

A Robust Interval Estimator–based Control Design for Anesthesia Delivery Machines

M. Mera*, M. Ramírez–Barrios**, J.D. Avilés***,
H. Ríos****,*****

* *ESIME–Instituto Politécnico Nacional, Av. Ticomán No. 600, San José Ticomán, C.P. 07340 Ciudad de México, México. E-mail: mmerah@ipn.mx*

** *UPIBI–Instituto Politécnico Nacional, Av. Acueducto, La Laguna Ticoman, Gustavo A. Madero, 07340 Ciudad de México, México. E-mail: mramirez@ipn.mx*

*** *Facultad de Ciencias de la Ingeniería, Administrativas y Sociales, Universidad Autónoma de Baja California, Blvd. Universidad No. 1, San Fernando, C.P. 21460, Tecate B.C., México*

**** *Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna, C.P. 27000, Torreón, Coahuila, México. E-mail: hrriosb@correo.itlalaguna.edu.mx*

***** *CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, C.P. 03940, Ciudad de México, México.*

Abstract: This paper proposes an Interval Estimator–based controller design for anesthesia delivery machines. The Interval Estimator design is based on the positive structural properties of the system obtained from the drug interaction kinematics and dynamics. The state of the estimator is then used to produce a control input, ensuring that despite some class of perturbations or uncertainties, the Bispectral Index (BIS) converges to a region close to the desired value. Moreover, the design does not require linearizing, filtering, or approximating the nonlinear BIS function to produce the regulating feedback. Additionally, a fault detection scheme is proposed to complement the overall design. Finally, some simulation results illustrate the feasibility of the proposed control approach.

Keywords: Interval Estimator, Robust Control, Positive Systems, Anesthesia

1. INTRODUCCIÓN

A partir de los trabajos de Milne et al. (2003) y Liu et al. (2006), los cuales reportaron que el suministro de anestesia en lazo cerrado con un controlador PID (Proporcional, Integral y Derivativo) es comparable a la administración dada por un médico anestesista, la comunidad científica de control e ingeniería biomédica han incrementado su interés en desarrollar mejores algoritmos de control capaces de suministrar fármacos a pacientes. El procedimiento anestésico consiste en suministrar fármacos, que bloquean de forma general o parcial la sensibilidad del paciente durante una intervención quirúrgica, para alcanzar un equilibrio apropiado entre los estados de hipnosis (conciencia), analgesia (ausencia de dolor) y la disminución de movimientos y reflejos. Tradicionalmente, el anestesista a partir de la edad, peso, talla, sexo e historial clínico del paciente, determina la dosis y velocidad adecuada de los fármacos por suministrar. Estos datos son ingresados manualmente en las máquinas de infusiones controladas por objetivo (TCI por sus siglas en inglés).

Durante la cirugía, el anestesista tiene acceso a múltiples parámetros del paciente: signos vitales, oxigenación, índice bispectral (BIS, por sus siglas en inglés), entre otros índices, los cuales son útiles en el monitoreo de los efectos de los fármacos, y si es necesario realizar un cambio que se indica en la máquina TCI o suministrar la anestesia de forma manual. Aunque, este monitoreo alerta de posibles complicaciones, la observación clínica basada en la pericia del anestesista es esencial. Por tanto, el objetivo de mejorar algoritmos de control de las TCI es para asistir al médico anestesiólogo durante las cirugías (ver Ghita et al. (2020)).

Los esquemas en lazo cerrado para la regulación de la hipnosis profunda (DOH, por sus siglas en inglés) están basados en el modelo matemático que describe la respuesta del paciente con respecto a la infusión de un anestésico, comúnmente el propofol. Este modelo se compone de la Farmaco–Cinética (FC), Farmaco–Dinámica (FD), y una relación no lineal entre el modelo FC–FD y el BIS (Falcón et al., 2022; Lázaro et al., 2022). El BIS determina el nivel DOH del paciente en una escala de 0 a 100, donde

cero indica una ausencia de actividad cortical cerebral, mientras que 100 refiere a que el paciente está despierto (bajo el efecto de ningún fármaco), el rango 40–60 es el deseado para un procedimiento de cirugía general. El DOH puede ser obtenido mediante un procedimiento de electroencefalografía (EEG), el cual es ampliamente aceptado por los médicos. Por tanto, un algoritmo en lazo cerrado para la infusión de anestesia requiere la realimentación del BIS (Brogi et al., 2017). Algunos esquemas retroalimentados consideran a dos fármacos como entradas: un anestésico y un analgésico han sido reportados recientemente en Merigo et al. (2019), Ramírez-Barrios et al. (2023) y Sandre-Hernandez et al. (2023).

Las pruebas clínicas en pacientes, usando algoritmos de control en las máquinas TCI, se han realizado con éxito bajo condiciones óptimas durante una cirugía general (Milne et al. (2003)). De esta forma, las máquinas TCI pueden suministrar los fármacos en situaciones de rutina para el mantenimiento de la DOH y analgesia, mientras que los médicos estarán enfocados en otras tareas de alto nivel. Es decir, los sistemas de control en las TCI pueden conducir la velocidad de infusión óptima y liberar al anestesiólogo de sus tareas repetitivas, como la evaluación continua del estado del paciente alertándolo de un potencial problema en el proceso. En consecuencia, la regulación del DOH y analgesia, durante la anestesia general puede alcanzar su potencial tanto en quirófanos como en unidades de cuidados intensivos.

Motivados por el estudio de regulación de fármacos administrados en los pacientes, este artículo propone un diseño de controlador basado en un Estimador de Intervalos (EI) para máquinas de anestesia. El diseño del EI está basado en la propiedad sistémica de positividad del sistema FC–FD. Posteriormente, el estado del estimador se utiliza para producir una entrada de control, asegurando que a pesar de alguna clase de perturbaciones o incertidumbres, el BIS está regulado a una región cercana al valor deseado. Señalamos que el presente diseño no requiere mediciones exactas del BIS para producir retroalimentación en la regulación del DOH. Finalmente, se propone un esquema de detección de fallas para complementar el diseño general.

2. PRELIMINARES

Notación. El símbolo \succeq representa el ordenamiento parcial para un par de vectores (matrices) $x, z \in \mathbb{R}^n$ ($A, B \in \mathbb{R}^n$), i.e., si $x_i \geq z_i, \forall i = 1, \dots, n$ ($A_{ij} \geq B_{ij}, i, j = 1, \dots, n$) entonces $x \succeq z$ ($A \succeq B$). En particular, si las componentes de un vector (matriz) son mayores o iguales que cero, i.e. $x_i \geq 0, \forall i = 1, \dots, n$ ($A_{ij} \geq 0, i, j = 1, \dots, n$), entonces x (A) es un vector (matriz) no–negativo, denotado como $x \succeq 0$ ($A \succeq 0$).

Se considera el sistema

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \tilde{A}x(t) + \tilde{B}u(t), \\ y(t) &= \tilde{C}x(t) + \tilde{D}u(t), \end{aligned} \quad (1)$$

donde $(x(t), u(t), y(t)) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^p$ es el estado, la entrada de control y la salida, respectivamente, con las

condiciones iniciales $x(0) \in \mathbb{R}^n$. El sistema (1) es *positivo* si dados $x(0) \succeq 0$ y $u(t) \succeq 0$, entonces $x(t) \succeq 0$ y $y(t) \succeq 0$. Un sistema positivo cumple con las siguiente condiciones:

- La matriz \tilde{A} es Metzler, o también denominada cooperativa, si $\tilde{A}_{ij} \geq 0, \forall i \neq j$, es decir, es una matriz con elementos no–negativos fuera de la diagonal.
- Las matrices \tilde{B}, \tilde{C} y \tilde{D} son no–negativas.

3. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

El modelo matemático que relaciona la infusión del fármaco y el efecto en el paciente está dividido en dos partes, el modelo FC y el modelo FD. El modelo FC asume que el paciente está constituido por tres compartimientos virtuales, lo cual se describe en las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1(t) &= -k_s z_1(t) + k_{21} z_2(t) + k_{31} z_3(t) + u(t), \\ \dot{z}_2(t) &= k_{12} z_1(t) - k_{21} z_2(t), \\ \dot{z}_3(t) &= k_{13} z_1(t) - k_{31} z_3(t), \end{aligned} \quad (2)$$

con $k_s = k_{10} + k_{12} + k_{13}$, donde $z_1(t), z_2(t)$, y $z_3(t)$ representa la cantidad teórica de fármaco en los compartimientos, central, rápido y lento, respectivamente. Las constantes k_{ij} denotan la tasa de transferencia del fármaco entre los compartimientos, mientras que $u(t)$ es la tasa de infusión del fármaco. En otras palabras, estas constantes y señales describen la velocidad de circulación del fármaco entre los tres compartimientos. De esta manera, el compartimiento central está asociado con la distribución de la droga de forma intravascular a lo largo de todo el cuerpo. Por otro lado, los compartimientos rápido y lento representan la absorción y distribución en músculos y grasa, así como en los tejidos de hueso. Por su parte, los compartimientos rápido y lento se asocian con la absorción y distribución en: músculos y grasa, y tejido oseoso, respectivamente. Por otra parte, el modelo FD describe el impacto producido por el anestésico en el DOH y su dinámica está representada por un compartimiento adicional que relaciona la cantidad de fármaco en la sangre, $z_1(t)$ del modelo FC, y la concentración de fármaco en el llamado sitio de efecto. Entonces, la siguiente ecuación

$$\dot{z}_e(t) = k_{e0} z_1(t) - k_{e0} z_e(t) \quad (3)$$

describe el modelo FD y su relación con el modelo FC.

Ahora, es posible reescribir las ecuaciones (2) y (3) usando la representación en espacio de estados, dada por la forma,

$$\dot{z}(t) = Az(t) + Bu(t) \quad (4)$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} -k_s & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Los valores de las constantes en la matriz A dependen del peso, talla, edad y sexo del paciente. Los cálculos de los parámetros k_i son reportados en Schnider et al. (1998), Marsh et al. (1991) y Falcón et al. (2022).

El monitoreo de la respuesta del efecto de la dosis de fármaco en el modelo FD, se representa por medio del BIS, y se modela por medio de la ecuación no lineal de Hill. El valor de salida relaciona el nivel de concentración del fármaco con el nivel de hipnosis del paciente, lo cual es descrito en la siguiente expresión:

$$E(z_e) = E_0 - \frac{z_e^\gamma(t)}{C_{50} + z_e^\gamma(t)} E_{\text{máx}}, \quad (5)$$

donde E representa el porcentaje del efecto del fármaco, C_{50} es el nivel de concentración del fármaco teórico requerido para obtener un valor del 50% del efecto máximo $E_{\text{máx}}$, γ es un escalar real positivo denotando el grado de sigmoidicidad de la función de Hill que a su vez describe el grado de no-linealidad de la curva. E_0 es el estado de vigila del paciente, que aparece cuando no hay efecto alguno del fármaco, mientras que la diferencia $E_0 - E_{\text{máx}}$ describe el efecto máximo alcanzado por la infusión del fármaco. En la práctica, se asume el valor $E_0 = 100$ (Sandre-Hernandez et al., 2023).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este trabajo, el problema de control consiste en regular la variable z_e en (5) a un valor deseado z_e^r tal que el BIS del paciente alcance un porcentaje aproximado del 50%. Desafortunadamente, la no-linealidad en (5) impide hallar una relación directa entre la concentración del fármaco en el sitio deseado z_e y la infusión requerida u . Para ello, una salida virtual de la concentración en el sitio de efecto del fármaco puede ser considerada para el sistema (4), la cual es descrita por

$$y_e = Cz = [0 \ 0 \ 0 \ 1] z. \quad (6)$$

Asimismo, las perturbaciones e incertidumbres son analizadas con el término $D\omega(t)$, donde $D \in \mathbb{R}^4$ y $\omega(t)$ satisface la desigualdad por intervalos, $\bar{\omega}(t) \succeq \omega(t) \succeq \underline{\omega}(t)$, $\forall t \geq 0$, con las funciones conocidas $\underline{\omega}(t)$ y $\bar{\omega}(t)$. Finalmente, es posible reescribir el modelo completo de las interacciones fármaco-paciente de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \dot{z}(t) &= Az(t) + Bu(t) + D\omega(t), \\ y_e(t) &= Cz(t). \end{aligned} \quad (7)$$

Definiendo el error de regulación $e_r(t) = y_e(t) - y_e^r$, donde y_e^r es un valor de referencia que asegura que $E(y_e^r)$ tenga un valor cercano a 50%. El objetivo es diseñar una entrada de control $u(t)$ capaz de llevar el error $e_r(t)$ a una vecindad del origen. Debido a que la única salida disponible en (5) es una función no-lineal que depende al estado, y posiblemente inexacta, se requiere diseñar esta realimentación para evitar el uso de la información proporcionada por E . Además de esto, es importante mencionar que la salida y_e no está disponible físicamente.

5. DISEÑO DEL ESTIMADOR POR INTERVALOS

5.1 Estructura del Estimador

Se propone el siguiente EI para obtener una aproximación del vector de estado, y particularmente de la concentración del fármaco z_e ,

$$\begin{aligned} \dot{\bar{z}}(t) &= A\bar{z}(t) + B\bar{u}(t) + D\bar{\omega}(t), \\ \dot{\underline{z}}(t) &= A\underline{z}(t) + B\underline{u}(t) + D\underline{\omega}(t), \end{aligned} \quad (8)$$

con las señales para el control

$$\begin{aligned} \bar{u}(t) &= K\bar{z}(t) - K\Delta_I - B^+ A_k \bar{z}^* \\ \underline{u}(t) &= K\underline{z}(t) + K\Delta_I - B^+ A_k \underline{z}^* \end{aligned}$$

donde $\Delta_I = \bar{z}(0) - \underline{z}(0)$, $K \in \mathbb{R}^{1 \times 4}$ es la matriz de ganancias a diseñar, $\bar{z}^*, \underline{z}^* \in \mathbb{R}^4$ son vectores constantes tales que $y_e^r = \frac{1}{2}C(\bar{z}^* + \underline{z}^*)$ y $A_k = A + BK$. Además, se seleccionan los valores para \bar{z}^* y \underline{z}^* , satisfaciendo que

$$\text{BIS}_{\text{mín}} < E(C\bar{z}^*) \leq E(C\underline{z}^*) < \text{BIS}_{\text{máx}},$$

donde $\text{BIS}_{\text{mín}}$ y $\text{BIS}_{\text{máx}}$ son los valores mínimos y máximos del BIS, respectivamente, para lograr un adecuado nivel de DOH.

Teorema 1. *Asumiendo que las condiciones iniciales satisfacen $\bar{z}(0) \succeq z(0) \succeq \underline{z}(0)$ para (7) y (8). Si K es seleccionada tal que $A_k = A + BK$ es una matriz Hurwitz y Metzler. Entonces, la entrada de control*

$$u(t) = \frac{1}{2}(\bar{u}(t) + \underline{u}(t)), \quad (9)$$

asegura que la desigualdad $\bar{z}(t) \succeq z(t) \succeq \underline{z}(t)$, $\forall t \geq 0$ se satisfaga. Además, $e_r(t) \rightarrow \mathcal{E}_0$ cuando $t \rightarrow \infty$, donde \mathcal{E}_0 es un conjunto compacto alrededor del origen.

Demostración. Es posible verificar que existe z^* , que satisface simultáneamente $y_e^r = Cz^*$ y $Az^* \in \text{Im } B$. Escribiendo

$$z^* = \frac{1}{2}(\bar{z}^* + \underline{z}^*),$$

y definiendo el término de error como

$$\Delta_z(t) = \frac{1}{2}(\bar{z}(t) + \underline{z}(t)) - z(t).$$

Puesto que $\bar{z}(0) \succeq z(0) \succeq \underline{z}(0)$, entonces es posible escribir para las condiciones iniciales

$$\frac{1}{2}(\bar{z}(0) + \underline{z}(0)) = z(0) + \Delta_z(0),$$

donde $\Delta_I \succeq \Delta_z(0) \succeq -\Delta_I$. Sustituyendo z^* y Δ_z en (9),

$$\begin{aligned} u &= \frac{1}{2}K(\bar{z} + \underline{z}) - B^+ A_k z^*, \\ &= Kz + K\Delta_z - B^+ A_k z^*. \end{aligned}$$

Entonces, calculando el lazo cerrado de (7), se obtiene

$$\dot{z} = A_k(z - z^*) + BK\Delta_z + D\omega, \quad (10)$$

e introduciendo $z_r = z - z^*$, es posible reescribir (10) como

$$\dot{z}_r = A_k z_r + BK\Delta_z + D\omega.$$

Haciendo un cálculo similar para (8), y definiendo $\bar{z}_r = \bar{z} - z^*$, y $\underline{z}_r = \underline{z} - z^*$, se llega a

$$\begin{aligned} \dot{\bar{z}}_r &= A_k \bar{z}_r - BK\Delta_I + D\bar{\omega}, \\ \dot{\underline{z}}_r &= A_k \underline{z}_r + BK\Delta_I + D\underline{\omega}. \end{aligned} \quad (11)$$

Las dinámicas de los errores $e^+ = \bar{z} - z$, y $e^- = z - \underline{z}$ se pueden escribir como

$$\begin{aligned} \dot{e}^+ &= A_k \bar{z}_r - BK\Delta_I + D\bar{\omega} - A_k x_r - BK\Delta_z - D\omega \\ &= A_k e^+ + D(\bar{\omega} - \omega) - BK(\Delta_I + \Delta_z), \\ \dot{e}^- &= A_k x_r + BK\Delta_z + D\omega - A_k \underline{z}_r - BK\Delta_I - D\underline{\omega} \\ &= A_k e^- + D(\omega - \underline{\omega}) - BK(\Delta_I - \Delta_z). \end{aligned}$$

Evidentemente, si K es seleccionada tal que $A+BK$ es una matriz Metzler y Hurwitz, el término $-BK$ es positivo. Los términos $\bar{\omega}(t)-\omega(t) \geq 0$, $\omega(t)-\underline{\omega}(t) \geq 0$, $\Delta_I+\Delta_z(t) \geq 0$, y $\Delta_I-\Delta_z(t) \geq 0$; entonces $e^+(t) \geq 0$ y $e^-(t) \geq 0$, para todo $t \geq 0$. Esto implica que $\bar{z}(t) \geq z(t) \geq \underline{z}(t)$, para todo $t \geq 0$. Puesto que A_k es Hurwitz, e^+ y e^- están acotados, \bar{z}_r y \underline{z}_r convergen asintóticamente a una vecindad del origen, implicando directamente el acotamiento y convergencia de z_r a una vecindad \mathcal{E}_0 del origen. \square

5.2 Sobre la Selección de la Matriz K

Una manera simple de seleccionar la matriz K para asegurar la cooperatividad de la matriz A_k , esto es que la matriz A_k sea Hurwitz y Metzler, es la siguiente

$$K = [-R + k_s \quad -k_{21} \quad -k_{31} \quad 0],$$

para un escalar $R > 0$. Esta selección da como resultado una matriz

$$A_k = \begin{bmatrix} -R & 0 & 0 & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e0} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}$$

con los valores propios $\lambda_1 = -R$, $\lambda_2 = -k_{21}$, $\lambda_3 = -k_{31}$, $\lambda_4 = -k_{e0}$. Esta selección únicamente permite seleccionar la velocidad de convergencia en la dirección del vector propio asociado a λ_1 . Esto no representa mayor problema debido a que en general la dinámica del proceso de anestesia es lenta. Es posible que los valores de k_s , k_{21} y k_{31} no se conozcan exactamente, debido a la variabilidad inter-paciente. Sin embargo, podemos conocer sus cotas inferiores de los valores mencionados $\underline{k}_s \leq k_s$, $\underline{k}_{21} \leq k_{21}$ y $\underline{k}_{31} \leq k_{31}$. Usando estas cotas, es posible escoger

$$K = [-R + \underline{k}_s \quad -\underline{k}_{21} \quad -\underline{k}_{31} \quad 0],$$

asegurando que la matriz $A+BK$ sea Metzler y Hurwitz.

5.3 Detección de Fallas

El sistema (7) puede ser afectado por fallas de la forma,

$$\begin{aligned} \dot{z} &= Az + (1 - F_u)Bu + D\omega, \\ y_e &= (1 - F_y)Cz, \end{aligned} \quad (12)$$

donde $F_u \in [0, 1]$ representa una fuga u obstrucción en el sistema de infusión de fármaco, y $F_y \in (-1, 0]$ es una falla en el sensor del BIS. De acuerdo a Larson et al. (2007), estas son dos tipos de falla posibles en las máquinas de anestesia. Es importante notar que, en el caso que no exista presencia de fallas, se tiene $F_u = 0$ y $F_y = 0$. Además, se asume que la máquina de anestesia lleva de manera constante procesos de mantenimiento, por lo que que sólo una de las fallas (F_u ó F_y) puede estar presente durante el mismo periodo de tiempo.

Aún cuando la realimentación propuesta de los valores estimados del estado, dada en (9), no toma en cuenta ninguna medición real, es posible emplear la información proporcionada por la función (5) con la finalidad de monitorear el correcto proceso de anestesia usando las salidas del estimador (8), dadas por las ecuaciones

$$\bar{y}_e(t) = C\bar{z}(t), \quad \underline{y}_e(t) = C\underline{z}(t). \quad (13)$$

El siguiente Teorema presenta el diseño de un esquema de detección de fallas, usando las estimaciones del estimador por intervalos, para el proceso de administración del fármaco.

Teorema 1. Considerando la entrada de control dada por (9) y definiendo las funciones residuales

$$f_a(t) = E(y_e(t)) - E(y_e(t)),$$

$$f_b(t) = E(y_e(t)) - E(\bar{y}_e(t)),$$

es posible concluir que se presenta una falla en el sistema de anestesia (12) en lazo cerrado, a partir del instante $T_f \geq 0$, si $f_a(t) < 0$ ó $f_b(t) < 0$, para $t \geq T_f$.

Demostración. Si $f_a(t) > 0$ ó $f_b(t) > 0$, implicaría que $E(y_e(t)) > E(\underline{y}_e(t))$, $E(\bar{y}_e(t)) > E(y_e(t))$, respectivamente. Haciendo notar que $E(\cdot)$ es una función monótonamente decreciente, conduce a

$$y_e(t) \leq \underline{y}_e(t) \quad \text{ó} \quad y_e(t) \geq \bar{y}_e(t).$$

Por lo tanto, las ecuaciones dadas por (8) ya no son un EI para (12), debido a que la estructura del sistema ya no cumple con las condiciones de positividad porque $F_u > 0$ ó $F_y > 0$. Esto concluye que una falla está presente. \square

6. SIMULACIONES

Para ilustrar el desempeño del EI propuesto (8), se realizaron las siguientes simulaciones en MATLAB considerando el método de Euler con un paso de integración de 0.001 segundos. Los valores de los parámetros del paciente están basados en el trabajo de Lázaro et al. (2022), con $k_{10} = 0.119$, $k_{12} = 0.112$, $k_{13} = 0.0419$, $k_{21} = 0.055$, $k_{31} = 0.0033$, y $k_{e0} = 1.21$. Por lo tanto, se toman los límites inferiores $\underline{k}_s = 0.27$, $\underline{k}_{21} = 0.0495$ y $\underline{k}_{31} = 0.003$. Proponiendo $R = 20$, la matriz de ganancia resulta

$$K = [-19.7271 \quad -0.0495 \quad -0.0030 \quad 0].$$

Se considera que la respuesta del BIS del paciente es tal que $\gamma = 2.5$ y $C_{50} = 11.4$. Además, se ajusta el nivel de vigila del paciente *i.e.*, el BIS del paciente sin efecto del fármaco, tal que $y_e \in [0.1, 2.1]$, lo que corresponde a un BIS entre el 98.56% y 99.999%, con $E_0 = E_{\text{máx}} = 100$. Se seleccionan las condiciones iniciales $z(0) = [1, 1, 1.5, 2]^\top$, que se asumen desconocidas, pero se sabe que $\bar{z}(0) \succeq z(0) \succeq \underline{z}(0)$, con $\underline{z}(0) = [0.8, 0.8, 1.3, 1.8]^\top$ y $\bar{z}(0) = [1.1, 1.1, 1.6, 2.1]^\top$. Con estas cotas se obtiene $\Delta_I = [0.3, 0.3, 0.3, 0.3]^\top$. Finalmente, las perturbaciones, y posibles variaciones paramétricas, son representadas por

$$\omega(t) = 0.2 \cos(0.2t) \sin(2t),$$

la cual es acotada por $\underline{\omega} = -0.2$ y $\bar{\omega} = 0.2$. Se asume la matriz $D = [1, 1, 1, 1]^\top$, y se seleccionan $\underline{z}^* = \bar{z}^* = z^* = [11.4, 23.21, 144.74, 11.4]^\top$, de tal forma que $E(z_e^*) = 50\%$.

En la Figura 1, se muestra la infusión del fármaco, así como la concentración y los estimados de la concentración en el sitio de interés. Recordando que la información de z_e

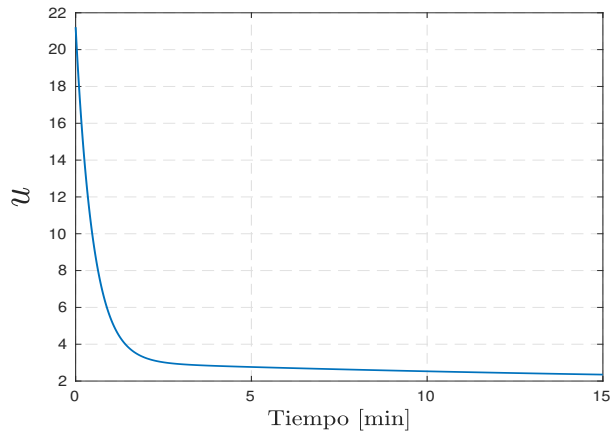


Figura 1. Evolución en el tiempo de la Infusión de fármaco u y la concentración en el sitio de interés z_e .

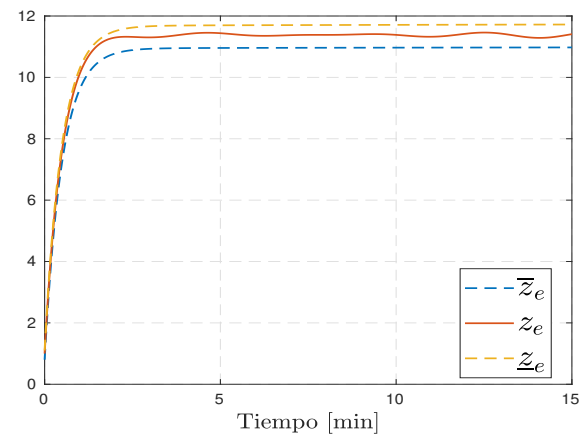


Figura 2. Evolución del BIS del paciente y estimados superior e inferior.

no es medible directamente, sólo a través de la función no lineal E del BIS presentado en la Figura 2.

Adicionalmente, se simuló el proceso de anestesia en presencia de fallas tanto en la bomba de infusión, como en los sensores del BIS. La primera falla representa una obs-

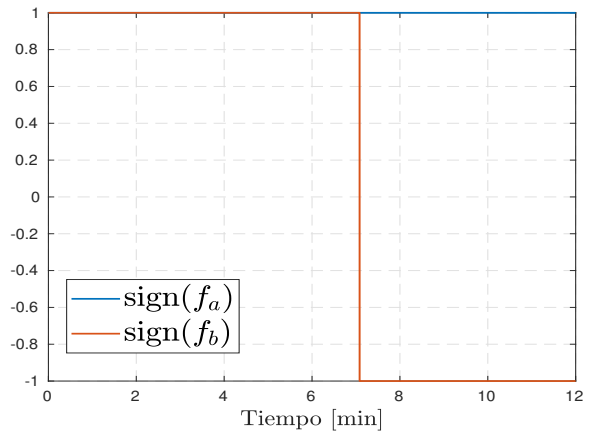


Figura 3. Funciones residuales para el primer caso de falla

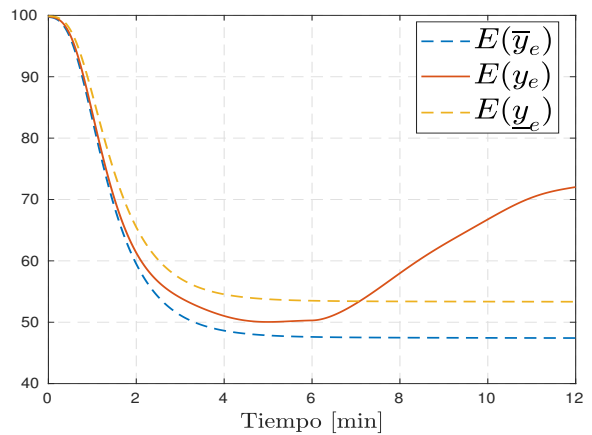


Figura 4. Efecto de la falla F_u en el BIS medido del paciente

trucción o fuga, bosquejada por un cambio de la función $F_u(t)$, tal que $F_u(t) = 0$ para $0 \leq t < 6$ y $F_u(t) = 0.5$ para $t \geq 6$. Esta falla se detecta a través de la función f_b mostrada en la figura 3. El efecto de esta falla en el BIS se muestra en la Figura 4. La segunda falla se representa por un cambio en la función $F_y(t)$, tal que $F_y(t) = 0$ para $0 \leq t < 6$ y $F_y(t) = -0.5$ para $t \geq 6$. La detección de la falla por medio de las funciones residuales se muestra en la Figura 5, mientras que el efecto de la falla se muestra en la Figura 6.

7. CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta un esquema de control basado en un EI para máquinas de anestesia de un fármaco. El diseño del EI considera las propiedades estructurales de los modelos cinemáticos y dinámicos de las interacciones fármaco-paciente. Usando la información proporcionada por el EI, se genera una entrada de control, que asegura que a pesar de la presencia de perturbaciones e incertidumbres en el sistema, el BIS del paciente se regule a una región cercana al 50%. Haciendo notar que este diseño no requiere

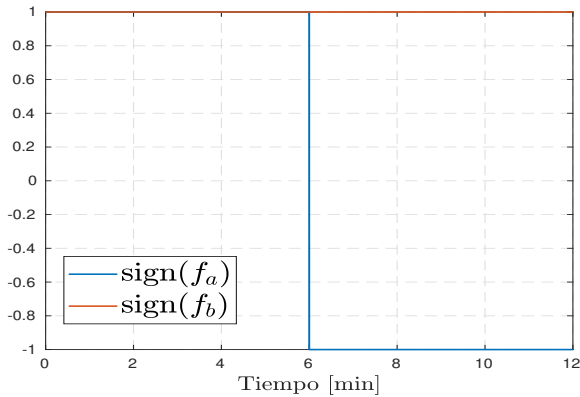


Figura 5. Funciones residuales para el segundo caso de falla

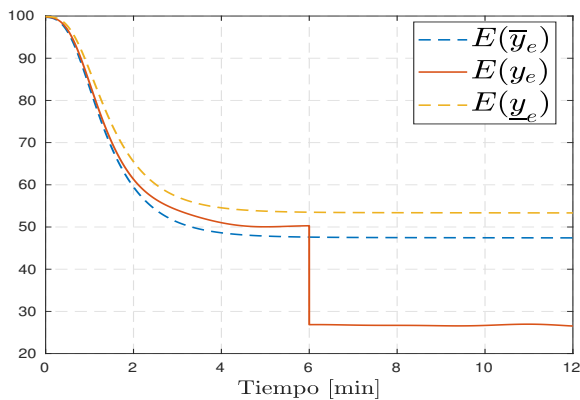


Figura 6. Efecto de la falla F_y en el BIS medido del paciente

la medición exacta de las concentraciones del fármaco. Además, un esquema de detección de fallas se propone para completar el diseño y añadir robustez necesaria para la aplicación. Finalmente, algunas se presentan simulaciones para ilustrar el desempeño del diseño propuesto.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado en parte por SEP–CONACYT–ANUIES–ECOS NORD Proyecto 315597. El trabajo de Manuel Mera y M. Ramírez-Barrios fue apoyado en parte por el Proyecto IPN–SIP 20240338 y IPN–SIP 20240308, respectivamente. El trabajo de Héctor Ríos fue apoyado en parte por CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, CVU 270504 Proyecto 922, y en parte por Proyectos TecNM.

REFERENCIAS

Brogi, E., Cyr, S., Kazan, R., Giunta, F., y Hemmerling, T.M. (2017). Clinical performance and safety of closed-loop systems: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*, 124(2), 446–455.

Falcón, F., Ramírez-Barrios, M., Sandre, O., Mera, M., y Ordaz, P. (2022). Model predictive control with exponential cost function to regulate the propofol infusion rate. In *2022 XXIV Robotics Mexican Congress (COM-Rob)*, 89–94.

Ghita, M., Neckebroek, M., Muresan, C., y Copot, D. (2020). Closed-loop control of anesthesia: Survey on actual trends, challenges and perspectives. *IEEE Access*, 8, 206264–206279.

Larson, E.R., Nuttall, G.A., Ogren, B.D., Severson, D.D., Wood, S.A., Torsher, L.C., Oliver, W.C., y Marienau, M.E.S. (2007). A prospective study on anesthesia machine fault identification. *Anesthesia & Analgesia*, 104(1), 154–156.

Lázaro, J., Ramírez-Barrios, M., Mera, M., y Mora, R. (2022). Performance of classical pid tuning in the automation anesthesia delivery. In H.A. Moreno, I.G. Carrera, R.A. Ramírez-Mendoza, J. Baca, y I.A. Banfield (eds.), *Advances in Automation and Robotics Research: Proceedings of the 3rd Latin American Congress on Automation and Robotics, Monterrey, Mexico 2021*, 54–62. Springer.

Liu, N., Chazot, T., Genty, A., Landais, A., Restoux, A., McGee, K., Laloë, P.A., Trillat, B., Barvais, L., y Fischler, M. (2006). Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 104(4), 686–695.

Marsh, B., White, M., Morton, N., y Kenny, G. (1991). Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 67(1), 41–48.

Merigo, L., Padula, F., Latronico, N., Paltenghi, M., y Visioli, A. (2019). Optimized pid control of propofol and remifentanil coadministration for general anesthesia. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 72, 194–212.

Milne, S., Kenny, G., y Schraag, S. (2003). Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 90(5), 623–629.

Ramírez-Barrios, M., Gutiérrez, C.P., Sandre, O., Mera, M., y Ordaz, P. (2023). Automation for regulation of deep hypnosis by delivery of propofol and remifentanil. In *2023 IEEE International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC)*, volume 7, 1–6.

Sandre-Hernandez, O., Ramírez-Barrios, M., Ordaz, P., y Mera, M. (2023). Multivariable discrete mpc with exponential cost function on the automation of the anesthesia process. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*.

Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L., y Youngs, E.J. (1998). The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 88(5), 1170–1182.