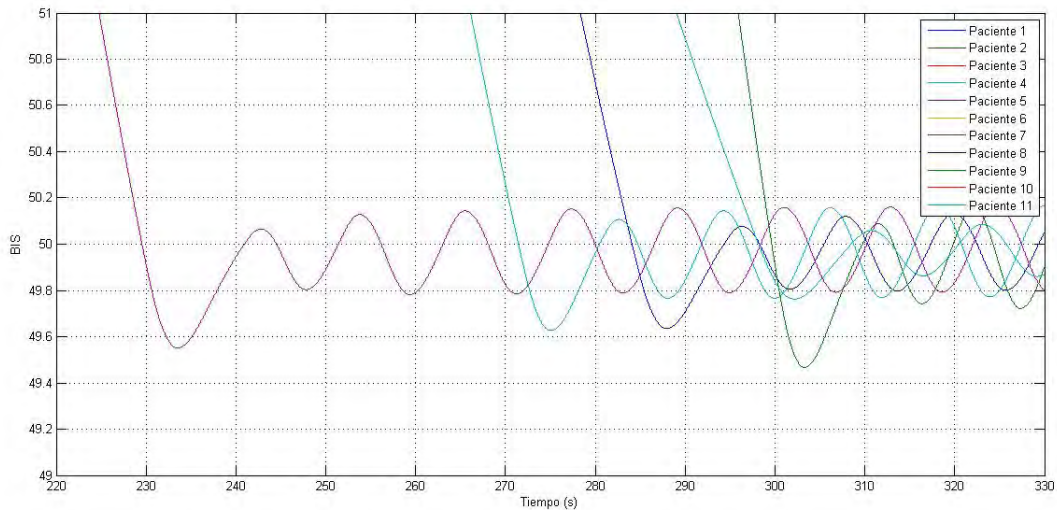


Figura 3.28: Acercamiento de la señal del BIS con ciclo limite

También se observa que cuando la señal de control tiende a $BIS=50$ esta empieza a oscilar como resultado del ciclo limite que llega cada paciente.

3.10. Análisis de Desempeño Robusto

En este análisis se realizaron simulaciones en las cuales se propusieron los peores casos en cuanto a parámetros de los pacientes, obteniendo cotas y variando cada parámetro de forma combinada a fin de obtener todos los posibles casos de variación de los mismos y simulando a fin de obtener un buen desempeño parecido a las simulaciones anteriores.

Al realizar todas las simulaciones se obtuvieron resultados muy similares sin llegar a obtener rasgos característicos del BIS que sean diferentes a las señales antes obtenidas, por lo cual se concluye que en el rango propuesto de cotas de los parámetros, el cual esta basado en casos extremos posibles reales, es satisfactorio obteniendo un desempeño que cumple con su objetivo donde las señales del BIS están entre los rangos deseables.

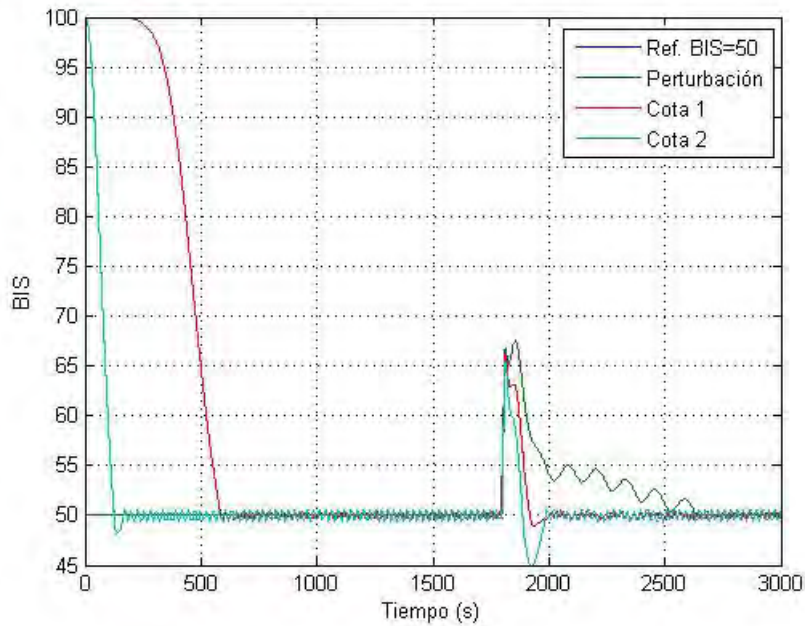


Figura 3.29: Cotas del análisis de estabilidad robusta

Los parámetros de cada paciente son para la cota inferior:

Genero: Femenino

Edad: 18 años.

altura:1.8 metros.

peso: 85 kilos.

C50: 4.

γ : 1.5.

Para la cota superior:

Genero: Femenino

Edad: 65 años.

altura:1.2 metros.

peso: 40 kilos.

C50: 4.

γ : 5.

Como se observa en la figura se ponen los dos casos de pacientes que sirven como cotas que definen el peor caso y el mejor caso de convergencia hacia el BIS objetivo. se observa que los dos convergen y contrarrestan la perturbación. También se observa que compensan la perturbación después de 200 segundos.

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

- Es robusto a perturbaciones.
- Es robusto a variaciones paramétricas.

- Puede tener grandes condiciones de incertidumbre[19].
- Se pueda aplicar a cualquier paciente nominal con diferentes características.

Conclusiones respecto a ingeniería:

Se utilizó la misma ganancia del controlador, para los 11 pacientes obteniendo buenos resultados de desempeño por lo cual demuestra la robustez del mismo.

Las condiciones para poder demostrar que los pacientes convergen al BIS objetivo asintóticamente son que se pueda llevar al sistema a la forma normal, lo cual siempre se cumple ya que es un sistema lineal y la segunda condición es que el sistema tenga una dinámica cero con un punto de equilibrio asintóticamente estable cuando se llega a la referencia deseada, esto es necesario ya que cuando se llega a la referencia de BIS=50 el controlador se vuelve cero y solo queda la dinámica cero del controlador, por lo cual se pide que esta sea estable a fin de tener un buen comportamiento por parte del sistema y esto se cumple ya que solo se necesita que los parámetros sean positivos y estos siempre son así debido a la naturaleza de los mismos, por lo tanto si finalmente recordamos que la función de salida BIS es univoca(lo cual se mostró) en el rango de operación, podemos concluir que para cualquier paciente promedio como los mostrados en esta tesis este controlador llevara al mismo al valor BIS deseado.

Es posible la estabilización del sistema gracias a que se lleva al sistema a BIS=50 de una forma suave y no es necesario un control negativo para la misma, es por eso que también es posible implementar el control super twisting de una forma suave y obtener un buen desempeño, este comportamiento suave se debe principalmente a la sintonización ganancias tratando de equilibrar que no halla ningún sobrepaso en la gráfica del BIS al dosificar el propofol y que el controlador pueda compensar rápidamente la perturbación.

Se simuló con la dinámica de la bomba de infusión de propofol donde se mostró la existencia de un ciclo limite que depende de los parámetros de cada paciente.

Se simuló con el monitor BIS con un tiempo de muestreo de un segundo obteniendo buenos resultados a pesar de la perturbación y las variaciones paramétricas, cabe señalar que estas simulaciones son las que más se acercan a la realidad ya que consideran la bomba de infusión

y el tiempo de muestreo del monitor BIS.

La señal de control es continua, por lo cual permite su implementación en un prototipo siendo suficientemente suave para no dañar la bomba de infusión de propofol (actuador) a diferencia de una señal discontinua la cual podría dañar o en un caso extremo "quemar" la bomba de infusión.

La perturbación y el sangrado fueron compensado adecuadamente por el controlador evitando sobrepasos.

Este estudio, representa grandes avances en esta investigación, ya que se obtuvieron los mejores resultados publicados hasta el momento, por lo cual se seguirá poniendo a prueba la robustez del controlador y se desarrollará un prototipo funcional en un futuro a corto plazo.

Resultados de las Contribuciones

Se consideró una perturbación que se acerca más a la realidad siendo variante en el tiempo, que es compensada en promedio en 1 minuto y 30 segundos, evitando sobrepasos y siendo el mejor resultado comparado con el estado del arte hasta el momento.

Se consideró la dinámica de la bomba de infusión de propofol y se observó que esta produce un ciclo limite, la cual solo se había considerado hasta el momento.

Este control produce una señal continua la cual puede ser implementada para un prototipo funcional a diferencia del controlador cuasi continuo del estado del arte.

Se consideró el tiempo real de muestreo de 1 segundo del BIS en las simulaciones y estas cumplieron con los objetivos de robustez planteados siendo que tampoco se había considerado con anterioridad.

Se pudo comprobar la estabilidad del sistema con el controlador con cualquier paciente nominal.

Conclusiones Respecto a Medicina:

El controlador por modos deslizantes twisting continuo es robusto a perturbaciones durante intervenciones quirúrgicas, así como para ser utilizado con diferentes pacientes con diferentes características físicas obteniendo un desempeño muy parecido.

El controlador no depende de los parámetros de los pacientes por lo cual se puede utilizar en casos de emergencia donde es necesario una intervención quirúrgica inmediata como tam-

bién se mostró en [16].

En una cirugía siempre hay sangrado de los pacientes, esta se simuló con una pérdida del 30 % del volumen de sangre y el controlador lo compenso adecuadamente manteniendo el nivel de profundidad de anestesia como en [16]

La individualización de la dosis de propofol, puede prevenir que el paciente sufra conciencia intraoperatoria, reduciendo el tiempo de recuperación, ya que se le dosifico la cantidad necesaria para realizar la cirugía, minimizando los costos al mismo tiempo, para el paciente y el hospital como en[16].

5.1. Definiciones Matemáticas

Grado Relativo

En este estudio el concepto de grado relativo es utilizado frecuentemente, así que aquí se define primero para sistemas lineales y después para no lineales, ya que las dos definiciones puede ser usadas en esta tesis dependiendo de cual sea la salida elegida, como se menciona al determinar el mismo en el capítulo 3.

Para sistemas lineales SISO se puede determinar a partir de la función de transferencia ya que el la diferencia entre el grado del polinomio del denominador y el numerador, es decir

Dada una función de transferencia

$$FT = \frac{N(s)}{D(s)}$$

donde $N(s)$ es el polinomio del numerador y $D(s)$ el polinomio del denominador, el grado relativo es

$$GR = \text{grado}D(s) - \text{grado}N(s)$$

Para sistemas no lineales se define formalmente[22].

Considérese ahora el siguiente sistema SISO:

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

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

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

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

Esta notación es conveniente cuando se realizan diferenciaciones repetidas ya sea respecto del mismo o respecto de otro campo vectorial. Suponiendo que $L_g h(x)=0$, al calcular la segunda derivada de y se tiene:

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

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

Definición [22] Se dice que el sistema (6.1) tiene un grado relativo r en un punto x^0 si

1. $L_g L_f^k h(x) = 0$ para toda x en una vecindad de x^0 y

toda $k < r - 1$.

2. $L_g L_f^{r-1} h(x) \neq 0$

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

Forma Normal y Dinámica Cero del Sistema

Para poder realizar el diseño del control twisting continuo necesitamos llevar al sistema a la forma normal y a partir de dicha forma, realizar el correcto diseño del controlador.[17]

Dado el sistema SISO

$$\dot{x} = Ax + Bu$$

$$y = Cx$$

este se puede representar como una función de transferencia

$$H(s) = \frac{b_m s^m + b_{m-1} s^{m-1} + \dots + b_0}{s^n + a_{n-1} s^{n-1} + \dots + a_0}$$

otra forma de escribirla es

$$H(s) = \frac{N(s)}{D(s)}$$

Donde el grado del denominador $D = n$ y el grado del numerador $N = m < n$ el grado relativo es $\rho = n - m$.

Y realizando la división euclidiana es decir dividiendo el denominador $D(s)$ ente $N(s)$ obtenemos

$$\frac{D(s)}{N(s)} = Q(s) + \frac{R(s)}{N(s)}$$

despejando $D(s)$

$$D(s) = Q(s)N(s) + R(s)$$

Donde $Q(s)$ y $R(s)$ son el cociente y el residuo de la división de polinomios y también se sabe

$$\text{grado}(Q) = n - m = \rho, \text{ grado}(R) < n$$

y el coeficiente líder de $Q(s)$ es $1/b$. Por lo cual si reescribimos $H(s)$ sustituyendo $D(s)$ obtenemos

$$H(s) = \frac{N(s)}{Q(s)N(s) + R(s)} = \frac{\frac{1}{Q(s)}}{1 + \frac{1}{Q(s)} \frac{R(s)}{N(s)}}$$

Así $H(s)$ puede ser representada como una conexión entre $1/Q(s)$ con retroalimentación $R(s)/N(s)$. También se puede observar que la ρ -ésima orden de la función de transferencia de $1/Q(s)$ no tiene ceros y puede ser realizada por el vector de ρ -ésimo orden

$$\varepsilon = [y, \dot{y}, \dots, y^{(\rho-1)}]^T$$

Por lo cual se obtiene el modelo de estados

$$\begin{aligned} \dot{\varepsilon} &= (A_c + B_c \lambda^T) \varepsilon + B_c b_m e \\ y &= C_c \varepsilon \end{aligned}$$

para determinar la dinámica cero, dado el sistema SISO en la forma normal

$$\begin{aligned} \dot{\eta} &= f_0(\eta, \varepsilon) \\ \dot{\varepsilon} &= A_c \varepsilon + B_c \gamma(x)[u - \alpha(x)] \\ y &= C_c \varepsilon \end{aligned}$$

Donde (A_c, B_c, C_c) es una forma canónica de la representación de la cadena de ρ integradores, es decir

$$A_c = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & & 0 & 1 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix}, B_c = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, C_c = [1 \ 0 \ \dots \ 0 \ 0]$$

$\lambda \in R^p$, Sea (A_0, B_0, C_0) un realización mínima de la función de transferencia $R(s)/N(s)$, es decir

$$\dot{\eta} = A_0\eta + B_0yw = C_0\eta$$

Los eigenvalores de A_0 son los ceros del polinomio $N(s)$, los cuales son los ceros de la función de transferencia $H(s)$ que se pueden realizar como el modelo de estados

$$\begin{aligned}\dot{\eta} &= A_0\eta + B_0C_c\varepsilon \\ \dot{\varepsilon} &= A_c\varepsilon + B_c(\lambda^T\varepsilon - b_mC_0\eta + b_mu) \\ y &= C_c\varepsilon\end{aligned}$$

Preambulo Controlador Twisting Continuo

El controlador twisting continuo es un controlador de quinta generación por modos deslizantes el cual tiene la forma

$$\begin{aligned}u &= -k_1[x]^{1/3} - k_2[x]^{1/2} + \eta \\ \dot{\eta} &= -k_3[x]^0 - k_4[x]^0\end{aligned}$$

donde las constantes k_i son ganancias para el controlador y η es una variable interna del controlador, estas ganancias deben ser seleccionadas de manera adecuada con el fin de que los estados del sistema con el que se encuentre implementado converjan a cero. Una de las formas de determinar las ganancias del controlador twisting continuo y asegurar la convergencia de los estados es mediante una función de Lyapunov.

Función de Lyapunov para Controlador Twisting Continuo

Se propone la función

$$V_p(x) = \alpha|x_1|^{5/3} + \alpha_2x_1x_2 + \alpha_3|x_3|^{5/2} + \alpha_4x_1|x_3|^2 - \alpha_5x_2x_3^3 + \alpha_6|x_3|^5$$

$$\begin{aligned}\dot{V}_p(x) &= -\beta_1|x_1|^{4/3} - \beta_2x_1|x_2|^{1/2} + \beta_3|x_1|^{2/3}x_2 - \beta_4|x_1|^{1/3}|x_2|^{3/2} - \beta_5|x_2|^2 + \beta_6x_1x_3 \\ &\quad + \beta_7|x_2|^{3/2}x_3 + \beta_8x_2|x_3|^2 + \beta_9|x_1|^{1/3}|x_3|^3 + \beta_{10}|x_2|^{1/2}|x_3|^3 - \beta_{11}|x_3|^4 \\ &\quad + \beta_{12}|x_1||x_3| - \beta_{13}|x_2||x_3|^2 + \beta_{14}|x_3|^4\end{aligned}$$

Donde las $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{14}$ se definen como:

$$\begin{aligned}\beta_1 &= \alpha_2 k_1, \quad \beta_2 = \alpha_2 k_2, \quad \beta_3 = \frac{5}{3} \alpha_1, \quad \beta_4 = \frac{5}{2} \alpha_3 k_1, \\ \beta_5 &= \frac{5}{2} \alpha_3 k_2 - \alpha_2, \quad \beta_7 = \frac{5}{2} \alpha_3, \quad \beta_9 = \alpha_5 k_1, \quad \beta_{10} = \alpha_5 k_2, \\ \beta_6 &= \alpha_2 - 2\alpha_4 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0), \\ \beta_8 &= \alpha_4 + 3\alpha_5 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0), \\ \beta_{11} &= \alpha_5 + 5\alpha_6 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0) \\ \beta_{12} &= 2\alpha_4 \mu_c, \quad \beta_{13} = 3\alpha_5 \mu_c, \quad \beta_{14} = 5\alpha_6 \mu_c\end{aligned}$$

Se observa que la positividad y negatividad de $V(x)$ es determinada por $\alpha_1, \dots, \alpha_6$ y las $\beta_1, \dots, \beta_{14}$

Para realizarlo de esta forma se considerara primero que la perturbación es igual a cero y se determinaran las constantes $\alpha_1, \dots, \alpha_6$ y las $\beta_1, \dots, \beta_{14}$

Positividad definida de $V(x)$

Se utilizará el Teorema de Pólya para determinar la positividad definida de $V(x)$ por lo cual se necesita hacer un cambio de variables de formas generalizadas a formas clásicas:

$$|x_i|^{r_i} = z_i$$

Aplicando este cambio a la función de Lyapunov obtenemos

$$\begin{aligned}V(z) &= \alpha_1 z_1^5 + \alpha_2 |z_1 z_2| [x_1]^0 [x_2]^0 + \alpha_3 z_2^5 \\ &+ \alpha_4 z_1^3 z_3^2 [x_1]^0 [x_3]^0 - \alpha_5 z_2^2 z_3^3 [x_2]^0 [x_3]^0 + \alpha_6 z_3^5\end{aligned}$$

Esto genera 8 formas clásicas las cuales depende del octante donde se evalúen

Octantes $(x_1 > 0, x_2 > 0, x_3 > 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 < 0, x_3 < 0)$

$$\begin{aligned}V_1(z) &= \alpha_1 z_1^5 + \alpha_2 z_1^3 z_2^2 + \alpha_3 z_2^5 \\ &+ \alpha_4 z_1^3 z_3^2 + \alpha_5 z_2^2 z_3^3 + \alpha_6 z_3^5\end{aligned}$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 > 0, x_3 < 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 < 0, x_3 > 0)$

$$\begin{aligned}V_1(z) &= \alpha_1 z_1^5 - \alpha_2 z_1^3 z_2^2 + \alpha_3 z_2^5 \\ &- \alpha_4 z_1^3 z_3^2 + \alpha_5 z_2^2 z_3^3 + \alpha_6 z_3^5\end{aligned}$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 > 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 > 0)$

$$V_1(z) = \alpha_1 z_1^5 - \alpha_2 z_1^3 z_2^2 + \alpha_3 z_2^5 \\ + \alpha_4 z_1^3 z_3^2 + \alpha_5 z_2^2 z_3^3 + \alpha_6 z_3^5$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 < 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 < 0)$

$$V_1(z) = \alpha_1 z_1^5 + \alpha_2 z_1^3 z_2^2 + \alpha_3 z_2^5 \\ - \alpha_4 z_1^3 z_3^2 - \alpha_5 z_2^2 z_3^3 + \alpha_6 z_3^5$$

De esta manera se aplica el teorema de Pólya a los 4 octantes mostrados ya que son simétricos y la positividad de $V(x)$ se obtiene definiendo un conjunto de coeficientes que satisfagan:

$$A_v \alpha = \begin{bmatrix} A_{v1} \\ A_{v2} \\ A_{v3} \\ A_{v4} \end{bmatrix} \alpha > [0], \alpha = [\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \alpha_4 \alpha_5 \alpha_6]^T$$

Negatividad definida de $V(x)$

El Teorema de Pólya se utiliza para evaluar la positividad de una forma así que se define $W(x) = -\dot{V}(x)$, y transformando $W(x)$ a formas clásicas

$$W(z) = \beta_1 z_1^4 + \beta_2 z_1^3 z_2 [x_1]^0 [x_2]^0 - \beta_3 z_1^2 z_2^2 [x_1]^0 [x_2]^0 + \beta_4 z_1 z_2^3 [x_1]^0 [x_2]^0 \\ + \beta_5 z_2^4 - \beta_6 z_1 z_3 [x_1]^0 [x_3]^0 - \beta_7 z_2^3 z_3 [x_2]^0 [x_3]^0 - \beta_8 z_2^2 z_3^3 [x_2]^0 [x_3]^0 \\ - \beta_9 z_1 z_3 s [x_1]^0 [x_3]^0 - \beta_{10} z_2 z_3^3 [x_2]^0 [x_3]^0 + \beta_{11} z_3^4$$

Lo cual genera el siguiente conjunto

Octantes $(x_1 > 0, x_2 > 0, x_3 > 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 < 0, x_3 < 0)$

$$W_1(z) = \beta_1 z_1^4 + \beta_2 z_1^3 z_2 - \beta_3 z_1^2 z_2^2 + \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 - \beta_6 z_1^3 z_3 \\ - \beta_7 z_2^3 z_3 - \beta_8 z_2^2 z_3^2 - \beta_9 z_1 z_3^3 - \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 > 0, x_3 < 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 < 0, x_3 > 0)$

$$W_2(z) = \beta_1 z_1^4 + \beta_2 z_1^3 z_2 - \beta_3 z_1^2 z_2^2 + \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 + \beta_6 z_1^3 z_3 \\ + \beta_7 z_2^3 z_3 + \beta_8 z_2^2 z_3^2 + \beta_9 z_1 z_3^3 + \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4$$

Octantes ($x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 > 0$) ó ($x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 > 0$)

$$W_3(z) = \beta_1 z_1^4 - \beta_2 z_1^3 z_2 + \beta_3 z_1^2 z_2^2 - \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 - \beta_6 z_1^3 z_3 \\ + \beta_7 z_2^3 z_3 + \beta_8 z_2^2 z_3^2 - \beta_9 z_1 z_3^3 + \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4$$

Octantes ($x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 < 0$) ó ($x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 < 0$)

$$W_4(z) = \beta_1 z_1^4 - \beta_2 z_1^3 z_2 + \beta_3 z_1^2 z_2^2 - \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 + \beta_6 z_1^3 z_3 \\ - \beta_7 z_2^3 z_3 - \beta_8 z_2^2 z_3^2 + \beta_9 z_1 z_3^3 - \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4$$

$W(x)$ es simétrica respecto al origen así que solamente evaluamos los cuatro octantes no simétricos.

El conjunto de formas resultantes se puede reescribir como

$$A_w C(\alpha^*) K = \begin{bmatrix} A_{w1} C_1(\alpha^*) \\ A_{w2} C_2(\alpha^*) \\ A_{w3} C_3(\alpha^*) \\ A_{w4} C_4(\alpha^*) \end{bmatrix} K > [0], K = [k_1 \ k_2 \ k_3 \ k_4 \ 1]^T$$

$$C(\alpha) = \begin{bmatrix} \alpha_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{5}{3}\alpha_1 \\ 0 & \frac{5}{3}\alpha_3 & 0 & 0 & -\alpha_2 \\ 0 & 0 & -2\alpha_4 [x_1]^0 [x_3]^0 & -2\alpha_4 [x_2]^0 [x_3]^0 & \alpha_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{5}{2}\alpha_3 \\ 0 & 0 & 3\alpha_5 [x_1]^0 [x_3]^0 & 3\alpha_5 [x_2]^0 [x_3]^0 & \alpha_4 \\ \alpha_5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_5 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 5\alpha_6 [x_1]^0 [x_3]^0 & 5\alpha_6 [x_2]^0 [x_3]^0 & \alpha_5 \end{bmatrix}$$

α^* es un vector de coeficientes para la función candidata que satisface el sistema de desigualdades. $C(\alpha)$ es una matriz que expresa la relación de las constantes α_i y k_i en los coeficientes β_i de $W(x)$.

Para la solución primero se obtiene el conjunto α que garantice la positividad definida de $V(x)$, y después determinamos las k_i que garanticen la negatividad definida de $W(x)$

Determinación de Coeficientes y Ganancias

Las α_i que garantizan la positividad son:

$$\alpha_1 = 1 \quad \alpha_2 = 0.36913 \quad \alpha_3 = 0.78283$$

$$\alpha_4 = -0.907063, \quad \alpha_5 = 0.904313, \quad \alpha_6 = 8.187983$$

Con esos valores obtenemos un conjunto de ganancias que satisfacen el sistema de desigualdades es:

$$k_1 = 0982223 \quad k_2 = 1.320462 \quad k_3 = 0.013756 \quad k_4 = 0.0071928$$

Determinación de Cota Máxima de la Perturbación Admisibles

Se utilizara el teorema de Polya para determinar μ_c por lo cual se representa por un conjunto de formas clásicas, para lo cual se define: $W_p(x) = -\dot{V}_p(x)$

$$\beta_1 = \alpha_2 k_1, \quad \beta_2 = \alpha_2 k_2, \quad \beta_3 = \frac{5}{3} \alpha_1, \quad \beta_4 = \frac{5}{2} \alpha_3 k_1,$$

$$\beta_5 = \frac{5}{2} \alpha_3 k_2 - \alpha_2, \quad \beta_7 = \frac{5}{2} \alpha_3, \quad \beta_9 = \alpha_5 k_1, \quad \beta_{10} = \alpha_5 k_2,$$

$$\beta_6 = \alpha_2 - 2\alpha_4 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0),$$

$$\beta_8 = \alpha_4 + 3\alpha_5 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0),$$

$$\beta_{11} = \alpha_5 + 5\alpha_6 |x_3|^0 (k_3 |x_1|^0 + k_4 |x_2|^0)$$

$$\beta_{12} = 2\alpha_4 \mu_c, \quad \beta_{13} = 3\alpha_5 \mu_c, \quad \beta_{14} = 5\alpha_6 \mu_c$$

Lo cual genera el siguiente conjunto

Octantes $(x_1 > 0, \quad x_2 > 0, \quad x_3 > 0)$ ó $(x_1 < 0, \quad x_2 < 0, \quad x_3 < 0)$

$$W_1(z) = \beta_1 z_1^4 + \beta_2 z_1^3 z_2 - \beta_3 z_1^2 z_2^2 + \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 - \beta_6 z_1^3 z_3 - \beta_7 z_2^3 z_3 -$$

$$\beta_8 z_2^2 z_3^2 - \beta_9 z_1 z_3^3 - \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4 - \beta_{12} z_1^3 + \beta_{13} z_2^2 z_3$$

Octantes $(x_1 > 0, \quad x_2 > 0, \quad x_3 < 0)$ ó $(x_1 < 0, \quad x_2 < 0, \quad x_3 > 0)$

$$W_2(z) = \beta_1 z_1^4 + \beta_2 z_1^3 z_2 - \beta_3 z_1^2 z_2^2 + \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 + \beta_6 z_1^3 z_3 + \beta_7 z_2^3 z_3 +$$

$$\beta_8 z_2^2 z_3^2 + \beta_9 z_1 z_3^3 + \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4 - \beta_{12} z_1^3 z_3 - \beta_{13} z_2^2 z_3 - \beta_{14} z_3^4$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 > 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 > 0)$

$$W_3(z) = \beta_1 z_1^4 - \beta_2 z_1^3 z_2 + \beta_3 z_1^2 z_2^2 - \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 - \beta_6 z_1^3 z_3 + \beta_7 z_2^3 z_3 + \\ \beta_8 z_2^2 z_3^2 - \beta_9 z_1 z_3^3 + \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4 - \beta_{12} z_1^3 z_3 + \beta_{13} z_2^2 z_3 + \beta_{14} z_3^4$$

Octantes $(x_1 > 0, x_2 < 0, x_3 < 0)$ ó $(x_1 < 0, x_2 > 0, x_3 > 0)$

$$W_4(z) = \beta_1 z_1^4 - \beta_2 z_1^3 z_2 + \beta_3 z_1^2 z_2^2 - \beta_4 z_1 z_2^3 + \beta_5 z_2^4 + \beta_6 z_1^3 z_3 - \beta_7 z_2^3 z_3 - \\ \beta_8 z_2^2 z_3^2 + \beta_9 z_1 z_3^3 - \beta_{10} z_2 z_3^3 + \beta_{11} z_3^4 - \beta_{12} z_1^3 z_3 - \beta_{13} z_2^2 z_3 + \beta_{14} z_3^4$$

Como en los casos anteriores son simétricos los octantes respecto al origen por lo cual solo se utilizaran 4 octantes asimétricos

empleando los resultados anteriores se obtiene el valor máximo de μ_c que satisface el sistema de desigualdades

$$A_w D(\alpha^*, k^*) P, P = [\mu 1]^T$$

$$D(\alpha, k) = \begin{bmatrix} 0 & & \alpha_2 k_1 \\ 0 & & \alpha_2 k_2 \\ 0 & & \frac{5}{3} \alpha_1 \\ 0 & & \frac{5}{2} \alpha_3 k_2 - \alpha_2 \\ 2\alpha_4 [x_3]^0 & \alpha_2 - 2\alpha_4 (k_3 [x_1]^0 [x_3]^0 + k_4 [x_2]^0 [x_3]^0) & \\ 0 & & \frac{5}{2} \alpha_3 \\ -3\alpha_5 [x_3]^0 & \alpha_4 + 3\alpha_5 (k_3 [x_1]^0 [x_3]^0 + k_4 [x_2]^0 [x_3]^0) & \\ 0 & & \alpha_5 k_1 \\ 0 & & \alpha_5 k_2 \\ -5\alpha_6 [x_3]^0 & \alpha_5 + 5\alpha_6 (k_3 [x_1]^0 [x_3]^0 + k_4 [x_2]^0 [x_3]^0) & \end{bmatrix}$$

El producto de $D(\alpha, k)$ y P proporciona el vector de coeficientes β_i de la derivada de la función de Lyapunov a lo largo de las trayectorias del sistema perturbado.

Al sustituir los resultados obtenidos y evaluar la forma resultante en el segundo octante se obtienen que todos sus coeficientes son positivos por lo cual el sistema a satisfacer es

$$\begin{bmatrix} A_{w1} D_1(\alpha^*, k^*) \\ A_{w3} D_3(\alpha^*, k^*) \\ A_{w4} D_4(\alpha^*, k^*) \end{bmatrix} P > [0]$$

Resolviendo las desigualdades se obtiene que la cota máxima admisible es $\mu_c = 1$

Escalamiento de las Ganancias

Este planteamiento es tomado de [23]. Con la función de Lyapunov se determinaron las ganancias que aseguran la convergencia de los estados a cero y tienen una cota de la derivada de la perturbación μ_c . Sin embargo al tener una cota diferente estas pueden no ser adecuadas para lograr el objetivo planteado.

La solución inmediata sería repetir el procedimiento anterior y obtener una función de Lyapunov que permita determinar las ganancias adecuadas para una perturbación con una cota superior distinta, sin embargo se puede tomar ventaja de la propiedad de homogeneidad del sistema así como de la función de Lyapunov y aprovechar los resultados obtenidos analizando un nuevo sistema homogéneo que se deduce a partir de un cambio de variable

$$\bar{x}_1 = Lx_1, \bar{x}_2 = Lx_2, \bar{x}_3 = Lx_3$$

$0 < L$ es un factor de escalamiento permitiendo ajustar las ganancias

Evaluando la derivada de los nuevos estados \bar{x} se obtiene

$$\begin{aligned}\dot{\bar{x}}_1 &= \bar{x}_2 \\ \dot{\bar{x}}_2 &= -k_{p1}[\bar{x}_1]^{1/3} - k_{p2}[\bar{x}_2]^{1/2} + \bar{x}_3 \\ \dot{\bar{x}}_3 &= -k_{p3}[\bar{x}_1]^0 - k_{p4}[\bar{x}_2]^0 + \dot{\Delta}_p(t),\end{aligned}$$

en donde

$$k_{p1} = L^{\frac{2}{3}}k_1, k_{p2} = L^{\frac{1}{2}}k_2, k_{p3} = Lk_3, k_{p4} = Lk_4$$

$$\dot{\Delta}_p(t) = L\dot{\Delta}(t)$$

y de esta manera conociendo el factor de escalamiento L y asumiendo que la perturbación es Lipschitz y además

$$|\dot{\Delta}_p| \leq \delta \in R$$

se puede deducir

$$L\mu_c = \delta$$

Por lo tanto el factor de escalamiento L puede ser determinado con el de la cota de la derivada de la perturbación del sistema a controlar δ y μ_c es la cota de perturbación del primer sistema, es decir el sistema con el que se demostró su estabilidad por medio de una función de Lyapunov.

5.2. Definiciones Medicas

Anestesia

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

Anestesia General

Es una depresión descendente y controlada de las funciones del sistema nervioso central (SNC) inducidas farmacológicamente siendo un estado reversible de depresión del SNC, caracterizado por pérdida de la conciencia (hipnosis), de la sensibilidad (analgesia), de la motilidad (relajación muscular) y de la actividad refleja (protección neurovegetativa), es decir que las neuronas se bloquean para que el cuerpo no sienta los estímulos quirúrgicos o que estos sean lo suficientemente pequeños para no dañar el cuerpo de la persona en cirugía.[14] Esta situación se consigue mediante los anestésicos generales, los cuales actúan sobre diferentes órganos. Los intentos de conseguir la cuantificación de este estado han fracasado (medir el efecto del fármaco directamente en el cuerpo), sin embargo existen sistemas que permiten ajustar la administración y dosificación de los fármacos de una forma continuada y constante como las bombas de infusión de anestesia y se puede medir indirectamente la profundidad de anestesia con un monitor BIS (por sus siglas en inglés Bispectral Index).

Farmacología

Estudia las propiedades de los fármacos y sus acciones sobre el organismo como pueden ser la absorción, distribución y metabolización de los mismos.

Propofol

Es un fármaco que se puede utilizar para procedimientos de anestesia general el cual es de rápida absorción por lo cual es ideal para esta aplicación, además produce menos efectos secundarios en los pacientes después de una cirugía. Este es un depresor cardiovascular y puede producir una disminución de la presión arterial del 15-35 %, bradicardia (es decir < 50 latidos/min) durante la inducción anestésica por lo cual se debe de tener cuidado en una cirugía de corazón o alguna que llegue a afectar al mismo.

El propofol tiene efectos depresores respiratorios (disminución del volumen y dificultad para respirar) por lo cual antes de considerar propofol en una cirugía se necesitan considerar estas limitantes para no afectar al paciente que será sometido a cirugía. [14]

Clínicamente, está indicado el propofol en la anestesia general, porque la velocidad de recuperación es mayor después de la inducción/mantenimiento que con una combinación tradicional de agentes intravenosos o con otros. [14]

La recuperación de la anestesia con propofol es más suave que la que se produce con otros anestésicos. Es importante señalar que el propofol también se asocia con la menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios que otras pautas terapéuticas por lo cual presenta beneficios farmacoeconómicos [14]. Puede producirse un deterioro psicomotor hasta 5 horas después de la administración de propofol. Se asocia con una recuperación psicomotriz más rápida que otros agentes intravenosos, pero sólo durante la primera hora; También se observan efectos euforizantes con dicha anestesia (Los pacientes se sienten mejor en la recuperación).

Farmacocinética

Esta estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite conocer su concentración en cuatro procesos: absorción, distribución, metabolismo y excreción. En este trabajo se consideró la farmacocinética del propofol el cual penetra al organismo, es distribuido por los tejidos y tan pronto como este se incorpora al organismo sufre procesos de eliminación que conducen a su progresiva desaparición, la cual ocurre por mecanismos de excreción y mecanismos de metabolización, que convierten los fármacos en productos más fáciles de eliminar.

El perfil farmacocinético del propofol se caracteriza por una rápida distribución de la sangre de los tejidos, un rápido aclaramiento metabólico de la sangre y un lento retorno del fármaco desde el compartimiento periférico. La interacción de estos procesos determina una acción de inicio rápido y corta duración, lo cual nos ayuda para esta aplicación a fin de obtener un mejor desempeño del controlador, ya que esto permite utilizar un controlador que sea relativamente rápido .

El propofol se metaboliza en el hígado y menos del 0.3 % de la dosis administrada se excreta por la orina en forma del compuesto original, por lo cual el propofol no aprovechado es muy poco.

La presencia de cirrosis o de alteraciones renales no afecta significativamente la farmacocinética del propofol.[14]

Farmacodinamia

Estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre los distintos aparatos (por ejemplo el aparato circulatorio), órganos y sistemas y su mecanismo de acción bioquímico o molecular. La farmacodinamia también requiere métodos cuantitativos y análisis matemáticos para comparar los efectos de los fármacos. Así como la farmacocinética estudia qué hace el organismo sobre los fármacos, la farmacodinamia se ocupa de qué hacen los fármacos sobre el organismo. [14]

Cirugía con Anestesia General y Propofol

El anestesiólogo durante una cirugía realizada con anestesia general, debe de contar con la suficiente experiencia, para no poner en riesgo la vida del paciente. En este estudio el anestésico considerado fue propofol, el cual se inyecta por vía intravenosa, y a diferencia de los anestésicos inhalatorios, presenta menos molestias postoperatorias.

La dosis en adultos precisan 2-2.5mg/kg de propofol para la inducción de la anestesia, y los pacientes mayores de 55 años, dosis menores. En niños mayores de 8 años se recomienda una dosis de inducción de 2.5 mg/kg, pero los más pequeños pueden requerir dosis mayores.[14]

La anestesia puede mantenerse con una infusión continua o con inyecciones repetidas (25-50 mg) a medida que sean necesarias. Para la fase de mantenimiento es apropiada la administración de 6-9mg/kg/hora de propofol, seguida de 1.5-4.5 mg/kg/hora para el mantenimiento[14]

En una cirugía con anestesia general, los pacientes en su mayoría, están conectados a un monitor de anestesia, en México el más usado es el BIS Vista, que mide la profundidad de anestesia, el cual ayuda a dosificar los fármacos, dependiendo del nivel de conciencia del paciente [12].

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

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

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

3) La respuesta del cuerpo humano al dolor durante una cirugía, también conocidos como estrés quirúrgico o estímulos quirúrgicos varían a lo largo de la cirugía [12]. Lo cual a veces se nota en pacientes, que ya en una anestesia profunda, en la primera incisión tienden a moverse, también pueden presentar hipertensión, taquicardia o lagrimeo, como una respuesta natural a la estimulación nociva, siendo una importante señal de una dosificación de anestesia inadecuada; estas se consideran perturbaciones para el controlador que intentan despertar al paciente.

Aprobación del Monitor BIS Vista por la FDA

La FDA por sus siglas en ingles Food and Drug Administration se encarga de revisar todo el equipo medico y validar que sea adecuado para su utilización en instituciones medicas, por lo cual esta administración se encargó de validar la utilización del monitor BIS y que funciona adecuadamente midiendo la profundidad de anestesia.

K072286

Page 1 of 4

SECTION 6

510(k) SUMMARY

NOV 20 2007

Date Prepared: November 4, 2007

Company Name and Address

Aspect Medical Systems, Inc.
One Upland Road
Norwood, MA 01532

Contact Person: Vikram Verma
Manager, RA/QA
Telephone (direct dial): (617) 559-7134
Fax #: (617) 559-7948

Device Name

Proprietary Name: Aspect Medical Systems BIS EEG VISTA Monitor System,
VISTA

Common Name: EEG Monitor

Proprietary Name: Aspect Medical Systems BISx

Common Name: EEG Monitor

Classification

Electroencephalograph (EEG) monitors have been classified by the Neurological Devices Panel as Class II devices (21 CFR 882.1400)

Predicate Device

Aspect Medical System's A-3000 EEG Monitor with BIS (#K052362), Spectral EEG Monitor A1000 (# K963644), Aspect Medical Systems BIS EEG Monitor VIEW (#K062613), Aspect Medical System's BISx4 (#K052981), Aspect Medical System's BISx (#K040183)

Device Description:

A. BIS EEG VISTA Monitor System:

The BIS EEG VISTA Monitor System, is comprised of the BISx4, the VISTA Monitor, and associated cables. When the System is connected to a BIS Sensor (which is applied to the patient's forehead, acquires EEG signals from the brain, and is 510(k) cleared) the monitor displays 2 channels of EEG. When the System is connected to a BIS Bilateral Sensor (also 510(k) cleared), the monitor displays 4 channels of EEG.

The BISx4 houses the digital signal converter as well as the BIS algorithm (it has no display or user interface), and it performs the computations necessary to produce the Bispectral Index (BIS). It also calculates SQI, EMG, Burst count and Suppression Ratio. The BISx4 may be distributed to business partners that have the ability to display BIS on their patient monitors.

The Monitor displays a maximum of 4 channels of EEG, as well as SQI, EMG, Burst Count, Suppression Ratio and a BIS value. The BIS value is acquired using 2 channels of EEG. The Monitor has secondary trend and trend review screens, as well as results of self tests.

In addition to the above, when connected to a Bilateral Sensor, the System provides additional capability as follows:

BISx4 calculates DSA, Asymmetry, sBIS, and sEMG. The Monitor displays DSA, Asymmetry, sBIS, and sEMG numerically and graphically.

B. BISx device:

The BISx is a component that processes up to 2 channels of EEG and computes BIS and other EEG parameters (same as the cleared BISx device). The BISx connects to Aspect sensors on one side and the Aspect Monitor or OEM patient monitoring systems on the other, allowing them to display BIS on their integrated patient monitoring systems. The OEMs are responsible for the regulatory pathway to integrate the BISx in their systems.

The software is a moderate level of concern. This submission is updating the indications for use statement for the BISx device, to reflect the addition of clinical benefits added at FDA request to the BIS EEG VIEW Monitor, 510(k) (K#062613, recently cleared on 6/18/07). No change is being made to the cleared BISx device (#K040183).

Indications for use for BIS EEG Monitor System (VISTA Monitor and BISx4), and the BISx device:

A. Indications for use for BIS EEG Monitor System (VISTA Monitor and BISx4):

The BIS EEG VISTA Monitor System is intended for use under the direct supervision of a licensed healthcare practitioner or by personnel trained in their proper use. The system, and all its associated parameters, is intended for use on adult and pediatric patients within a hospital or medical facility providing patient care to monitor the state of the brain by data acquisition of EEG signals.

The BIS Index, one of the VISTA Monitor output parameters, may be used as an aid in monitoring the effects of certain anesthetic agents; and its usage with certain anesthetic agents may be associated with a reduction in primary anesthetic use and a reduction in emergence and recovery time.

Use of the BIS Index for monitoring to help guide anesthetic administration may be associated with the reduction of incidence of awareness with recall in adults during general anesthesia and sedation.

B. Indications for use for BISx device:

The BISx is intended for use under the direct supervision of a licensed healthcare practitioner or by personnel trained in their proper use. The BISx, and all its associated parameters, is intended for use on adult and pediatric patients within a hospital or medical facility providing patient care to monitor the state of the brain by data acquisition of EEG signals.

The BIS Index, one of the BISx output parameters, may be used as an aid in monitoring the effects of certain anesthetic agents; and its usage with certain anesthetic agents may be associated with a reduction in primary anesthetic use and a reduction in emergence and recovery time.

Use of the BIS Index for monitoring to help guide anesthetic administration may be associated with the reduction of incidence of awareness with recall in adults during general anesthesia and sedation.

Summary of Technological Characteristics Compared to Predicate Device

The BIS EEG VISTA Monitor System has the same intended use and fundamental scientific technology as the predicate device, BIS EEG Monitor, VIEW. The BIS EEG System, VISTA with updated software features, offers the same features and parameters that were found in one of the predicate devices or merely displays them in additional ways.

The BISx device has the same intended use and fundamental scientific technology as the predicate device, BISx (K040183). No modifications have been made to this device.

Summary of Testing

The following tests/analyses have been completed for the BIS EEG VISTA Monitor System:

- o Software Validation
- o Hazard Analysis and Risk Assessment

Results indicate the device meets its performance specifications and validation test requirements, and is safe for its intended use.

Conclusion:

Based on the above, Aspect Medical Systems believes the VISTA System, and the BISx device are substantially equivalent to the predicate devices, and are safe and effective for their intended use.



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Document Control Room –WO66-G609
Silver Spring, MD 20993-0002

Aspect Medical Systems Inc.
c/o Mr. Vikram Verma
Manager, RA/QA
One Upland Road
Norwood, MA 02062

APR - 9 2012

Re: K072286

Trade/Device Name: BIS EEG Vista Monitor System and BISx
Regulation Number: 21 CFR 882.1400
Regulation Name: Electroencephalograph
Regulatory Class: II
Product Code: OLW, OMC, OLT, ORT
Dated (Date on orig SE ltr): November 4, 2007
Received (Date on orig SE ltr): November 6, 2007

Dear Mr. Verma:

This letter corrects our substantially equivalent letter of November 20, 2007.

We have reviewed your Section 510(k) premarket notification of intent to market the device referenced above and have determined the device is substantially equivalent (for the indications for use stated in the enclosure) to legally marketed predicate devices marketed in interstate commerce prior to May 28, 1976, the enactment date of the Medical Device Amendments or to devices that have been reclassified in accordance with the provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (Act) that do not require approval of a premarket approval (PMA). You may, therefore, market the device, subject to the general controls provisions of the Act. The general controls provisions of the Act include requirements for annual registration, listing of devices, good manufacturing practice, labeling, and prohibitions against misbranding and adulteration.


If your device is classified (see above) into either class II (Special Controls) or class III (PMA), it may be subject to additional controls. Existing major regulations affecting your device can be found in the Code of Federal Regulations, Title 21, Parts 800 to 898. In addition, FDA may publish further announcements concerning your device in the Federal Register.

Please be advised that FDA's issuance of a substantial equivalence determination does not mean that FDA has made a determination that your device complies with other requirements of the Act or any Federal statutes and regulations administered by other Federal agencies. You must comply with all the Act's requirements, including, but not limited to: registration and listing (21 CFR Part 807); labeling (21 CFR Part 801); medical device reporting (reporting of medical device-related adverse events) (21 CFR 803); good manufacturing practice requirements as set forth in the quality systems (QS) regulation (21 CFR Part 820); and if applicable, the electronic product radiation control provisions (Sections 531-542 of the Act); 21 CFR 1000-1050.

If you desire specific advice for your device on our labeling regulation (21 CFR Part 801), please go to <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHOffices/ucm115809.htm> for the Center for Devices and Radiological Health's (CDRH's) Office of Compliance. Also, please note the regulation entitled, "Misbranding by reference to premarket notification" (21 CFR Part 807.97). For questions regarding the reporting of adverse events under the MDR regulation (21 CFR Part 803), please go to <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/default.htm> for the CDRH's Office of Surveillance and Biometrics/Division of Postmarket Surveillance.

You may obtain other general information on your responsibilities under the Act from the Division of Small Manufacturers, International and Consumer Assistance at its toll-free number (800) 638-2041 or (301) 796-7100 or at its Internet address <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ResourcesforYou/Industry/default.htm>.

Sincerely yours,


for Malvina B. Eydelman, M.D.
Director
Division of Ophthalmic, Neurological,
and Ear, Nose and Throat Devices
Office of Device Evaluation
Center for Devices and
Radiological Health

Enclosure

Indications for Use

510(k)
Number (if known) **K072286**

Device Name **BISx**

Indications for Use

The BISx is intended for use under the direct supervision of a licensed healthcare practitioner or by personnel trained in their proper use. The BISx, and all its associated parameters, is intended for use on adult and pediatric patients within a hospital or medical facility providing patient care to monitor the state of the brain by data acquisition of EEG signals.

The BIS Index, one of the BISx output parameters, may be used as an aid in monitoring the effects of certain anesthetic agents; and its usage with certain anesthetic agents may be associated with a reduction in primary anesthetic use and a reduction in emergence and recovery time.

Use of the BIS Index for monitoring to help guide anesthetic administration may be associated with the reduction of incidence of awareness with recall in adults during general anesthesia and sedation.

Prescription Use X

AND/OR

Over-The Counter Use

(Per 21 CFR 801 Subpart D)

(21 CFR 807 Subpart C)

PLEASE DO NOT WRITE BELOW THIS LINE – CONTINUE ON ANOTHER PAGE IF NEEDED

Concurrence of CDRH, Office of Device Evaluation (ODE)

Mark A. Miller
**(Division Sign-Off)
Division of General, Restorative,
and Neurological Devices**

510(k) Number K072286



Bibliografía

- [1] B. Vista, *BIS Vista Monitoring System, operating manual*, 2008.
- [2] G. A. Dumont, A. Martinez, and J. M. Ansermino, “Robust control of depth of anesthesia,” *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 23, no. 5, pp. 435–454, 2009.
- [3] K. Soltesz, J.-O. Hahn, G. A. Dumont, and J. M. Ansermino, “Individualized pid control of depth of anesthesia based on patient model identification during the induction phase of anesthesia,” in *Decision and Control and European Control Conference (CDC-ECC), 2011 50th IEEE Conference on*. IEEE, 2011, pp. 855–860.
- [4] C.-M. Ionescu, R. De Keyser, B. C. Torrico, T. De Smet, M. Struys, and J. E. Normey-Rico, “Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using bis as a controlled variable during anesthesia,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 55, no. 9, pp. 2161–2170, 2008.
- [5] W. M. Haddad, J. M. Bailey, T. Hayakawa, and N. Hovakimyan, “Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia,” *Neural Networks, IEEE Transactions on*, vol. 18, no. 4, pp. 1049–1066, 2007.
- [6] Medtronic. (2016) Activa rc neurostimulator. [Online]. Available: professional.medtronic.com
- [7] S. Isaka and A. V. Sebald, “Control strategies for arterial blood pressure regulation,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 4, pp. 353–363, 1993.

- [8] A. Gallardo Hernandez, C. Revilla Monsalve, L. Fridman, R. Leder, S. Islas Andrade, and Y. Shtessel, “Experimental glucose regulation with a high-order sliding-mode controller,” pp. 2056–2059, 2012.
- [9] R. S. Parker, F. J. Doyle, J. H. Ward, and N. A. Peppas, “Robust h-infinity glucose control in diabetes using a physiological model,” *AIChE Journal*, vol. 46, no. 12, pp. 2537–2549, 2000.
- [10] G. O.-E. A. S.-L. C. R.-M. S. I.-A. Ana Gabriela Gallardo-Hernandez, Ana Luisa Hernandez-Pereza, “A robust controller for insulin pumps based on h-infinity theory,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 132, pp. 21–27, 2016.
- [11] A. G. G. Hernández, L. Fridman, A. E. Escobar, J. Davila, R. Leder, C. R. Monsalve, S. I. Andrade, and A. L. Hernández, “Robust control for propofol induced anesthesia based on second-order sliding-mode control,” pp. 2864–2869, Dec 2013.
- [12] J. Bruhn, P. Myles, R. Sneyd, and M. Struys, “Depth of anaesthesia monitoring: whats available, whats validated and whats next?” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 97, no. 1, pp. 85–94, 2006.
- [13] T. G. Monk, V. Saini, B. C. Weldon, and J. C. Sigl, “Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 1, pp. 4–10, 2005.
- [14] e. a. Velázquez, P. Lorenzo, *Farmacología básica y clínica*. Médica panamericana, 2008.
- [15] C. S. Nunes, M. Mahfouf, D. A. Linkens, and J. E. Peacock, “Fuzzy logic to model the effect of surgical stimulus on the patient vital signs.”
- [16] E. E. A. Jonathan, “Pruebas in silico de esquemas de dosificación de anestesia por medio de bombas de propofol,” 2014.
- [17] V. Torres-González, L. M. Fridman, and J. A. Moreno, “Continuous twisting algorithm,” pp. 5397–5401, Dec 2015.
- [18] U. P. Ventura and L. Fridman, “Chattering measurement in smc and hosmc,” pp. 108–113, June 2016.
- [19] V. I. Utkin, *Sliding modes in control and optimization*. Springer-Verlag Berlin, 1992, vol. 116.
- [20] E. Lavretsky, N. Hovakimyan, and A. J. Calise, “Upper bounds for approximation of continuous-time dynamics using delayed outputs and feedforward neural networks,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 48, no. 9, pp. 1606–1610, Sept 2003.

- [21] A. G. Hernández, J. E. Escobar, R. Leder, A. L. H. Pérez, L. Fridman, J. Dávila, C. R. Monsalve, and S. I. Andrade, “High-order sliding-mode control for anesthesia,” pp. 201–204, July 2013.
- [22] A. Isidori, *Nonlinear control systems*. Springer, 1995, vol. 1.
- [23] V. M. T. González, “Algoritmo twisting continuo,” Master’s thesis, UNAM, 2015.