

A Robust Interval Predictor-based Controller for Anesthesia Machines Using Propofol and Remifentanil

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

* *Instituto Politécnico Nacional, ESIME-UPT, 07340, CDMX, México. E-mail: mmerah@ipn.mx*

** *Instituto Politécnico Nacional, UPtI, 07340, CDMX, México. E-mail: mlramirez@ipn.mx*

*** *Facultad de Ciencias de la Ingeniería, Administrativas y Sociales, Universidad Autónoma de Baja California, 21460, Tecate, Baja California, México. E-mail:david.aviles@uabc.edu.mx*

**** *Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna, 27000, Torreón, Coahuila, México. E-mail: hriosb@correo.itec.mx*

***** *SECIHTI, Investigadoras e Investigadores por México, 03940, CDMX, México.*

Abstract: This paper tackles the Bispectral Index (BIS) regulation problem in automated anesthetic procedures using propofol and remifentanil simultaneously. The controller design is based on an interval predictor that does not require any filtering or observer design to estimate the drug concentrations on the patient's effect-site, and only the direct measurement of the BIS signal and the knowledge of a feasible interval of initial condition are needed. The design takes into account the pharmacodynamic and pharmacokinetic models and ensures the convergence of the regulation error to a compact set around the origin despite perturbations.

Keywords: Interval Predictor, Anesthesia, Positive Systems

1. INTRODUCTION

La automatización en la administración de anestesia es un campo en constante evolución que busca mejorar la precisión y seguridad en la dosificación de fármacos durante procedimientos quirúrgicos (Coeckelenbergh et al. (2024)). El proceso de anestesia implica la privación de sensibilidad, hipnosis y arreflexia en el paciente mediante agentes farmacológicos para garantizar un estado óptimo de hipnosis profunda (DOH), supresión del dolor y reducción del movimiento y reflejos. Comúnmente, los anestesiólogos expertos regulan de forma manual las tasas de infusión de anestesia basándose en los parámetros fisiológicos del paciente, lo que requiere de experiencia y monitorización continua (ver Bibian et al. (2005) y Nașcu et al. (2015)).

Los estudios introducidos en Liu et al. (2006), Milne et al. (2003) y Struys et al. (2001) demostraron que los sistemas de control de lazo cerrado basados en un modelo dinámico para la administración de propofol pueden lograr resultados comparables a la administración manual por un anestesiólogo. Investigaciones más recientes, tales como Merigo et al. (2019), Ramírez-Barrios et al. (2023) y Schiavo et al. (2022), han extendido este enfoque a la combinación de

dos fármacos, remifentanilo y propofol, utilizados para la relajación muscular y analgesia del paciente. El modelo matemático comúnmente utilizado se basa en los modelos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) del paciente, junto con el llamado Índice Biespectral (BIS). El BIS es un indicador ampliamente aceptado para evaluar el estado hipnótico obtenido del electroencefalograma (EEG) del paciente. Entonces, el objetivo de control es regular el BIS aproximadamente al 50 %, valor asociado con un DOH óptimo para cirugías generales (Copot (2020)).

El modelo dinámico del proceso considera las tasas de infusión de fármacos como entradas y el BIS como la única salida. El modelo PK-PD puede considerarse un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI), mientras que una función no lineal representa la relación entre el modelo PK-PD y el BIS. Aunque los enfoques de control de lazo cerrado con un solo fármaco han mostrado resultados prometedores, durante cirugías generales comúnmente se infunden dos o más fármacos. La administración de múltiples medicamentos introduce mayores complejidades que requieren técnicas de control multivariable, como se

muestra en Merigo et al. (2019), Ramírez-Barrios et al. (2023) y Schiavo et al. (2022).

Los esquemas basados en PID y MPC han demostrado resultados satisfactorios en sistemas con una o dos variables de entrada (ver Schiavo et al. (2023) y Sandre-Hernandez et al. (2023)). En estos enfoques, se considera una cantidad teórica de fármaco en el sitio de efecto del modelo PK-PD para reflejar el 50 % del BIS; sin embargo, esta cantidad es difícil de estimar en la práctica. Además, estos asumen la dinámica del sistema como un sistema LTI filtrando o linealizando la salida no lineal del BIS.

Debido a la no linealidad de la función BIS que funciona como salida para las concentraciones de fármacos en el sitio de efecto, todos los resultados mencionados anteriormente requieren calcular su inversa en el caso de un solo fármaco o filtrar y linealizar para estimar la proporción de cada fármaco en el caso de dos fármacos. En ambos casos, esto debe hacerse en línea y bajo el efecto de perturbaciones e incertidumbres, haciendo que la estimación resultante sea ruidosa e incluso poco confiable en algunos casos.

En este artículo, proponemos una estrategia de control de regulación para el caso de dos fármacos basada en el diseño de algunos predictores de intervalo, donde la señal no lineal BIS se considera la única salida del sistema. No obstante, las estimaciones de concentración de fármacos no requieren el cálculo de la inversa de la función BIS, y se tienen en cuenta las perturbaciones que surgen de la naturaleza del proceso. El algoritmo se basa en el modelo PK-PD individualizado del paciente y considera condiciones iniciales apropiadas para garantizar que el error de regulación converja dentro de un conjunto alrededor del origen.

La estructura del resto de este documento es la siguiente: Algunas definiciones relevantes y nociones teóricas importantes se incluyen en la Sección 2. La Sección 3 incluye la descripción de los modelos PK-PD. El planteamiento del problema se puede encontrar en la Sección 4. En la Sección 5, se presenta el diseño de control propuesto junto con el análisis de robustez. La Sección 6 presenta algunas simulaciones que ilustran posibles implementaciones del control propuesto. Finalmente, en la Sección 7, se pueden encontrar algunas observaciones finales.

Notación. Denote $\mathbb{R}_+ = \{x \in \mathbb{R}: x > 0\}$, $\mathbb{R}_- = \{x \in \mathbb{R}: x < 0\}$ y $\mathbb{R}_{\geq 0} = \{x \in \mathbb{R}: x \geq 0\}$, donde \mathbb{R} es el conjunto de todos los números reales. $\|\cdot\|$ denota la norma euclídea en \mathbb{R}^n . Para una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times m}$, A_{kj} denota el elemento (k, j) -ésimo de A , con $k = \overline{1, n}$, $j = \overline{1, m}$, las filas y columnas de A , respectivamente. La notación \succeq representa el orden parcial para un par de vectores (matrices) $x, z \in \mathbb{R}^n$ ($A, B \in \mathbb{R}^{n \times m}$), i.e., si $x_k \geq z_k$, $k = \overline{1, n}$ ($A_{kj} \geq B_{kj}$, $k = \overline{1, n}$, $j = \overline{1, m}$) entonces $x \succeq z$ ($A \succeq B$). Particularmente, si los elementos del vector (matriz) son mayores o iguales a cero i.e., $x_k \geq 0$, $k = \overline{1, n}$ ($A_{kj} \geq 0$, $k = \overline{1, n}$, $j = \overline{1, m}$), entonces es un vector (matriz) no negativo, denotado como $x \geq 0$ ($A \geq 0$). Para una matriz $A \in \mathbb{R}^{n \times m}$ de rango columna

completo, su inversa izquierda se denota por A^\dagger . $\lambda_{\max}(M)$ ($\lambda_{\min}(M)$) es el valor propio máximo (mínimo) de una matriz $M \in \mathbb{R}^{n \times n}$.

2. PRELIMINARES

Considerando el sistema

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

donde $(x(t), u(t), y(t)) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^p$ es el estado, entrada de control y salida del sistema, respectivamente, con las condiciones iniciales $x(0) \in \mathbb{R}^n$.

Definición 1. Briat (2013) El sistema (1) es un *sistema positivo* si dado $x(0) \succeq 0$ y $u(t) \succeq 0$, entonces $x(t) \succeq 0$ y $y(t) \succeq 0$. Un sistema positivo cumple las siguientes condiciones:

- La matriz $\tilde{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es Metzler, si $\tilde{A}_{ij} \geq 0, \forall i \neq j$, i.e., es una matriz con elementos fuera de la diagonal no negativos.
- Las matrices \tilde{B} , y \tilde{C} , de las dimensiones correspondientes, son no negativas.

3. DESCRIPCIÓN DEL MODELO

El modelo matemático considerado que relaciona la tasa de infusión de propofol y remifentanilo y sus efectos correspondientes en el paciente se basa en un modelo de Wiener (Bouillon et al. (2004)) con dos modelos compartimentales independientes (uno para cada fármaco) conectados en paralelo por una función de salida no lineal que representa la medición del BIS.

3.1 Modelo PK y PD Compartimental

Introduciendo el índice $i \in \{p, r\}$, donde p representa propofol, mientras que r representa remifentanilo. Entonces, para cada fármaco, el modelo se compone de cuatro compartimentos representados con las variables x_1^i, x_2^i, x_3^i , asociadas con el submodelo PK, y una variable x_ε^i , relacionada con el submodelo PD, que da la concentración del fármaco en el sitio de efecto. Finalmente, u_i representa la tasa de infusión de cada fármaco (tasa de flujo másico). Considerando el vector de estado $z_i = [x_1^i, x_2^i, x_3^i, x_\varepsilon^i]^\top$, la dinámica para cada modelo compartimental puede expresarse de manera compacta como

$$\dot{z}_i(t) = A_i z_i(t) + B u_i(t), \quad (2)$$

y las matrices correspondientes

$$A_i = \begin{bmatrix} -k_s^i & k_{21}^i & k_{31}^i & 0 \\ k_{12}^i & -k_{21}^i & 0 & 0 \\ k_{13}^i & 0 & -k_{31}^i & 0 \\ k_{e1}^i & 0 & 0 & -k_{e0}^i \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

con $k_s^i = k_{10}^i + k_{12}^i + k_{13}^i$. Los escalares positivos $k_{12}^i, k_{13}^i, k_{21}^i$, k_{31}^i y k_{e1}^i representan las tasas de transferencia entre compartimentos, mientras que los escalares positivos k_{10}^i y k_{e0}^i representan las tasas de eliminación y absorción del fármaco.

3.2 Salida BIS No Lineal

Aunque no es posible medir directamente la cantidad de cada fármaco en el sitio de efecto, es posible obtener una medición indirecta del efecto del fármaco a través de la señal EEG y procesarla como la función de salida BIS. La medición de salida BIS está representada por la función no lineal estática (Sandre-Hernandez et al. (2023)) $E : \mathbb{R}_{\geq 0} \times \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow [0, 100]$ dada por

$$E(x_\varepsilon^p, x_\varepsilon^r) = B_0 - B_{\max} \frac{M(x_\varepsilon^p, x_\varepsilon^r)}{1 + M(x_\varepsilon^p, x_\varepsilon^r)}, \quad (3)$$

donde

$$M(x_\varepsilon^p, x_\varepsilon^r) = \left(\frac{x_\varepsilon^p(t)/C_{50}^p + x_\varepsilon^r(t)/C_{50}^r}{\omega_{50}(t)} \right)^\gamma,$$

con las funciones $\omega_{50}(t) = 1 - \beta\phi(t) + \beta\phi^2(t)$,

$$\phi(t) = \frac{x_\varepsilon^p(t)/C_{50}^p}{x_\varepsilon^p(t)/C_{50}^p + x_\varepsilon^r(t)/C_{50}^r},$$

modelando la interacción entre fármacos. El valor de B_0 corresponde al valor de salida del BIS cuando el paciente está completamente despierto, *i.e.*, cuando no está afectado por ningún fármaco. B_{\max} representa el efecto máximo de los fármacos en el paciente. Estas dos constantes suelen estar cerca de 100. El valor de $\gamma > 0$ da la sigmoidicidad de la respuesta BIS y depende de la sensibilidad del paciente a la variación de las concentraciones de fármacos en los sitios de efecto y_i . Las constantes $C_{50}^i \in [0, 100]$ son los niveles de concentración respectivos requeridos para alcanzar el 50% de B_{\max} para cada fármaco individualmente. Están relacionados con la sensibilidad general del paciente a cada fármaco. La función ω_{50} describe la interacción entre las concentraciones de fármacos (x_ε^p y x_ε^r) en el sitio de efecto. Finalmente, $\beta > 0$ representa la fuerza de interacción entre los fármacos.

La función E no depende del tiempo. Por lo tanto, la relación entre la cantidad de cada fármaco requerida para que un paciente logre una reducción del 50% en la salida BIS puede determinarse a partir de los parámetros específicos C_{50}^p y C_{50}^r . Por otro lado, la función E generalmente presenta un comportamiento no lineal suave de tipo sigmoidal.

$$w^p(t) = \frac{x_\varepsilon^p(t)}{C_{50}^p}, \quad y \quad w^r(t) = \frac{x_\varepsilon^r(t)}{C_{50}^r}$$

están representadas en los ejes x e y , mientras que el valor BIS está en el eje z .

Finalmente, se asume que las condiciones iniciales $z_i(0)$ son desconocidas, pero satisfacen $\bar{z}_i(0) \succeq z_i(0) \succeq \underline{z}_i(0)$, para algunos $\bar{z}_i(0)$ y $\underline{z}_i(0)$ conocidos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema original puede enunciarse como ajustar las tasas de infusión de propofol y remifentanilo, u_p y u_r , asegurando que la función E converja a un valor cercano al 50%, a pesar de perturbaciones en las tasas de transferencia y eliminación y perturbaciones en la salida medida. Observe que para resolver este problema, podría ser suficiente primero seleccionar algunos valores de referencia

deseados para las concentraciones en el sitio de efecto de propofol x_d^p y remifentanilo x_d^r , tales que E converja a una región alrededor del 50%; y luego, diseñar las entradas de control correspondientes u_p y u_r que proporcionen que x_d^p y x_d^r sean reguladas robustamente a x_d^p y x_d^r respectivamente.

El problema planteado en la Sección 4 no puede resolverse aplicando una metodología de diseño de control regular porque las cantidades x_ε^p y x_ε^r no están físicamente disponibles, y es complicado recuperar o estimar cada una de estas cantidades, independientemente de la salida no lineal E , usando un filtro o un observador¹. Aun así, es posible obtener algunas aproximaciones o predicciones, dentro de un intervalo de error acotado, para y_p y y_r a partir de un conjunto conocido de condiciones iniciales de (2) considerando las propiedades estructurales del sistema. Para este fin, primero, se define una salida virtual que proporciona la concentración correspondiente del fármaco en el sitio de efecto para cada modelo compartimental como $y_i(t) = Cz_i(t)$, para $i \in \{p, r\}$, con $C = [0 \ 0 \ 0 \ 1]$. También, para introducir las perturbaciones consideradas, se agregan los términos adicionales $D\xi_i(t)$ al modelo dado en (2), donde $D \in \mathbb{R}^4$ es una matriz conocida positiva (*i.e.*, $D \succeq 0$), y $\xi_i(t)$ es una función escalar desconocida que satisface $\bar{\xi}_i \geq \xi_i(t) \geq \underline{\xi}_i \geq 0$ para todo $t \geq 0$, y algunos escalares conocidos $\bar{\xi}_i$ y $\underline{\xi}_i$. Así, es posible reescribir los modelos compartimentales completos fármaco-paciente como

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) &= A_i z_i(t) + B u_i(t) + D \xi_i(t), \\ y_i(t) &= C z_i(t), \end{aligned} \quad (4)$$

y verificar que (4) son sistemas lineales positivos para entradas no negativas, *i.e.*, $u_i(t) \geq 0$, para todo $t \geq 0$.

El problema ahora puede replantearse formalmente como: obtener predicciones \hat{z}_i para z_i considerando la positividad de (4), y diseñar entradas de control positivas $u_i(\hat{z}_i)$, garantizando que los errores de regulación $e_i(t) = y_i(t) - x_d^i$ converjan a un conjunto compacto alrededor del origen.

5. DISEÑO DEL CONTROLADOR

5.1 Diseño del Predictor por Intervalos (IP)

Para obtener una aproximación de los vectores de estado z_i , y particularmente para las concentraciones de fármacos en los sitios de efecto correspondientes y_i , se proponen las siguientes estructuras de IP para las variables predichas $\hat{z}_i(t) = 1/2(\bar{z}_i(t) + \underline{z}_i(t))$, con

$$\begin{aligned} \dot{\bar{z}}_i(t) &= A_i \bar{z}(t) + B \bar{u}_i(t) + D \bar{\xi}_i, \\ \dot{\underline{z}}_i(t) &= A_i \underline{z}(t) + B \underline{u}_i(t) + D \underline{\xi}_i, \end{aligned} \quad (5)$$

con las condiciones iniciales $\bar{z}_i(0)$ y $\underline{z}_i(0)$, cumpliendo

$$\bar{z}_i(0) \succeq z_i(0) \succeq \underline{z}_i(0), \quad (6)$$

y, con las entradas

$$\begin{aligned} \bar{u}_i(t) &= K_i \bar{z}_i(t) - K_i \Delta_{I_i} - B^\dagger A_{k_i} \bar{z}_i^*, \\ \underline{u}_i(t) &= K_i \underline{z}_i(t) + K_i \Delta_{I_i} - B^\dagger A_{k_i} \underline{z}_i^*, \end{aligned} \quad (7)$$

¹ La función E no es inyectiva, por lo que no existe una única aplicación inversa E^{-1} .

donde $z_i^* \in \mathbb{R}^4$ es tal que $x_d^i = Cz_i^*$, $\Delta_{I_i} \in \mathbb{R}^4$ es un parámetro de diseño, y $K_i \in \mathbb{R}^{1 \times 4}$ es una matriz de ganancia que cumple que $A_{k_i} = A_i + BK_i$ es Metzler y Hurwitz.

5.2 Diseño del Control Basado en el Predictor por Intervalos

Para $i \in \{p, r\}$, defina los términos de error del predictor como $\Delta_{z_i}(t) = 1/2(\bar{z}_i(t) + \underline{z}_i(t)) - z_i(t)$, y sea $\delta_{\xi_i} = \frac{1}{2}(\bar{\xi}_i - \underline{\xi}_i)$, y $\rho_{\xi_i} = \frac{1}{2}(\bar{\xi}_i + \underline{\xi}_i)$. Y considerando la entrada del sistema

$$u_i(t) = \frac{1}{2}(\bar{u}_i(t) + \underline{u}_i(t)), \quad (8)$$

así, la entrada de control explícita puede obtenerse sustituyendo (7) en (8)

$$\begin{aligned} u_i(t) &= \frac{1}{2}K_i(\bar{z}_i(t) + \underline{z}_i(t)) - B^\dagger A_{k_i} z_i^*(t), \\ &= K_i z_i(t) + K_i \Delta_{z_i}(t) - B^\dagger A_{k_i} z_i^*(t). \end{aligned}$$

Introduciendo las variables $z_{r_i} = z_i - z_i^*$, y calculando la dinámica de lazo cerrado para los sistemas (4), se obtiene

$$\dot{z}_{r_i}(t) = A_{k_i} z_{r_i}(t) + BK_i \Delta_{z_i}(t) + D\xi_i(t). \quad (9)$$

De manera similar, defina $\bar{z}_{r_i} = \bar{z}_i - z_i^*$, y $\underline{z}_{r_i} = \underline{z}_i - z_i^*$, con las siguientes dinámicas, obtenidas de las ecuaciones de lazo cerrado del IP (5)

$$\begin{aligned} \dot{\bar{z}}_{r_i}(t) &= A_{k_i} \bar{z}_{r_i}(t) - BK_i \Delta_{I_i} + D\bar{\xi}_i, \\ \dot{\underline{z}}_{r_i}(t) &= A_{k_i} \underline{z}_{r_i}(t) + BK_i \Delta_{I_i} + D\underline{\xi}_i. \end{aligned} \quad (10)$$

Finalmente, introduciendo los términos auxiliares adicionales para los errores de regulación del IP como

$$\begin{aligned} \bar{e}_i(t) &= C\bar{z}_i(t) - x_d^i, \\ \underline{e}_i(t) &= C\underline{z}_i(t) - x_d^i. \end{aligned}$$

El siguiente Lema estima un conjunto acotado último para Δ_{z_i} , basado en las cotas superior e inferior de ξ_i .

Lema 1. Sea la entrada para el sistema (4) dada como en (8) entonces, $\Delta_{z_i}(t) \in A_i^{-1}D[\delta_{\xi_i}, -\delta_{\xi_i}]$, cuando $t \rightarrow \infty$, i.e., $A_i^{-1}D\delta_{\xi_i} \preceq \Delta_{z_i}(t) \preceq -A_i^{-1}D\delta_{\xi_i}$, cuando $t \rightarrow \infty$. Adicionalmente, $\Delta_{z_i}(t) \preceq \max\{-A_i^{-1}D\delta_{\xi_i}, 1/2(\bar{z}_i(0) - \underline{z}_i(0))\}$, para $t \geq 0$.

Ahora podemos introducir el resultado principal, presentado como el siguiente Teorema.

Teorema 1. Dadas algunas matrices $K_i \in \mathbb{R}^{1 \times 4}$, tales que A_{k_i} son Hurwitz y Metzler, y algunos valores de referencia deseados x_d^i , para $i \in \{p, r\}$. Seleccione las condiciones iniciales para (4) y (5), satisfaciendo (6), y $\Delta_{I_i} = \max\{-A_i^{-1}D\delta_{\xi_i}, 1/2(\bar{z}_i(0) - \underline{z}_i(0))\}$. Entonces, las entradas de control dadas por (8), con \bar{u}_i y \underline{u}_i definidas como en (7), garantizan que $e_i(t) \in [\underline{e}_i(t), \bar{e}_i(t)]$, para todo $t \geq 0$. Con anchos de intervalo en estado estacionario que satisfacen $w_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \bar{e}_i(t) - \underline{e}_i(t) = 2CA_i^{-1}(BK\Delta_{I_i} - D\delta_{\xi_i})$. Además, cada error de

regulación $e_i(t)$ converge al conjunto $\mathcal{E}_i = [\underline{\eta}_i, \bar{\eta}_i] \subseteq [\underline{e}_i(t), \bar{e}_i(t)]$, cuando $t \rightarrow \infty$, con

$$\begin{aligned} \underline{\eta}_i &= -CA_{k_i}^{-1}D\rho_{\xi_i} + CA_i^{-1}D\delta_{\xi_i}, \\ \bar{\eta}_i &= -CA_{k_i}^{-1}D\rho_{\xi_i} - CA_i^{-1}D\delta_{\xi_i}. \end{aligned}$$

Recordando que la única medición disponible es proporcionada por la función E , el siguiente resultado, obtenido directamente del Teorema 1, produce una relación útil entre las variables estimadas y la medición BIS.

Corolario 1. Defina $\bar{y}_i = C\bar{z}_i$, y $\underline{y}_i = C\underline{z}_i$, para $i \in \{p, r\}$. Considere la función E , como se define en (3), y asuma que se cumplen todas las condiciones requeridas en el Teorema 1 para los sistemas (4), y el IP (5), con las entradas dadas por (7), y (8). Entonces, $E(\bar{y}_p(t), \bar{y}_r(t)) \leq E(y_p(t), y_r(t)) \leq E(\underline{y}_p(t), \underline{y}_r(t))$, para todo $t \geq 0$.

5.3 Sobre la Selección de Parámetros

En la práctica, los valores de k_s^i , k_{21}^i y k_{31}^i podrían ser inciertos. Sin embargo, generalmente se conocen algunas cotas superiores para estos valores. Entonces, una forma realista de seleccionar las matrices K_i es: $K_i = [-r_i -m_{21}^i -m_{31}^i 0]$, para algunos valores conocidos m_{21}^i y m_{31}^i , satisfaciendo $m_{21}^i < k_{21}^i$, $m_{31}^i < k_{31}^i$, esta selección lleva a las matrices

$$A_{k_i} = \begin{bmatrix} -(r_i + k_s^i) & -m_{21}^i + k_{21}^i & -m_{31}^i + k_{31}^i & 0 \\ k_{12}^i & -k_{21}^i & 0 & 0 \\ k_{13}^i & 0 & -k_{31}^i & 0 \\ k_{e_0}^i & 0 & 0 & -k_{e_0}^i \end{bmatrix}$$

que son Hurwitz y Metzler. Una vez seleccionada la matriz de ganancia, es posible elegir los valores x_d^i , tales que $E(x_d^p, x_d^r) = 50$, que es el valor para el BIS en estado estacionario que garantiza un procedimiento anestésico correcto. Aún existen infinitas posibles elecciones para x_d^i que satisfacen esta condición, por lo que estas selecciones pueden hacerse considerando algunas pautas y el criterio del anestesiólogo. Despues de seleccionar la referencia para la infusión de cada fármaco, dadas las constantes $E_{\min} = 40$ y $E_{\max} = 60$, que corresponden a los valores mínimos y máximos para la señal BIS que garantizan un procedimiento anestésico adecuado y seguro, y del Corolario 1, es necesario verificar que

$$E_{\min} < E(x_d^p + \bar{\eta}_p, x_d^r + \bar{\eta}_r), \quad (11)$$

y

$$E(x_d^p + \underline{\eta}_p, x_d^r + \underline{\eta}_r) < E_{\max}, \quad (12)$$

para garantizar que existe $T > 0$, tal que $E_{\min} < E(\bar{y}_p(t), \bar{y}_r(t)) \leq E(y_p(t), y_r(t)) \leq E(\underline{y}_p(t), \underline{y}_r(t)) < E_{\max}$, para todo $t \geq T$.

6. SIMULACIONES

Se consideraron tres pacientes in silico. Estos se caracterizan por los parámetros correspondientes obtenidos de la altura, peso y género reportados Sandre-Hernandez et al.

(2023) y dados en las Tablas 1, 2, y 3. Las referencias correspondientes para obtener una salida BIS en estado estacionario de alrededor del 50 % se seleccionaron como $x_d^{p_A} = 3.57$, y $x_d^{r_A} = 1.50$ para el paciente A; $x_d^{p_B} = 3.15$, y $x_d^{r_B} = 1.65$ para el paciente B, y $x_d^{p_C} = 3.90$, y $x_d^{r_C} = 2.60$ para el paciente C. Las simulaciones se realizaron en MATLAB utilizando el método explícito de Euler con un paso de integración de 0.01[s]. Las perturbaciones e incertidumbres se introdujeron con el término $\xi_p(t) = \xi_r(t) = 0.025 + 0.025 \cos(0.16t) \sin(0.06t)$, con las cotas superior e inferior $\bar{\xi}_p = \bar{\xi}_r = 0.05$ y $\underline{\xi}_p = \underline{\xi}_r = 0$, y $D = [0.5, 0.5, 0.5, 1]^\top$. Con los valores de referencia seleccionados y la cota dada en las perturbaciones, se calcularon los valores presentados en la Tabla 4 a partir de (11), y (12) respectivamente. Los IPs se sintonizaron para cada paciente, considerando sus parámetros correspondientes, y utilizando las mismas matrices de ganancia $K_p = [-1.0409, -0.0204, -0.4158, 0]^\top$, $K_r = [-1.3066, -0.0616, -0.0143, 0]^\top$, cumpliendo que A_{k_p} y A_{k_r} son Hurwitz y Metzler para cada paciente. Se asumió que ya se había administrado un bolo inicial de fármacos a cada paciente, y por lo tanto, las condiciones iniciales seleccionadas para cada paciente fueron $x_p(0) = [0.01 \ 0.01 \ 0.01 \ 0.7]^\top$, $x_r(0) = [0.01 \ 0.01 \ 0.01 \ 0.6]^\top$.

Tabla 1. Tasas de infusión de propofol para cada paciente.

| Paciente | k_{10}^p | k_{12}^p | k_{21}^p | k_{13}^p | k_{31}^p | k_e^p |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|---------|
| A | 0.556 | 0.319 | 0.067 | 0.193 | 0.345 | 0.386 |
| B | 0.413 | 0.442 | 0.065 | 0.199 | 0.357 | 0.540 |
| C | 0.407 | 0.358 | 0.067 | 0.195 | 0.349 | 0.435 |

Tabla 2. Tasas de infusión de remifentanilo para cada paciente.

| Paciente | k_{10}^r | k_{12}^r | k_{21}^r | k_{13}^r | k_{31}^r | k_e^r |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|---------|
| A | 0.514 | 0.382 | 0.205 | 0.014 | 0.011 | 0.525 |
| B | 0.566 | 0.526 | 0.249 | 0.019 | 0.016 | 0.679 |
| C | 0.552 | 0.463 | 0.234 | 0.017 | 0.013 | 0.574 |

Tabla 3. Parámetros para tres pacientes diferentes.

| Paciente | γ | β | C_{50}^p | C_{50}^r | E_0 | E_{max} |
|----------|----------|---------|------------|------------|-------|-----------|
| A | 1.85 | 1.20 | 4.95 | 8.8 | 96.20 | 90.8 |
| B | 2.18 | 1.30 | 6.44 | 11.1 | 95.90 | 102 |
| C | 3.65 | 1.60 | 13.70 | 14.70 | 83.10 | 131 |

Tabla 4. Límites superior e inferior estimados para las señales BIS en estado estacionario.

| Paciente | $E(x_d^p + \bar{\eta}_p, x_r^p + \bar{\eta}_r)$ | $E(x_d^p + \underline{\eta}_p, x_r^p + \underline{\eta}_r)$ |
|----------|---|---|
| A | 45.9708 | 54.5569 |
| B | 44.7925 | 55.6490 |
| C | 42.5502 | 57.1460 |

Las Figuras 1 y 2 muestran las tasas de infusión para cada fármaco. Finalmente, la señal BIS real medible y la salida BIS correspondiente del IP se presentan en la Figura 3, donde es claro que los niveles de concentración permanecen dentro del intervalo de las predicciones superior e inferior de los IPs en cualquier momento. Además, el estado estacionario de las concentraciones en el sitio de efecto

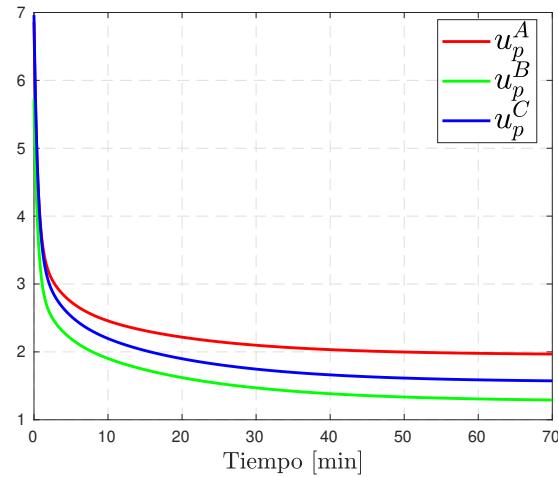


Figura 1. Tasas de infusión de Propofol para cada paciente.

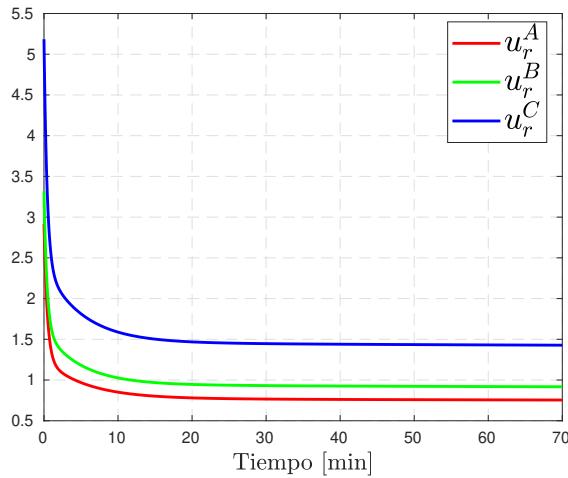


Figura 2. Tasas de infusión de Remifentanilo para cada paciente.

converge a un conjunto entre 40 % y 60 % como se requiere para cada paciente y esperado de la Tabla 4, lo que se confirma en las simulaciones.

7. CONCLUSIONES

En este artículo, se presentó un novedoso controlador basado en IP para la regulación del BIS de pacientes bajo un procedimiento anestésico utilizando Propofol y Remifentanilo. El diseño no requiere la medición directa de la concentración del fármaco en el sitio de efecto o los cálculos de la inversa de la función de salida BIS E . Además, el esquema resultante considera ciertas clases de perturbaciones y garantiza la convergencia del error de regulación a un conjunto compacto alrededor del origen. Simulaciones numéricas de tres pacientes validan la implementabilidad del resultado.

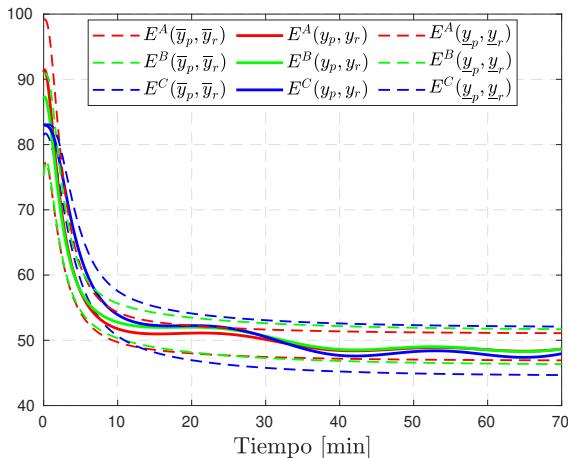


Figura 3. Señal BIS para cada paciente, con la señal BIS correspondiente de los IPs.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de Manuel Mera fue parcialmente apoyado por el Proyecto IPN-SIP 20250187. El trabajo de Miguel Ramírez-Barrios fue apoyado por los Proyectos IPN-SIP 20240308 y 20250371. El trabajo de Héctor Ríos fue apoyado en parte por SECIHTI, Investigadoras e Investigadores por México, CVU 270504 Proyecto 922, y, en parte, por Proyectos TecNM.

REFERENCIAS

- Angeli, D. y Sontag, E.D. (2003). Monotone control systems. *IEEE Transactions on automatic control*, 48(10), 1684–1698.
- Avilés, J.D. y Moreno, J.A. (2014). Preserving order observers for nonlinear systems. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 24(16), 2153–2178.
- Bibian, S., Ries, C.R., Huzmezan, M., y Dumont, G. (2005). Introduction to automated drug delivery in clinical anesthesia. *European Journal of Control*, 11(6), 535–557.
- Bouillon, T.W., Bruhn, J., Radulescu, L., Andresen, C., Shafer, T.J., Cohane, C., y Shafer, S.L. (2004). Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 100(6), 1353–1372.
- Briat, C. (2013). Robust stability and stabilization of uncertain linear positive systems via integral linear constraints: L_1 -gain and L_∞ -gain characterization. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 23(17), 1932–1954.
- Coeckelenbergh, S., Boeleafahr, S., Alexander, B., Perrin, L., Rinehart, J., Joosten, A., y Barvais, L. (2024). Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 38(2), 487–504.
- Copot, D. (2020). *Automated drug delivery in anesthesia*. Academic Press.
- Gouzé, J.L., Rapaport, A., y Hadj-Sadok, M.Z. (2000). Interval observers for uncertain biological systems. *Eco-logical modelling*, 133(1-2), 45–56.
- 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.
- 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 anesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 90(5), 623–629.
- Născu, I., Krieger, A., Ionescu, C.M., y 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.
- Raïssi, T., Efimov, D., y Zolghadri, A. (2011). Interval state estimation for a class of nonlinear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 57(1), 260–265.
- Rami, M.A., Tadeo, F., y and, U.H. (2011). Positive observers for linear positive systems, and their implications. *International Journal of Control*, 84(4), 716–725.
- 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*.
- Schiavo, M., Padula, F., Latronico, N., Paltenghi, M., y Visioli, A. (2022). Individualized PID tuning for maintenance of general anesthesia with propofol and remifentanil coadministration. *Journal of Process Control*, 109, 74–82.
- Schiavo, M., Padula, F., Latronico, N., Paltenghi, M., y Visioli, A. (2023). Experimental results of an event-based PID control system for propofol and remifentanil coadministration. *Control Engineering Practice*, 131, 105384.
- Stryuys, M.M., De Smet, T., Verschelen, L.F., Van de Velde, S., Van den Broecke, R., y Mortier, E.P. (2001). Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using bispectral index as the controlled variable versus “standard practice” controlled administration. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 95(1), 6–17.