Memorias del 2024 Congreso Nacional de Control Automático
8-11 de Octubre, 2024. Ciudad de México, México.
Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492

Interval Observer-based Model Predictive Control in the Propofol Delivery Process ⋆

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

* *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*
** *UPIBI-Instituto Politécnico Nacional,C.P. 07340 Ciudad de México, Mexico, Email: mlramirezb@ipn.mx*
*** *ESIME-Instituto Politécnico Nacional, Av. Ticomán No. 600, San José Ticomán, C.P. 07340 Ciudad de México, México.*
**** *Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna,C.P. 27000, Torreón, Coahuila, México.*
***** *CONAHCYT, Investigadoras e Investigadores por México, 03940, Ciudad de México, México.*

Abstract: Due to the anesthesia delivery-related consequences during general surgery, it is desirable to regulate hypnosis during the surgery through an anesthesia infusion closed-loop system. In this paper, a closed-loop scheme is based on the patient's kinetic and dynamic drug model, where the Bispectral index is the available output. In order to generate the feedback and recover the necessary states, an interval observer is designed based on the system's positivity and cooperativity properties. Then, a Model Predictive Control (MPC) is implemented to ensure the correct propofol delivery using the estimated states and output. Finally, the proposed interval observer and MPC performances are validated by simulations in three silico patients.

Keywords: Anesthesia, MPC, Interval Observers

1. INTRODUCCIÓN

La anestesia es un procedimiento clínico, determina el fármaco y dosis por suministrar. Durante la cirugía, el anestesista monitorea signos vitales, el índice bispestral (BIS) y otros datos para realizar ajustes manuales en la dosis del fármaco. Una dosis administrada inadecuadamente al paciente puede generar un proceso de recuperación post-operatorio largo y doloroso, estrés e incluso vómito durante el proceso quirúrgico, como se reporta en Soltesz et al. (2013).

La comunidad científica ha enfocado su interés en estudiar la automatización en el suministro de fármacos, a través de modelos matemáticos que describen la respuesta del estado hipnótico profundo (DOH, por su siglas en inglés) del paciente con respecto a la velocidad de la infusión del fármaco anestésico (ver Dumont (2012)). El BIS determina el 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 completamente despierto (bajo el efecto de ningún fármaco), siendo 50 el valor objetivo del BIS convencional durante una intervención quirúrgica. De esta forma, el problema de regulación del DOH consiste en mantener el valor del BIS cerca del valor objetivo de 50 a partir del suministro apropiado del propofol al paciente (ver Naşcu et al. (2015)). En la literatura, se han propuesto métodos de optimización para el suministro del anestésico en los pacientes, considerando el valor objetivo BIS que asegure el estado transitorio favorable durante la ejecución de intervenciones quirúrgicas y mejore la recuperación post-operatoria del paciente (ver Sandre-Hernandez et al. (2023)).

Por otro lado, se han desarrollado los observadores por intervalos para proporcionar estimaciones que aseguren el acotamiento superior/inferior del estado en diversas clases de modelos matemáticos sujetos a las variaciones de incertidumbres paramétricas y perturbaciones (ver Gouzé et al. (2000)). En general, si existe presencia de

⋆ 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 los Proyectos IPN–SIP 20240308 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.

https://doi.org/10.58571/CNCA.AMCA.2024.066

perturbaciones/incertidumbres, las estimaciones del observador por intervalos entregan valores cercanos al estado, además lo acotan por arriba y por abajo; cuando el modelo del sistema se conoce de manera precisa, y carece de variaciones paramétricas o perturbaciones, entonces las estimaciones superior e inferior alcanzan los valores reales del estado, y estos valores están contenidos en el intervalo generado entre las estimaciones superior e inferior. Tales características están sustentadas en los sistemas monótonos (ver Angeli and Sontag (2003)). Impulsados por el uso de algoritmos computacionales, se han diseñado observadores por intervalos para clases de sistemas en tiempo discreto, así como en sistemas muestreados, donde la propiedad de cooperatividad persiste al aplicar la discretización (Hirsch et al., 2005). Por ejemplo, en Efimov et al. (2013) se establece el diseño de observadores por intervalos para sistemas discretos invariantes en el tiempo, utilizando un cambio de coordenadas para garantizar simultáneamente la propiedad de convergencia y cooperatividad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Motivados por los estudios de observadores por intervalos en tiempo discreto y del trabajo desarrollado en Sandre-Hernandez et al. (2023), los problemas de control de este artículo consisten en: (i) acotar dinámicamente a la trayectoria del estado de un modelo discretizado, que integra a la farmaco-cinética y farmaco-dinámica, el cual puede ser afectado por perturbaciones o variaciones de parámetros, y (ii) regular el BIS que está asociado directamente al DOH mediante la administración del propofol en los pacientes. Para ello, proponemos el diseño de un MPC para una clase de sistemas en tiempo discreto, basado en la información proporcionada por las estimaciones de un observador por intervalos para asegurar la estabilidad práctica del sistema en lazo cerrado. Primeramente, el método de diseño combina la propiedad de cooperatividad y estabilidad de Lyapunov para garantizar la convergencia y ordenamiento parcial del observador por intervalos para una clase de sistemas lineales perturbados/inciertos en tiempo discreto. Posteriormente, se integra el observador por intervalos propuesto en el diseño del MPC. Simulaciones numéricas son presentadas para demostrar la efectividad del método propuesto.

Notación. El símbolo $\succeq$ representa el ordenamiento parcial para un par de vectores $\mathbf{x}, \mathbf{z} \in \mathbb{R}^n$; es decir si $x_i \geq z_i,\ \forall i = 1, ..., n$ entonces $\mathbf{x} \succeq \mathbf{z}$. Asimismo, $\mathbf{A}, \mathbf{B} \in \mathbb{R}^n$, si $A_{ij} \geq B_{ij}$ entonces $\mathbf{A} \succeq \mathbf{B}$. En particular, si las componentes de un vector son completamente mayores o iguales que cero, i.e. $x_i \geq 0$, $\forall\, i = 1, ..., n$, el vector $\mathbf{x}$ se dice no-negativo, y se denota como $\mathbf{x} \succeq 0$. Una matriz no–negativa $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{n\times n}$ es expresada como $\mathbf{A} \succeq 0$, si $A_{ij} \geq 0$ con $1 \leq \{i, j\} \leq n$. Una matriz definida positiva $\mathbf{P}$ (resp. semi-definida positiva) está dada por $\mathbf{P} = \mathbf{P}^T > 0$ (resp. $\mathbf{P} = \mathbf{P}^T \geq 0$). Para denotar la dependencia del tiempo de la señal $\mathbf{x}(t)$ definimos $\mathbf{x}[k] := \mathbf{x}(k\tau)$, donde $k \in \mathbb{N}$.

3. PRELIMINARES

3.1 Modelo matemático de fármaco en el paciente

El modelo matemático del sistema se divide en dos partes, la farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD). El modelo FC describe la absorción, distribución y eliminación del propofol en el paciente; por tanto, depende de su metabolización, mientras que la FD representa el efecto del propofol en estado de hipnosis. El modelo FC asume dividir al paciente en tres compartimentos virtuales: central, rápido y lento. El primero está asociado con la sangre intravascular donde el propofol se bombea para su distribución. Los siguientes compartimentos presentan una transferencia rápida o lenta, en la absorción y distribución del fármaco. Estos usualmente se asocian con los músculos, la grasa y el tejido óseo (Sandre-Hernandez et al., 2023). Las constantes k_{ij} para $i = 1, 2, 3$, $j = 0, 1, 2, 3$ y $i \neq j$ representan la tasa de transferencia del fármaco entre los compartimientos, las cuales dependen de las características de cada paciente de acuerdo con el peso, sexo, edad y talla de cada paciente. La entrada de control $u(t)$ describe la velocidad de infusión del propofol. La constante k_{10} la tasa del metabolismo del fármaco. Por otro lado, el modelo FD nos índica el nivel de hipnosis, relacionando la cantidad de fármaco en la sangre y su concentración en el llamado sitio de efecto, representado por otro compartimento. Las siguientes ecuaciones describen la dinámica de los modelos FC y FD:

$$\boldsymbol{\Upsilon}_{\mathbf{FCD}} : \begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = \begin{bmatrix} -\tilde{k}_i & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e_0} & 0 & 0 & -k_{e_0} \end{bmatrix} \mathbf{x}(t) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \mathbf{u}(t) \\ \qquad\qquad + \ \mathbf{w}(t), \\ \mathbf{y}(t) = [0\ 0\ 0\ 1]\, \mathbf{x}(t)\ , \end{cases} \tag{1}$$

donde $\mathbf{x}_1(t)$, $\mathbf{x}_2(t)$, $\mathbf{x}_3(t), \mathbf{x}_e(t)$ son las variables del estado, dadas por la cantidad de propofol en el compartimento central, rápido, lento y el sitio de efecto, respectivamente. $\tilde{k}_i = k_{10} + k_{12} + k_{13}$. El término $\mathbf{w}(t)$ perturbaciones y/o incertidumbres paramétricas. La salida es la concentración en el sitio de efecto $\mathbf{x}_e(t)$. Cabe mencionar que $\mathbf{x}_e(t)$ no se puede medir directamente, pero sí es monitoreada indirectamente a través del BIS, el cual está dado por

$$\mathbf{BIS}(t) = (\mathbf{B}_{max} - \mathbf{B}_0)\, \frac{\mathbf{x}_e^{\gamma}(t)}{\mathbf{x}_e^{\gamma}(t) + \mathbf{C}_{50}^{\gamma}} + \mathbf{B}_0\ , \tag{2}$$

donde $\mathbf{B}_0$ es al estado consiente (sin fármacos) del paciente, $\mathbf{B}_{max}$ denota el máximo efecto alcanzado por la infusión de propofol. Generalmente, se asume que $\mathbf{B}_0 = 100$ y $\mathbf{B}_{\text{máx}} = 0$. $\mathbf{C}_{50}$ representa la cantidad de fármaco teórica necesaria para que el **BIS** indique un valor objetivo de 50. Finalmente, γ describe la sensibilidad del paciente ante los cambios de $\mathbf{x}_e(t)$. La función **BIS** en (2) puede bosquejar a una curva de tipo sigmoide, donde γ índica el nivel de no linealidad de la curva. Por tanto, el modelo del proceso se puede describir matemáticamente como un sistema Lineal en (1) con salida no-lineal estática (2). Usando **BIS** en (2),

https://doi.org/10.58571/CNCA.AMCA.2024.066

Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492

Tabla 1. Parámetros del modelo FC y FD.

Paciente	k_{10}	k_{12}	k_{21}	k_{13}	k_{31}	k_e0	EC_{50}	γ
Sensible	0.0892	0.0840	0.0412	0.0524	0.0025	0.4590	2.6501	2.5510
Nominal	0.1487	0.1120	0.0687	0.0314	0.0025	0.3490	3.7001	2.5510
Insensible	0.0893	0.0840	0.0412	0.0524	0.0025	0.2390	3.7001	3.1330

se puede obtener la concentración del fármaco (Ramírez-Barrios et al., 2023), dada por,

$$\mathbf{C}_e(t) = \mathbf{E}_{50}\left(\frac{\mathbf{B}_0 - \mathbf{BIS}\,(t)}{\mathbf{BIS}\,(t) - \mathbf{B}_{max}}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \tag{3}$$

y un filtro pasa bajas (ver Sandre-Hernandez et al. (2023), donde $\mathbf{E}_{50}$ es la concentración en el sitio de efecto necesaria para tener un valor de BIS = 50. En la Tabla 1 se presentan los parámetros constantes de los modelos FC-FD de acuerdo a las características de distintos pacientes (Sandre-Hernandez et al., 2023). Tales parámetros se clasifican en tres grupos: sensible, nominal, e insensible. Usando esta clasificación, se puede adaptar un controlador para cada tipo de paciente.

El sistema $\mathbf{\Upsilon_{FCD}}$ en (1) puede ser llevado fácilmente a la forma general de la representación en el espacio de estados en tiempo continuo, dada por las ecuaciones,

$$\mathbf{\Upsilon_L} : \begin{cases} \mathbf{x}(t) = \mathbf{A_c}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B_c}\mathbf{u}(t) + \mathbf{w}(t)\ , \\ \mathbf{y}(t) = \mathbf{C_c}\mathbf{x}(t)\ , \end{cases} \tag{4}$$

donde $(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{y}(t), \mathbf{w}(t)) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^n$ es el estado, la entrada de control, la salida, y el término de perturbación/incertidumbre de $\mathbf{\Upsilon_L}$, respectivamente. Las matrices están dadas por

$$\mathbf{A_c} = \begin{bmatrix} -\tilde{k}_i & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{e_0} & 0 & 0 & -k_{e_0} \end{bmatrix},\ \mathbf{B_c} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},\ \mathbf{C_c} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}^\top.$$

3.2 Sistemas cooperativos en tiempo discreto

Definición 1. (Hirsch et al., 2005) Considere el sistema lineal en tiempo discreto

$$\mathbf{\Gamma_{LD}} : \begin{cases} \mathbf{x}[k+1] = \mathbf{A}\mathbf{x}[k] + \mathbf{B}\mathbf{u}[k]\ , \\ \mathbf{y}[k] = \mathbf{C}\mathbf{x}[k] + \mathbf{D}\mathbf{u}[k]\ , \end{cases} \tag{5}$$

es un *sistema cooperativo*, si un ordenamiento parcial en las condiciones iniciales y entradas es establecido:

$$\mathbf{x}^1_{k0} \succeq \mathbf{x}^2_{k0},\quad \mathbf{u}^1[k] \succeq \mathbf{u}^2[k],\quad \forall\ k_0,\, k \in \mathbb{N},$$

entonces persiste el ordenamiento parcial en las trayectorias del estado y de salida para cada instante de tiempo $k \in \mathbb{N}$:

$$\mathbf{x}\left(k, k_0, \mathbf{x}^1_{k0}, \mathbf{u}^1\,(k)\right) \succeq \mathbf{x}\left(k, k_0, \mathbf{x}^2_{k0}, \mathbf{u}^2\,(k)\right), \forall k \geq k_0,$$
$$\mathbf{y}\left(k, k_0, \mathbf{x}^1_{k0}, \mathbf{u}^1\,(k)\right) \succeq \mathbf{y}\left(k, k_0, \mathbf{x}^2_{k0}, \mathbf{u}^2\,(k)\right), \forall k \geq k_0,$$

donde $\mathbf{x}^i_{k_0} \in \mathbb{R}^n,\ i = 1, 2.$

La caracterización de un sistema discreto lineal cooperativo está dado en el siguiente párrafo.

Proposición 1. (Hirsch et al., 2005) El sistema $\mathbf{\Gamma_{LD}}$ es un *sistema cooperativo* si y sólo si,

$$(\mathbf{i}).\ \mathbf{A} \succeq 0,\quad (\mathbf{ii}).\ \mathbf{B} \succeq 0\,,\quad (\mathbf{iii}).\ \mathbf{C} \succeq 0,\quad (\mathbf{iv}).\ \mathbf{D} \succeq 0.$$

Es importante mencionar que la caracterización de la propiedad de *cooperatividad* coincide con la *positividad*. Aunque, un sistema positivo está dado porque todas sus variables de entrada, salida y estado son no-negativas. En el siguiente párrafo se establecen las condiciones de estabilidad del sistema $\mathbf{\Gamma_{LD}}$.

Proposición 2. (Duan and Yu, 2013) El sistema $\mathbf{\Gamma_{LD}}$ es global y asintóticamente estable si y sólo si $\mathbf{A}$ es *una matriz Schur*, es decir, todos los valores propios de $\mathbf{A}$ están ubicados dentro del circulo unitario del plano complejo, i.e., $|\lambda_i\,(\mathbf{A})| < 1,\ i = 1, 2, \ldots, n.$

4. OBSERVADORES INTERVALOS

Considere la discretización de Euler para el sistema $\mathbf{\Upsilon_L}$, que integra a la FC-FD, con afectación de incertidumbres de parámetros o perturbaciones, descrita como sigue,

$$\mathbf{\Gamma_{DP}} : \begin{cases} \mathbf{x}[k+1] = \mathbf{A}\mathbf{x}[k] + \mathbf{B}\mathbf{u}[k] + \mathbf{d}[k, \mathbf{x}[k]\,]\ , \\ \mathbf{y}[k] = \mathbf{C}\mathbf{x}[k]\ , \end{cases} \tag{6}$$

donde $\mathbf{d}[k,\, x[k]]$ representa el término exógeno de la perturbación o incertidumbre paramétrica. Las matrices $\mathbf{A} = (\mathbf{I_{n\times n}} + \tau\mathbf{A_c})$, $\mathbf{B} = \tau\mathbf{B_c}$, $\mathbf{C} = \mathbf{C_c}$, $\mathbf{d}[\cdot] = \tau\,\mathbf{w}[\cdot]$ donde τ es el periodo de muestreo, satisfacen las suposiciones siguientes:

S1. El par $(\mathbf{A}, \mathbf{B})$ es estabilizable, y
S2. El par $(\mathbf{A}, \mathbf{C})$ es detectable.

También, son satisfechas las suposiciones para $\mathbf{x}_{k0}$ y $\mathbf{d}[k, \cdot]$

S3. La desigualdad por intervalos para $\mathbf{x}_{k0}$:

$$\mathbf{x}^+_{k0} \ \succeq \mathbf{x}_{k0} \ \succeq\ \mathbf{x}^-_{k0}\ , \tag{7}$$

donde $\mathbf{x}^+_{k0}$ y $\mathbf{x}^-_{k0}$ son cotas superior e inferior de $\mathbf{x}_{k0}$.

S4. La desigualdad por intervalos para $d[k,\, \mathbf{x}[k]]$:

$$\mathbf{d}^+[k, \mathbf{y}[k]] \ \succeq\ \mathbf{d}[k,\, \mathbf{x}[k]] \ \succeq\ \mathbf{d}^-[k, \mathbf{y}[k]] \tag{8}$$

donde $\mathbf{d}^+[\cdot, \cdot]$ y $\mathbf{d}^-[\cdot, \cdot]$ son las cotas de $\mathbf{d}[k,\, \mathbf{x}[k]]$.

Note que el sistema discretizado $\mathbf{\Gamma_{DP}}$, asociado a las dinámicas de los modelos FC y FD, es un sistema discreto positivo porque sus variables $u[\cdot] \succeq 0$, $x[\cdot] \succeq 0, y[\cdot] \succeq 0$ son todas no-negativas, y también satisface las condiciones de la Proposición 1 cuando τ es suficiente pequeña.

Para estimar el estado perturbado o incierto de $\mathbf{\Gamma_{DP}}$, consideramos el *observador intervalo* dado por dos sistemas dinámicos con estructura tipo Luenberger:

https://doi.org/10.58571/CNCA.AMCA.2024.066

Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492

$$\mathbf{\Gamma_{O^+}}: \begin{cases} \widehat{\mathbf{x}}^+[k+1] = \mathbf{A}\widehat{\mathbf{x}}^+[k] + \mathbf{B}\mathbf{u}[k] + \mathbf{d}^+[k, \mathbf{y}[k]] \\ \qquad\qquad + \mathbf{L}^+\left[\widehat{\mathbf{y}}^+[k] - \mathbf{y}[k]\right], \\ \widehat{\mathbf{y}}^+[k] = \mathbf{C}\widehat{\mathbf{x}}^+[k], \end{cases} \tag{9}$$

$$\mathbf{\Gamma_{O^-}}: \begin{cases} \widehat{\mathbf{x}}^-[k+1] = \mathbf{A}\widehat{\mathbf{x}}^-[k] + \mathbf{B}\mathbf{u}[k] + \mathbf{d}^-[k, \mathbf{y}[k]] \\ \qquad\qquad + \mathbf{L}^-\left[\widehat{\mathbf{y}}^-[k] - \mathbf{y}[k]\right], \\ \widehat{\mathbf{y}}^-[k] = \mathbf{C}\widehat{\mathbf{x}}^-[k], \end{cases} \tag{10}$$

donde $\widehat{\mathbf{x}}^+[k]$ y $\widehat{\mathbf{x}}^-[k]$ son los estados estimados superior e inferior de $\mathbf{\Gamma_{O^+}}$ y $\mathbf{\Gamma_{O^-}}$, respectivamente. $\mathbf{L}^+ \in \mathbb{R}^{n\times q}$ y $\mathbf{L}^- \in \mathbb{R}^{n\times q}$ son las ganancias del observador a ser diseñadas tal que satisfagan la propiedad de convergencia y el ordenamiento parcial con respecto al estado. Los errores de estimación son definidos como $\mathbf{e}^+[k] \triangleq \widehat{\mathbf{x}}^+[k] - x[k]$, $\mathbf{e}^-[k] \triangleq x[k] - \widehat{\mathbf{x}}^-[k]$, así como errores de incertidumbre $\mathbf{w}^+[k] \triangleq \widehat{\mathbf{d}}^+[k] - d[k]$, $\mathbf{w}^-[k] \triangleq d[k] - \widehat{\mathbf{d}}^-[k]$.

En el siguiente párrafo, establecemos las características del controlador basado en el observador intervalo.

Definición 2. Los observadores $\mathbf{\Gamma_{O^+}}$ y $\mathbf{\Gamma_{O^-}}$ forman un observador por intervalos para el sistema $\mathbf{\Gamma_{DP}}$ si,

(i). Sus condiciones iniciales satisfacen $\widehat{\mathbf{x}}^+_{k0} \succeq \mathbf{x}^+_{k0}$ $(\mathbf{x}^-_{k0} \succeq \widehat{\mathbf{x}}^-_{k0})$, entonces $\widehat{\mathbf{x}}^+[k] \succeq \mathbf{x}[k] \succeq \widehat{\mathbf{x}}^-[k]$, $\forall k \geq k_0$.

(ii). Las estimaciones convergen a una bola centrada en el origen con radio β de los valores del estado, es decir, $\|\widehat{\mathbf{x}}^{\pm}[k] - x[k]\| \to \beta$ cuando $k \to \infty$.

La caracterización de los observadores propuestos están establecidas en el siguiente Teorema.

Teorema 1. $(\mathbf{\Gamma_{O^+}}, \mathbf{\Gamma_{O^-}})$ constituyen un *observador intervalo con convergencia práctica* para un sistema $\mathbf{\Gamma_{DP}}$, si existen las matrices $\mathbf{P} = \mathbf{P^T} > \mathbf{0}$, $\mathbf{L}$, y la constante $\epsilon > 0$ tal que cumplen las dos condiciones:

1. La Convergencia Práctica expresada por
$$\mathbf{A_L^T P A_L} - \mathbf{P} + \epsilon\mathbf{P} \leq 0\,. \tag{11}$$
2. La Cooperatividad descrita por
$$\mathbf{A_L} \succeq 0\,. \tag{12}$$

donde $\mathbf{A_L} = \mathbf{A} + \mathbf{LC}$. ◇

Por cuestiones de espacio, la prueba del Teorema 1 es omitida. Considere que $\mathbf{L} = \mathbf{L}^+ = \mathbf{L}^-$. La desigualdad matricial en (11) es formulada como un problema de una desigualdad matricial no lineal en las variables $(\mathbf{P}, \mathbf{L}, \epsilon)$. Aplicando el complemento de Schur en (11) (Duan and Yu, 2013), tenemos

$$\begin{bmatrix} -\mathbf{P} & -\mathbf{PA_L} \\ -\mathbf{A_L^T P} & -\mathbf{P} + \epsilon\mathbf{I} \end{bmatrix} \leq 0 \tag{13}$$

la cual es una LMI en $(\mathbf{PL}, \mathbf{P}, \epsilon)$ sustituyendo $\epsilon\mathbf{P}$ por $\epsilon\mathbf{I}$. La ganancia $\mathbf{L}$ es determinada por $\mathbf{L} = \mathbf{P^{-1}PL}$. Por otro lado, la desigualdad matricial en (12) es también una LMI en la variable $\mathbf{L}$.

Note que si asumimos que las cotas superior/inferior de las condiciones iniciales de la planta, $\mathbf{x}_0^+$ $(\mathbf{x}_0^-)$, cumplan con $\widehat{\mathbf{x}}_0^+ \succeq \mathbf{x}_0^+$, $\mathbf{x}_0^- \succeq \widehat{\mathbf{x}}_0^- \Rightarrow \widehat{\mathbf{x}}^+(t) \succeq \mathbf{x}(t) \succeq \widehat{\mathbf{x}}^-(t)$. Esto describe el comportamiento característico de un *observador intervalo.*

5. ALGORITMO MPC

A continuación describimos brevemente el algoritmo de control MPC, los detalles pueden consultarse en Sandre-Hernandez et al. (2023) y Wang (2001). El sistema (6) puede reescribirse como

$$\begin{cases} \mathbf{z}[k+1] = \mathbf{\Theta}\mathbf{z}[k] + \mathbf{H}\Delta u[k] \\ \lambda[k] = \mathbf{G}\mathbf{z}[k] \end{cases} \tag{14}$$

donde $\mathbf{\Theta} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0}_m \\ \mathbf{CA} & I \end{bmatrix}$, $\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{B} \\ \mathbf{CB} \end{bmatrix}$, $\mathbf{G} = [\mathbf{0}_m \ I]$. El estado aumentado está compuesto por $\mathbf{z}[k] = [\Delta\mathbf{x}[k+1] \ \mathbf{y}[k]]^T$ con $\Delta\mathbf{x}[k] = \mathbf{x}[k] - \mathbf{x}[k-1]$ y $\Delta u[k] = u[k] - u[k-1]$.

El primer paso en el algoritmo MPC es la predicción basada en el sistema (14), escrita por

$$\mathbf{z}[k_i + N_p|k_i] = \mathbf{\Theta}^{N_p}\mathbf{z}[k_i] + \sum_{i=0}^{N_{c-1}} \mathbf{\Theta}^{N_p-i-1}\mathbf{H}\Delta u[k_i + i]. \tag{15}$$

N_p representa el número de pasos futuros a predecir, llamado horizonte de predicción finito bajo la acción de control para N_c pasos. De esta forma, la predicción de salida está dada por

$$\lambda[k_i + N_p|k_i] = \mathbf{G\Theta}^{N_p}\mathbf{z}[k_i] + \sum_{i=0}^{N_{c-1}} \mathbf{G\Theta}^{N_p-i-1}\mathbf{H}\Delta u[k_i + i] \tag{16}$$

Por tanto, la secuencia de salida

$$\mathbf{\Lambda} = [\lambda[k_i + 1|\, k_i] \ \lambda[k_i + 2|\, k_i] \ \cdots \ \lambda[k_i + N_p|\, k_i]]^T,$$

se puede agrupar como

$$\mathbf{\Lambda} = \mathbf{K}\mathbf{z}[k_i] + \mathbf{\Gamma\Delta U} \tag{17}$$

donde $\mathbf{K}$, $\mathbf{\Gamma}$ y $\mathbf{\Delta U}$ están dadas por

$$\mathbf{\Delta U} = [\Delta u[k_i] \ \Delta u[k_i + 1] \ \cdots \ \Delta u[k_i + N_c - 1]]^T,$$

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} \mathbf{G\Theta} & \mathbf{G\Theta}^2 & \mathbf{G\Theta}^3 & \cdots & \mathbf{G\Theta}^{N_P} \end{bmatrix}^T,$$

$$\mathbf{\Gamma} = \begin{bmatrix} \mathbf{CB} & 0 & \cdots & 0 \\ \mathbf{C\Theta B} & \mathbf{CB} & \cdots & 0 \\ \mathbf{C\Theta^2 B} & \mathbf{C\Theta B} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \mathbf{C\Theta}^{N_p-1}\mathbf{B} & \mathbf{C\Theta}^{N_p-2}\mathbf{B} & \cdots & \mathbf{C\Theta}^{N_p-N_c}\mathbf{B} \end{bmatrix}.$$

Note que el algoritmo MPC proporciona una secuencia $\mathbf{\Delta U}$ para el problema de regulación antes mencionado. Sin embargo, la ecuación (17) muestra que entre mayor sea Np, se incrementa la dimensión de $\mathbf{\Gamma}$, lo cual demanda un alto costo computacional. De acuerdo a Wang (2001), es posible mitigar tal costo computacional introduciendo el uso de las funciones discretas de Laguerre para aproximar a $\mathbf{\Delta U}$, descrito por las ecuaciones

 Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492

$$\Delta u[k_i+i] = \sum_{j=1}^{N} c_j[k_i] l_j[i] = L[i]^T \eta, \tag{18}$$

con $L_i = [\, l_1[i] \cdots l_N[i] \,]^T$, $\eta = [c_1 \cdots c_N]^T$, donde N es el número de funciones de Laguerre usadas en la aproximación, $c_j[i]$ y $l_j[i]$ son los coeficientes de estas funciones, los cuales se pueden construir recursivamente mediante

$$L[k+1] = \mathbf{\Omega} L[k] \tag{19}$$

con

$$\mathbf{\Omega} = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \varepsilon & a & 0 & \cdots & 0 \\ -a\varepsilon & \varepsilon & a & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (-1)^{N-2} a^{N-2}\varepsilon & (-1)^{N-3} a^{N-3}\varepsilon & \cdots & \varepsilon & a \end{bmatrix}$$

y la condición inicial $L_0^T = \sqrt{\varepsilon}\left[1 \; -a \; \cdots \; (-1)^{N-1} a^{N-1}\right]$ donde $a \in [0,\, 1)$ es el polo de la funciones con $\varepsilon = 1 - a^2$. En adelante a será un parámetro de diseño para la secuencia de control. Combinando (15) y (18), la predicción del estado aumentado está dada por:

$$\mathbf{z}[k_i + N_p |\, k_i] = \mathbf{\Theta}^{N_p} \mathbf{z}[k_i] + \sum_{i=0}^{N_{p-1}} \mathbf{\Theta}^{N_p - i - 1} \mathbf{H} L_k^T \eta. \tag{20}$$

Se puede establecer un problema de optimización con restricciones para hallar η donde se incluya la restricción en el control $u_m \leq u[k] \leq u_M$. Por tanto la función de costo por optimizar es:

$$\begin{aligned} J = &\sum_{j=1}^{N_p} \mathbf{z}[k_i + j |\, k_i]^T Q \mathbf{z}[k_i + j |\, k_i] + \\ &\sum_{j=0}^{N_p} \Delta u[k_i + j]^T R \Delta u[k_i + j] \end{aligned} \tag{21}$$

sujeta a $u_m \leq W\eta + u_{k-1} \leq u_M$ donde

$$W = \begin{bmatrix} \sum_{i=0}^{k-1} L_1(i)^T & 0_2^T & \dots & 0_m^T \\ 0_1^T & \sum_{i=0}^{k-1} L_2(i)^T & \dots & 0_m^T \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0_1^T & 0_2^T & \dots & \sum_{i=0}^{k-1} L_m(i)^T \end{bmatrix}$$

Este problema se puede resolver utilizando el algoritmo Hildreth. Este algoritmo se resuelve recursivamente dependiendo de las funciones discretas de Laguerre. Los detalles de este proceso se pueden encontrar en Wang (2001) y Sandre-Hernandez et al. (2023).

6. SIMULACIÓN Y RESULTADOS

A partir de la salida filtrada en (3), el observador intervalo (9) proporciona los estados estimados superior e inferior $\widehat{\mathbf{x}}^+[k]$ y $\widehat{\mathbf{x}}^-[k]$. Usado el promedio de $\widehat{\mathbf{x}}^+[k]$ y $\widehat{\mathbf{x}}^-[k]$,

$$\bar{\mathbf{x}}[k] = \frac{1}{2}\left(\widehat{\mathbf{x}}^+[k] + \widehat{\mathbf{x}}^-[k]\right), \tag{22}$$

el controlador MPC calcula la secuencia de control en (20), considerando las restricciones $u_{min} \leq u[k] \leq u_{max}$. Basados en protocolos clínicos de la literatura, se tomó el valor $u_{max} = 16$ mg/Kg/hr. Para valorar el desempeño de esquema propuesto se realizaron diversas simulaciones en pacientes virtuales caracterizados por los valores de la Tabla 1, ver Sandre-Hernandez et al. (2023). Las ganancias del observador intervalo $\mathbf{L} = \mathbf{L}^+ = \mathbf{L}^+$ fueron propuestas de acuerdo al cumplimiento de las condiciones del Teorema 1. Los parámetros de diseño para el MPC fueron sintonizados de acuerdo con Falcón et al. (2022). En este trabajo, consideramos el comportamiento de la respuesta de control de **BIS** usando tres escenarios: paciente nominal, sensible e insensible. El tiempo de muestreo es $\tau = 0.1$ min para los tres tipos de pacientes y el término $\mathbf{d}[k] = \sin(10k\tau)\,[0.01 \;\; 0 \;\; 0 \;\; 0]^\top$, el cual puede representar una variación paramétrica de los valores que pueden tomar cada uno de los pacientes. Para el paciente nominal, llamado así por la respuesta que presenta al propofol, los valores sintonizados son los siguientes: $Q = \mathbf{C}^T\mathbf{C}$, $\mathbf{R} = 2.2$, $N_p = 35$, $a = 0.5$, $N = 10$, $N_c = 6$, la condición inicial de control $u[0] = 6$, $\mathbf{L}^+ = \mathbf{L}^- = [0.00001 \;\; 0.000001 \;\; 0.0002 \;\; -0.91]^\top$, $\mathbf{d}^+ = 0.05\,[1 \;\; 1 \;\; 1 \;\; 1]^\top$ y $\mathbf{d}^- = -0.05\,[1 \;\; 1 \;\; 1 \;\; 1]^\top$.

En la Figura 1 se muestra la respuesta del BIS con el algoritmo propuesto para el paciente nominal. Es fácil ver que el observador intervalo mantiene la propiedad de cooperatividad y el control MPC regula correctamente el valor del DOH objetivo, el cual está asociado a **BIS** = 50. La Figura 4 muestra los estados de $\mathbf{\Upsilon_D}$ y estados estados estimados por $\mathbf{\Gamma_{O^+}}$ y $\mathbf{\Gamma_{O^-}}$. Por su parte la infusión de propofol satisface la restricción de saturación como se puede apreciar en la Figura 5. De igual manera, se realizaron simulaciones en los otros dos tipos de pacientes sensible e insensible, los cuales presentan valores diferentes de no-linealidad en la sigmoide descrita por 2. La sintonización del paciente sensible obedece a los siguientes parámetros: $Q = \mathbf{C}^T\mathbf{C}$, $\mathbf{R} = 3.2$, $N_p = 35$, $a = 0.5$, $N = 11$, $N_c = 6$, la condición inicial de control $u[0] = 3$. Se consideraron las mismas ganancias del observador, así como las cotas de la perturbación, que en el primer escenario. El desempeño en este tipo de paciente se puede observar en la Figuras 2 y 6. Finalmente, los valores usados en la sintonización de un paciente de tipo insensible son: $Q = \mathbf{C}^T\mathbf{C}$, $\mathbf{R} = 8$, $N_p = 50$, $a = 0.8$, $N = 10$, $N_c = 6$, la condición inicial de control $u[0] = 6$. Las ganancias del observador y cotas de la perturbación fueron las mismas que en el primer escenario. Los resultados se pueden apreciar en las Figuras 3 y 7.

7. CONCLUSIONES

Se demostró que el sistema en lazo cerrado para la regulación del DOH mediante la infusión de propofol satisface las condiciones de cooperatividad y positividad. Usando este hecho, se diseñó un observador intervalo con el objetivo de reconstruir los estados del sistema. Con los estados estimados, el MPC garantiza el correcto suministro de propofol para regular el DOH, cumpliendo con la restricción en la entrada $u_m \leq u[k] \leq u_M$.

 Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492

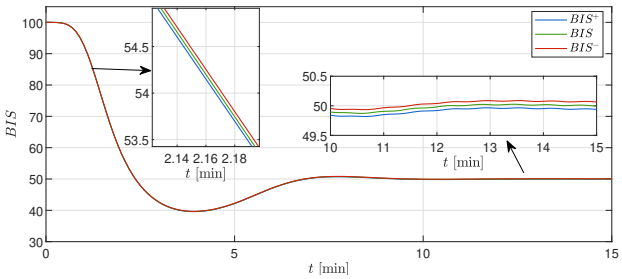


Figura 1. Respuesta del BIS en un paciente nominal

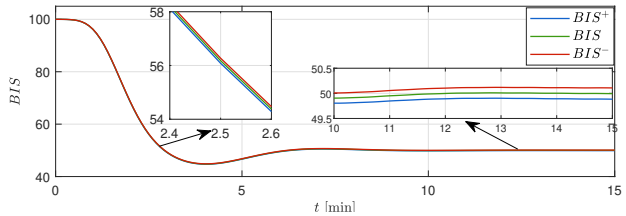


Figura 2. Respuesta del BIS en un paciente sensible.

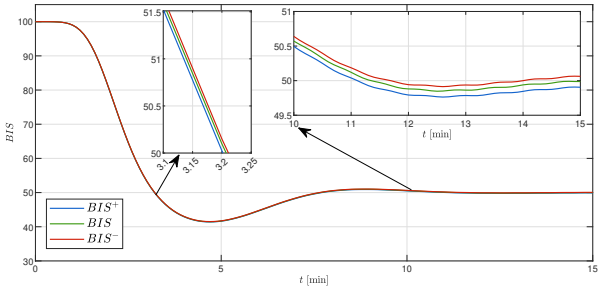


Figura 3. Respuesta del BIS en un paciente insensible.

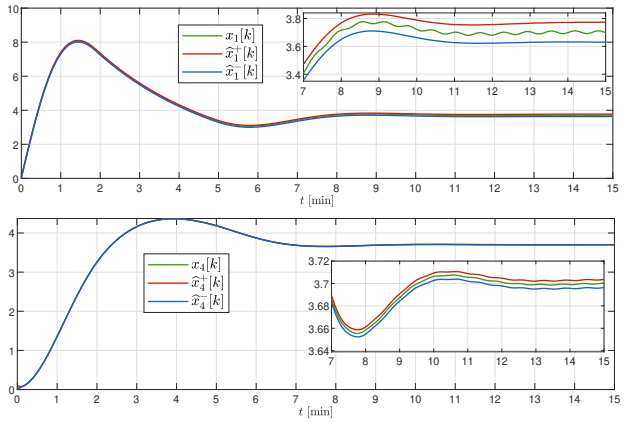


Figura 4. Estados del sistema $\boldsymbol{\Upsilon_D}$.

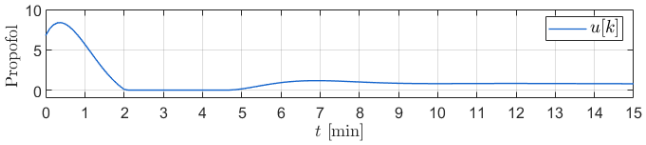


Figura 5. Infusión de propofol en un paciente nominal.

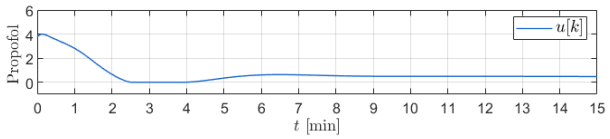


Figura 6. Infusión de propofol en un paciente sensible.

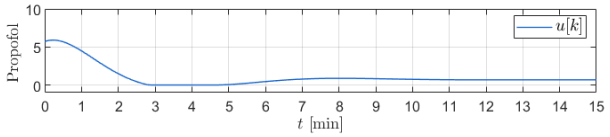


Figura 7. Infusión de propofol en un paciente insensible.

REFERENCIAS

Angeli, D. and Sontag, D. (2003). Monotone control systems. *IEEE Transactions Automatic*, 48(10), 1684–1698.

Duan, G.R. and Yu, H.H. (2013). *LMIs in control systems: analysis, design and applications*. CRC press.

Dumont, G.A. (2012). Closed-loop control of anesthesia-a review. *IFAC Proceedings Volumes*, 45(18), 373–378.

Efimov, D., Perruquetti, W., Raïssi, T., and Zolghadri, A. (2013). On interval observer design for time-invariant discrete-time systems. *ECC*.

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

Gouzé, J.L., Rapaport, A., and Hadj-Sadok, M.Z. (2000). Interval observers for uncertain biological systems. *Ecol Modelling*, 133(1-2), 45–56.

Hirsch, M., Smith, H., et al. (2005). Monotone dynamical systems. *Handbook of differential equations: ordinary differential equations*, 2, 239–357.

Naşcu, I., Krieger, A., Ionescu, C.M., and Pistikopoulos, E.N. (2015). Advanced model-based control studies for the induction and maintenance of intravenous anaesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(3), 832–841.

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

Soltesz, K., Hahn, J.O., Hägglund, T., Dumont, G.A., and Ansermino, J.M. (2013). Individualized closed-loop control of propofol anesthesia: A preliminary study. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8(6), 500–508.

Wang, L. (2001). Use of exponential data weighting in model predictive control design. In *Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control*, 4857–4862 vol.5.

 Copyright© AMCA, ISSN: 2594-2492