

Proyecto Fin de Carrera  
Grado en Ingeniería de las Tecnologías  
Industriales

Control Predictivo para la Gestión Segura de la  
Anestesia

Autor: María Leonor Rodríguez Álvarez-Ossorio

Tutor: Teodoro Álamo Cantarero

Ingeniería de Sistemas y Automática  
Escuela Técnica Superior de Ingeniería  
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2024





Proyecto Fin de Carrera  
Grado en Ingeniería de las Tecnologías Industriales

# **Control Predictivo para la Gestión Segura de la Anestesia**

Autor:

María Leonor Rodríguez Álvarez-Ossorio

Tutor:

Teodoro Álamo Cantarero

Catedrático

Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2024



Proyecto Fin de Carrera: Control Predictivo para la Gestión Segura de la Anestesia

Autor: María Leonor Rodríguez Álvarez-Ossorio

Tutor: Teodoro Álamo Cantarero

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2024

El Secretario del Tribunal

*A mi familia*

*A mis maestros*



# Agradecimientos

---

Me gustaría empezar esta larga lista de agradecimientos dándole las gracias a mi tutor, Teodoro Álamo, al que agradezco inmensamente su paciencia y su ayuda en la elaboración de este proyecto. También me gustaría extender esta gratitud a todos los profesores que han sido parte de mi recorrido en esta escuela, de los cuales me llevo no sólo lecciones de ingeniería, sino también valores y lecciones más allá de dicha formación.

A mis padres, a los que agradezco el cariño, la motivación y la gran paciencia que han tenido conmigo durante estos años. Hoy por fin puedo decir que acabo mi carrera y no hubiese sido capaz sin vosotros. A mi hermana porque sé que aguantarme en época de exámenes nunca fue tarea fácil.

A mis amigos, por ser un ejemplo y por escucharme y apoyarme durante todo este proceso. Gracias por estar ahí. En esta lista no solo entran la gente maravillosa que he conocido en esta escuela, sino a mis amigas de toda la vida, a los que conocí en Lisboa y a todos aquellos que han sido parte de este proceso dándome herramientas y fuerzas para terminar.

Por último pero no menos importante, a Pablo, el que ha sido mi roca y mi mayor animador en esta última etapa. Aunque no hayas formado parte de forma directa en este trabajo que sepas que también debería llevar tu nombre.

Gracias a todos porque si hoy estoy aquí es porque vosotros lo habéis hecho posible.

*Leonor Rodríguez*

*Sevilla 2024*



# Resumen

---

En este trabajo de fin de grado se aborda la gestión de la anestesia utilizando técnicas de control predictivo, con el objetivo de optimizar la administración de anestésicos y garantizar la seguridad del paciente durante procedimientos quirúrgicos, centrándose específicamente en el uso del Propofol, un anestésico intravenoso ampliamente utilizado.

El objetivo principal de la anestesia general es permitir intervenciones quirúrgicas sobre la integridad del cuerpo, sin producir dolor, mediante la administración de fármacos anestésicos por vía intravenosa y/o inhalatoria, procurando la máxima seguridad, comodidad y vigilancia durante la intervención. Los medicamentos introducidos producen entonces un efecto en el sistema nervioso central produciendo amnesia, analgesia, pérdida del conocimiento, relajación muscular y la supresión de reflejos.

Para modelar como se comporta el organismo bajo los efectos del Propofol, es necesario recurrir a dos modelos. En primer lugar, hay que modelar como se transfiere el medicamento por los distintos compartimentos del cuerpo mediante el uso del modelo farmacocinético. En segundo lugar, se ha de modelar como la concentración de dicho medicamento produce un efecto en el sistema central, mediante el uso del modelo farmacodinámico. Para ello se hace uso del Índice Bispectral (BIS) como medida de la profundidad anestésica, el cual se correlaciona con la concentración de medicamento mediante la función de Hill.

Una vez definidos los modelos, se implementan dos tipos de estructuras de control: un controlador Proporcional Integral (PI) y un control predictivo basado en modelo (MPC), con el objetivo de optimizar la dosificación y asegurar la eficacia y seguridad del procedimiento anestésico. Estos controladores son evaluados mediante simulaciones en MATLAB, utilizando un filtro de Kalman para la estimación del estado del paciente. Para ello se han tenido en cuenta posibles perturbaciones, así como el efecto de un posible ruido en las mediciones.

El estudio concluye que el control predictivo puede mejorar significativamente la administración de anestesia, personalizando el tratamiento y reduciendo riesgos. Finalmente, se sugiere la posibilidad de integrar otras técnicas como la identificación paramétrica, detección de anomalías o la posibilidad de añadir un segundo medicamento para futuras mejoras en los sistemas de control anestésico, destacando la relevancia de la ingeniería de control en aplicaciones médicas críticas.



# Abstract

---

This project deals with the management of anaesthesia using predictive control techniques, with the aim of optimising the administration of anaesthetics and guaranteeing patient safety during surgical procedures, focusing specifically on the use of Propofol, a widely used intravenous anaesthetic.

The main objective of general anaesthesia is to allow surgical interventions on the integrity of the body, without producing pain, by administering anaesthetic drugs intravenously and/or by inhalation, ensuring maximum safety, comfort and vigilance during the intervention. The drugs introduced then produce an effect on the central nervous system, producing amnesia, analgesia, loss of consciousness, muscle relaxation and suppression of reflexes.

To model how the organism behaves under the effects of Propofol, two models are needed. Firstly, it is necessary to model how the drug is transferred through the various compartments of the body using the pharmacokinetic model. Secondly, it has to be modelled how the concentration of the drug produces an effect in the central system, using the pharmacodynamic model. For this purpose, the Bispectral Index (BIS) is used as a measure of the anaesthetic depth, which is correlated with the drug concentration by means of the Hill function.

Once the models are defined, two types of control structures are implemented: a Proportional Integral (PI) controller and a model-based predictive control (MPC), with the aim of optimising the dosage and ensuring the efficacy and safety of the anaesthetic procedure. These controllers are evaluated by means of MATLAB simulations, using a Kalman filter for the estimation of the patient's state. This takes into account possible disturbances as well as the effect of possible noise on the measurements.

The study concludes that predictive monitoring can significantly improve anaesthesia delivery, personalising treatment and reducing risks. Finally, the possibility of integrating other techniques such as parametric identification, anomaly detection or the possibility of adding a second drug for future improvements in anaesthetic control systems is suggested, highlighting the relevance of control engineering in critical medical applications.

# Índice

---

<b>Agradecimientos</b>	<b>ix</b>
<b>Resumen</b>	<b>xi</b>
<b>Abstract</b>	<b>xiii</b>
<b>Índice</b>	<b>xiv</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>xvi</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>xviii</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Motivación y Ámbito</i>	1
1.2 <i>Objetivos</i>	1
<b>2 Fundamentos de la Anestesia</b>	<b>3</b>
2.1 <i>Anestesia General</i>	3
2.1.1 Hipnosis	3
2.1.2 Sedación	4
2.1.3 Analgesia	4
2.1.4 Relajación Muscular	4
2.2 <i>Monitorización del estado del paciente</i>	5
2.3 <i>Propofol</i>	6
<b>3 Modelo del Sistema</b>	<b>9</b>
3.1 <i>Introducción</i>	9
3.2 <i>Modelo Farmacocinético</i>	11
3.3 <i>Definición de Parámetros</i>	12
3.4 <i>Sistema en Espacio de Estados</i>	13
3.4.1 Resultados	14
3.5 <i>Discretización del Sistema</i>	15
3.5.1 Resultados	17
3.6 <i>Modelo Farmacodinámico</i>	18
3.7 <i>Modelo Real</i>	19
<b>4 Estructura de Control</b>	<b>22</b>
4.1 <i>Introducción</i>	22
4.2 <i>Rechazo de Perturbaciones</i>	23
4.3 <i>Punto de Equilibrio</i>	24
4.4 <i>Filtro de Kalman</i>	25
<b>5 Control Predictivo Basado en Modelo</b>	<b>29</b>
5.1 <i>Introducción</i>	29
5.2 <i>Caso sin Restricciones: LQR</i>	30
5.2.1 LQR para el control de la Anestesia	33
5.3 <i>MPC</i>	43
5.3.1 Restricciones:	45
5.3.2 Ejemplo simplificado	47

5.3.3	MPC para el control de la Anestesia	49
<b>6</b>	<b>Controlador Proporcional Integral</b>	<b>57</b>
6.1	<i>Controlador PI para el Control de la Anestesia</i>	58
<b>7</b>	<b>Ánalysis de Resultados</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>Código en Matlab</b>	<b>71</b>
9.1	<i>Modelo Farmacocinético</i>	71
9.2	<i>Modelo Discretizado</i>	72
9.3	<i>Espacio Extendido</i>	73
9.4	<i>Punto de equilibrio</i>	73
9.5	<i>Controlador LQR</i>	73
9.6	<i>MPC</i>	75
9.6.1	Matrices del MPC	78
9.7	<i>Controlador PI</i>	79
	<b>Referencias</b>	<b>82</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 3-1: Parámetros del modelo Farmacocinético	12
Tabla 2: Parámetros del modelo Farmacocinético	12
Tabla 3-3: Resultados	15
Tabla 3-4: Resultados obtenidos de la discretización del sistema	17
Tabla 3-5 Valores utilizados en este proyecto	19



# ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 2-1. Electroencefalograma	5
Figura 2-2. Formulación del Propofol	7
Figura 3-1. Modelo del sistema	10
Figura 3-2. Representación de los modelos utilizados	10
Figura 3-3. Modelo farmacocinético del sistema	11
Figura 3-4. Representación de los efectos del filtro en la señal BIS para	20
Figura 3-5. Representación de los efectos del filtro en la señal BIS para 65	21
Figura 4-1. Esquema de la estructura de Control	22
Figura 5-1. Evolución de la Salida del sistema mediante control LQR	34
Figura 5-2. Evolución de la Señal BIS mediante control LQR	35
Figura 5-3. Incremento de control $\Delta u_k$ mediante control LQR	35
Figura 5-4. Evolución de la Entrada $u_k$ mediante control LQR	36
Figura 5-5. Salida del sistema para $R=25$	37
Figura 5-6. Señal BIS para $R=25$	37
Figura 5-7. Incremento de control para $R=25$	38
Figura 5-8. Entrada para $R=25$	38
Figura 5-9. Mejor resultado obtenido para la salida del sistema	39
Figura 5-10. Mejor resultado obtenido para la señal BIS	40
Figura 5-11. Mejor resultado obtenido para el incremento de control	41
Figura 5-12. Mejor resultado obtenido para entrada	41
Figura 5-13. Eficacia del Controlador LQR en la Estabilización de la salida bajo Perturbaciones	41
Figura 5-14. Eficacia del Controlador LQR en la Estabilización de la Señal BIS bajo Perturbaciones	42
Figura 5-15. Incremento de control bajo perturbaciones	42
Figura 5-16. Entrada bajo perturbaciones	43
Figura 5-17. Salida del sistema sencillo controlado mediante MPC	49
Figura 5-18. Entrada para sistema sencillo	49
Figura 5-19. Evolución del sistema para un horizonte de predicción $N=10$	50

Figura 5-20. Salida para un horizonte de predicción $N=100$	50
Figura 5-21. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la salida	51
Figura 5-22. Evolución de la señal BIS en el MPC	51
Figura 5-23. Incremento de la Entrada $\Delta u_k$ en el MPC	52
Figura 5-24. Entrada $u_k$ en el MPC	52
Figura 5-25. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la salida bajo el efecto de una perturbación	53
Figura 5-26. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la Señal BIS bajo el efecto de una perturbación	53
Figura 5-27. Incremento de la acción de control $\Delta u_k$ bajo el efecto de una perturbación	54
Figura 5-28. Entrada $u_k$ bajo el efecto de una perturbación	54
Figura 6-1. Eficacia del Controlador PI en la Estabilización de la salida	58
Figura 6-2. Eficacia del Controlador PI en la Estabilización de la Señal BIS	58
Figura 6-3. Incremento de la acción de control $\Delta u_k$	59
Figura 6-4. Entrada $u_k$	59
Figura 6-5. Salida Controlador PI tras el ajuste de parámetros	60
Figura 6-6. Señal BIS Controlador PI tras el ajuste de parámetros	60
Figura 6-7. Incremento de la acción de control $\Delta u_k$ en el Controlador PI tras el ajuste de parámetros	61
Figura 6-8. Entrada $u_k$ en el Controlador PI tras el ajuste de parámetros	61
Figura 6-9. Salida Controlador PI con Perturbación	62
Figura 6-10. Señal BIS Controlador PI con Perturbación	62
Figura 6-11. Incremento de la acción de control $\Delta u_k$ en el Controlador PI con Perturbación	63
Figura 6-12. Entrada $u_k$ en el Controlador PI con Perturbación	63
Figura 7-1. Evolución de la Señal BIS con Diferentes Controladores	65
Figura 7-2. Evolución de $\Delta u_k$ para Diferentes Controladores	67
Figura 7-3. Evolución de $u_k$ para Diferentes Controladores	67







# 1 INTRODUCCIÓN

---

La anestesia es un componente esencial en la práctica quirúrgica, ya que garantiza la comodidad y seguridad del paciente durante los procedimientos médicos. No obstante, la administración inadecuada de anestesia puede tener consecuencias graves, como complicaciones postoperatorias e incluso, en algunos casos, el fallecimiento del paciente. Por ello, es crucial asegurar una administración precisa y controlada.

El control predictivo se ha convertido en una herramienta valiosa en la teoría del control aplicada a diversos campos, incluida la anestesiología. Este enfoque se basa en el uso de modelos matemáticos y algoritmos avanzados para predecir y ajustar de manera dinámica la administración de anestésicos durante la cirugía. El objetivo principal es mantener al paciente en un estado anestésico óptimo, minimizando los riesgos y optimizando los resultados. Además, el control predictivo puede adaptarse a las variaciones individuales de cada paciente, mejorando así la personalización del tratamiento anestésico y reduciendo la probabilidad de efectos adversos.

## 1.1 Motivación y Ámbito

La anestesia total intravenosa consiste en la coadministración de diferentes fármacos con el fin de inducir hipnosis (pérdida de la conciencia), analgesia (ausencia de dolor) y arreflexia (ausencia de movimiento) mediante la administración de una serie de fármacos. Automatizar este proceso, prediciendo cómo reaccionará el cuerpo humano a estos compuestos en tiempo real, representa un desafío significativo y de gran interés, con el potencial de facilitar el trabajo de los anestesiólogos, incrementando la seguridad en el quirófano con nuevas técnicas de monitorización.

Durante mi trayectoria en el grado en Ingeniería de las Tecnologías Industriales, he tenido la oportunidad de explorar diversas ramas de la ingeniería, pero mi mayor interés siempre ha sido el control y la automatización. Por esta razón, al considerar mi proyecto de fin de grado, decidí buscar un proyecto que me permitiese integrar todos los conocimientos adquiridos en esta área.

Después de cursar la asignatura de Ingeniería de Control y adentrarme en el mundo de los procesos de estimación, como es el caso del filtro de Kalman, descubrí mi pasión por explorar el control automático en aplicaciones prácticas. Me propuse investigar las técnicas de control más comunes, observando sus comportamientos, fortalezas y debilidades en contextos reales.

Cuando mi tutor, Teodoro Álamo, me presentó su trabajo en este campo, pude observar que era la oportunidad perfecta para aplicar los conocimientos teóricos a una situación concreta, combinando la medicina con el control automático. La posibilidad de contribuir al desarrollo de soluciones innovadoras que puedan mejorar significativamente la práctica médica, particularmente en el ámbito de la anestesia, me motivó aún más a profundizar en este proyecto.

A lo largo de este proyecto se podrá observar la integración de todas las áreas mencionadas, aplicadas a un único caso de estudio, la gestión segura de la administración de Propofol. Para ello se han propuesto una serie de estructuras de control y se han creado una serie de programas en Matlab para poder simular el estado de activación cerebral en una intervención quirúrgica

## 1.2 Objetivos

El objetivo de este trabajo de fin de grado es modelar, diseñar y controlar un sistema para la gestión segura de la anestesia. Para ello se comenzará definiendo los principios básicos de la anestesia general, con un enfoque específico en el uso del Propofol, un anestésico intravenoso ampliamente utilizado.

En nuestro estudio sobre la gestión segura de la anestesia, hemos utilizado dos modelos fundamentales que nos

permiten comprender cómo el cuerpo humano responde a la perfusión de Propofol. Estos modelos, cuando se combinan, proporcionan una visión completa del comportamiento del medicamento desde su administración intravenosa hasta su efecto en el cerebro. [1] [2][3]

El primero de ellos es el modelo Farmacocinético, el cual se centra en la dinámica de la concentración del fármaco en el organismo. Describe cómo el Propofol se distribuye, metaboliza y elimina en el cuerpo. Para ello se ha considerado el cuerpo como un organismo compartimentado, donde el compartimento central, la sangre, es la encargada de distribuir el medicamento al resto de compartimentos. A su vez, la concentración de medicamento va disminuyendo a medida que se difunde hacia los órganos y tejidos. Este modelo nos ayuda a entender cómo varía la concentración de Propofol en el tiempo en todo el cuerpo y en específico en el lugar de efecto, el cerebro. [4][5]

Para comprender cómo se traduce la concentración de medicamento en el cerebro en efectos, se ha definido el modelo farmacodinámico. Este modelo describe cómo el medicamento induce y mantiene la anestesia. En este contexto, el BIS (Índice Bispectral) emerge como un parámetro crucial, ya que modela el nivel de inconsciencia del paciente. [6]

El BIS es un parámetro derivado del electroencefalograma (EEG) que cuantifica el nivel de actividad eléctrica cerebral y se correlaciona con el estado de consciencia del paciente durante la administración de anestesia. Esta técnica nos permite monitorear de manera precisa y continua el efecto del Propofol en el cerebro, facilitando así el control y ajuste óptimo de la dosis anestésica. [7] [2]

La relación no lineal entre la salida  $y(t)$  y la señal BIS se ha modelado mediante el uso de la Función de Hill. Esta función matemática describe cómo la respuesta del cerebro al Propofol varía en función de la concentración del fármaco. Al comprender esta relación, es posible adaptar la administración de Propofol para mantener al paciente en un estado anestésico seguro y óptimo durante la cirugía [8]

En conjunto, estos modelos nos brindan una base sólida para el diseño de estrategias de control. En este proyecto se han utilizado dos estructuras de control, inicialmente un controlador Proporcional Integral (PI) y a continuación un controlador predictivo basado en modelo sin restricciones (LQR) y con restricciones (MPC)

- Controlador Proporcional Integral (PI): Este enfoque clásico ajusta la administración de anestésicos en función de las señales de retroalimentación. El controlador PI utiliza la proporción de error y la integral del error para adaptar la dosis de Propofol de manera gradual y precisa. [9]
- Controlador Predictivo Basado en Modelo (LQR) y con Restricciones (MPC): Estas técnicas avanzadas de control predictivo utilizan el modelo farmacocinético y farmacodinámico para optimizar la gestión de la anestesia. El MPC (Control Predictivo por Modelo) consideran restricciones, permitiendo un ajuste más exacto y real, a la misma vez que asegura un estado anestésico seguro y eficaz. [10]

En ambas estrategias de control propuestas se utiliza un filtro de Kalman para estimar el estado del paciente durante la administración de anestesia. El filtro de Kalman es un algoritmo fundamental en el procesamiento de señales y el control automático. Su objetivo es estimar el estado de un sistema en tiempo real a partir de mediciones ruidosas. Funciona combinando información proveniente de un modelo matemático del sistema (predicción) con mediciones actuales para mejorar la precisión de la estimación del estado del sistema. [11]

Para ello, el algoritmo realiza una predicción basándose en la información disponible hasta el momento anterior, teniendo en cuenta las dinámicas del sistema. De esta manera, se ajusta la predicción del sistema así como se realiza una filtración de las señales ruidosas.

Finalmente, se ha llevado a cabo un estudio de los resultados obtenidos para cada una de las estructuras de control, destacando las fortalezas de cada una de ellas, así como sus debilidades. Este análisis comparativo permitirá identificar las mejoras potenciales en la gestión de la anestesia y contribuirá al avance de técnicas de control más seguras y eficaces en el ámbito clínico. Además, se discutirán posibles direcciones futuras para la investigación, incluyendo la integración de un modelo para el remifentanilo y aprendizaje automático para mejorar aún más la precisión y adaptabilidad de los sistemas de control anestésico.

# 2 FUNDAMENTOS DE LA ANESTESIA

---

Según la Real Academia Española la anestesia se define como “Pérdida temporal de las sensaciones de tacto y dolor producida por un medicamento”. Dichos efectos son fundamentales a la hora de llevar a cabo un proceso quirúrgico, disminuyendo el nivel de consciencia del paciente, así como eliminando el dolor y produciendo un estado de bloqueamiento muscular. En este apartado se pretende explicar de forma general el funcionamiento de la anestesia, abordando los riesgos que conlleva someterse a la anestesia general. [12]

En particular, la hipnosis y la analgesia son obligatorias en la anestesia general y se logran comúnmente mediante el uso de propofol (un fármaco hipnótico) y remifentanilo (un fármaco analgésico que también afecta el grado de hipnosis). En este trabajo nos centraremos exclusivamente en la administración de Propofol, abordando en esta sección en detalle su mecanismo de acción y los efectos que produce.[1]

## 2.1 Anestesia General

Tal como hemos definido anteriormente, el objetivo principal de la anestesia general es permitir intervenciones quirúrgicas sobre la integridad del cuerpo, sin producir dolor, mediante la administración de fármacos anestésicos por vía intravenosa y/o inhalatoria, procurando la máxima seguridad, comodidad y vigilancia durante la intervención.

Al administrar a un paciente uno o distintos fármacos se consigue un efecto en el sistema nervioso central, produciendo amnesia, analgesia, pérdida del conocimiento, relajación muscular y la supresión de reflejos. A continuación, vamos a definir cada uno de estos efectos.[13] [14]

### 2.1.1 Hipnosis

La hipnosis se refiere al estado de inconsciencia y sueño profundo inducido por los medicamentos anestésicos. Durante este estado, el paciente no es consciente del entorno ni del procedimiento que se está llevando a cabo. Este se diferencia del sueño normal en que los pacientes no se despiertan por estímulos como el tacto o el ruido. Coloquialmente, se puede decir que el cerebro no está dormido, si no que está en desconexión. Este sueño se induce con fármacos inhalatorios (Anestesia inhalatoria) o intravenosos (Anestesia intravenosa). [13]

La inconsciencia es uno de los efectos más importantes en el proceso de la anestesia general, ya que un paciente despierto y capaz de percibir lo que está pasando en la cirugía puede suponer un riesgo. Esto se debe a una serie de motivos, desde las posibles distracciones del cirujano, el estrés que puede causar en el paciente y sus consiguientes efectos fisiológicos.

Las cuatro etapas definidas por Arthur Guedel en relación con la anestesia general son fundamentales para comprender la progresión y el control del estado de inconsciencia inducida:

1. En la primera etapa, conocida como analgesia, marca el inicio del proceso, donde el paciente comienza a perder la conciencia del dolor y experimenta una relajación inicial. En esta etapa el paciente está sedado pero no lo suficiente para perder la conciencia, pudiendo mantener una conversación.
2. En la segunda etapa, denominada excitación o delirio, el paciente puede mostrar signos de agitación o excitación antes de perder completamente la conciencia.
3. La tercera etapa, llamada anestesia quirúrgica, es el objetivo principal, donde el paciente se encuentra en un estado de inconsciencia profunda, pero manteniendo las funciones vitales estables.
4. Finalmente, la cuarta etapa, denominada parálisis respiratoria, representa un estado crítico donde la respiración puede volverse peligrosamente superficial y se requiere una supervisión intensiva. La profundidad extrema de la anestesia conduce a la parálisis completa de los músculos respiratorios, lo que requiere intervención inmediata para mantener la ventilación adecuada. En esta etapa, el objetivo del anestesista es volver con la mayor rapidez posible a la tercera etapa para tratar de producir daños irreparables en el paciente.[15]

### 2.1.2 Sedación

La sedación implica un estado de relajación y disminución de la conciencia, pero no necesariamente la pérdida completa de ella. Existen tres niveles de sedación[16]:

1. Sedación ligera o mínima: ansiolisis. Inducido por un fármaco, el paciente tiene un grado deprimido de la conciencia pero puede responder con normalidad a ordenes verbales. Su vía aérea y los sistemas ventilatorios y cardiovascular no se encuentran afectados.
2. Sedación moderada: el paciente se encuentra en un mayor estado de inconsciencia pero responde a un estímulo táctil y/o verbal más intenso. Aunque, mantienen una vía aérea permeable, sus funciones ventilatorias y cardiovascular están discretamente deprimidas, manteniéndose dentro de los rangos fisiológicos de la normalidad.
3. Sedación profunda, también llamada Anestesia General. Se define como el estado inducido por un fármaco en el cual el paciente no puede recuperar la conciencia ante un estímulo táctil, pudiendo ser este incluso doloroso, y/o verbal intenso. La función ventilatoria se encuentra deprimida, requiriendo en algunos casos de ayuda o soporte ventilatorio. Por otro lado, la función cardiovascular puede estar discretamente deteriorada.

Es importante mencionar que la sedación no es un fenómeno continuo, y que no es siempre posible predecir como se va a comportar el paciente. Aunque los protocolos y las dosis de medicamentos se ajustan cuidadosamente, la respuesta individual puede variar significativamente. Algunos pacientes pueden experimentar una sedación más profunda de lo esperado, mientras que otros pueden permanecer más alerta de lo previsto. Por lo tanto, la monitorización constante y la adaptación en tiempo real son esenciales para garantizar la seguridad y el bienestar del paciente durante los procedimientos médicos.[16]

### 2.1.3 Analgesia

La analgesia se refiere al control del dolor. Para ello se administran medicamentos al paciente que les permita bloquear la sensación de dolor, asegurando que el paciente no experimente incomodidad durante el procedimiento quirúrgico. [14]

Es crucial distinguir entre la analgesia y la anestesia. Aunque un paciente bajo efecto analgésico no necesariamente está bajo anestesia, en sentido contrario, la anestesia generalmente implica un efecto analgésico. La diferencia radica en que la analgesia no conlleva una pérdida de conciencia. [14]

La analgesia se refiere al control del dolor. Durante la anestesia, se utilizan medicamentos para bloquear la sensación de dolor, asegurando que el paciente no experimente incomodidad durante el procedimiento. Los opiáceos, ya sean sintéticos o naturales (como la morfina, el fentanilo, el sufentanilo o el remifentanilo), actúan sobre receptores específicos del sistema nervioso central, produciendo inhibición y alivio del dolor. [14]

### 2.1.4 Relajación Muscular

En algunos procedimientos, es necesario relajar los músculos del paciente para facilitar la realización del procedimiento. Esto se logra mediante el uso de relajantes musculares, que ayudan a mantener al paciente inmóvil y facilitan la intervención quirúrgica.

Se conoce como bloqueante neuromuscular aquellas sustancias que detienen la función muscular durante un período corto. Relajan los músculos esqueléticos durante una intervención quirúrgica u otro procedimiento que requiera la administración de anestesia general. Alguno de estos medicamentos son la succinilcolina o el atracurio. Durante la anestesia, se busca reducir las respuestas reflejas del cuerpo, como el reflejo de la tos, para mantener un ambiente quirúrgico tranquilo. [14]

## 2.2 Monitorización del estado del paciente

La monitorización es esencial durante la anestesia para evaluar continuamente las funciones vitales del paciente, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación de oxígeno y la actividad cerebral. Esto permite a los anestesiólogos ajustar los niveles de anestesia para mantener un estado seguro y controlado. Esto se conoce como la monitorización del estado hemodinámico del paciente.

Además, es de vital importancia tener un seguimiento del nivel de consciencia del paciente a lo largo de toda la operación. En [17], los autores definen el concepto de concienciación involuntaria ("Awareness" en inglés), como un fenómeno que se produce cuando hay un fallo en la anestesia general y el paciente al despertar tiene recuerdos explícitos de acontecimientos intraoperatorios con o sin dolor. Si no se llega a un nivel de pérdida de consciencia, el paciente puede sufrir estrés post-traumático, causando secuelas como pérdida de sueño, ansiedad y otros síntomas psicológicos.

Por otro lado, si en el caso contrario se produce una sobredosis de anestesia, el paciente puede sufrir daños irreversibles, pudiendo terminar en muerte. Es crucial que el estado de inconsciencia sea reversible al final del procedimiento. Sin embargo, se ha observado que la mortalidad ha tenido una tendencia descendente gracias a una variedad de mejoras en la seguridad, incluyendo técnicas de monitorización mejoradas, el desarrollo y la adopción generalizada de pautas de práctica, y otros enfoques sistemáticos para la reducción de errores. [18]

La tasa de mortalidad general en el quirófano bajo anestesia general es excepcionalmente baja para personas sanas sometidas a cirugías planificadas, con aproximadamente 1 fallecimiento por cada 100,000 anestias generales administradas. Durante las décadas de 1960 y 1970, estas tasas eran considerablemente más altas, con una muerte relacionada con la anestesia en aproximadamente 1 de cada 10,000 o 20,000 pacientes. Sin embargo, gracias a mejoras significativas en la seguridad, actualmente esta cifra ha disminuido drásticamente, con una tasa más cercana a 1 de cada 200,000 pacientes. [18]

Esta reducción en la mortalidad se atribuye a avances en técnicas de monitorización avanzadas, que permiten una vigilancia continua y precisa durante la anestesia para detectar cualquier cambio en la función vital. Además, la adopción generalizada de directrices y protocolos estandarizados garantiza una administración segura de la anestesia.

Sin embargo, no solo puede causar mortalidad. Otros efectos posibles son un mayor tiempo de recuperación después de la cirugía, pudiendo llevar a otras complicaciones. En otras ocasiones, una mala administración de medicamento puede llevar a un colapso del sistema respiratorio y cardiovascular del paciente.

Es importante introducir medidas que permitan hacer un seguimiento del estado del paciente mientras está bajo anestesia. Al no poderse medir directamente el estado de consciencia del paciente, es necesario poder medir la actividad cerebral. En la actualidad hay dos formas de medirla: [17]

- Medida de la actividad eléctrica cortical espontánea mediante un electroencefalograma, que permite medir las ondas cerebrales del paciente y medir su activación.
- Medida de la actividad eléctrica provocada por estímulos



Figura 2-1. Electroencefalograma

Con estas medidas, es posible tratar de proporcionar una medida del grado de supresión cortical en el paciente, gracias a una serie de índices conocidos como el BIS, NarcoTrend y M-entropía. En este texto nos vamos a centrar en la definición del BIS, dado que es el índice que vamos a basar nuestra estrategia de control. [17]

El **BIS** es un parámetro que nos permite proporcionar un valor numérico para reflejar el nivel de conciencia de un paciente durante la anestesia general, permitiendo facilitar la administración del fármaco adaptado a las necesidades del paciente.[17]

Este se basa en el análisis algorítmico del electroencefalograma (EEG) del paciente, integrando múltiples subparámetros del EEG, como el dominio temporal, el dominio de frecuencia y el espectro de alta orden, para producir un valor único y adimensional que oscila entre 0 y 100.

Un valor de BIS cercano a 0 representa un EEG en silencio absoluto, similar a un estado de inconsciencia profunda, mientras que un valor de 100 indica un EEG típicamente asociado con la vigilia, es decir, el estado del paciente antes de que se administre medicamento. Para conseguir una anestesia óptima mediante administración de Propofol, los valores del BIS deben estar entre 40 y 60 para mantener el nivel deseado de hipnosis, con valores por debajo de 50 asociados a una probabilidad insignificante de recuerdo.[2]

## 2.3 Propofol

El objetivo de este trabajo es controlar y monitorizar la simulación de un procedimiento quirúrgico con un único compuesto anestésico, el Propofol.

El Propofol es un agente hipnótico de administración intravenosa ampliamente utilizado en la práctica clínica para la inducción y mantenimiento de la sedación y la anestesia general. Es conocido químicamente como diisopropilfenol. [5]

Fue desarrollado por la empresa Imperial Chemical Industries Limited en Londres en 1977, y no fue hasta 1986 que se comercializó en Europa y posteriormente, en 1989 en Estados Unidos. El propofol es el anestésico intravenoso más utilizado gracias a que es apto para administrar de forma continua, y a su capacidad para ser bien tolerado en términos de sus efectos en el cuerpo.[5][19]

La mayor ventaja de este medicamento es la rapidez de acción, produciendo efectos a tan solo segundos de ser administrado, y con una corta duración de acción, de hasta quince minutos. Por otro lado, tiene una vida media corta, desapareciendo del organismo en cuestión de minutos a una hora después de la administración.[5] [20]

El propofol tiene efectos hipnóticos, sedantes y amnésicos debido a su acción en los receptores del sistema nervioso central. En particular, se dirige a los receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que son importantes en la transmisión de señales nerviosas en el cerebro.

El propofol actúa como un agonista en los receptores A del GABA. Definimos a un agonista como una sustancia que se une a un receptor y activa una respuesta biológica similar a la del neurotransmisor natural (en este caso, el GABA). Los receptores A del GABA son canales iónicos que, cuando se activan por el propofol, permiten la entrada de iones cloruro en la célula nerviosa, lo que hiperpolariza la membrana celular y suprime la excitabilidad neuronal. [19] [5]

Explicando en términos más sencillos podemos decir que los receptores son como unos interruptores que controlan distintos procesos. Así mismo, estos receptores están diseñados para responder a ciertas sustancias naturales llamadas neurotransmisores, como el neurotransmisor GABA que ayuda a calmar la actividad cerebral. El Propofol actúa como el elemento accionador de dichos neurotransmisores, produciendo sedación o reducción de la actividad cerebral.

El propofol es un medicamento que afecta a distintas partes del organismo de forma específica. En lo que respecta al corazón, el propofol reduce la resistencia del organismo al flujo sanguíneo, la fuerza de las contracciones cardíacas y la cantidad de sangre que vuelve al corazón (precarga). Para los pacientes con una función cardíaca debilitada, esta reducción del gasto cardíaco puede suponer un reto porque afecta a la cantidad de sangre que el corazón puede bombear. Como respuesta compensatoria a estos cambios, la frecuencia cardíaca puede aumentar.[5]

En cuanto a la respiración, el propofol, al igual que el tiopental, puede ralentizarla de forma significativa. Esto es beneficioso durante procedimientos como la intubación, en los que la reducción de los reflejos en las vías respiratorias superiores puede facilitar el proceso. [5]

En el cerebro, el propofol reduce la necesidad de oxígeno del cerebro, el flujo de sangre al cerebro y la presión intracraneal. Incluso tiene efectos contra las náuseas. Inicialmente, el propofol puede inducir ligeras contracciones musculares o hipo. Sin embargo, a dosis más altas, puede actuar como anticonvulsivo y suprimir la actividad epiléptica.

No obstante, si el propofol se administra en dosis elevadas durante un periodo prolongado, puede provocar una afección conocida como «síndrome de infusión de propofol», el cual puede incluir acidosis grave, descomposición muscular, insuficiencia renal, niveles elevados de grasa en sangre e insuficiencia cardíaca. Este síndrome es poco común pero extremadamente peligroso, con una alta tasa de mortalidad. Para mitigar este riesgo, las directrices clínicas recomiendan limitar las infusiones de propofol a tasas específicas, administrando medicaciones alternativas a pacientes que hayan superado la dosis recomendadas. [5] [20]

Las dosis máximas recomendadas para la administración de este medicamento durante la fase de inducción de la anestesia no deben superar los 2,5 mg de Propofol por kg de peso corporal. En el caso de la fase de mantenimiento de la anestesia, la dosis no debe exceder los 0,2 mg/kg/min.

Conocido el funcionamiento del Propofol y los efectos que produce en el sistema nervioso central, vamos a proceder a describir dos modelos:

1. Modelo Farmacocinético que modela como el medicamento se distribuye por todo el cuerpo, desde que se inyecta en sangre, pasando por todos los compartimentos del cuerpo, hasta su eliminación. (1) (2)
2. Modelo Farmacodinámico: modela la relación entre la concentración de Propofol en el cerebro y el efecto producido en el sistema nervioso central a través del índice BIS. (3) (4) (5)

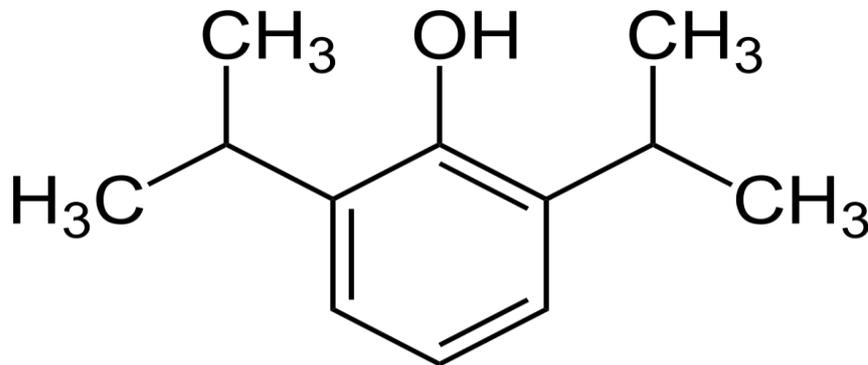


Figura 2-2. Formulación del Propofol



# 3 MODELO DEL SISTEMA

## 3.1 Introducción

Como se ha explicado a lo largo del presente documento, el objetivo de este proyecto es determinar un modelo que nos permita simular y controlar el estado hemodinámico de un paciente cuando está sometido a los efectos de la anestesia general. En concreto estudiaremos los efectos del Propofol, midiendo la concentración de este medicamento y sus efectos. [24] [5] [25]

Para este cometido, vamos a modelar el cuerpo humano mediante un sistema en espacio de estados. Esta representación nos permite describir un sistema dinámico utilizando un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden, las cuales expresan las relaciones entre las variables de estado del sistema y las entradas aplicadas. Una vez obtenido este modelo, vamos a proceder a implementarlo en Matlab. Todos los programas realizados en este proyecto se encuentran en el apartado

El control de sistemas representados por modelos lineales en espacio de estados es un campo consolidado y con resultados significativos. Algunos de los aspectos que se pueden abordar en este ámbito son: [26]

- **Análisis de Observabilidad y Controlabilidad**, es decir nos permite estudiar si un sistema puede ser observado o controlado a partir de las mediciones disponibles. La observabilidad se relaciona con la capacidad de estimar el estado del sistema, mientras que la controlabilidad se refiere a la posibilidad de diseñar un controlador que pueda llevar el sistema a un estado deseado.
- **Diseño de Estimadores: Kalman y Luenberger**: Los estimadores son algoritmos que permiten estimar el estado no medido de un sistema a partir de las mediciones disponibles. El filtro de Kalman y el observador de Luenberger son dos enfoques ampliamente utilizados para este propósito. El primero es óptimo en el sentido de mínimos cuadrados, mientras que el segundo es más simple y robusto.
- **Diseño de Controladores**: El objetivo es diseñar controladores que regulen el comportamiento del sistema. Esto puede incluir controladores PI (Proporcional-Integral), controladores de retroalimentación de estados o técnicas más avanzadas como el control predictivo.
- **Implementación de Estrategias Óptimas**: Buscar soluciones que optimicen ciertos criterios, como minimizar el consumo de energía o maximizar la eficiencia.
- **Gestión de Restricciones de Operación**: Considerar limitaciones físicas o prácticas en el sistema, como restricciones en las entradas ( $u_k$ ) o las salidas ( $y_k$ ). El diseño de controladores debe tener en cuenta estas restricciones para garantizar un funcionamiento seguro y eficiente.

La representación en espacio de estados caracteriza la relación entre la entrada al sistema  $u(t)$  y su salida  $y(t)$  a través del siguiente modelo:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A \cdot x(t) + B \cdot u(t) \\ y(t) = C \cdot x(t) + D \cdot u(t). \end{cases} \quad (3-1)$$

En el caso de este proyecto, se ha considerado un sistema compartimental, donde cada compartimento refleja una parte distinta del cuerpo, tal como se refleja en la Figura 3-1, incluyendo un compartimento central (concentración sanguínea), dos compartimentos periféricos, uno superficial (piel y músculos) y uno profundo (grasa) y un compartimento en el lugar del efecto (el cerebro). [24] [25] [27]

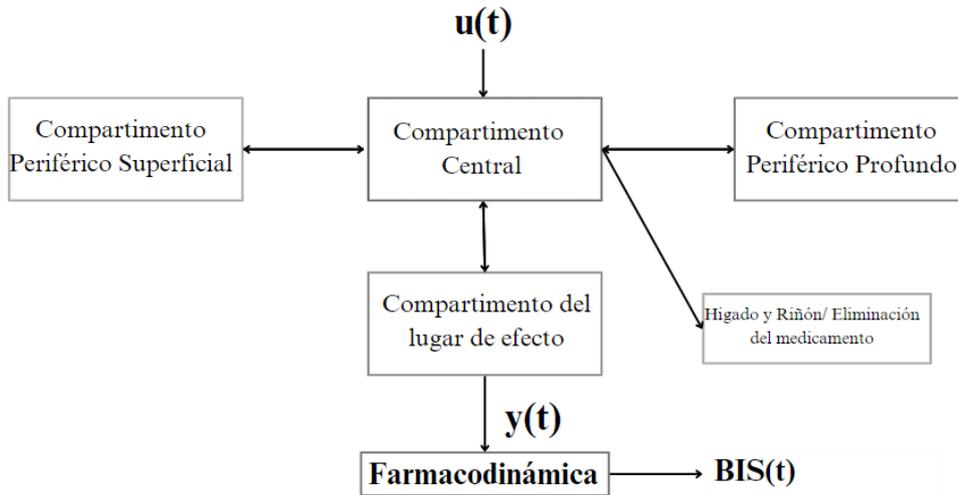


Figura 3-1. Modelo del sistema

Teniendo en cuenta el sistema compartimental se ha diseñado el sistema en espacio de estados, donde cada uno de los estados refleja la concentración de medicamento en el mismo. Se trata de un modelo SISO (Single-Input Single-Output) con la infusión de propofol en [mg/litro] como entrada y la señal BIS como salida.

Podemos dividir el modelo de la Figura 3 1 en dos:

- **Modelo Farmacocinético:** Se enfoca en la dinámica de la concentración del fármaco en el organismo, describiendo cómo el Propofol se distribuye, metaboliza y elimina en el cuerpo a través del compartimento central, el cual es responsable de su distribución. [3] [21]
- **Modelo Farmacodinámico:** Nos permite traducir la concentración del medicamento en su efecto, específicamente la pérdida del nivel de consciencia, medida a través de la señal BIS. Para ello, se utiliza la función no lineal de Hill. [22] [6] [23]

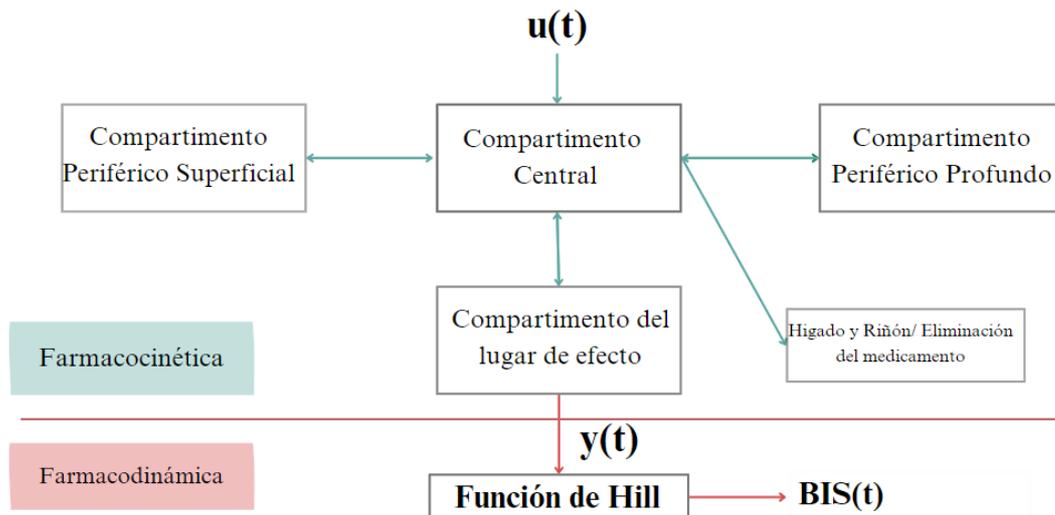


Figura 3-2. Representación de los modelos utilizados

## 3.2 Modelo Farmacocinético

Se define como modelo farmacocinético al sistema compartimentado lineal donde los estados representan la concentración de medicamento en cada compartimento, tal como se indica en la figura Figura 3-3. Una vez que se administra una cantidad de medicamento a un paciente, éste entra en el torrente sanguíneo, donde se distribuye por todo el organismo. Esta distribución puede dar lugar al retorno del medicamento a la sangre, siendo así las comunicaciones entre el compartimento central y los periféricos bidireccionales. [3] [21]

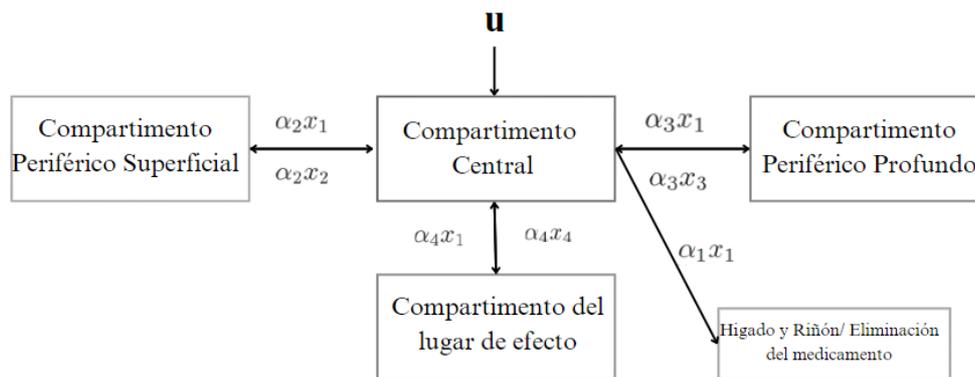


Figura 3-3. Modelo farmacocinético del sistema

En el modelo, el vector de estados  $x(t)$  refleja la concentración de Propofol [mg/litro] en cada compartimento, correspondiendo:

- $x_1$  a la concentración de medicamento en sangre o concentración plasmática.
- $x_2$  a la concentración de medicamento en los músculos.
- $x_3$  a la concentración de medicamento en la grasa.
- $x_4$  a la concentración de medicamento en el lugar del efecto, el cerebro.

La relación entre la concentración y la cantidad de propofol en cada compartimento se modela mediante el volumen de cada compartimento. Llamaremos a este volumen  $V_i$ , siendo  $i=[1,2,3,4]$  el índice que identifica a cada compartimento.

Por otro lado, denotaremos el parámetro  $\alpha_i$  como la tasa de eliminación del propofol de la sangre (aclaramiento). Tal como su nombre indica, este parámetro nos permite modelar como se elimina el Propofol del cuerpo. Como explicamos en el apartado 2.3, el Propofol tiene una dinámica una vida media corta, eliminándose en cuestión de minutos hasta una hora. Este proceso ocurre principalmente en el hígado.

En la Figura 3-3 se ha representado el modelo por compartimentos a partir del cual se ha elaborado el modelo farmacocinético Siguiendo el flujo del medicamento y haciendo la diferencia de concentraciones en cada uno de los compartimentos, obtenemos la siguiente expresión para las concentraciones: [22]

$$\begin{aligned} V_2 \dot{x}_2 &= \alpha_2 \cdot (x_1 - x_2), \\ V_3 \dot{x}_3 &= \alpha_3 \cdot (x_1 - x_3), \\ V_4 \dot{x}_4 &= \alpha_4 \cdot (x_1 - x_4). \end{aligned} \quad (3-2)$$

Realizando un balance de masas en el sistema central, podemos obtener una ecuación que refleja la concentración  $x_1$ , a partir de la cual es posible deducir la expresión en función de la entrada  $u(t)$ :

$$u = \alpha_1 x_1 + V_1 \dot{x}_1 + V_2 \dot{x}_2 + V_3 \dot{x}_3 + V_4 \dot{x}_4. \quad (3-3)$$

### 3.3 Definición de Parámetros

Siguiendo la definición del modelo Farmacocinético descrito en el apartado 3.2, El ajuste de dosificación de propofol en pacientes se basa en una combinación de volúmenes y tasas de eliminación de medicamento. Estos parámetros son específicos para cada individuo y están influenciados por sus características personales. La inclusión de covariables, como la edad y el peso, permite mitigar parcialmente el efecto de la inter-variabilidad (cada paciente responde de manera diferente al propofol). [6] [25] [3]

En (1), los investigadores analizaron datos clínicos y derivaron expresiones para los volúmenes y los parámetros de aclaramiento. Estos modelos se construyeron considerando las covariables de peso corporal y edad. La siguiente tabla proporciona una visión general de los resultados obtenidos:

Tabla 3–1: Parámetros del modelo Farmacocinético

Parámetro	Valor
$\alpha_1$	$0.0595 \cdot \text{Peso}^{0.75} + \max\{0, 2.7 - 0.045 \cdot \text{Edad}\}$
$\alpha_2$	$0.0969 \cdot \text{Peso}^{0.62}$
$\alpha_3$	$0.0889 \cdot \text{Peso}^{0.55}$
$\alpha_4$	0.12
$V_1$	$1.72 \cdot \text{Peso}^{0.71} \cdot \text{Edad}^{0.39}$
$V_2$	$3.32 \cdot \text{Peso}^{0.61}$
$V_3$	266
$V_4$	$0.01 \cdot V_i$

Tabla 2: Parámetros del modelo Farmacocinético

Se puede observar que el volumen  $V_4$  es muy pequeño en comparación con el volumen en sangre  $V_1$ , lo que nos permite despreciar el cociente  $V_4/V_1$ .

En otras palabras, se supone que  $V_4$  es tan pequeño en comparación con  $V_1$  que su contribución al comportamiento general del sistema es despreciable, lo que nos permite simplificar el modelo. Para ello suponemos que la concentración plasmática del fármaco ( $x_1$ ) se modela sin depender directamente de la concentración en el compartimento de efecto ( $x_4$ ), reduciendo el número de parámetros a siete.

Entonces la ecuación (3-3) puede simplificarse de la siguiente manera:

$$\frac{u}{V_1} = \frac{\alpha_1}{V_1} \cdot x_1 + \dot{x}_1 + \frac{V_2}{V_1} \cdot \dot{x}_2 + \frac{V_3}{V_1} \dot{x}_3 + \frac{V_4}{V_1} \dot{x}_4 \approx \frac{\alpha_1}{V_1} \cdot x_1 + \dot{x}_1 + \frac{V_2}{V_1} \cdot \dot{x}_2 + \frac{V_3}{V_1} \dot{x}_3. \quad (3-4)$$

Conocidos los valores, en el siguiente apartado se va a estudiar como construir el modelo en espacio de estados con estos valores.

### 3.4 Sistema en Espacio de Estados

Una vez definido el modelo farmacocinético que modelan como el Propofol se distribuye por el cuerpo humano, vamos a reescribirlo para poder definir la formulación en espacio de estados.

Denotando  $x(t) = [x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t)]^T$ , obtenemos el modelo representado en la ecuación (3-1):

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A \cdot x(t) + B \cdot u(t) \\ y(t) = C \cdot x(t) + D \cdot u(t). \end{cases} \quad (3-1)$$

Partiendo del conjunto de ecuaciones (3-2) y (3-4) podemos obtener una serie de expresiones para cada uno de los estados:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{-\alpha_1 \cdot x_1 - V_2 \cdot \dot{x}_2 - V_3 \cdot \dot{x}_3 + u}{V_1} \\ \dot{x}_2 &= \frac{\alpha_2 \cdot x_1 - \alpha_2 \cdot x_2}{V_2} \\ \dot{x}_3 &= \frac{\alpha_3 \cdot x_1 - \alpha_3 \cdot x_3}{V_3} \\ \dot{x}_4 &= \frac{\alpha_4 \cdot x_1 - \alpha_4 \cdot x_4}{V_4} = \frac{\alpha_4}{V_4} (x_1 - x_4) = \tau_e \cdot (x_1 - x_4). \end{aligned}$$

Reescribiendo a continuación la ecuación de  $\dot{x}_1$  sustituyendo en la misma las expresiones de  $\dot{x}_2$  y  $\dot{x}_3$ , obtenemos la expresión (3-5)

$$\dot{x}_1 = \frac{-(\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)x_1 + \alpha_2 x_2 + \alpha_3 x_3 + u}{V_1}. \quad (3-5)$$

Donde el parámetro  $\tau_e$  representa la constante de equilibración entre el plasma y el sitio de efecto. Esta constante describe la velocidad a la cual un fármaco se distribuye desde el plasma (donde se encuentra inicialmente) hacia el sitio de acción o efecto en el cuerpo, el cerebro. En otras palabras,  $\tau_e$  representa el tiempo necesario para que la concentración en el sitio de efecto alcance el 50% de su valor máximo cuando los niveles plasmáticos se mantienen en estado estacionario. [28]

De esta manera, las matrices del sistema en espacio de estados en tiempo continuo son:

$$A_t = \begin{bmatrix} -\frac{(\alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4)}{V_1} & \frac{\alpha_2}{V_1} & \frac{\alpha_3}{V_1} & 0 \\ \frac{\alpha_2}{V_2} & -\frac{\alpha_2}{V_2} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha_3}{V_3} & -\frac{\alpha_3}{V_3} & 0 & 0 \\ \tau_e & 0 & 0 & -\tau_e \end{bmatrix} \quad B_t = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C_t = [0 \ 0 \ 0 \ 1]$$

$$D_t = 0.$$

La salida del sistema  $y(t)$  será igual a la concentración de medicamento en el lugar de efecto, es decir  $x_4$ , mientras que la entrada es la perfusión de Propofol. En esta formulación se ha considerado que la entrada  $u(t)$  es la entrada en mg/litro.

Podemos redefinir los valores del volumen y la tasa de esclarecimiento para el sistema simplificado. Con este propósito introducimos el concepto Masa Corporal Magra, LBM por sus siglas en ingles (Lean Body Mass), que define el porcentaje del cuerpo que no está definido por grasa. Es decir, recoge el peso de todos los órganos,

incluyendo los huesos, la sangre, la piel y todos los componentes del cuerpo exceptuando la grasa. Por lo general debe representar entre el 60% y el 90% del peso corporal total. Este coeficiente se calcula distinto dependiendo del sexo del paciente: [21]

$$LBM = \begin{cases} 1.1 \cdot \text{Peso} - 128 \cdot \left(\frac{\text{Peso}}{\text{Altura}}\right)^2 & \text{si el paciente es un hombre} \\ 1.07 \cdot \text{Peso} - 148 \cdot \left(\frac{\text{Peso}}{\text{Altura}}\right)^2 & \text{si el paciente es una mujer.} \end{cases} \quad (3-6)$$

Tomando la estimación de los parámetros recogida en [24], los parámetros se redefinen para el modelo simplificado de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4.7 \\ 39.623 \\ 238 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ 0.391 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot \text{Edad}.$$

$$\begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.89 \\ 2.5620 \\ 0.386 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0.0456 & 0.0264 & -0.0681 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.024 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \text{Peso} - 77 \\ \text{Altura} - 177 \\ \text{LBM} - 59 \\ \text{Edad} - 53 \end{bmatrix}.$$

Una vez definidos todos los parámetros, podemos construir el modelo en tiempo continuo. Sin embargo, el controlador será diseñado en tiempo discreto. Por ello, se definirá un tiempo de muestreo  $T$ , donde se ha asumido que la entrada  $u(t)$  se mantiene constante durante el intervalo  $[kT, (k+1)T]$  e igual a  $u_k$ , donde  $T$  tiene un valor de 10 segundos.

### 3.4.1 Resultados

Una vez definidos todos los coeficientes se ha procedido a la implementación en MATLAB. La función creada con el modelo farmacocinético puede ser consultada en el apartado 9.1. Los resultados obtenidos para un paciente hombre de 25 años, de altura 189 cm y un peso de 79 kg son las siguientes:

$$A_t = \begin{bmatrix} -1.1735 & 0.6881 & 0.0821 & 0 \\ 0.1083 & -0.1083 & 0 & 0 \\ 0.0016 & 0 & -0.0016 & 0 \\ 0.4560 & 0 & 0 & -0.4560 \end{bmatrix}$$

$$B_t = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C_t = [0 \ 0 \ 0 \ 1]$$

$$D_t = 0.$$

Tabla 3–3: Resultados

Parámetro	Valor
$\alpha_1$	1.8954 [Litros/min]
$\alpha_2$	3.2340 [Litros/min]
$\alpha_3$	0.3860 [Litros/min]
$\tau_e$	0.456 [min <sup>-1</sup> ]
$V_1$	4.70 [Litros]
$V_2$	29.84 [Litros]
$V_3$	238.00 [Litros]

### 3.5 Discretización del Sistema

Los sistemas físicos son sistemas continuos, por lo que lógicamente se diseñan en tiempo continuo. Sin embargo, los controladores se implementan en un computador que trabaja en tiempo discreto. Un controlador en tiempo continuo y discretizado proporcionan diferentes acciones de control, pudiendo cambiar su comportamiento en bucle cerrado. Los controladores discretizados son más robustos frente a ruido y perturbaciones, ya que las muestras ayudan a filtrar las fluctuaciones. Sin embargo, la discretización introduce un retardo en la respuesta del controlador, lo que puede afectar la estabilidad y la precisión.

En este caso se ha procedido a la discretización del sistema, para ello debemos comenzar describiendo el objetivo que se quiere obtener, es decir, encontrar dos matrices A y B tales que permitan cumplir la expresión (3-7), donde  $x_{k+1} = x((k+1)T)$  y  $x_k = x(kT)$ .

$$\begin{cases} x_{k+1} = Ax_k + Bu_k \\ y_k = Cx_k + Du_k \end{cases} \quad (3-7)$$

Por ello, se definirá un tiempo de muestreo T, donde se ha asumido que la entrada  $u(t)$  se mantiene constante durante el intervalo  $[kT, (k+1)T]$  e igual a  $u_k$ , donde T tiene un valor de 10 segundos. Verificamos que se cumple:

$$B_t \cdot u(t) = \dot{x}(t) - A_t x(t).$$

Premultiplicando dicha igualdad por  $e^{-A_t t}$ , donde  $A_t$  es la matriz A en tiempo continuo, se obtiene:

$$e^{-A_t t} B \cdot u(t) = e^{-A_t t} \cdot (\dot{x}(t) - A_t x(t)) = \frac{d}{dt} (e^{-A_t t} \cdot x(t)).$$

Integrando entre  $kT$  y  $(k+1)T$  obtenemos:

$$\int_{kT}^{(k+1)T} e^{-A_t \tau} \cdot B_t \cdot u_k \cdot d\tau = e^{-A_t (k+1)T} x_{k+1} - e^{-A_t kT} x_k.$$

Premultiplicando a continuación por  $e^{A(k+1)T}$

$$e^{A_t(k+1)T} \int_{kT}^{(k+1)T} e^{-A_t\tau} \cdot B_t \cdot u_k \cdot d\tau = x_{k+1} - e^{A_tT} x_k.$$

De donde podemos obtener una expresión para  $x_{k+1}$ :

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= e^{A_tT} x_k + e^{A_t(k+1)T} \cdot \int_{kT}^{(k+1)T} e^{-A_t\tau} \cdot B_t \cdot u_k \cdot d\tau \\ &= e^{A_tT} x_k + \int_{kT}^{(k+1)T} e^{A_t((k+1)T - \tau)} B_t \cdot u_k d\tau. \end{aligned}$$

Realizando un cambio de variables  $\lambda = (k+1)T - \tau$  obtenemos :

$$x_{k+1} = e^{A_tT} x_k - \int_T^0 e^{-A_t\lambda} \cdot B_t \cdot u_k \cdot d\lambda = e^{A_tT} x_k + \int_0^T e^{-A_t\lambda} \cdot B_t \cdot u_k \cdot d\lambda.$$

De donde podemos obtener las matrices del modelo discreto tal como se especifica en la ecuación (3-8)

$$\begin{aligned} A &= e^{A_tT} \\ B &= \int_0^T e^{A_t\lambda} d\lambda B_t. \end{aligned} \tag{3-8}$$

Para poder computarlas, realizamos a continuación una definición mediante series, tales que definimos las matrices de la expresión (3-8) a su aproximación en la expresión (3-9):

$$\begin{aligned} A &= e^{A_tT} = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{1}{l!} (A_tT)^l \\ B &= \int_0^T e^{A_t\lambda} d\lambda B_t = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{1}{(l+1)!} (A_tT)^l T B_t. \end{aligned} \tag{3-9}$$

El principal problema de estas estas aproximaciones es que el factorial de  $l$  se hace muy grande para valores relativamente pequeños de  $l$ , lo que requiere truncar la serie. En este caso, la serie se ha truncado definiendo una tolerancia  $\varepsilon$  que determina la precisión de las matrices calculadas. Para calcular dicha precisión, se ha definido el parámetro . Reescribiendo la expresión (3-9) obtenemos:

$$\begin{aligned} A &= \sum_{l=0}^{\infty} S_l \\ B &= \left( \sum_{l=0}^{\infty} \frac{1}{l+1} S_l \right) * B_t T. \end{aligned} \tag{3-10}$$

Para truncar la serie y evitar que se extienda hasta términos infinitos, definimos un valor de precisión ( $\varepsilon$ ) tal que Cuando la suma alcance un valor inferior a ella, se detiene, garantizando una aproximación finita y controlada.

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |S_l(i, j)| \leq \varepsilon. \tag{3-11}$$

Donde  $S_l(i; j)$  representa la componente  $(i; j)$  de la matriz  $S_l$  y  $\varepsilon > 0$  es un número suficientemente pequeño.

### 3.5.1 Resultados

Una vez definido el método de discretización, se procedió a su implementación en MATLAB y a probarlo con distintos valores de la tolerancia para un periodo de muestreo de diez (10) segundos. Durante esta fase de pruebas, se midió tanto el tiempo de ejecución del programa como el error producido en comparación con la función `c2d` de Matlab. El objetivo es encontrar un modelo con la mayor precisión posible con el número de iteraciones más pequeño posible.

La función `c2d` en MATLAB se utiliza para convertir un sistema continuo (representado por sus coeficientes en el dominio de Laplace) en un sistema discreto (representado por sus coeficientes en el dominio Z). Por lo tanto, para poder utilizarla debemos ejecutar estas dos líneas de código:

```
%sistema discreto - Calculado por Matlab
sys_t = ss(At,Bt,Ct,Dt);
disc=c2d(sys_t,T);
```

Los resultados obtenidos para distintos valores de la tolerancia se recogen en la Tabla 3-4

Tabla 3-4: Resultados obtenidos de la discretización del sistema

Valor de la tolerancia	Iteraciones	Error
$10^{-5}$	21	1.243,8
$10^{-10}$	28	10.2920
$10^{-25}$	45	$1.1377 \cdot 10^{-7}$
$10^{-40}$	50	$1.2686 \cdot 10^{-10}$
$10^{-50}$	68	1.2863e-11

El error obtenido para  $10^{-50}$  es menor que el obtenido a  $10^{-40}$ , siendo un orden de magnitud menor. Sin embargo, dado que la diferencia de los errores es tan pequeña, pero existe una diferencia sustancial en el número de iteraciones, se ha considerado que  $10^{-40}$  es óptimo para este propósito.

Con ello, las matrices para un paciente hombre de 25 años, de altura 189 cm y un peso de 79 kg son las siguientes:

$$A = \begin{bmatrix} 0.0362 & 0.3766 & 0.0983 & 0 \\ 0.0593 & 0.6184 & 0.0542 & 0 \\ 0.0019 & 0.0068 & 0.9851 & 0 \\ 0.0450 & 0.4049 & 0.0905 & 0.0105 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 1.2123 \\ 0.6650 \\ 0.0152 \\ 1.1136 \end{bmatrix}$$

$$C = [0 \ 0 \ 0 \ 1]$$

$$D = 0.$$

Elegir un tiempo de muestreo adecuado es crucial para la discretización de un sistema, ya que afecta directamente la precisión y estabilidad del análisis y control del sistema. Un tiempo de muestreo demasiado grande puede resultar en una pérdida significativa de información, ya que no capturará las dinámicas rápidas del sistema, lo que podría llevar a errores en la representación del comportamiento del sistema y, en última instancia, a un desempeño inadecuado del control.

Por otro lado, un tiempo de muestreo demasiado pequeño puede incrementar la carga computacional sin aportar beneficios significativos en la precisión, además de potencialmente introducir ruido y fluctuaciones indeseadas en los datos. Por lo tanto, es esencial determinar un tiempo de muestreo que sea lo suficientemente pequeño para

capturar con precisión las dinámicas del sistema, pero no tan pequeño que resulte en una ineficiencia computacional.

Para capturar adecuadamente las dinámicas del sistema y asegurar un control preciso, el tiempo de muestreo debe ser lo suficientemente pequeño en relación con el tiempo de respuesta del sistema. Una regla práctica comúnmente aceptada es que el tiempo de muestreo debe ser entre 15 y 20 veces menor que el tiempo de subida del sistema. Esto significa que, si el tiempo de subida de un sistema es de, por ejemplo, 2 segundos, el tiempo de muestreo debería estar en el rango de 0.1 a 0.133 segundos. Este criterio asegura que se obtienen suficientes datos para modelar las dinámicas del sistema de manera precisa, permitiendo que el controlador reaccione adecuadamente a los cambios y mantenga el rendimiento deseado.

### 3.6 Modelo Farmacodinámico

Una vez que el medicamento llega al cerebro, se produce un efecto de sedación en el paciente. Para modelar este efecto, vamos a hacer uso del modelo farmacodinámico que relaciona la concentración de medicamento en el lugar del efecto y así como el efecto en el mismo. [22] [6] [23]

Para ello, denotaremos la concentración de Propofol en el cerebro ( $\dot{x}_4$ ) como la salida del sistema  $y(t)$ , estudiando el nivel de hipnósis mediante la señal BIS.

El BIS es un parámetro derivado del electroencefalograma (EEG) que cuantifica el nivel de actividad eléctrica cerebral y se correlaciona con el estado de consciencia del paciente durante la administración de anestesia. Esta técnica nos permite monitorear de manera precisa y continua el efecto del Propofol en el cerebro, facilitando así el control y ajuste óptimo de la dosis anestésica. [7] [22]

Para determinar la relación no lineal entre la concentración en el lugar del efecto ( $y(t)$ ) y la señal BIS, se ha utilizado la Función Sigmoide de Hill. La función sigmoidea de Hill es una función matemática que tiene una característica curva en forma de "S". Se utiliza para modelar la relación entre una variable de entrada (como el BIS) y una variable de salida (concentración de medicamento en el lugar de efecto) de la siguiente manera: [7]

$$BIS(t) = BIS_0 - BIS_{max} \cdot \frac{y(t)^\gamma}{y(t)^\gamma + c_{50}^\gamma} \quad (3-12)$$

Donde la señal BIS nos permite valorar el nivel de consciencia y sedación en el paciente. Este se mide en una escala de valores que va de 0 a 100.

Un BIS de 100 corresponde a un individuo completamente despierto, con un nivel de consciencia normal. Por otro lado, un valor BIS de 0 indica la ausencia total de actividad eléctrica cerebral. En el rango de valores entre 40 y 60, se considera que existe un grado adecuado de sedación. El objetivo de nuestra acción de control es llevar este valor a un valor de referencia de 50. [1]

El resto de los valores que aparecen en la ecuación (3-4) son los siguientes:

- $BIS_0$  es el valor base previo a la administración de propofol. Representa el estado despierto completo del paciente, por lo que en nuestra solución se ha considerado que tiene un valor de 100.
- $BIS_{max}$  es la mayor caída del BIS(t) que puede obtenerse aumentando la concentración  $y(t)$  del lugar de efecto. En nuestro caso se ha considerado que tiene un valor de 80.
- $C_{50}$  es la concentración que corresponde a un 50% de la mayor caída. Este parámetro depende del paciente y puede variar durante la intervención quirúrgica. En el caso de este caso de estudio se ha considerado un valor de 5 mg/ml.
- $\gamma$  nos permite modelar la sensibilidad del paciente al medicamento. Para este estudio se ha considerado un valor igual a 2.

Los valores asignados para nuestro estudio están recogidos en la Tabla 3-5

Tabla 3-5 Valores utilizados en este proyecto

Variable	Valor
BIS <sub>0</sub>	100
BIS <sub>max</sub>	80
C <sub>50</sub>	5
γ	2

Para diseñar un sistema de control automático de la profundidad de la anestesia utilizando la teoría del control lineal, es necesario linealizar el sistema. Esto se logra invirtiendo la función sigmoidea de Hill, permitiendo así que el sistema no lineal sea aproximado por un modelo lineal que es más manejable para el diseño y análisis del control. En otras palabras, si conocemos el valor del BIS en un momento dado, podemos obtener el valor correspondiente para  $y(t)$ , mediante una manipulación sencilla de la función sigmoidea de Hill, obteniendo así un modelo lineal.

Partiendo de la ecuación (3-12):

$$\frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max}} = \frac{y(t)^\gamma}{y(t)^\gamma + c_{50}^\gamma}$$

$$\frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max}} \cdot c_{50}^\gamma = \left(1 - \frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max}}\right) \cdot y(t)^\gamma,$$

$$\frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max}} \cdot c_{50}^\gamma = \left(\frac{BIS_{max} - BIS_0 + BIS(t)}{BIS_{max}}\right) \cdot y(t)^\gamma,$$

$$y(t)^\gamma = \left(\frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max} - BIS_0 + BIS(t)}\right) \cdot c_{50}^\gamma.$$

Resultando la expresión (3-15) en la ecuación que permite calcular la salida a partir de un valor conocido de la señal BIS:

$$y(t) = \left(\frac{BIS_0 - BIS(t)}{BIS_{max} - BIS_0 + BIS(t)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \cdot c_{50}. \quad (3-13)$$

### 3.7 Modelo Real

En nuestro análisis hasta el momento, se ha considerado un modelo ideal que, aunque útil para comprender los conceptos fundamentales, difiere de la realidad. Para abordar esta brecha, introduciremos variaciones del 20% en los valores nominales de la edad, peso y altura.

Además, ajustaremos los parámetros BIS<sub>0</sub>, BIS<sub>max</sub>, c<sub>50</sub> y γ en un 20%. Estas modificaciones permiten acercarnos más a las condiciones reales del sistema.

Por último, para asemejar el modelo lo máximo a la realidad, se ha añadido un ruido blanco en la señal BIS con

una desviación estándar de 6.2721. Al tratarse de una señal muy ruidosa, es necesario incorporar un filtro de primer orden paso bajo que filtre dicha señal.

El ruido blanco es una señal aleatoria que tiene una densidad espectral de potencia constante, se caracteriza por tener muestras con media cero, varianza invariable en el tiempo y con muestras no correladas entre sí. Tras el cálculo de la señal BIS a partir de la entrada calculada con el estado, se añadirá este ruido blanco y posteriormente se recalcula la salida del sistema  $y_k$ .

La expresión del filtro de paso bajo se recoge en la ecuación (3-17)

$$y_{filtrada} = \alpha \cdot y_{k-1} + (1 - \alpha) \cdot y_k \quad (3-14)$$

Donde  $\alpha$  es un número real entre [0,1]. Si el valor de  $\alpha$  es pequeño, es decir, cercano a cero, el filtro responde rápidamente a los cambios de entrada, siendo más sensible a las variaciones rápidas. Si por el contrario el valor de  $\alpha$  es cercano a 1, el filtro responde más lentamente a los cambios en la señal de entrada, siendo menos sensible a las variaciones rápidas y suavizando más la señal. Para ilustrar los efectos del filtro, se ha simulado el comportamiento de la señal BIS tal como se observa en la Figura 3-4 y Figura 3-5

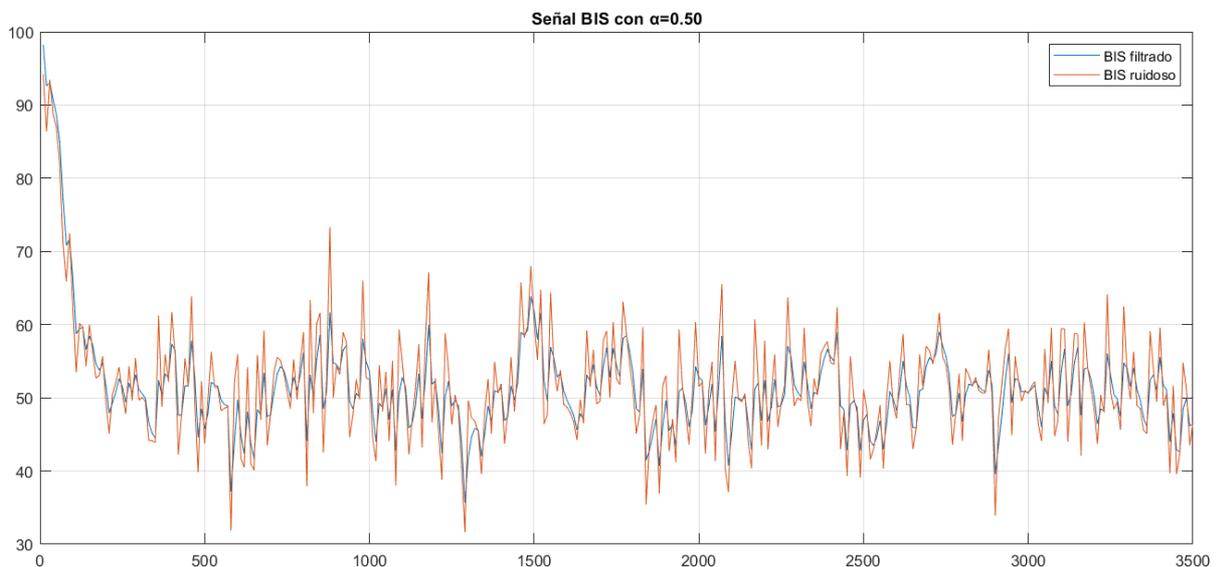


Figura 3-4. Representación de los efectos del filtro en la señal BIS para

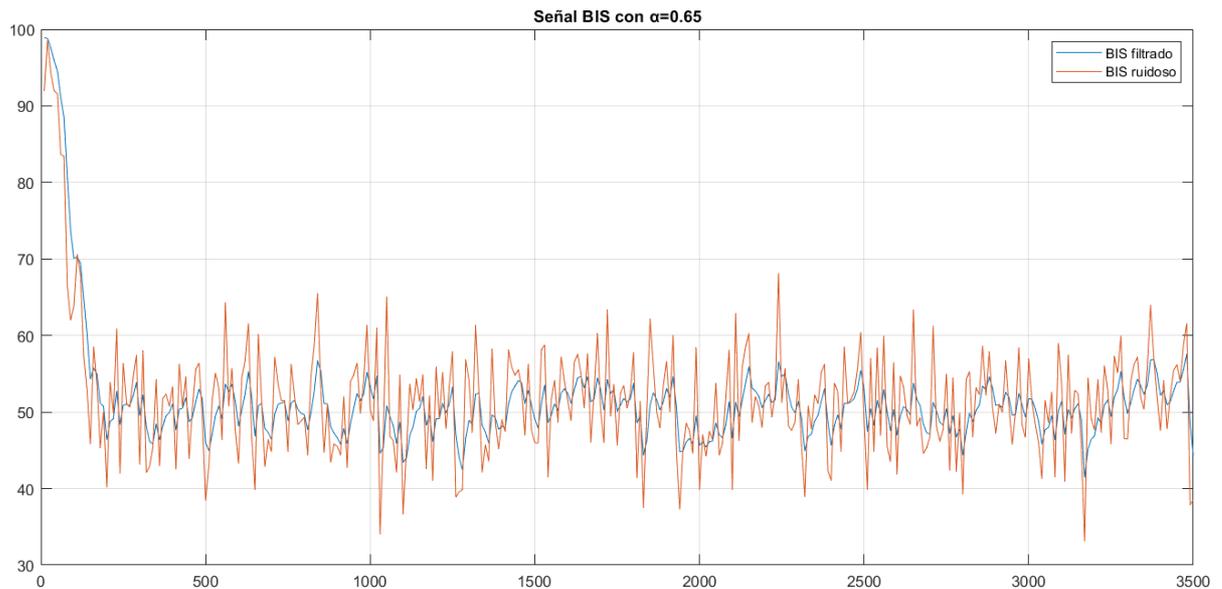


Figura 3-5. Representación de los efectos del filtro en la señal BIS para 65

Al calcularse la salida a partir de la señal ruidosa ha de tener especial cuidado en coger el valor absoluto, eliminando cualquier componente imaginario y proporcionando una medida positiva de la amplitud. Si no se toma el valor absoluto, los componentes imaginarios pueden afectar la estabilidad, la precisión y la respuesta en frecuencia del sistema de control.

El modelo farmacodinámico puede presentar varias no linealidades como consecuencia de las interacciones fármaco-fármaco, la considerable variabilidad de los parámetros fisiológicos entre pacientes y la posibilidad de que la función Hill se comporte de forma diferente en distintos individuos. Esto se debe al hecho de que no todos los pacientes responden de forma idéntica a una dosis estándar de propofol.

# 4 ESTRUCTURA DE CONTROL

## 4.1 Introducción

El objetivo de este trabajo es desarrollar una estructura de control para gestionar de forma segura un proceso quirúrgico bajo los efectos de la anestesia general. Tal como se mencionó en la introducción, se implementará un controlador tradicional (un controlador proporcional-integral, o PI) y un controlador predictivo que nos permite incorporar restricciones, permitiendo un control más seguro y eficiente. El objetivo es lograr un sistema de control lo más eficiente y preciso posible.

Para abordar este problema, emplearemos una estructura de control que incorpora un observador, específicamente el filtro de Kalman. El filtro de Kalman, desarrollado por Rudolf E. Kalman en 1960, es un método utilizado para estimar el estado oculto (no medible) de un sistema dinámico lineal. A diferencia del observador de Luenberger, el filtro de Kalman es especialmente útil cuando el sistema está sujeto a ruido blanco aditivo, como ocurre en este caso. [29]

La principal ventaja radica en que el filtro de Kalman puede seleccionar de manera óptima la ganancia de realimentación del error, siempre y cuando se conozcan las varianzas de los ruidos que afectan al sistema. Además, este algoritmo es recursivo, lo que significa que puede funcionar en tiempo real utilizando únicamente las mediciones de entrada actuales, el estado calculado previamente y su matriz de incertidumbre, sin necesidad de información adicional. [29]

De esta manera, el algoritmo de nuestro sistema de control sigue el esquema de la Figura 4-1, donde el Modelo del Sistema representa el modelo real, es decir, el modelo incluyendo el ruido blanco Gaussiano:

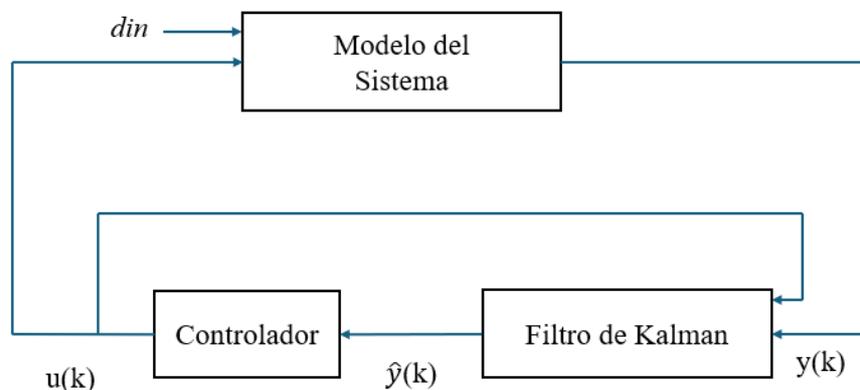


Figura 4-1. Esquema de la estructura de Control

La idea principal de nuestro algoritmo de control es llevar al paciente de un estado despierto a un estado anestésico óptimo y mantenerlo en ese estado durante la duración del proceso quirúrgico. Para ello debe ser capaz de llegar a una referencia marcada para un BIS igual a 50, dado que se define el estado anestésico óptimo como un BIS entre 40 y 60. Al mismo tiempo debe ser capaz de compensar las perturbaciones posibles, así como los posibles errores del modelo.

El algoritmo que debe seguir el programa es idéntico para el caso del controlador predictivo y el PI:

---

*Algoritmo del controlador*

---

1. Crear el modelo en espacio de estados del sistema y discretizarlo
2. Crear el modelo incremental
3. Calcular el punto de equilibrio a partir de la referencia
4. Definir las variables iniciales:
- 5. Bucle k=1:Nsimulación**
6. Calcular  $y_k$
7. Calcular BIS con ruido
8. Filtro de primer orden para filtrar el ruido
9. Recalcular  $y_k$
10. Fase de estimación del Filtro de Kalman
11. Controlador (PI, MPC o LQR)
12. Predicción del estado k+1 mediante la fase de predicción del Filtro de Kalman
- 13. FIN del Bucle**

**Salida:** evolución temporal de  $y_k$  y de la señal BIS

---

En esta sección, proporcionaremos una respuesta detallada para cada uno de los pasos descritos en el pseudocódigo.

## 4.2 Rechazo de Perturbaciones

Para abordar la presencia de perturbaciones desconocidas, resulta conveniente emplear un modelo incremental. Este tipo de modelo incorpora un integrador que contribuye a compensar el error de estado estacionario, es decir, el error que persiste después de que el sistema ha alcanzado un estado de equilibrio. La idea es que, al incorporar esta diferencia (o incremento) en el cálculo del control, se puede reducir el error de seguimiento y mejorar la robustez del sistema.

El sistema incremental está basado en el espacio de estados extendido al que hemos llamado  $\eta_k$ , que tiene la estructura reflejada en la expresión (4-1):

$$\eta_k = \begin{bmatrix} x_k \\ u_{k-1} + d_{in,k-1} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^5. \quad (4-1)$$

Donde recordemos que  $x_k$  es el vector de estados,  $u_{k-1}$  es la entrada en el instante anterior y  $d_{in,k-1}$  la perturbación evaluado en  $t=(k-1)T$ . En otras palabras, el último elemento del vector  $\eta_k$  representa la entrada efectiva del sistema. Aunque esta entrada efectiva no puede medirse directamente, podemos estimarla mediante el uso de un filtro de Kalman, el cual nos permitirá estimar el valor de  $\eta_k$  partir de la señal BIS.

De esta manera, podemos reescribir la dinámica del sistema como un sistema lineal cuya entrada es

$$\Delta u_k = u_k - u_{k-1}$$

Mientras que la dinámica de la perturbación es

$$d_{in,k} = d_{in,k-1}$$

Desarrollando la ecuación (4-1) podemos obtener la dinámica de  $\eta_k$ :

$$\eta_{k+1} = \begin{bmatrix} x_{k+1} \\ u_k + d_{in,k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Ax_k + B(u_k + d_{in,k}) \\ u_k + d_{in,k} \end{bmatrix}.$$

Expresando en función de incrementos, sabiendo  $u_k = \Delta u_k + u_{k-1}$ , obtenemos:

$$\eta_{k+1} = \begin{bmatrix} Ax_k + B(u_{k-1} + d_{in,k-1}) \\ u_{k-1} + d_{in,k-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B \\ 1 \end{bmatrix} \Delta u_k,$$

$$\eta_{k+1} = \begin{bmatrix} A & B \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Ax_k \\ u_{k-1} + d_{in,k-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B \\ 1 \end{bmatrix} \Delta u_k.$$

Obteniendo la dinámica del sistema como

$$\eta_{k+1} = \begin{bmatrix} A & B \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \eta_k + \begin{bmatrix} B \\ 1 \end{bmatrix} \Delta u_k. \quad (4-2)$$

Donde denotamos como

$$H = \begin{bmatrix} A & B \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, F = \begin{bmatrix} B \\ 1 \end{bmatrix}, C_\eta = [C \ 0].$$

Sustituyendo ahora en la ecuación (4-2) obtenemos

$$\eta_{k+1} = H\eta_k + F\Delta u_k \quad (4-3)$$

$$y_k = C_\eta \eta_k + D\Delta u_k$$

En la expresión (4-3) se determina las nuevas ecuaciones de estado. Para la implementación del estado extendido en Matlab se ha creado una función llamada *extendido.m*, recogida en la sección 9.3.

### 4.3 Punto de Equilibrio

El controlador debe recibir una referencia que debe seguir. En nuestro caso, nuestro objetivo es llevar la señal BIS a un nivel constante de valor 50 y mantenerla allí durante toda la operación. Recordemos que un rango de valores entre 40 y 60 se considera adecuado para la sedación. Por lo tanto, debemos calcular el valor de la concentración en el sitio de acción a partir de este valor. Sustituyendo en la ecuación (3-12) l con los valores conocidos recogidos en Tabla 3-5, obtenemos:

$$y_{ref} = \left( \frac{BIS_0 - BIS_{ref}}{BIS_{max} - BIS_0 + BIS_{ref}} \right)^{\frac{1}{\gamma}} \cdot c_{50} = \left( \frac{100 - 50}{80 - 100 + 50} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot 5 = 6.4550 \frac{mg}{L}.$$

Conocida la referencia podemos calcular el punto de equilibrio del sistema. Sabemos que el punto de equilibrio viene dado por un par  $(\eta_e, \Delta u_e)$  que cumple:

$$\begin{cases} \eta_e = H\eta_k + F\Delta u_k \\ y_{ref} = C_\eta \eta_k + D\Delta u_k. \end{cases}$$

Expresando estas ecuaciones en forma matricial, obtenemos la expresión (4-4):

$$\begin{bmatrix} H - I & F \\ C_\eta & D \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \eta_e \\ \Delta u_e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ y_{ref} \end{bmatrix}. \quad (4-4)$$

Resolviendo el sistema de ecuaciones, obtenemos el punto de equilibrio al que debe llegar el sistema:

$$\eta_e = \begin{bmatrix} 27.5627 \\ 192.6680 \\ 1,536.3 \\ 6.4550 \\ 12.2349 \end{bmatrix}, \Delta u_e = 0.$$

#### 4.4 Filtro de Kalman

El modelo real de nuestro sistema presenta una serie de no linealidades que han sido modeladas como un ruido blanco gaussiano de media nula al que hemos denotado  $w_k$ . El filtro de Kalman es una herramienta de predicción muy poderosa capaz de manejar mediciones ruidosas y filtrar el ruido para obtener una estimación más precisa del estado del sistema. [30] [11]

El objetivo principal es predecir el estado del sistema minimizando el error de estimación. La dinámica del sistema se describe mediante las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \eta_{k+1} &= H\eta_k + F\Delta u_k + w_k \\ y_k &= C_\eta \eta_k + D\Delta u_k + v_k. \end{aligned}$$

Donde  $w_k$  y  $v_k$  son ruidos blancos con media nula y no correlacionados entre sí, cumpliendo

$$E\{v_k v_k^T\} \leq R_v, E\{w_k w_k^T\} \leq R_w.$$

Para poder diseñar nuestro estimador, debemos comenzar definiendo los siguientes elementos:

- Estimación inicial:  $\tilde{\eta}$ .
- Estimación corregida:  $\hat{\eta}$ .
- Error inicial:  $\tilde{e}$ .
- Error de estimación:  $\hat{e}$ .

Donde el error de medida satisface:

$$E\{v \cdot v^T\} \leq R_v, E\{\tilde{e} \cdot v^T\} = 0.$$

La estimación corregida  $\hat{x}$  tiene la estructura:

$$\hat{\eta} = \tilde{\eta} + K * (y - C_\eta \cdot \tilde{\eta}).$$

De tal manera que K minimice el error de estimación  $\hat{e} = \eta - \hat{\eta}$ .

Para lograr esto, se emplea una ganancia óptima  $K_{\text{kalman}}$  que se ajusta en cada iteración, adaptándose a las necesidades del sistema. Esta ganancia permite corregir la estimación en cada instante, garantizando así una estimación más precisa y confiable del estado del sistema. El filtro de Kalman tiene dos fases, fase de corrección y fase de predicción.

Previamente a comenzar con la estimación, es necesario realizar la hipótesis que dado una estimación inicial  $\tilde{x}_0$  el error de estimación inicial  $\tilde{e}_0 = \eta_0 - \tilde{\eta}_0$  es una variable aleatoria que cumple  $E\{\tilde{e}_0 \tilde{e}_0^T\} \leq \tilde{P}_0$ , donde  $\tilde{P}_0$  representa la matriz de covarianza del error de estimación inicial. En otras palabras proporciona una descripción cuantitativa de la incertidumbre inicial en la estimación.

##### 1. Fase de Corrección:

A partir de la estimación inicial, se realiza una actualización de la estimación del estado del sistema basada en la información más reciente. Es decir, se proporciona una estimación del estado corregida partiendo de la estimación inicial  $\tilde{\eta}_0$  mediante la ganancia de Kalman, que es la encargada de ponderar la diferencia entre la medición real y la predicción. En otras palabras, la ganancia de Kalman balancea cuánto peso se le da a la nueva medición en comparación con la predicción actual basada en el modelo del sistema.

- Si la ganancia de Kalman es alta, significa que el filtro da más peso a las últimas mediciones recibidas, indicando posiblemente que el nivel de confianza en el modelo del sistema o en las estimaciones anteriores es bajo.
- Si la ganancia de Kalman es baja, el filtro confía más en su modelo y en las estimaciones previas, posiblemente debido a que las mediciones son consideradas muy ruidosas o menos confiables.

En la fase de corrección del Filtro de Kalman, se realiza una actualización de la estimación del estado del sistema basada en la información más reciente. Esto se logra mediante la ganancia de Kalman, que pondera la diferencia entre la medición real y la predicción. La fórmula para la estimación corregida es:

La estimación corregida se calcula de la siguiente manera:

$$\hat{\eta}_k = \tilde{\eta}_k + K_k(y_k - C_\eta \tilde{\eta}_k - D \Delta u_k).$$

Donde K es la ganancia de Kalman que se calcula de tal manera que minimiza la varianza del error de estimación, lo que resulta en una estimación corregida más precisa:

$$K_k = \tilde{P}_k C_\eta^T (C_\eta \tilde{P}_k C_\eta^T + R_v)^{-1}$$

## 2. Fase de Predicción

La fase de predicción en el Filtro de Kalman se genera una estimación anticipada del estado del sistema para el siguiente instante de tiempo, basándose en el modelo del sistema y anticipando o proyectando el estado siguiente del sistema. Al mismo tiempo, también se calcula cómo la incertidumbre acerca del estado del sistema evoluciona con el tiempo, sin considerar aún la nueva información que se recibirá en la fase de corrección.

Utilizando la estimación corregida actual,  $\hat{\eta}$ , podemos predecir el siguiente estado aplicando la acción de control proporcionada por el controlador:

$$\tilde{\eta}_{k+1} = H \hat{\eta}_k + F \Delta u_k.$$

Así mismo, se realiza la predicción de la covarianza del error mediante la actualización de la matriz de covarianza del error:

$$\tilde{P}_{k+1} = H \hat{P}_k H^T + R_w.$$

Teniendo en cuenta ambas fases, a continuación se incluye pseudocódigo que recoge el algoritmo del filtro de Kalman:

### *Filtro de Kalman*

#### Fase 0: Asunciones:

1.  $E\{\tilde{e}_k \cdot \tilde{e}_k^T\} \leq \tilde{P}_k$
2.  $E\{v_k v_k^T\} \leq R_v$ ,  $E\{w_k w_k^T\} \leq R_w$
3. Perturbaciones no correladas entre ellas o con el error.

$$\eta_{k+1} = H \eta_{k+1} + F \cdot (\Delta u_k + w_k)$$

4.

$$y_k = C_\eta \cdot \eta_k + D \cdot \Delta u_k + v_k$$

Bucle k=1:Nsimulación

#### Fase 1: Fase de Corrección

1.  $K_k = \tilde{P}_k \cdot C_\eta^T \cdot (C_\eta \cdot \tilde{P}_k \cdot C_\eta^T + R_v)^{-1}$
2.  $\hat{\eta}_k = \tilde{\eta}_k + K_k \cdot (y_k - C_\eta \cdot \tilde{\eta}_k - D \cdot \Delta u_k)$
3.  $\hat{P}_k = \tilde{P}_k - \tilde{P}_k \cdot C_\eta^T \cdot (C_\eta \tilde{P}_k C_\eta^T + R_v)^{-1} \cdot C_\eta \cdot \tilde{P}_k$

**Fase 2: Fase de Predicción**

1.  $\tilde{\eta}_{k+1} = H \hat{\eta}_{k+1} + F \cdot \Delta u_k$
2.  $\tilde{P}_{k+1} = H \cdot \hat{P} \cdot H^T + R_w$

Fin del bucle

---

Una parte crucial de la configuración efectiva de un filtro de Kalman involucra la estimación adecuada de la matriz de covarianza del error de estimación inicial y las matrices de covarianza del ruido de medición ( $R_v$ ) y del ruido del proceso ( $R_w$ ). La elección adecuada de estos valores es crucial para el buen funcionamiento del filtro.

La matriz de covarianza del error de estimación inicial, a la que hemos denotado  $\hat{P}$ , refleja la incertidumbre inicial acerca de las estimaciones del estado del sistema. Un  $\hat{P}$  bien calibrado permite que el filtro de Kalman comience con una representación realista de la confianza en el estado inicial estimado. Si está subestimado, el filtro puede ser excesivamente confiado en sus estimaciones iniciales, lo que puede resultar en una respuesta lenta a las discrepancias entre las predicciones del modelo y las mediciones reales. Por otro lado, si está sobreestimado, el filtro puede poner demasiado énfasis en las mediciones recibidas, lo cual puede suponer un problema si las mediciones son muy ruidosas.

La matriz  $R_v$  representa la covarianza del ruido asociado con las mediciones y  $R_w$  la del ruido del proceso, ambas son fundamentales para determinar cuánta confianza tiene el filtro en los datos de entrada recibidos. En el caso de conocer exactamente el ruido que se va a introducir, la covarianza del ruido asociada a las mediciones es conocida.

Por otro lado, el parámetro  $R_w$  cuantifica las perturbaciones que afectan al sistema. Por ello, por lo general, un valor de  $R_w$  alto genera un filtro que desconfía de las mediciones y es más agresivo en la compensación a través de la ganancia de Kalman.



# 5 CONTROL PREDICTIVO BASADO EN MODELO

## 5.1 Introducción

El Control Predictivo basado en Modelo es una técnica ampliamente utilizada en el campo del control automático. A diferencia de un controlador específico, el MPC es un conjunto de técnicas que están organizadas alrededor de un conjunto de ideas comunes. Estas ideas comunes conducen a estructuras de control similares que se aplican en una variedad de aplicaciones y sistemas.[10]

La idea central del MPC es utilizar un modelo matemático del proceso o sistema que se desea controlar para predecir su comportamiento futuro a lo largo de un intervalo de tiempo. En nuestro caso, se utilizará el modelo descrito en el apartado 3 .

Una vez que se tiene el modelo, el objetivo del MPC es calcular la mejor secuencia de señales de control futuras dentro de un horizonte de tiempo específico. Esto se logra minimizando una función de coste que tiene en cuenta los objetivos y restricciones del sistema. La función de coste puede incluir términos relacionados con el seguimiento de referencia, control de perturbaciones o minimización de consumo de energía, entre otros.

A continuación se listan los componentes necesarios para el diseño de un MPC:

1. **Modelo preciso:** Es fundamental contar con un modelo matemático preciso que describa de manera adecuada el comportamiento del sistema a controlar. Cuanto más ajustado esté el modelo a la realidad, mejor funcionará el controlador. Sin embargo, en muchas ocasiones no es posible hallar dicho modelo fácilmente, lo que conlleva una gran desventaja.
2. **Consideración de restricciones:** Es importante tener en cuenta las restricciones físicas y operativas del sistema durante el cálculo de la secuencia óptima de señales de control. Estas restricciones pueden estar relacionadas con límites de actuación, restricciones de estado o condiciones de seguridad. En algunas ocasiones, conlleva una carga computacional alta en algunos casos.
3. **Tiempo de cálculo:** El MPC implica realizar cálculos en tiempo real para determinar la secuencia óptima de señales de control. Por lo tanto, es importante que el tiempo de cálculo sea lo suficientemente rápido para garantizar respuestas en tiempo real y cumplir con los requisitos del sistema controlado. Es decir, en el peor de los casos se tiene que cumplir que el tiempo de ejecución es igual o menor al tiempo de muestreo.
4. **Adaptabilidad y robustez:** Dado que los sistemas pueden enfrentar variaciones y perturbaciones, es crucial que el MPC sea adaptable y robusto. Esto significa que debe ser capaz de ajustarse a cambios en las condiciones del sistema y mantener un rendimiento óptimo incluso en presencia de perturbaciones o incertidumbres.

La estrategia que sigue un controlador predictivo tiene varias fases:

- **Predicción:** en cada instante de tiempo  $t$  se predicen las futuras salidas del sistema durante el horizonte de predicción  $N$ . Esas predicciones se denotan como  $\hat{y}(t+k|t)$  para  $k=1 \dots N$  y dependen de valores de salida pasados que son conocidos y de las señales de control futuras que se pretenden mandar al sistema. Estas señales de control son las que se pretenden calcular con la minimización de la función de coste.
- **Optimización:** la función de coste a optimizar expresa la bondad del control. Esto significa que mide lo bien que se ajusta la salida a la referencia que debe seguir. Esta función suele ser una función cuadrática de los errores entre la salida predicha y la trayectoria de referencia, contabilizando en muchas ocasiones el esfuerzo de control.

El resultado de este proceso es obtener una secuencia óptima de la ley de control en el horizonte  $N$ :

$$u^* = [u(t|t), u(t+1|t), \dots, u(t+N-1|t)].$$

- **Horizonte deslizante:** una vez obtenido el vector de las leyes de control óptimas en el intervalo, se aplica el primer elemento y se desechan el resto de las componentes. Esto se repite para cada instante de muestreo, ya que en cada nuevo instante habrá nueva información.

Podemos comparar el proceso que sigue el Control Predictivo Basado en Modelo (MPC) con una partida de ajedrez. En un sistema de control tradicional, el controlador calcula una serie de acciones necesarias para alcanzar la victoria o el objetivo deseado. Sin embargo, una vez comenzada la partida, el jugador únicamente se dedica a reaccionar a los movimientos de su adversario.

Por el contrario, el MPC funciona de manera mucho más dinámica y adaptable. Al inicio de su turno, el MPC predice las posibles acciones que puede tomar su oponente y planifica la mejor estrategia para actuar en un horizonte de predicción  $N$ , que representa una serie de pasos futuros. Una vez que el adversario realiza su movimiento, el MPC observa este nuevo desarrollo y recalcula su estrategia para los próximos  $N$  pasos, adaptándose continuamente a las nuevas circunstancias.

Este enfoque iterativo y proactivo permite al MPC ajustar sus acciones en tiempo real, optimizando continuamente su ruta hacia el objetivo final. Esto es similar a un jugador de ajedrez que, después de cada movimiento del oponente, reconsidera y ajusta su estrategia, anticipando futuras jugadas y reaccionando de manera flexible a los cambios en la partida.

En resumen, mientras que un controlador tradicional sigue una estrategia fija, el MPC está en constante evolución, evaluando y reajustando sus decisiones basadas en las acciones del entorno, lo que lo hace mucho más robusto y eficiente en situaciones dinámicas e inciertas.

En este contexto, es útil considerar el control LQR (Linear Quadratic Regulator) como una versión simplificada del MPC. El LQR es un controlador óptimo para sistemas lineales y cuadráticos, que determina las acciones de control minimizando un costo que combina el estado del sistema y las acciones de control.

Aunque no ofrece la misma capacidad de predicción y ajuste continuo que el MPC, el LQR puede ser visto como una forma elemental de MPC, ya que también busca optimizar el rendimiento del sistema en función de un criterio de costo. Al igual que el MPC, el LQR utiliza un modelo del sistema para tomar decisiones informadas, aunque lo hace de manera más estática y sin la recalibración constante característica del MPC.

## 5.2 Caso sin Restricciones: LQR

Redefiniendo el control LQR (Regulador Lineal Cuadrático) es un método de diseño de control utilizado en sistemas dinámicos, cuyo objetivo principal es encontrar una ley de control que minimice una función de coste cuadrático. Este tipo de control nos permite garantizar la evolución óptima hacia el punto de equilibrio si el sistema es controlable, mediante el uso de una ganancia matricial  $K$ .

Recordemos que hemos definido el equilibrio como un par  $(\eta_e, \Delta u_e)$  que depende de la referencia a la que queremos que nuestro sistema converja. Supongamos que tenemos una condición inicial  $\eta_0$ , nuestro objetivo es llevar el sistema al equilibrio lo más rápido posible sin incurrir en costes de control excesivos. Para lograrlo, modelamos el coste de control de la siguiente manera:

$$J_\infty = \sum_{k=0}^{\infty} (y_k - y_{ref})^T Q_y (y_k - y_{ref}) + (\Delta u_k - \Delta u_e)^T R (\Delta u_k - \Delta u_e). \quad (5-1)$$

Donde  $Q_y$  y  $R$  son dos matrices diagonales que permiten penalizar respectivamente el estado y la acción de control. La matriz  $Q_y$  es una matriz simétrica y positiva semidefinida que se utiliza para penalizar las desviaciones del estado del sistema respecto al estado de referencia deseado  $y_{ref}$ . En otras palabras,  $Q_y$  pondera los errores en el estado del sistema, permitiéndonos definir una métrica que cuantifica qué tan lejos estamos del estado deseado y, por ende, ayuda a guiar el comportamiento del sistema hacia el equilibrio.

Por otro lado, la matriz  $R$  también es una matriz simétrica y positiva semidefinida que se utiliza para penalizar los esfuerzos de control, es decir, las acciones de control  $\Delta u_k$ . Un valor mayor en la diagonal de  $R$  indica que el respectivo componente del control es costoso, lo cual significa que se debería evitar su uso excesivo. La matriz

R ayuda a equilibrar el deseo de llevar el sistema rápidamente al equilibrio con el coste asociado a la aplicación de las acciones de control. En otras palabras, al ajustar  $R$ , se puede controlar la agresividad del sistema de control, ya que con valores altos de  $R$  se produce un sistema más conservador con acciones de control menos intensas, mientras que valores bajos permiten acciones de control más agresivas.

Como en nuestro sistema  $D=0$ , podemos reescribir la entrada como

$$y_k - y_{ref} = C_\eta \eta_k - C_\eta \eta_e = C_\eta (\eta_k - \eta_e).$$

Teniendo en cuenta esto, la expresión (5-1) resulta en la ecuación (5-2):

$$J_\infty = \sum_{k=0}^{\infty} (\eta_k - \eta_e)^T C_\eta^T Q C_\eta (\eta_k - \eta_e) + (\Delta u_k - \Delta u_e)^T R (\Delta u_k - \Delta u_e). \quad (5-2)$$

Para recuperar la formulación original, reescribimos  $Q_y$  como:

$$Q = C_\eta^T Q_y C_\eta.$$

Y por tanto, la expresión del coste se reformula como:

$$J_\infty = \sum_{k=0}^{\infty} (\eta_k - \eta_e)^T Q (\eta_k - \eta_e) + (\Delta u_k - \Delta u_e)^T R (\Delta u_k - \Delta u_e). \quad (5-3)$$

Dada la condición inicial  $\eta_0$ , el objetivo del LQR es calcular una acción de control que nos permita minimizar el funcional  $J$ . Para ello, definiremos la acción de control como:

$$\Delta u_k = K(\eta_k - \eta_e) + \Delta u_e. \quad (5-4)$$

Donde  $K$  se obtiene de la ecuación de Riccati y proporciona la ley óptima de control cuando el horizonte de control tiende a  $\infty$ . En nuestro caso, en el equilibrio  $\Delta u_e = 0$ , ya que en el equilibrio la diferencia de la acción debe ser nula.

A continuación, se va a detallar, paso a paso como se obtiene la ganancia  $K$ .

Para ello debemos recordar que la dinámica de nuestro sistema es:

$$\eta_{k+1} = H\eta_k + F\Delta u_k.$$

Donde:

- $\eta_k$  es el vector de estados en el instante de tiempo  $k$ .
- $\Delta u_k$  es la entrada de control en el instante de tiempo  $k$  reflejada en forma de incremento .
- $H$  y  $F$  son las matrices que describen las entradas del sistema.

Nuestro objetivo es encontrar una acción de control óptima que nos permita minimizar el funcional descrito en la ecuación (5-2). Para simplificar la notación y el análisis, definimos las variables incrementales:

$$z_k = \eta_k - \eta_e$$

$$v_k = \Delta u_k - \Delta u_e.$$

Reescribiendo la dinámica del sistema en términos de estas variables, obtenemos:

$$z_{k+1} = Hz_k + Fv_k.$$

Reescribiendo el funcional (5-3) teniendo en cuenta las variables incrementales:

$$J_{\infty} = \sum_{k=0}^{\infty} z_k^T Q z_k + v_k^T R v_k. \quad (5-5)$$

El principio de optimalidad de Bellman establece que la función de coste óptimo desde un estado inicial puede ser descompuesta en términos de subproblemas más pequeños. En nuestro caso, la función de coste  $V_N(z)$  para un horizonte de tiempo finito  $N$  es:

$$V_N(z) = \min_{v_0, v_1, \dots, v_{N-1}} z_N^T S z_N + \sum_{k=0}^{N-1} z_k^T Q z_k + v_k^T R v_k. \quad (5-6)$$

En el siguiente paso, asumimos que la función  $V_k(z)$  de coste es cuadrática en  $z$ , lo que significa que puede expresarse en la forma

$$V_k(z) = z^T S_k z.$$

Donde para  $k=N$ , obtenemos

$$V_N(z) = z^T S z.$$

Mientras que para  $k < N$ , la función de coste  $V_{k+1}(z)$  es:

$$V_{k+1}(z) = \min_v z^T Q z + v^T R v + (Hz + Fv)^T S_k (Hz + Fv). \quad (5-7)$$

El objetivo es encontrar la acción de control óptima  $v^*$  que minimiza la función de coste. Para lograr esto, tomamos la derivada del término cuadrático con respecto a  $v$  y establecemos la condición de optimalidad. Dicha condición implica buscar el punto donde la derivada es igual a cero, lo que corresponde a un mínimo en el contexto de una función cuadrática. Por ende, debemos resolver la ecuación (5-8):

$$\frac{\partial}{\partial v} (z^T Q z + v^T R v + (Hz + Fv)^T S_k (Hz + Fv)) = 0. \quad (5-8)$$

Derivando:

$$2(R + F^T S_k F)v + 2F^T S_k H z = 0.$$

Resolviendo para  $v$ , obtenemos el óptimo:

$$v^* = -(R + F^T S_k F)^{-1} F^T S_k H z.$$

Introduciendo  $v^*$  en la expresión (5-7), obtenemos:

$$V_{k+1}(z) = z^T (Q + H^T S_k H - H^T S_k F (R + F^T S_k F)^{-1} F^T S_k H) z. \quad (5-9)$$

Observamos que la acción de control óptima depende del estado actual  $z$  y las matrices de ponderación  $Q$  y  $R$ . Desde aquí, deducimos la recurrencia para  $S_k$ :

$$S_{k+1} = Q + H^T S H - H^T S F (R + F^T S F)^{-1} F^T S H.$$

Si ahora abordamos el caso de un horizonte infinito, es decir  $N \rightarrow \infty$ ,  $S_k$  converge a una matriz  $S_{\infty}$  que satisface la ecuación de Riccati algebraica discreta. Esto es únicamente posible si el sistema es estabilizante, es decir, que exista una ganancia de control  $K$  tal que pueda hacer el sistema cerrado  $(H + F \cdot K)$  sea estable. La estabilidad de un sistema cerrado implica que las soluciones del sistema tienden a un punto de equilibrio con el tiempo, es decir, que las perturbaciones del sistema se amortiguan y no crecen indefinidamente. Si el sistema no es estabilizante, tiene las siguientes consecuencias:

- No se puede encontrar una ganancia  $K$  para nuestro sistema de control .
- Las soluciones de la ecuación de Riccati pueden no converger.
- No se garantiza que el coste cuadrático  $J$  sea finito y minimizado.

Y por ende, el diseño del LQR no es válido, ya que no se puede proporcionar una solución que estabilice el sistema.

Con ello, la ecuación de Riccati para nuestro sistema extendido es:

$$S_{\infty} = Q + H^T S_{\infty} H - H^T S_{\infty} F (R + F^T S_{\infty} F)^{-1} F^T S_{\infty} H. \quad (5-10)$$

Una vez obtenida una solución para  $S_{\infty}$ , la ganancia de control se calcula como:

$$K = -(R \cdot F^T S_{\infty} F)^{-1} F^T S_{\infty} H. \quad (5-11)$$

### 5.2.1 LQR para el control de la Anestesia

Una vez definido el controlador LQR, se ha procedido a su implementación en MATLAB para realizar el control de la administración de la anestesia. Antes de comenzar al diseño del controlador, se ha comprobado que el sistema sea estabilizante y que se puede encontrar una ganancia tal como hemos descrito a lo largo de este apartado.

Para ello, debemos comenzar construyendo la matriz de controlabilidad, que se define como:

$$C_{control} = [F \quad HF \quad H^2F \quad \dots \quad H^{n-1}F].$$

Donde  $n$  es la dimensión del vector de estados extendido  $\eta_k$ . Para que un sistema sea completamente controlable, el rango de la matriz de controlabilidad debe ser igual al número de estados  $n$ . En caso de que no sea así, debemos analizar los valores propios no controlables.

En el caso de nuestro sistema extendido, el rango de la matriz de controlabilidad es 5, que es igual que el vector de estados extendido. Esto implica que se puede llevar el sistema desde cualquier estado inicial a cualquier estado final en un tiempo finito utilizando una entrada de control adecuada. La condición de controlabilidad lleva implícita que el sistema es estabilizante, por lo que podemos encontrar la ganancia matricial  $K$ .

Para el cálculo de dicha ganancia, se ha usado la función de Matlab *dlqr*:

$$[K, S, e] = dlqr(H, F, Q, R)$$

Donde:

- $K$  es la ganancia de retroalimentación del estado.
- $S$  es la solución de la ecuación de Riccati
- $e$  solo los valores propios del sistema cerrado

Al usar esta función, nos aporta la ganancia del controlador con el signo contrario, por lo que debemos reescribir la acción de control como:

$$\Delta u_k = -K(\eta_k - \eta_e).$$

Antes de calcular dicha ganancia, es crucial definir  $Q$  y  $R$ . Para una primera aproximación, los valores utilizados han sido:

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, R=5.$$

Los valores proporcionados por la función *dlqr* para un paciente hombre de 25 años de edad, de altura 189 cm y un peso de 79 kg son las siguientes:

$$K_{LQR} = [0.0007 \quad 0.0014 \quad 0.0004 \quad 0.0004 \quad 0.1438]$$

$$S_{\infty} = \begin{bmatrix} 0.0001 & 0.0001 & 0.0000 & 0.0001 & 0.0037 \\ 0.0001 & 0.0002 & 0.0000 & 0.0001 & 0.0069 \\ 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 & 0.0000 & 0.0020 \\ 0.0001 & 0.0001 & 0.0000 & 1.0001 & 0.0022 \\ 0.0037 & 0.0069 & 0.0020 & 0.0022 & 0.7188 \end{bmatrix}$$

$$e = \begin{bmatrix} 0.9651 \\ 0.8415 \\ 0.7051 \\ 0.0105 \\ 0.0000 \end{bmatrix}.$$

Simulando para estos valores, obtenemos los siguientes resultados:

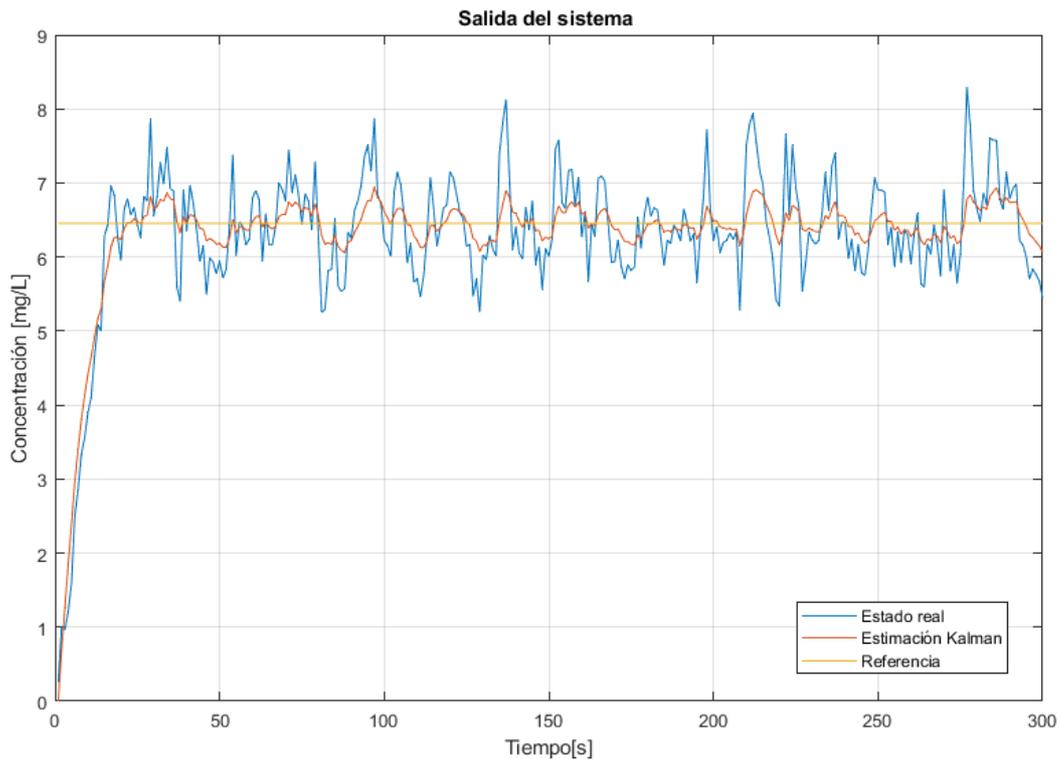


Figura 5-1. Evolución de la Salida del sistema mediante control LQR

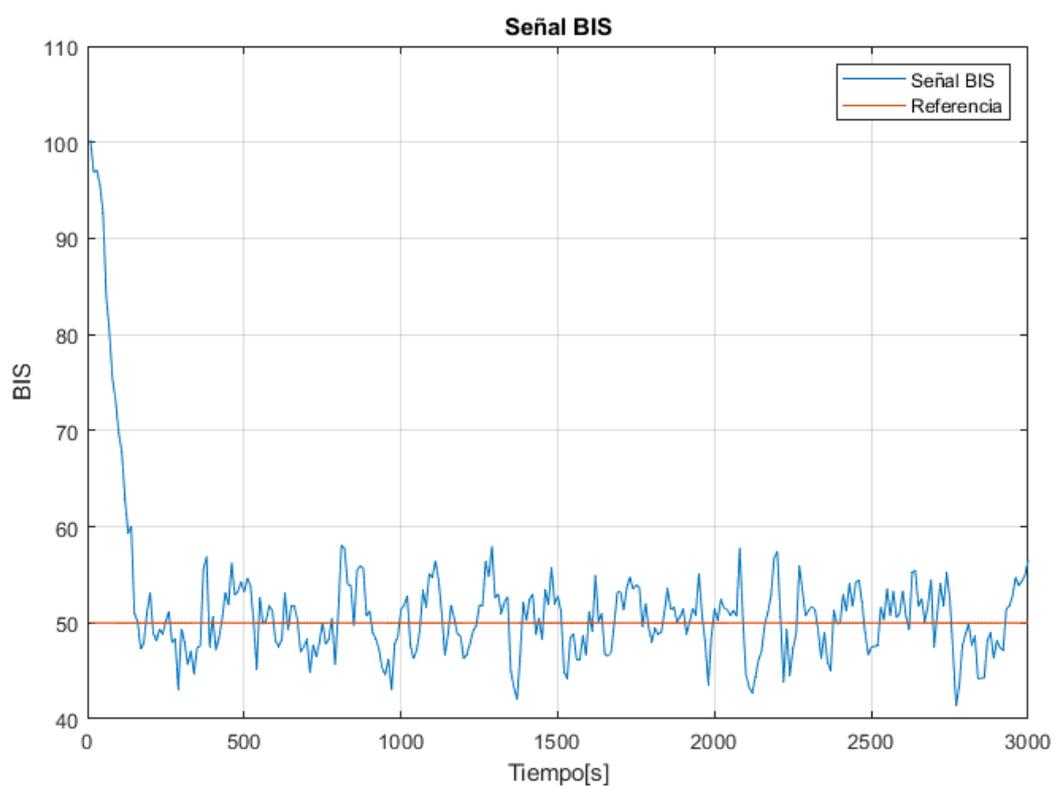
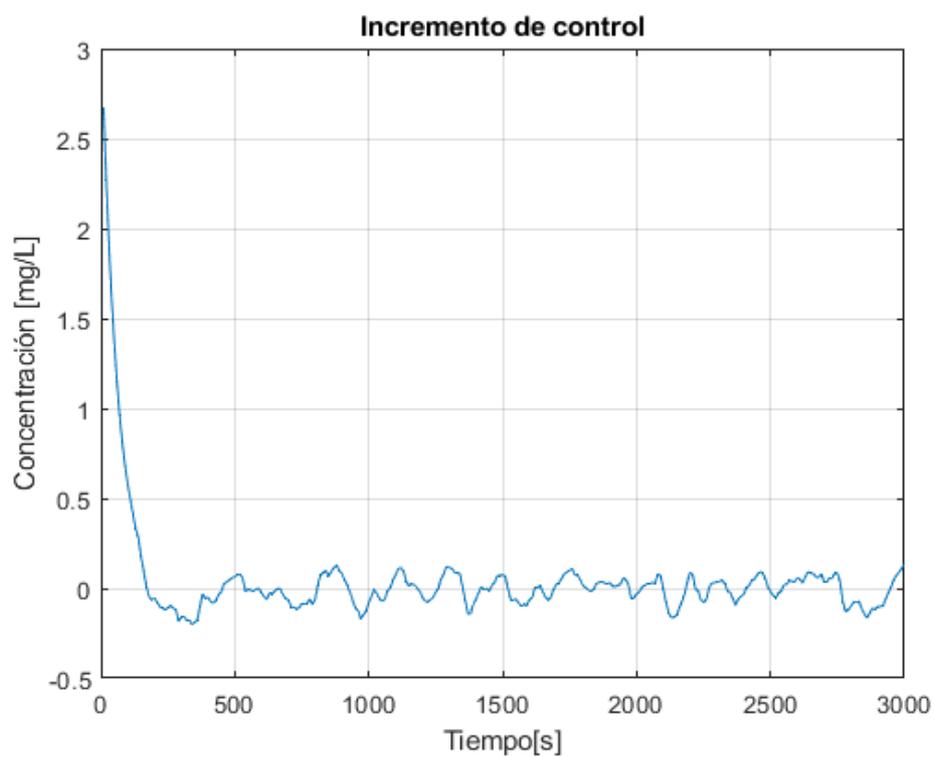


Figura 5-2. Evolución de la Señal BIS mediante control LQR

Figura 5-3. Incremento de control  $\Delta u_k$  mediante control LQR

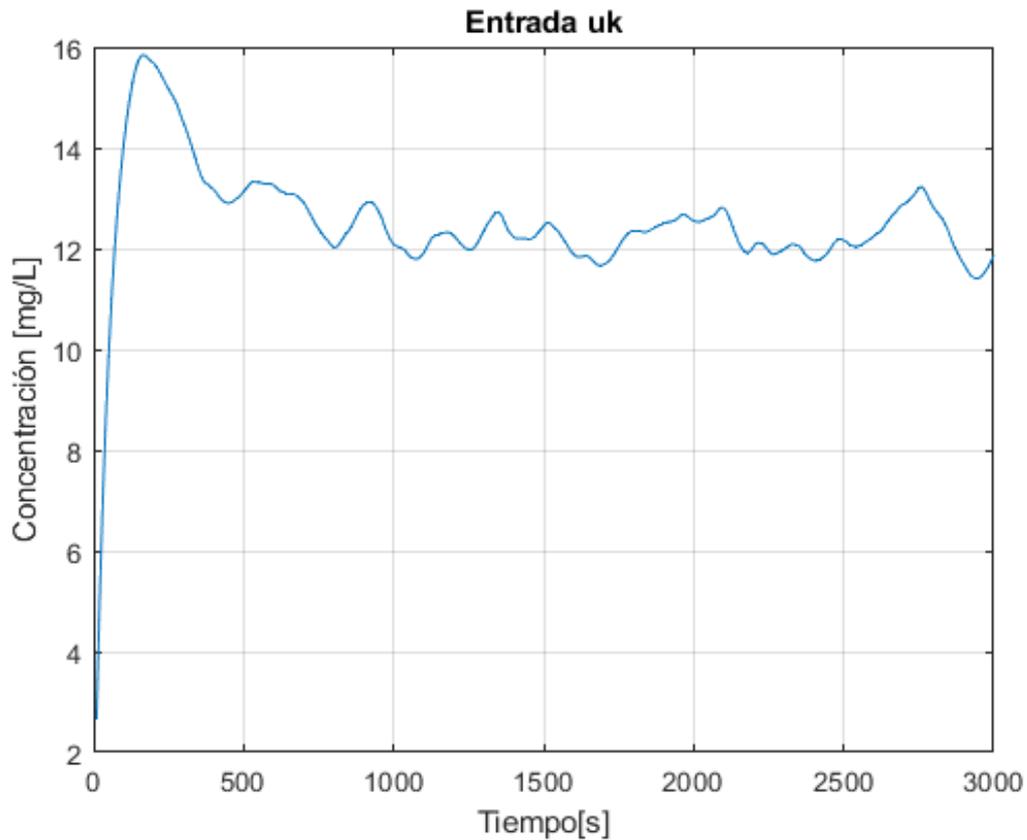


Figura 5-4. Evolución de la Entrada  $u_k$  mediante control LQR

Se puede observar en las figuras que se obtiene un resultado bastante satisfactorio para el caso del control LQR. Sin embargo, se observa un pico inicial significativo en la concentración, lo que indica un exceso de entrada de medicamento al comienzo del procedimiento, conocido como fase de inducción. Este comportamiento inicial puede ser problemático ya que implica una administración agresiva del medicamento, potencialmente peligrosa para el paciente.

Para mitigar este problema y obtener una entrada más suave y controlada del medicamento, es necesario ajustar el valor de  $R$ . Incrementar  $R$  en la función de penalización permitirá suavizar la entrada, reduciendo los picos iniciales y logrando una administración más gradual y segura del medicamento. Redefiniendo el valor de  $R$  a  **$R=25$** , obtenemos:

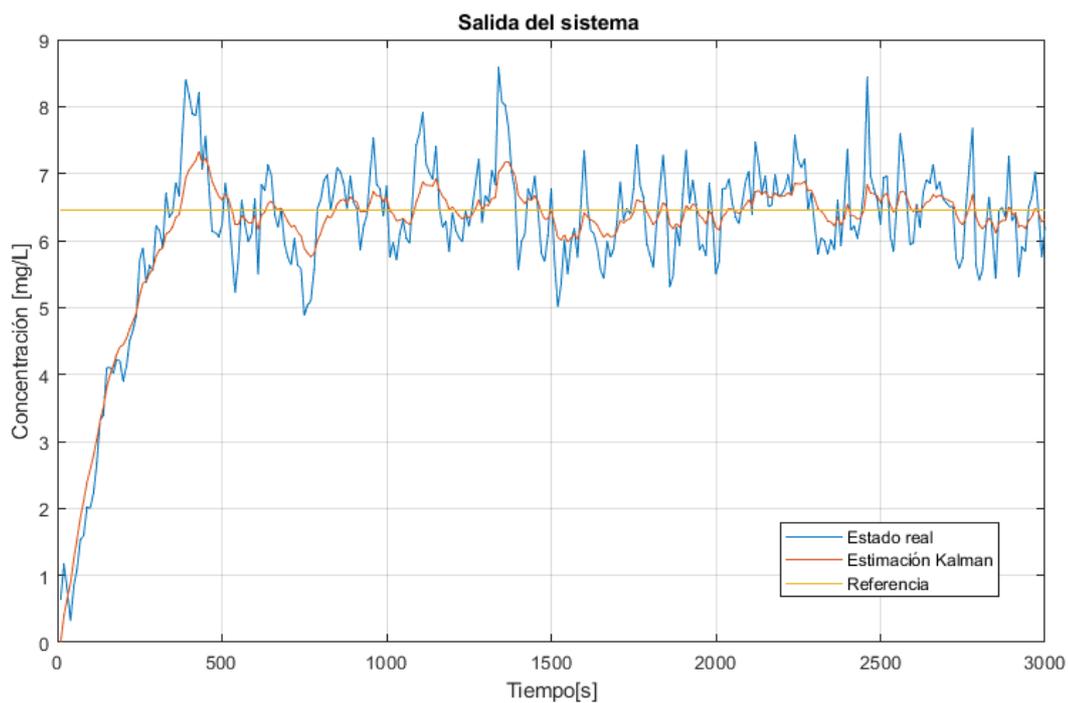


Figura 5-5. Salida del sistema para R=25

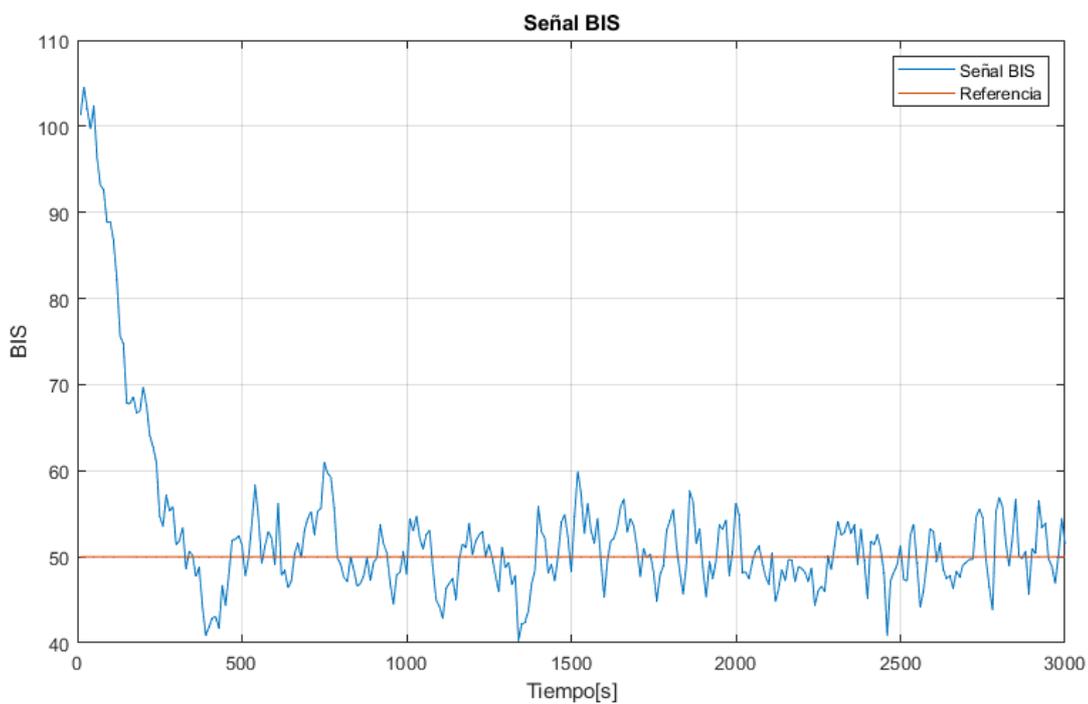


Figura 5-6. Señal BIS para R=25

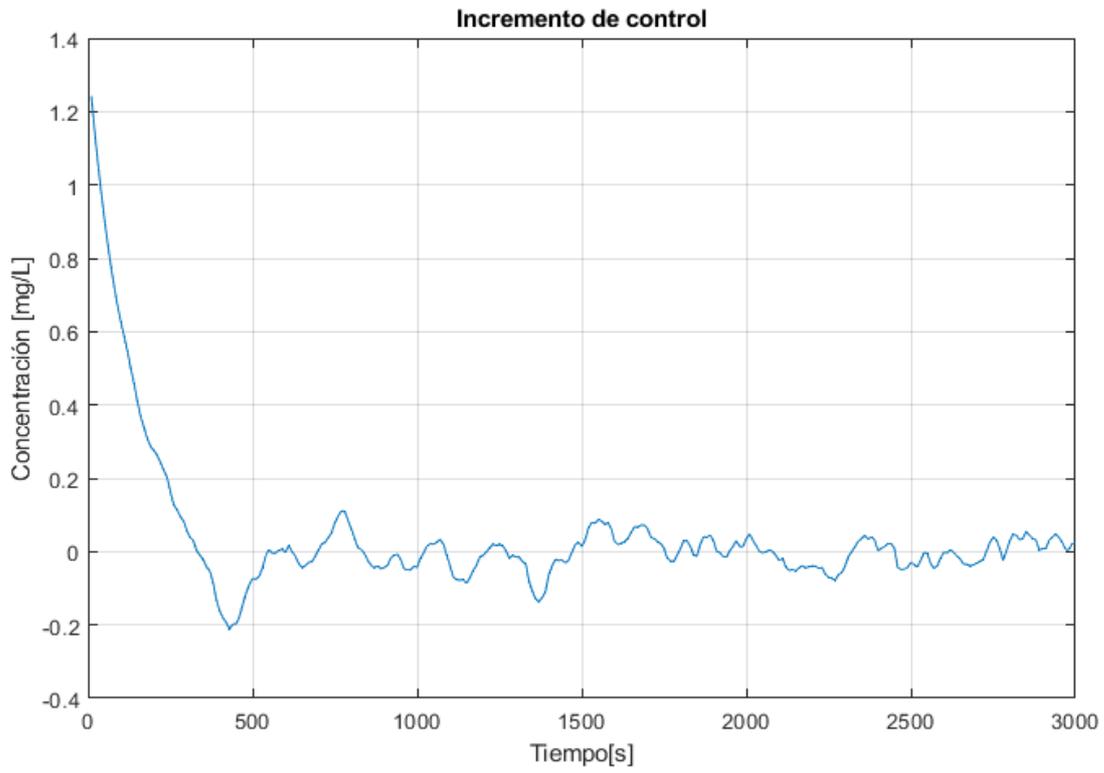


Figura 5-7. Incremento de control para R=25

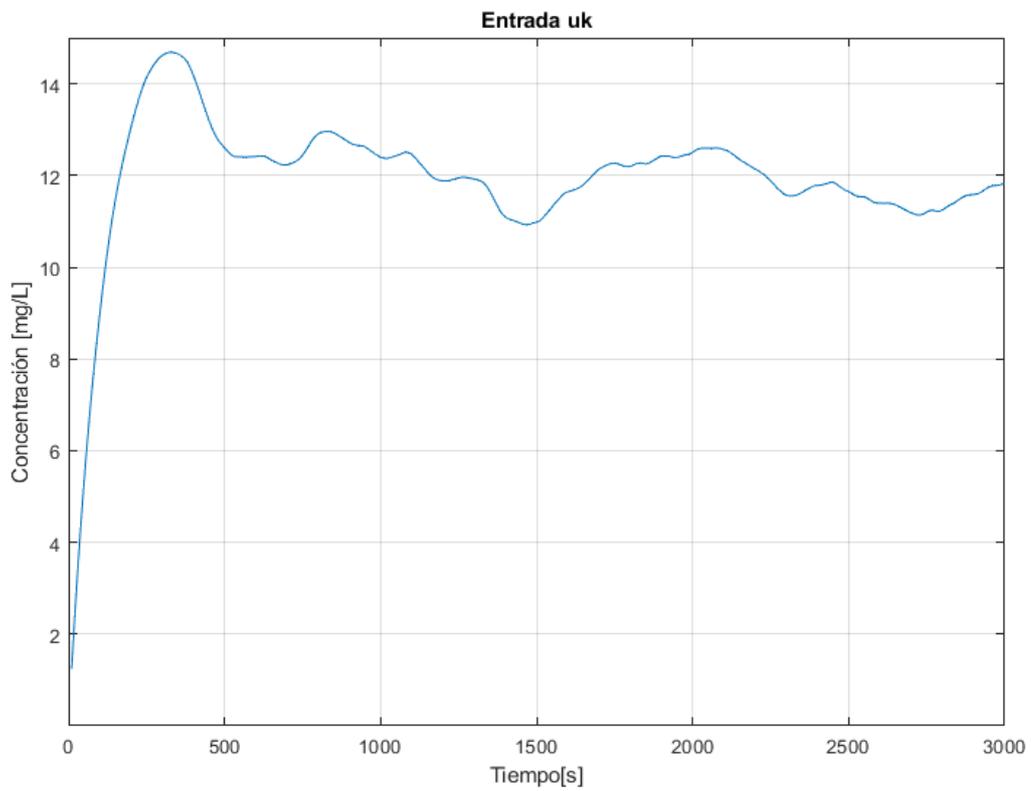


Figura 5-8. Entrada para R=25

Al aumentar el valor de  $R$ , se ha logrado suavizar la entrada de control, reduciendo los picos iniciales y obteniendo una administración del medicamento más gradual y controlada. Sin embargo, este ajuste ha resultado en un tiempo de establecimiento mayor, lo que implica que el sistema tarda más en alcanzar el estado deseado. Para optimizar este comportamiento, es necesario también ajustar el valor de  $Q$ . La teoría nos dice que modificando  $Q$ , se puede equilibrar la respuesta del sistema, reduciendo el tiempo de establecimiento sin sacrificar la suavidad de la entrada de control, asegurando así una administración eficiente y segura del medicamento.

Además, los valores seleccionados para el filtro de Kalman también influyen significativamente en la variación observada en la salida del sistema. Dependiendo de cómo se elijan estos valores, se puede introducir una considerable fluctuación en la respuesta del sistema. Esta variabilidad puede ser tanto positiva como negativa: por un lado, podría permitir una adaptación más rápida a cambios en las condiciones del sistema; por otro lado, una excesiva variación puede generar inestabilidad y complicar el control preciso de la administración del medicamento. Por lo tanto, es crucial ajustar cuidadosamente los parámetros del filtro de Kalman para lograr un equilibrio óptimo entre estabilidad y capacidad de respuesta.

Sin embargo, al iterar y probar con diversos valores de  $Q$ ,  $R$ , se ha llegado a la conclusión que la mejor respuesta se obtiene para el caso considerado donde:

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, R=30,$$

Dichos valores nos permiten obtener una respuesta rápida sin obtener un pico significativo de medicamento:

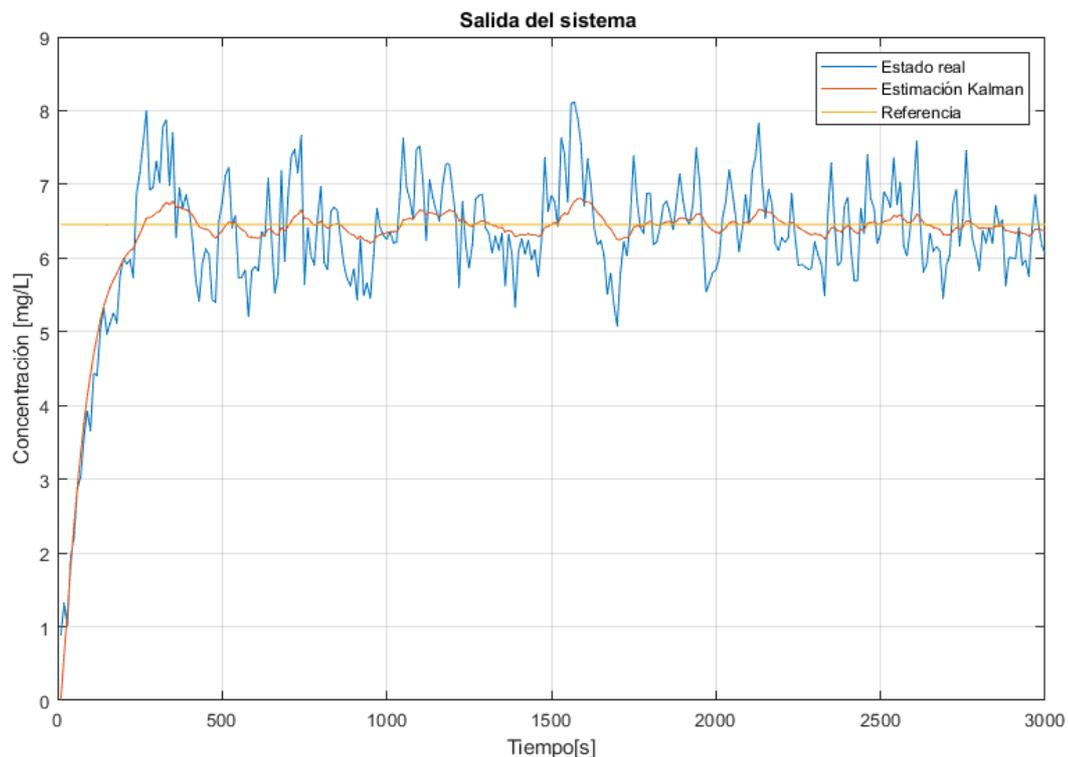


Figura 5-9. Mejor resultado obtenido para la salida del sistema

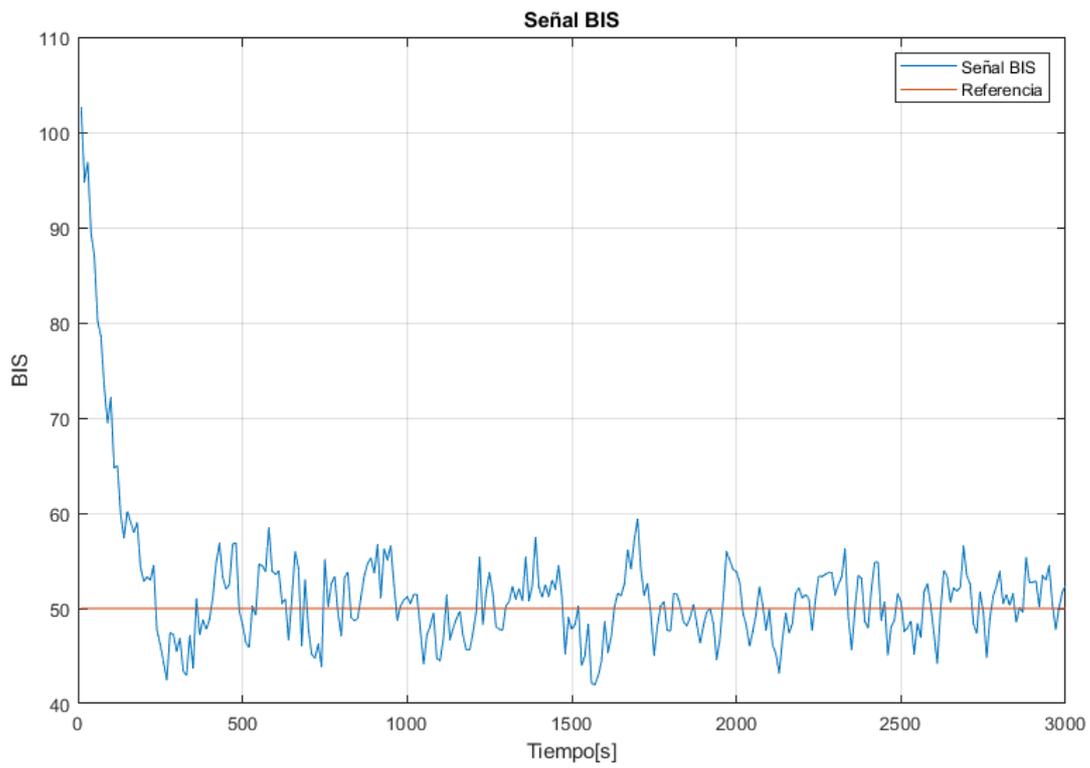


Figura 5-10. Mejor resultado obtenido para la señal BIS

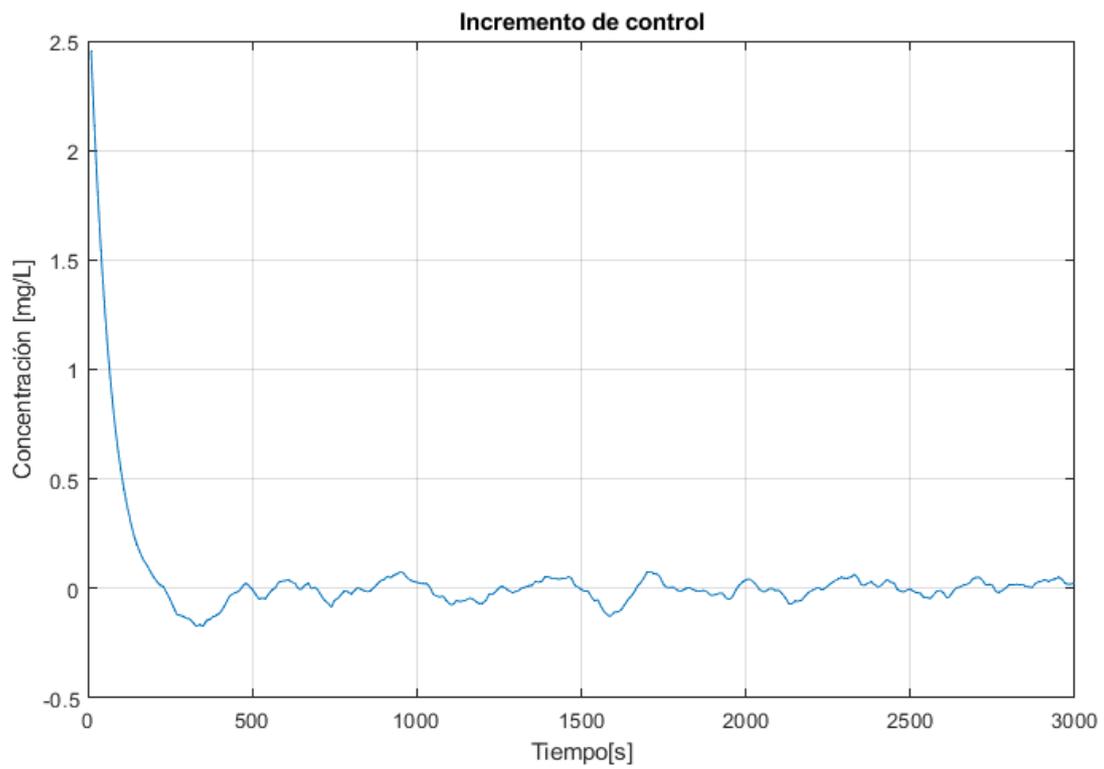


Figura 5-11. Mejor resultado obtenido para el incremento de control

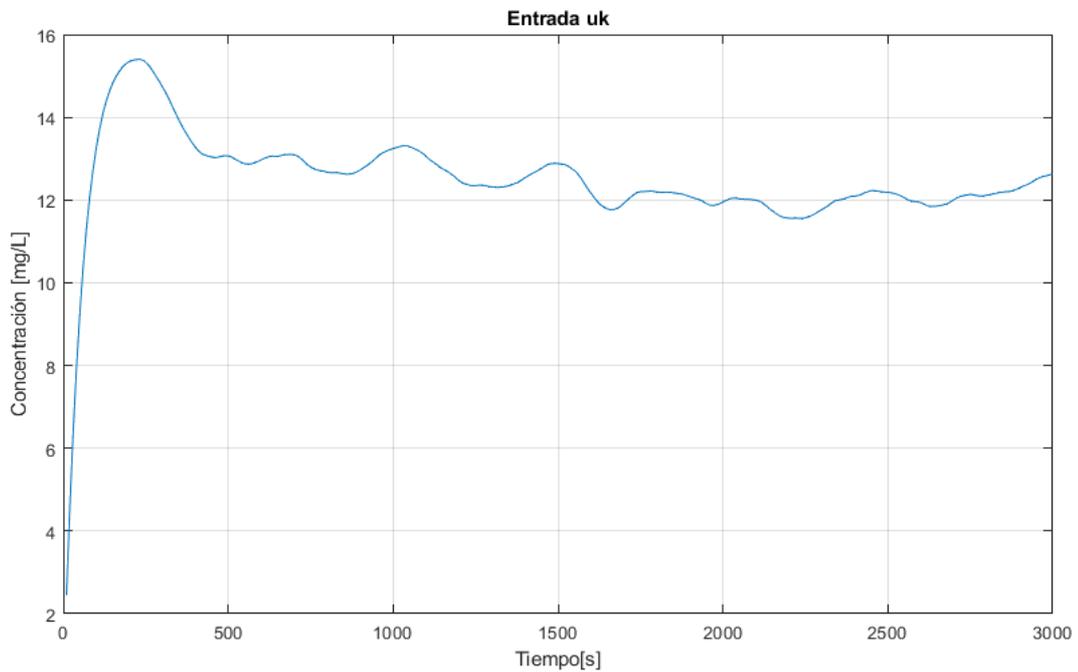


Figura 5-12. Mejor resultado obtenido para entrada

Comprobado el funcionamiento del controlador, nuestro siguiente paso es evaluar como se comporta frente a posibles perturbaciones dentro de la operación. Por ello, vamos a modelar esa posible perturbación como  $d_{k,in} = -4$  a partir de los primeros veinticinco minutos, es decir para  $k > 150$ . Los resultados obtenidos son los siguientes:

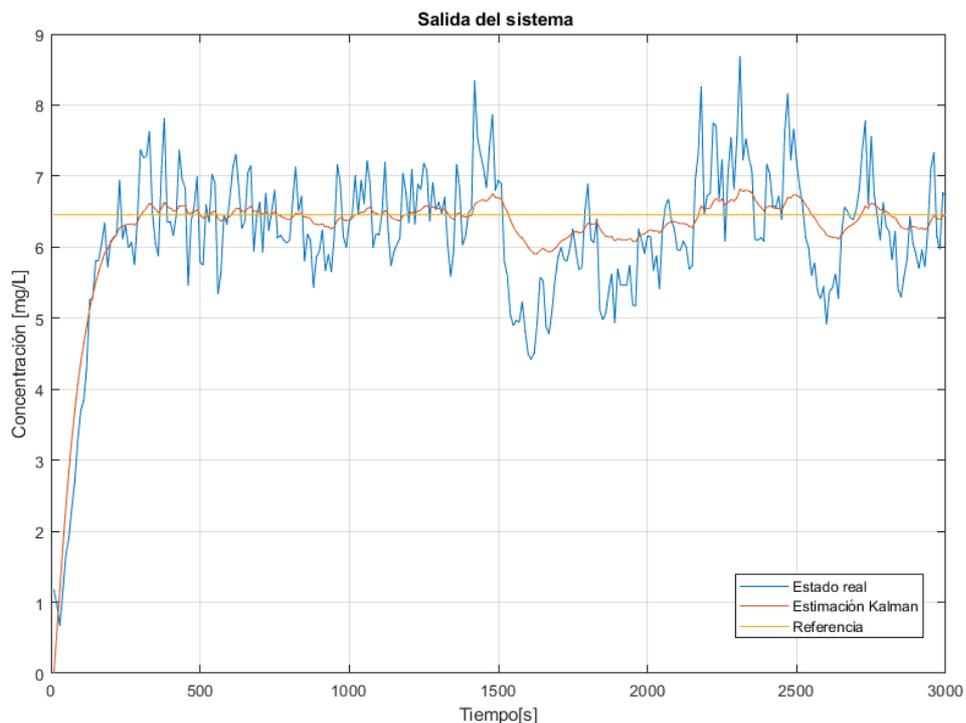


Figura 5-13. Eficacia del Controlador LQR en la Estabilización de la salida bajo Perturbaciones

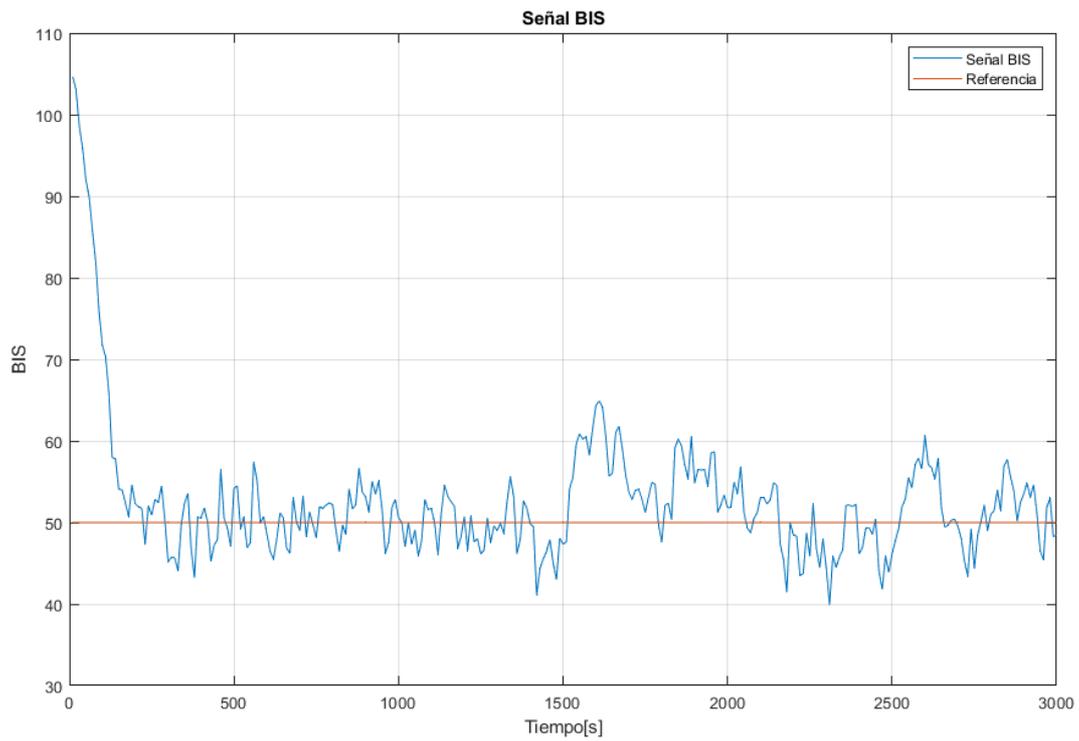


Figura 5-14. Eficacia del Controlador LQR en la Estabilización de la Señal BIS bajo Perturbaciones

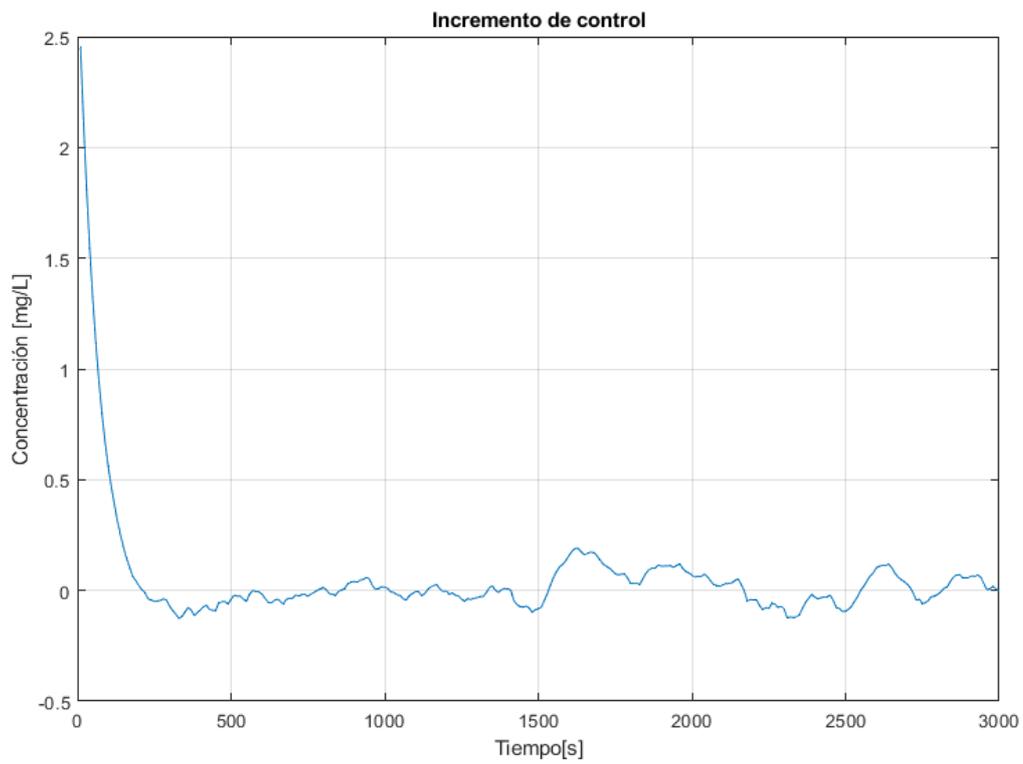


Figura 5-15. Incremento de control bajo perturbaciones

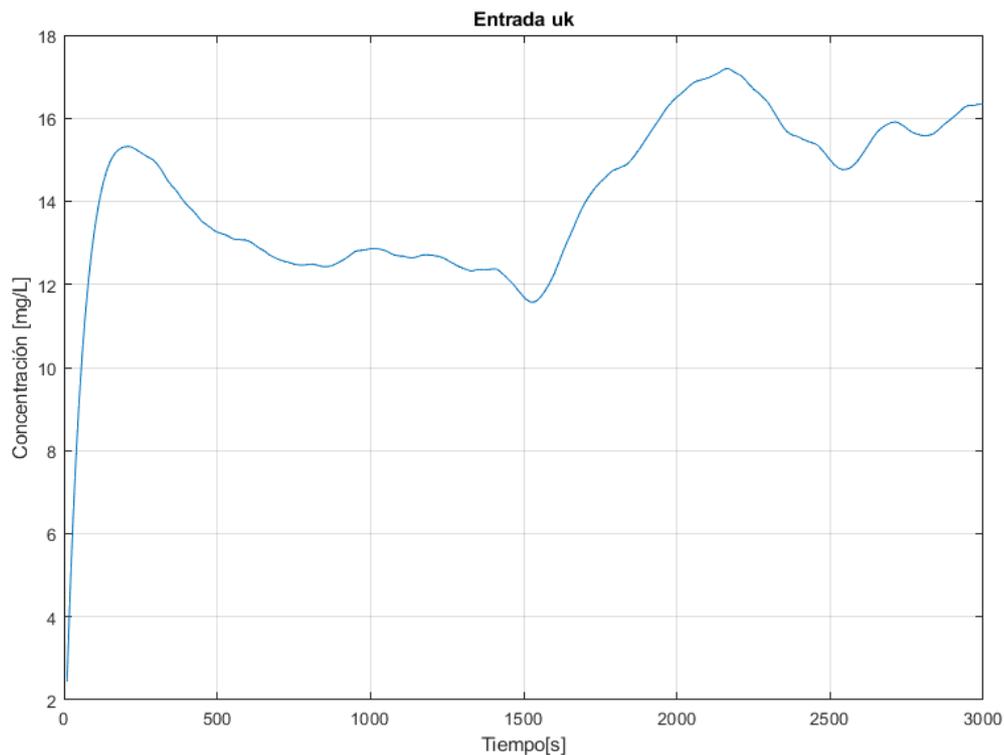


Figura 5-16. Entrada bajo perturbaciones

El desempeño del controlador es notablemente eficaz. A pesar de las perturbaciones, la señal BIS es llevada rápidamente a la referencia y mantenida alrededor de este valor. La rápida estabilización y la capacidad de minimizar las fluctuaciones indican que el LQR es un sistema de control bien diseñado y útil para el control de la anestesia, dado que el controlador no solo reduce el valor de BIS de manera eficiente, sino que también mantiene este valor dentro de un rango deseado, a pesar de las perturbaciones externas. Esto es crucial para asegurar un nivel adecuado de sedación durante todo el procedimiento, garantizando así la seguridad y comodidad del paciente.

Sin embargo, para mejorar aún más el control del sistema y asegurar que la administración del medicamento cumpla con ciertas limitaciones prácticas y de seguridad, es necesario introducir restricciones explícitas en el modelo de control. En este contexto, se presenta la sección sobre el Control Predictivo Basado en Modelo (MPC), que permite la incorporación de estas restricciones, optimizando el desempeño del sistema bajo condiciones reales y mejorando la seguridad del paciente.

### 5.3 MPC

Siguiendo el mismo enfoque para el caso sin restricciones, la función de coste cuadrática permite obtener el mínimo como una función explícita de las entradas y salidas pasadas y de las trayectorias de referencia

Para ello, consideraremos que la función de coste a minimizar es el mismo que en el caso del LQR, pero con la diferencia fundamental de que estableceremos un horizonte de control  $N$ . Esto implica que, en lugar de considerar un horizonte infinito como en el LQR clásico, el MPC optimiza la función de coste sobre un horizonte finito y deslizante. La función de coste se define como:

$$J_N = \sum_{k=0}^{N-1} (\eta_k - \eta_e)^T Q (\eta_k - \eta_e) + (\Delta u_k - \Delta u_e)^T R (\Delta u_k - \Delta u_e). \quad (5-12)$$

Sujeto a restricciones, tal que

$$\eta_{min} \leq \eta_k \leq \eta_{max}$$

$$\Delta u_{min} \leq \Delta u_k \leq \Delta u_{max}.$$

El horizonte de control se refiere al período durante el cual se toman decisiones de control para ajustar el sistema. Es el intervalo de tiempo en el que se aplican las acciones de control para minimizar el error entre la salida deseada y la salida real del sistema. Un horizonte de control mayor lleva a un cálculo más exacto de la salida, ya que se tienen en cuenta más acciones futuras, a expensas de aumentar el tiempo de cálculo.[10]

Por otro lado, hay que definir el horizonte de predicción, el cual es el período durante el cual se realizan predicciones del comportamiento futuro del sistema. En otras palabras, es el tiempo hacia adelante en el que se evalúa cómo se espera que evolucione el sistema. Debe ocurrir que el horizonte de control sea menor o igual que el horizonte de predicción, encontrando un equilibrio entre precisión y eficiencia para lograr un control efectivo.

El primer paso para el diseño del controlador es definir nuestro vector de variables de decisión al que hemos llamado  $z$ :

$$z = [\Delta u_0, \eta_1, \Delta u_1, \eta_2, \Delta u_2 \dots \eta_{N-1}, \Delta u_{N-1}].$$

Cuyo tamaño es  $n_z = (N-1) \cdot (n+m) + n$ , siendo  $n$  el tamaño del vector de estado  $\eta$  ( $n=5$ )  $m$  el tamaño de la entrada ( $m=1$ ) y  $N$  el horizonte de control. Haciendo un cambio de variables en la expresión (5-12) obtenemos:

$$J = \frac{1}{2} z^T H_{mpc} z + q^T * z.$$

Sujeto a las restricciones

(5-13)

$$Gz \leq b.$$

En cada instante  $k$ , el controlador sigue los siguientes pasos:

1. Estima el estado  $k$  mediante el filtro de Kalman .
2. Encuentra un valor de  $z$  que optimiza el funcional .
3. Aplica el primer valor de dicho vector como incremento de control.

Para poder mantener esta formulación, tal como hicimos en la formulación del LQR, definimos  $Q$  a una matriz que nos permite penalizar error en el estado del sistema, ajustando la sensibilidad del controlador. Teniendo en cuenta que debe penalizar los errores de la salida y que la salida es  $y_k = C_\eta \cdot x_k$ , dicha matriz será: [10]

$$Q = C_\eta^T Q_y C_\eta.$$

Al mismo tiempo, el valor  $R$  representa la penalización del esfuerzo de control.

Nuestro objetivo a continuación es definir todas las matrices que aparecen en la expresión (5-13) para poder definir nuestro problema de optimización y su posterior implementación. Las matrices resultantes del problema de optimización para  $z$  son:

- **Matriz Hessiana:** denominada como  $H_{mpc}$ , deriva de la segunda derivada de la función de coste con respecto a las variables de control . Se construye a partir de las matrices  $Q$  y  $R$ . Para un horizonte de control finito  $N$ , la matriz Hessiana tiene una estructura de bloque diagonal. Además, debido a la formulación del problema de optimización, debe ser simétrica y semidefinida positiva. La definimos como:

$$H_{mpc} = \text{diag}(R, Q, R, Q, R \dots Q, R).$$

$$q = -[R\Delta u_e, Q\eta_e, R\Delta u_e \dots Q\eta_e, R\Delta u_e].$$

Al mismo tiempo, el sistema debe cumplir con ciertas restricciones de igualdad. Para reflejar estas restricciones, nuestro objetivo es definir dos matrices,  $G$  y  $b$ , de manera que se satisfaga la ecuación  $Gz = b$ . Para lograr esto, comenzamos con la ecuación que describe la dinámica del estado del sistema:

$$H\eta_0 + F\Delta u_0 = \eta_1.$$

Al ser  $\eta_0$  un dato, la estimación del estado proporcionado por el filtro de Kalman, podemos reescribir la igualdad como:

$$F\Delta u_0 - \eta_{k+1} = H\eta_0.$$

Haciendo lo mismo para cada uno de los estados hasta N-2, obtenemos la siguiente expresión:

$$H\eta_k + F\Delta u_k = \eta_{k+1}.$$

Finalmente, debemos imponer que en el instante N-1 el sistema debe llegar al equilibrio:

$$H\eta_{N-1} + F\Delta u_{N-1} = \eta_e.$$

La matriz G contiene los coeficientes que relacionan los estados y las entradas a lo largo del horizonte de predicción, mientras que el vector b incorpora la condición inicial y la condición de que al final del horizonte N debe alcanzarse el equilibrio.

Partiendo de estas expresiones definimos la matriz que nos permite obtener la restricción de igualdad como:

$$G = \begin{pmatrix} F & -I & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & H & F & -I & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & H & F & -I & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & H & F \end{pmatrix}$$

$$b = [-H\hat{\eta}_k, 0, 0, 0, \dots, \eta_e].$$

Conocidas las matrices, tenemos completamente definido el problema de optimización. Sin añadir ninguna restricción de desigualdad tenemos substancialmente un LQR. El siguiente paso lógico es resolver el problema de optimización del que obtendremos  $z^*$ . Para ello, utilizaremos la función de MATLAB *quadprog*:

```
[zop, fval] = quadprog(Hmpc, q, Aineq, bineq, G, b, lb, ub, x0, options)
```

Donde los parámetros de entrada son:

- Hmpc, q, G y b son las matrices ya definidas.
- Aineq, bineq las matrices de restricción de desigualdad.
- lb y ub son los vectores de límites inferiores y superiores para las variables de decisión.
- x0 es el vector de punto de partida para el algoritmo de optimización.
- Options es una estructura que contiene las opciones de optimización.

Y los parámetros de salida son:

- zop es el vector de solución que minimiza la función objetivo.
- fval es el valor de la función objetivo en la solución zop.

Tras hallar la solución del problema de optimización, sabemos que la primera componente es igual al incremento de medicamento que debemos introducir en nuestro sistema para lograr su control.

### 5.3.1 Restricciones:

En situaciones reales, el sistema de administración de anestesia se encuentra sujeto a restricciones cuya infracción podría afectar el bienestar del paciente. Específicamente, nos referimos a las limitaciones relacionadas con la cantidad de medicamento administrado y los niveles de la señal BIS.

Generalmente, un rango de BIS entre 40 y 60 se considera adecuado para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Valores por debajo de este rango pueden indicar una sedación excesiva,

mientras que valores por encima pueden sugerir un nivel insuficiente de anestesia. En el caso de este proyecto se ha considerado que el nivel de la señal BIS no debe ser menor que 30, asegurando así una sedación adecuada y evitando riesgos asociados con niveles bajos del BIS.[7]

Otra restricción es que no puede ser negativo, ya que no es físicamente posible retirar el medicamento una vez que ha sido administrado en el torrente sanguíneo. Así mismo, la cantidad de anestésico administrado debe mantenerse dentro de un rango seguro para evitar efectos adversos como depresión respiratoria, hipotensión y otros riesgos asociados con la sobredosificación. Los protocolos clínicos y las guías de práctica recomiendan dosis específicas basadas en factores como el peso corporal, la edad y el estado de salud general del paciente. El incumplimiento de estas dosis puede resultar en complicaciones graves y poner en peligro la vida del paciente. En caso de la dosis máxima de medicamento que se debe administrar a un paciente durante la fase de inducción de la anestesia es una función del peso del paciente: [31]

$$u_k = 2.5 \frac{mg}{kg} \text{Peso } kg = u_{max} mg.$$

Sin embargo, se ha considerado la entrada de nuestro sistema como la concentración de Propofol en mg/L, por lo que habrá que dividir por el ( $V_1$ ) calculado.

Asimismo, la administración de una cantidad adicional de medicamento está limitada por las capacidades físicas de la válvula de infusión, las cuales hemos determinado como 5 mg/min.

Las restricciones en un MPC tienen la siguiente estructura:

$$A_{ineq} \cdot z \leq b_{ineq}. \quad (5-14)$$

Nuestro objetivo es encontrar dichas matrices que hagan que el sistema no sobrepase las restricciones. En las siguientes subsecciones se lleva a cabo una explicación de como se ha llevado a cabo su construcción.

### 5.3.1.1 Restricciones en la señal BIS

Como la señal BIS no es posible calcularla directamente, si no que es función de la salida, debemos convertir dicho en un valor de  $y$  a través de la función de Hill. Para poder reflejar esta restricción debemos encontrar un valor de  $y_k$  tal que

$$A_{ineq} y_k \leq y_{max}.$$

Siendo  $y_{max}$  el valor de la salida que corresponde a que la señal BIS tenga un valor de 30. Es importante hacer notar que un valor mínimo en la señal BIS corresponde a un máximo a la concentración en el lugar del efecto, siendo funciones inversas.

Substituyendo en la expresión, obtenemos la expresión para la restricción de desigualdad (5-14)

$$A_{ineq} \cdot z \leq b_{ineq}. \quad (5-14)$$

Teniendo en cuenta esto podemos definir una matriz  $A_{ineq}$  y un vector  $b_{ineq}$  tal que se verifique la expresión (5-14):

$$A_{ineq} = \begin{pmatrix} 0 & C_\eta & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & C_\eta & 0 \end{pmatrix}, b_{ineq} = \begin{pmatrix} y_{max} \\ \vdots \\ y_{max} \end{pmatrix}. \quad (5-15)$$

### 5.3.1.2 Restricciones en el incremento de la acción de control $\Delta u$

Las restricciones en el incremento de control tienen la siguiente forma:

$$|\Delta u_{max}| \leq \Delta u_k \leq |\Delta u_{max}|$$

Siendo  $\Delta u_{max} = 2.5 \frac{mg}{Litro}$  el máximo de medicamento posible que puede introducir la válvula. De tal forma que las matrices  $A_{ineq}$  y  $b_{ineq}$  tengan la siguiente estructura:

$$A_{ineq} = \begin{bmatrix} 1 & 0_n & \cdots & 0_n & 0 \\ 0 & 0_n & \ddots & 0_n & 1 \\ -1 & 0_n & \cdots & 0_n & 0 \\ 0 & 0_n & \ddots & 0_n & -1 \end{bmatrix}, b_{ineq} = \begin{bmatrix} \Delta u_{max} \\ \vdots \\ \Delta u_{max} \\ -\Delta u_{max} \\ \vdots \\ -\Delta u_{max} \end{bmatrix}. \quad (5-16)$$

Con dimensiones  $A_{ineq}=(N, (N-1)*(m+n)+m)$  y  $b_{ineq}=(N,1)$ , donde N es el horizonte de control, n las dimensiones del vector de estados extendido (5) y m la dimensión de la entrada (1).

### 5.3.1.3 Restricciones en la entrada

Para poder definir las restricciones en la acción de control Las restricciones la entrada tienen la siguiente forma:

$$u_k^{min} \leq u_k \leq u_k^{max}.$$

Donde  $u_k^{min} = 0$  y  $u_k^{max}$  será igual a 18 mg/litro.

El problema es que la variable  $u_k$  no está de forma explícita en nuestro vector de variables de decisión, por lo que debemos reescribir la desigualdad en términos de  $\Delta u_k$ . Recordemos que:

$$\Delta u_k = u_k - u_{k-1}.$$

Por lo que podemos reescribir las restricciones como:

$$u_k^{min} - u_{k-1} \leq \Delta u_k \leq u_k^{max} - u_{k-1}.$$

De tal forma que las matrices  $A_{ineq}$  y  $b_{ineq}$  tengan la siguiente estructura:

$$A_{ineq} = \begin{bmatrix} 1 & 0_n & \cdots & 0_n & 0 \\ 0 & 0_n & \ddots & 0_n & 1 \\ -1 & 0_n & \cdots & 0_n & 0 \\ 0 & 0_n & \ddots & 0_n & -1 \end{bmatrix}, b_{ineq} = \begin{bmatrix} u_{max} \\ \vdots \\ u_{max} \\ -u_{min} \\ \vdots \\ -u_{min} \end{bmatrix}. \quad (5-17)$$

Con dimensiones  $A_{ineq}=(2*N, (N-1)*(m+n)+m)$  y  $b_{ineq}=(2*N,1)$ , donde N es el horizonte de control, n las dimensiones del vector de estados extendido (5) y m la dimensión de la entrada (1).

## 5.3.2 Ejemplo simplificado

El gran peso de este trabajo ha sido aprender a programar un MPC desde cero. Para ello, se comenzó trabajando en un modelo más simple, para poder ilustrar el funcionamiento del MPC, cuya dinámica viene dada por las matrices:

$$A_t = \begin{bmatrix} -2 & 1 \\ 0 & 3 \end{bmatrix}, B_t = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix}, C_t = [1,0], D_t = 0.$$

Discretizando el sistema con un tiempo de muestreo  $T=0.1$  segundos y extendiéndolo para poder seguir la formulación descrita, obtenemos las siguientes matrices:

$$H = \begin{bmatrix} 0.9909 & 0.0861 & 0.0045 \\ -0.1722 & 0.7326 & 0.0861 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$F = \begin{bmatrix} 0.0045 \\ 0.0861 \\ 1 \end{bmatrix}$$

El objetivo es llevar al sistema a la referencia  $y_{ref} = 5$ , imponiendo una serie de restricciones:

- La salida no debe sobrepasar el valor  $y_{max} = 5.2$ .
- La entrada no debe superar  $u_{max} = 15$ .

Definimos Q y R como :

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, R = 2.$$

Una vez calculado el punto de equilibrio, podemos proceder a calcular las matrices necesarias para el problema de optimización. Eligiendo el horizonte de control  $N=3$ , obtenemos las siguientes matrices:

$$H_{mpc} = \begin{bmatrix} 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 \end{bmatrix},$$

$$F = - \begin{bmatrix} 0 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$G = \begin{bmatrix} 0.0045 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0861 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.9909 & 0.0861 & 0.0045 & 0.0045 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1722 & 0.7326 & 0.0861 & 0.0861 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9909 & 0.0861 & 0.0045 & 0.0045 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.1722 & 0.7326 & 0.0861 & 0.0861 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{bmatrix}.$$

El vector b cambia en cada iteración para incluir el valor de  $\hat{\eta}_k$ .

Con todo esto, siguiendo la estructura de control explicada en la sección 4 para una señal sin ruido, los resultados obtenidos son:

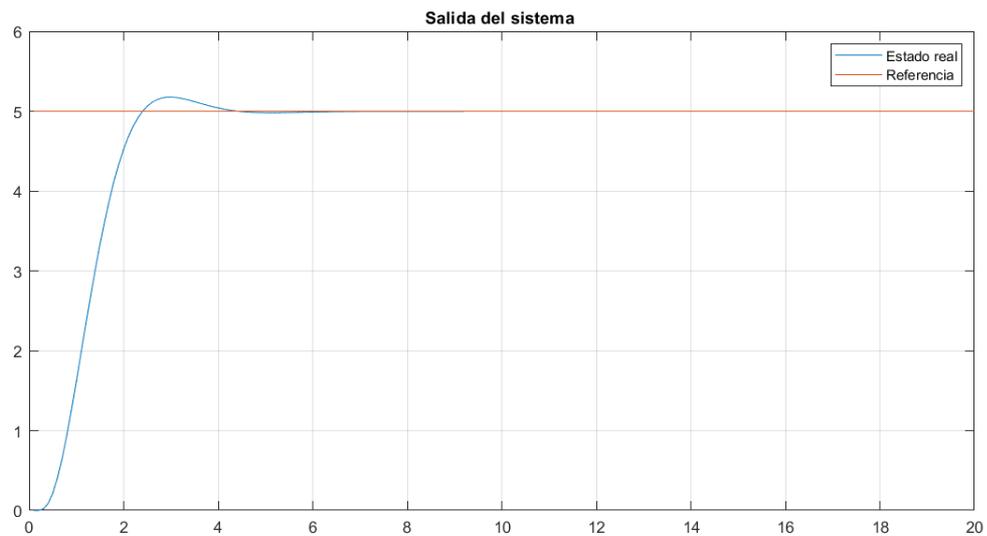


Figura 5-17. Salida del sistema sencillo controlado mediante MPC

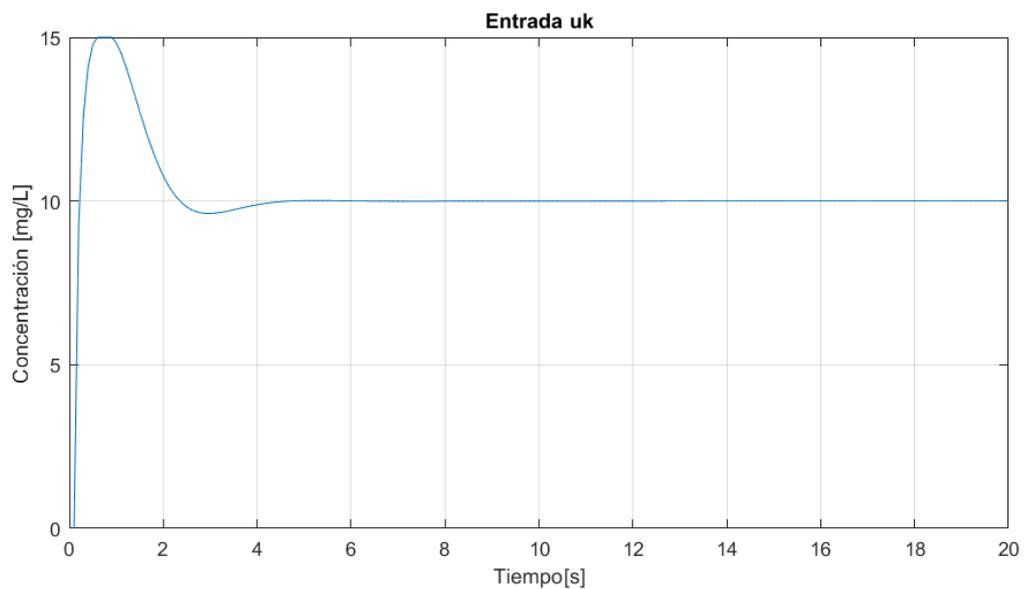


Figura 5-18. Entrada para sistema sencillo

En el experimento realizado, se ha logrado alcanzar la referencia deseada tal como puede observarse en la Figura 5-17 dentro de los límites impuestos, ya que el máximo pico obtenido en la sobreoscilación es  $y=5.17$ . Por otro lado, la entrada también cumple los requisitos impuestos, no superando el valor impuesto de 15.

### 5.3.3 MPC para el control de la Anestesia

Para la simulación del MPC, se han elegido los parámetros para obtener la solución óptima mediante prueba y error. Dichos parámetros son:

- Matriz de Penalización del estado  $Q_y = 15$ .
- Penalización de la entrada  $R=15$ .
- Horizonte de Predicción: la elección de este parámetro es crucial, ya que horizontes de predicción más pequeños mejoran el tiempo de ejecución del programa a costa de una acción de control mucho más agresiva.

Para poder ejemplificar dicho comportamiento, se ha simulado el sistema con horizonte de predicción  $N=10$  y  $N=100$ :

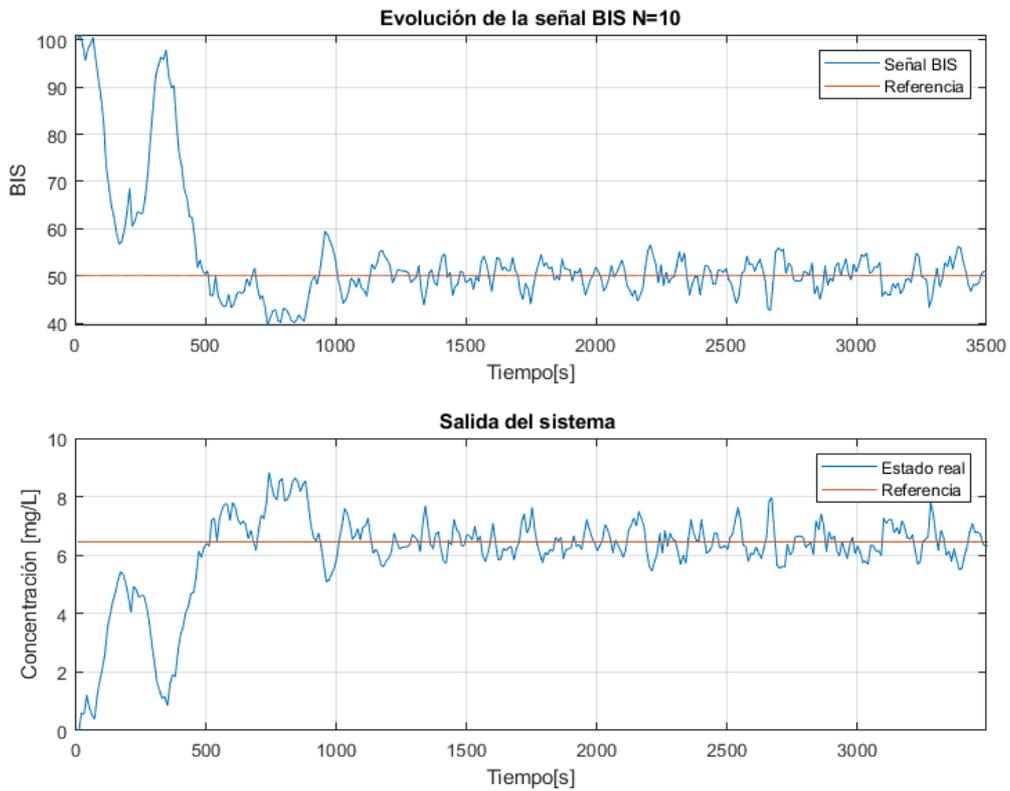


Figura 5-19. Evolución del sistema para un horizonte de predicción  $N=10$

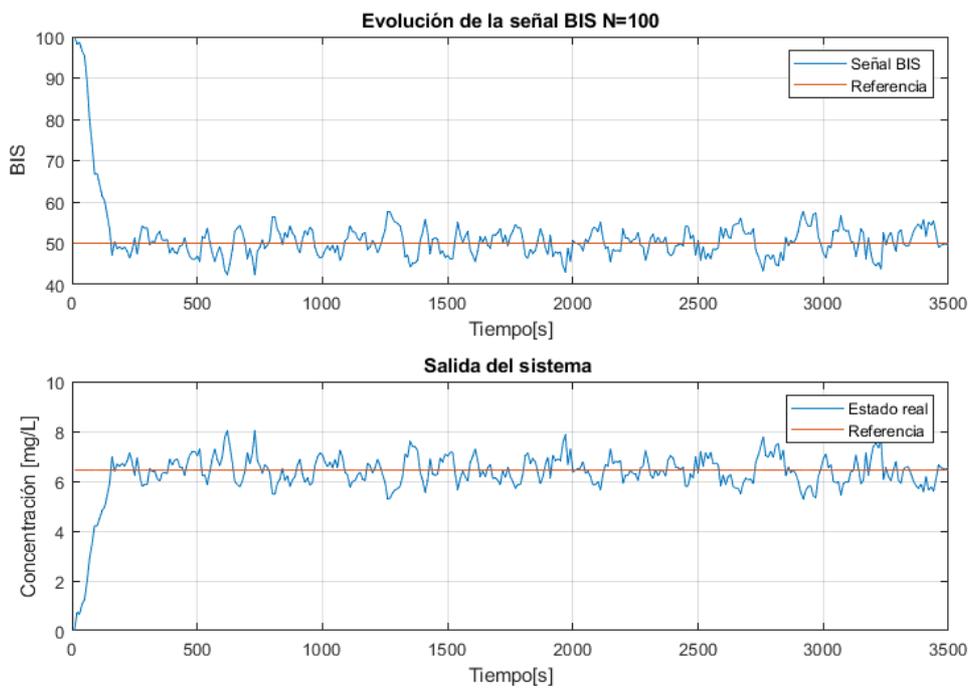


Figura 5-20. Salida para un horizonte de predicción  $N=100$

Para  $N=10$ , el programa ha tardado en ejecutarse 3.073 segundos, mientras que para  $N=100$  ha tardado un tiempo de 40 segundos. Tal como se observa en la Figura 5-19, hay una sobreoscilación al inicio de la simulación y el tiempo de establecimiento del sistema es mucho mayor al que se puede observar en la Figura 5-20. Como el objetivo es la implantación segura de este controlador, en este caso de estudio vamos a priorizar el funcionamiento preciso del sistema frente al tiempo de ejecución. Los resultados obtenidos para un horizonte de predicción  $N=100$  son los siguientes:

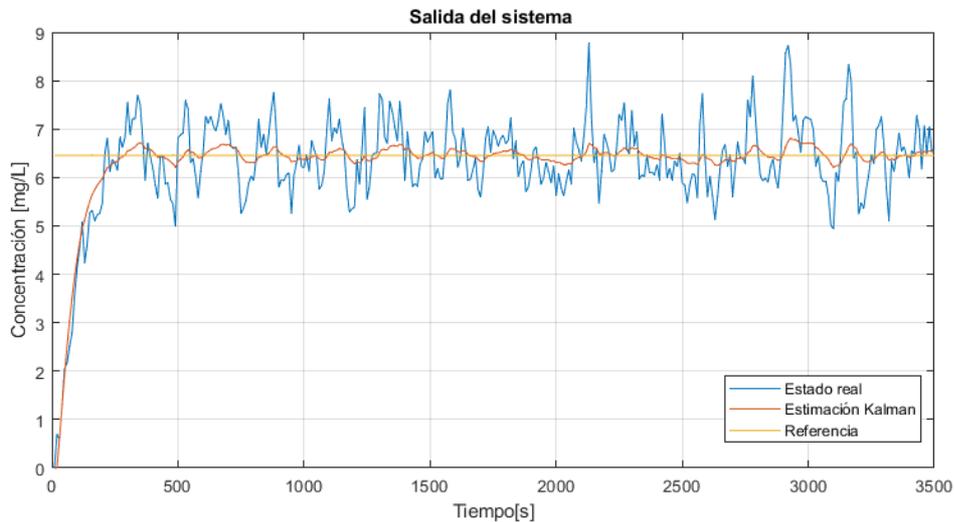


Figura 5-21. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la salida

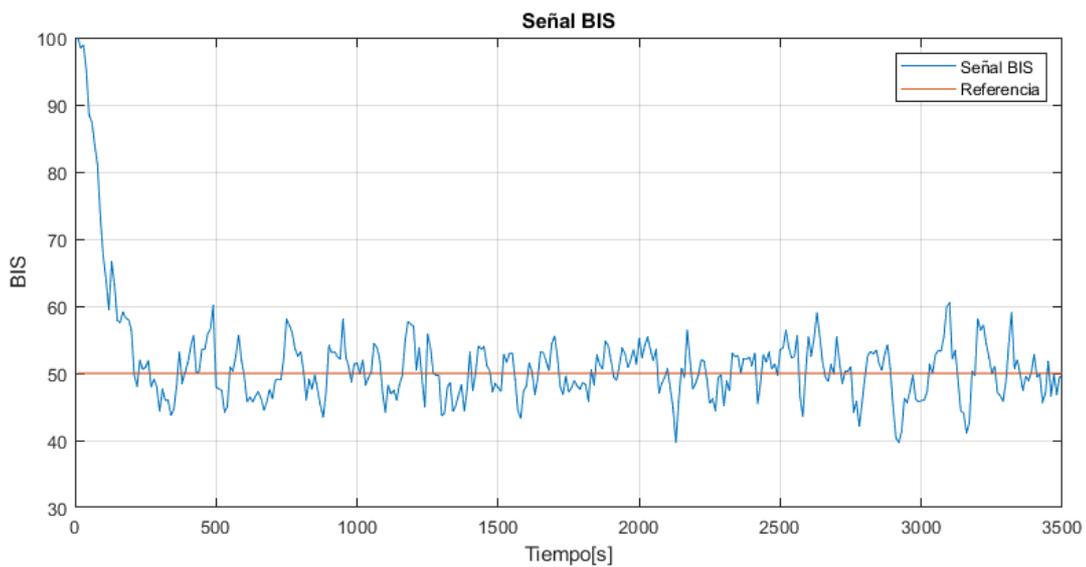


Figura 5-22. Evolución de la señal BIS en el MPC

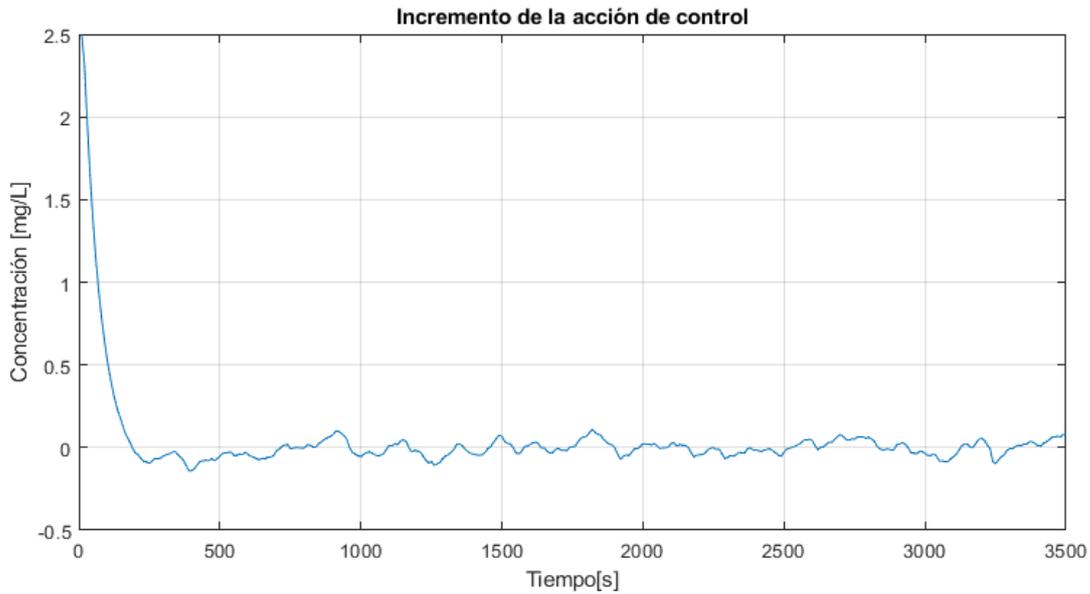


Figura 5-23. Incremento de la Entrada  $\Delta u_k$  en el MPC

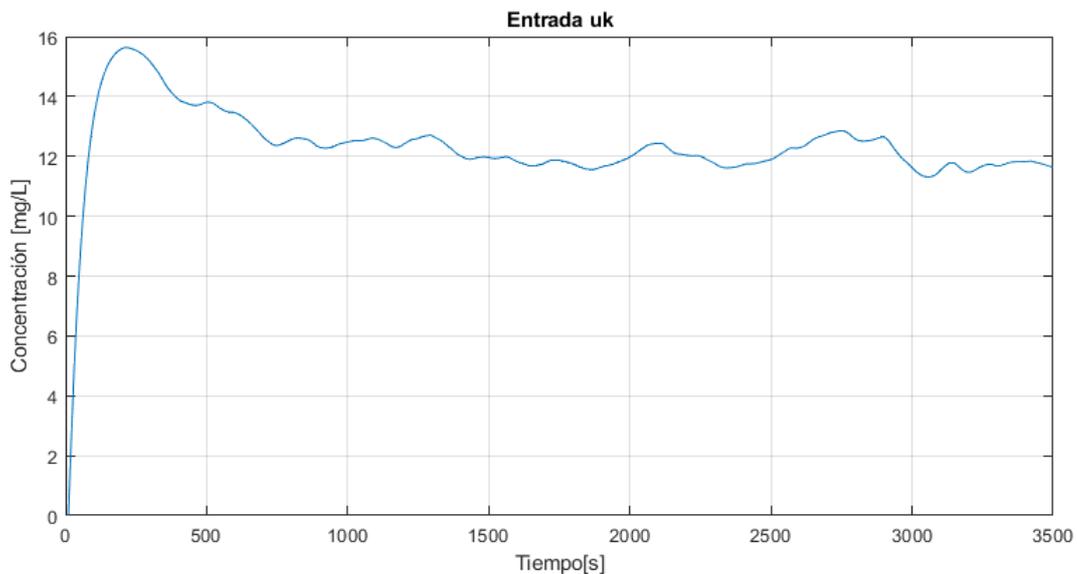


Figura 5-24. Entrada  $u_k$  en el MPC

Los resultados obtenidos son muy favorables. En primer lugar, la señal BIS llega rápidamente a su referencia sin sobreoscilaciones y sin picos excesivos en la entrada  $u_k$ . A lo largo del proceso, la señal BIS se mantiene alrededor del valor de referencia, con incrementos en la entrada pequeños y controlados. Además, se verifican las restricciones impuestas, lo que demuestra la eficacia del control predictivo basado en modelo para mantener un nivel de sedación adecuado y constante.

Sin embargo, sabemos que es en el caso real pueden ocurrir perturbaciones causadas por elementos externos como interacción de otros medicamentos u otros sucesos. Es por eso que vamos a simular el comportamiento del sistema sometido a una perturbación en la entrada como hicimos en el LQR, introduciendo  $d_{k,in} = -4$  a partir de los primeros veinticinco minutos, es decir para  $k > 150$ . Los resultados obtenidos son los siguientes:

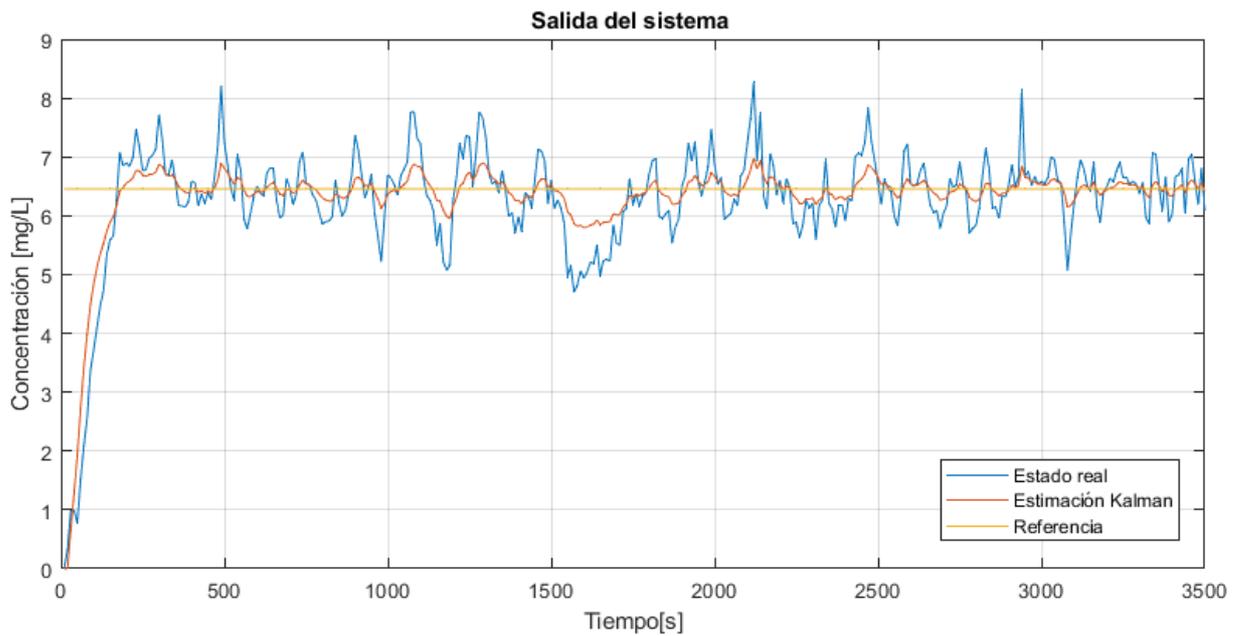


Figura 5-25. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la salida bajo el efecto de una perturbación

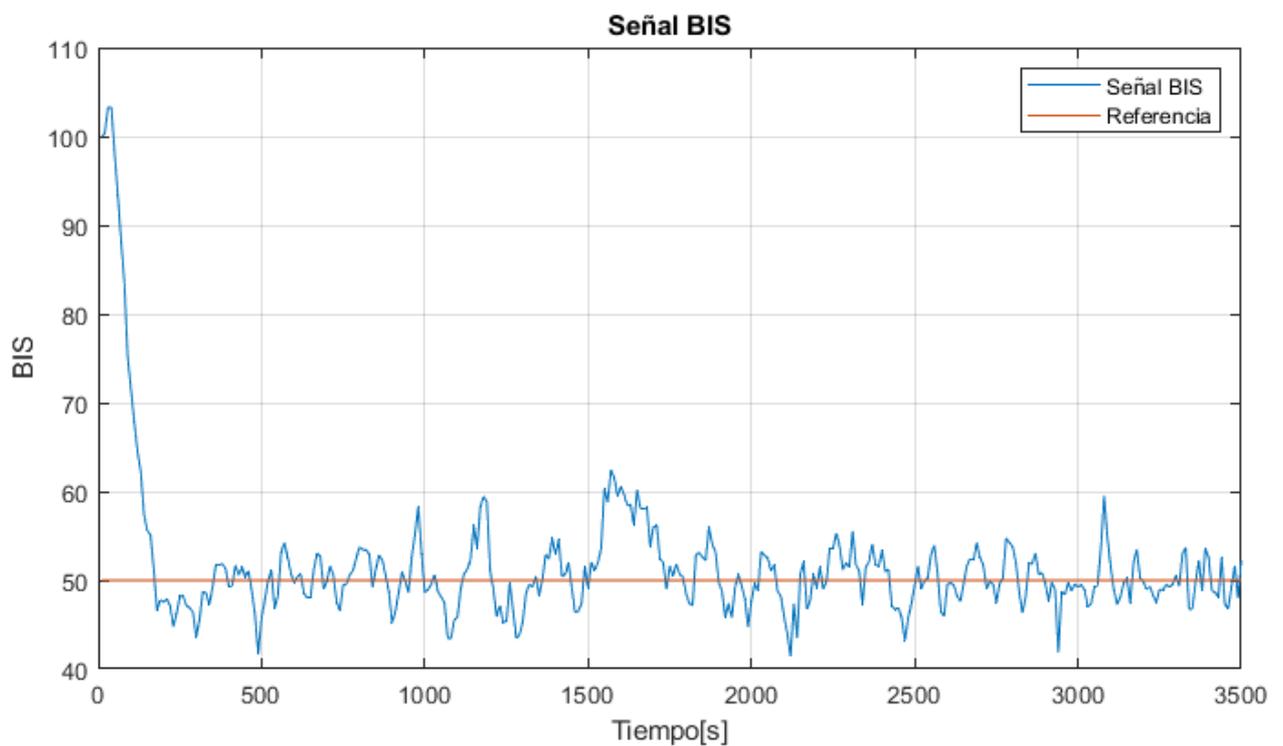


Figura 5-26. Eficacia del Controlador MPC en la Estabilización de la Señal BIS bajo el efecto de una perturbación

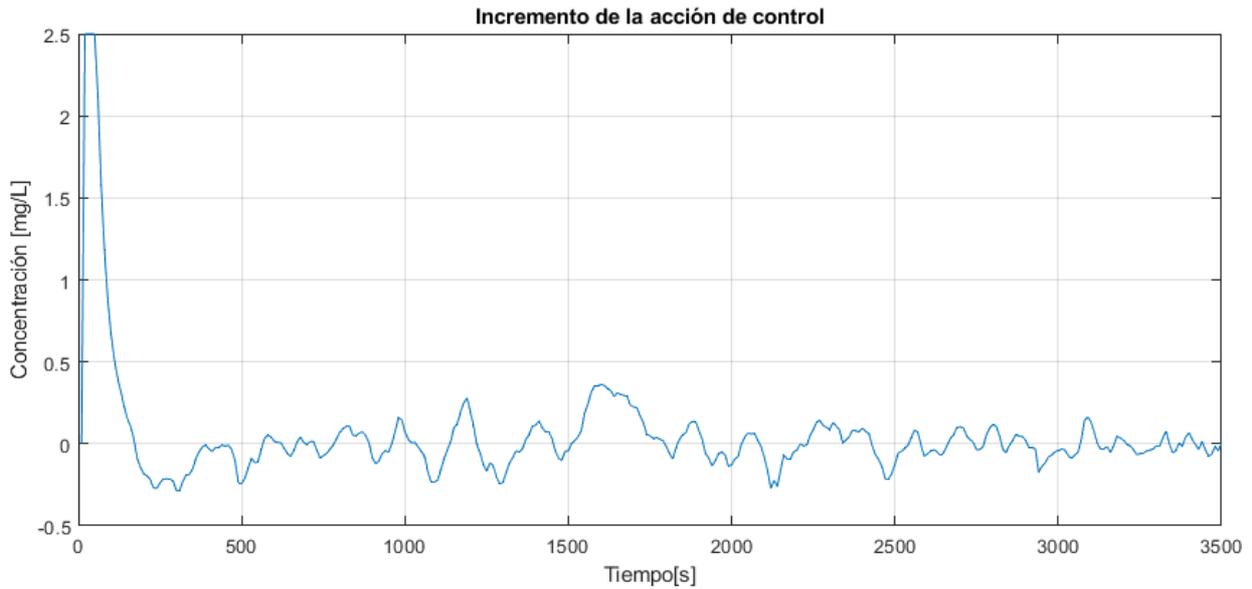


Figura 5-27. Incremento de la acción de control  $\Delta u_k$  bajo el efecto de una perturbación

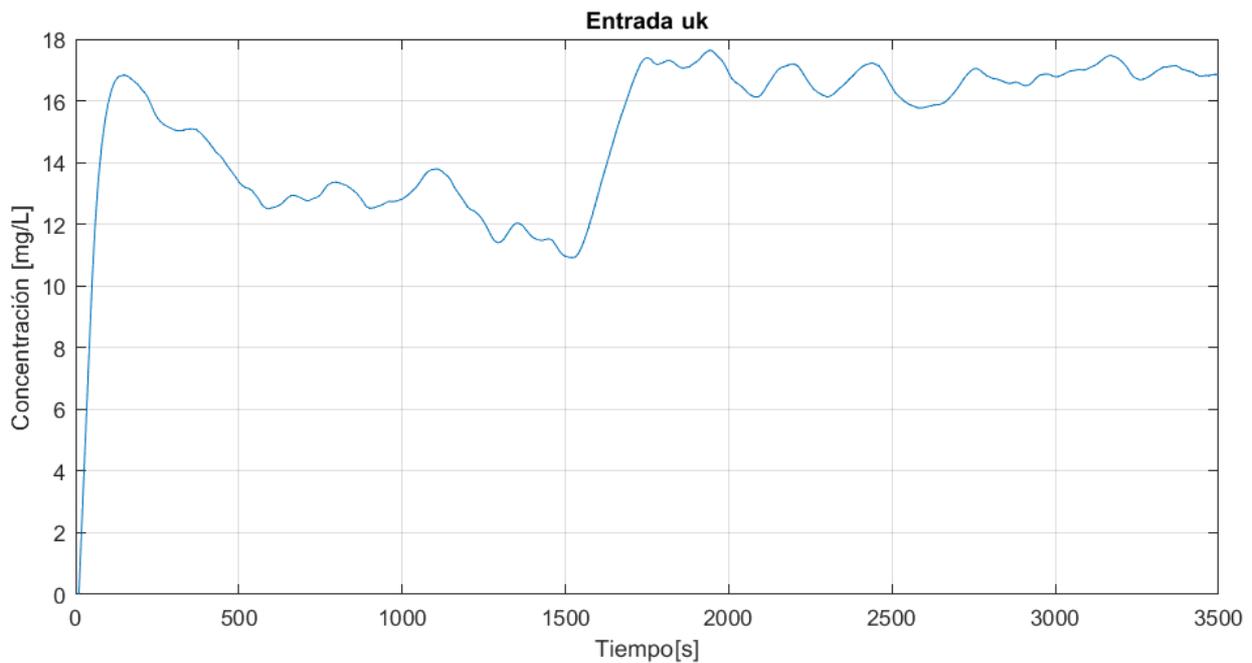


Figura 5-28. Entrada  $u_k$  bajo el efecto de una perturbación

Al igual que en el caso sin perturbaciones, se ha logrado un control óptimo de la anestesia. Como se puede observar, el sistema ha mantenido la señal BIS dentro del rango deseado, garantizando la seguridad y comodidad del paciente durante el procedimiento quirúrgico. Esto se ha logrado sin incurrir en costes excesivos de control, ya que la cantidad de propofol administrada se ha mantenido dentro de los límites aceptables. Además, la respuesta del sistema a las perturbaciones ha sido muy suave, lo que indica una robustez y estabilidad del controlador implementado.

El Control Predictivo Basado en Modelo ha demostrado ser particularmente eficaz en este contexto. Las restricciones de control, que incluyen límites en la cantidad de medicamento administrado y en los niveles de BIS, no han sido violadas en ningún momento. Esto es crucial, ya que cualquier violación de estas restricciones podría haber comprometido la seguridad del paciente, causando una sedación excesiva o insuficiente.

La capacidad del MPC para anticipar y corregir posibles desviaciones antes de que ocurran ha sido fundamental para alcanzar estos resultados. Al utilizar un horizonte de predicción y optimizar la secuencia de control a lo largo de este horizonte, el MPC ha podido ajustar la dosis de propofol de manera proactiva y precisa, respondiendo adecuadamente a las dinámicas cambiantes del cuerpo humano y a las perturbaciones externas.

Además, la implementación del filtro de Kalman para la estimación del estado ha permitido una supervisión continua y precisa de la concentración de propofol en el cerebro, mejorando aún más la capacidad del sistema para mantener el BIS en el nivel deseado. Esto ha asegurado que el paciente permanezca en el estado adecuado de sedación durante toda la operación, sin riesgos asociados con niveles inadecuados de anestesia.

En resumen, se ha conseguido con el MPC el objetivo principal de este trabajo de fin de grado: controlar de forma segura y eficaz una operación quirúrgica bajo los efectos del propofol. La combinación de un control preciso, la adherencia a las restricciones de seguridad y la capacidad de manejar perturbaciones de manera suave y efectiva, ha demostrado que el MPC es una herramienta poderosa para la administración de anestesia en un entorno clínico.



# 6 CONTROLADOR PROPORCIONAL INTEGRAL

Para comprobar los resultados obtenidos con la respuesta de un controlador tradicional, se ha seleccionado un controlador proporcional integral (PI) debido a su eficacia frente a perturbaciones en sistemas de control. (6)

El controlador proporcional integral (PI) es un tipo de controlador clásico que combina dos componentes principales: la acción proporcional (P) y la acción integral (I). Estas dos acciones juntas permiten al controlador compensar tanto el error presente como el error acumulado en el tiempo.

La acción Proporcional (P) responde al error actual entre la salida deseada y la salida real del sistema. Proporciona una respuesta proporcional al tamaño del error, lo que significa que cuanto mayor sea el error, mayor será la corrección aplicada por el controlador. Mientras que la acción Integral (I) acumula el error a lo largo del tiempo. Esto significa que si hay un error persistente o de estado estacionario (como debido a perturbaciones), la acción integral aumentará progresivamente la señal de control para eliminar este error acumulado.[9]

Para la implementación de este controlador haremos uso del modelo extendido que hemos usado en gran parte de este proyecto. Definiendo el error como:

$$e_k = y_{ref} - y_{filtrada}.$$

Y el error ponderado como:

$$e_p = b y_{ref} - y_{filtrada}.$$

Donde b es un parámetro de ponderación que mejora el seguimiento de la referencia. Ajustar b permite modificar la respuesta del sistema al seguimiento de la referencia sin afectar la estabilidad ni la respuesta ante perturbaciones.

Definimos el controlador PI en tiempo continuo como:

$$u(t) = K_c \left( e_p(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(\tau) d\tau \right). \quad (6-1)$$

Sin embargo, nuestro controlador debe estar integrado en tiempo discreto, por lo que considerando el tiempo de muestreo T, se puede aproximar como

$$u_k = K_c \left( e_{p,k} + \frac{T}{T_i} \sum_{j=0}^{k-1} \left( \frac{e_j + e_{j+1}}{2} \right) \right). \quad (6-2)$$

Para obtener una implementación más eficiente, usaremos la formulación recursiva, de tal manera que:

$$\Delta u_k = K_c \left( e_{p,k} + \frac{T}{T_i} \left( \frac{e_{k-1} + e_k}{2} \right) \right). \quad (6-3)$$

Donde:

- $K_c$  es la ganancia proporcional del controlador PI, la cual afecta la magnitud de la respuesta del controlador a los errores actuales. Un valor más alto hace que el controlador reaccione más agresivamente a los errores.
- $T$  es el tiempo de muestreo del sistema discreto.
- $T_i$  es la constante de tiempo integral del controlador PI. Afecta la cantidad de acción de control basada en la acumulación del error a lo largo del tiempo. Un valor más bajo incrementa la acción integral, ayudando a eliminar el error estacionario con mayor celeridad.

## 6.1 Controlador PI para el Control de la Anestesia

El ajuste de estos parámetros se ha realizado mediante prueba y error para tratar de encontrar la mejor solución posible. Los parámetros utilizados han sido:

- Parámetro de ponderación  $b=1.5$ .
- Constante de tiempo integral  $T_I = 15$ .
- Ganancia Proporcional  $K_c = 0.75$ .

Tras este análisis, los resultados obtenidos son los siguientes:

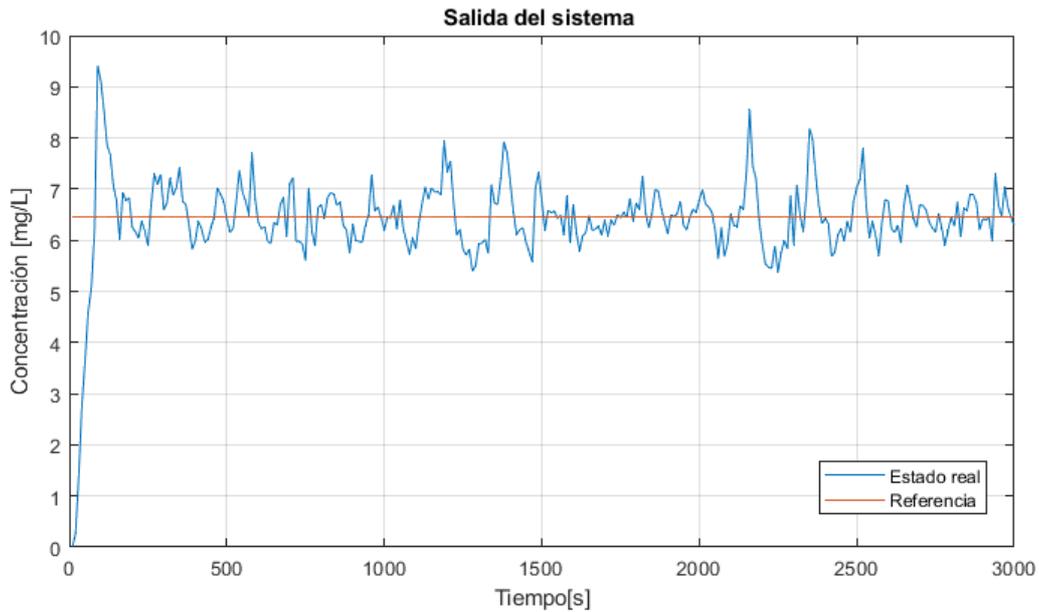


Figura 6-1. Eficacia del Controlador PI en la Estabilización de la salida

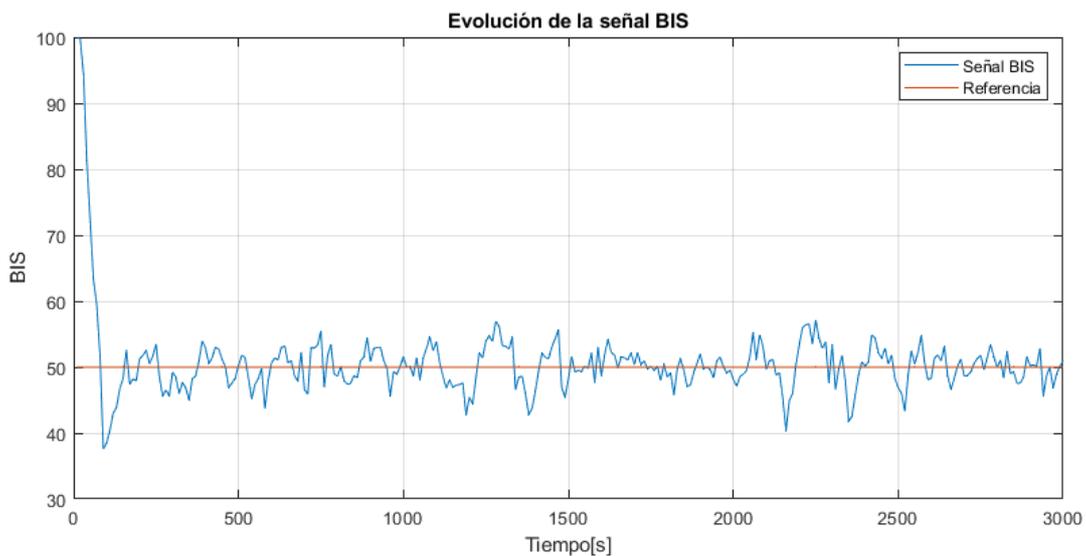
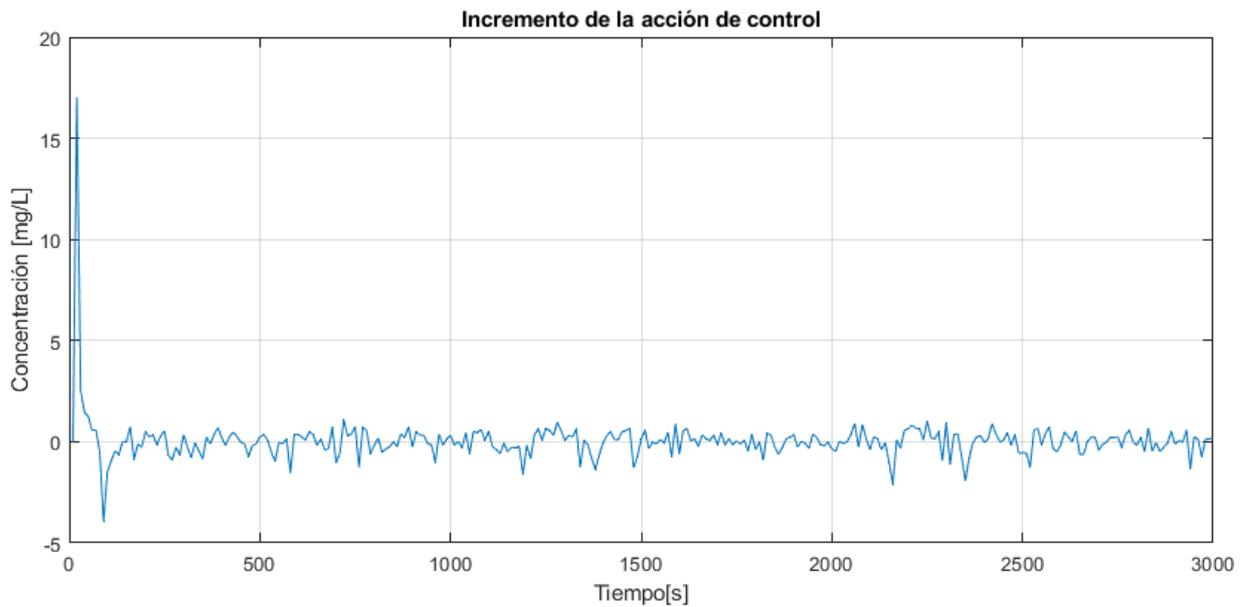
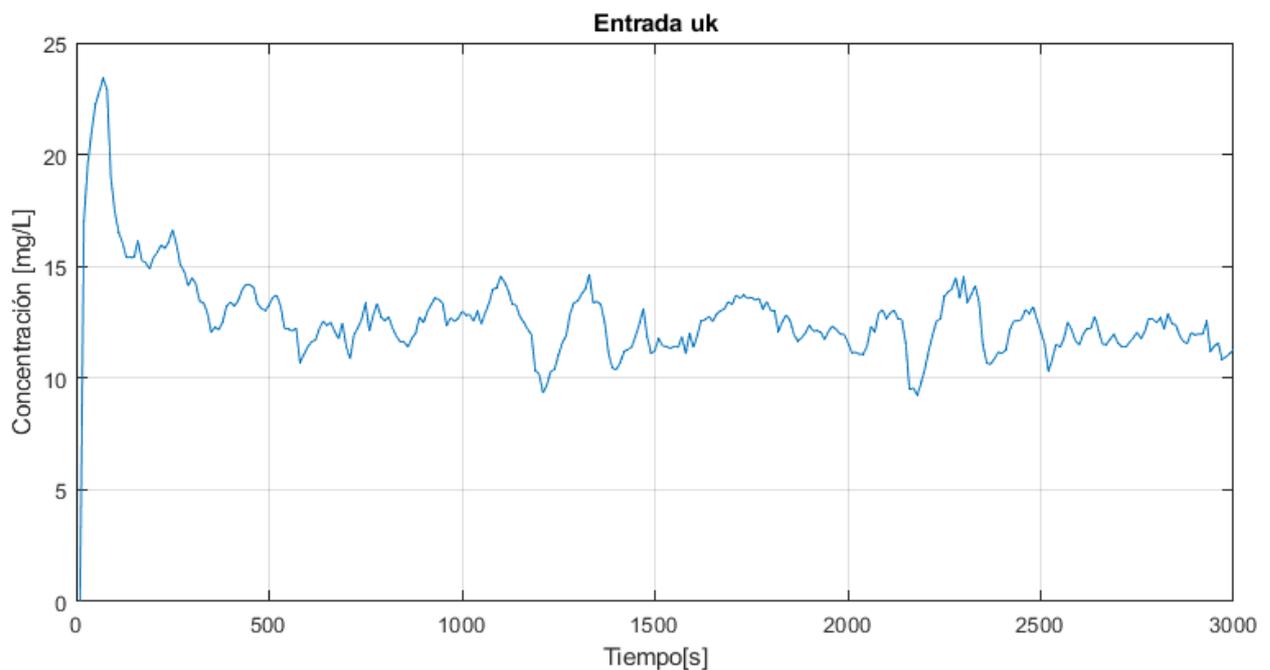


Figura 6-2. Eficacia del Controlador PI en la Estabilización de la Señal BIS

Figura 6-3. Incremento de la acción de control  $\Delta u_k$ Figura 6-4. Entrada  $u_k$ 

Los resultados obtenidos a primera vista parecen ser bastante satisfactorios, la señal BIS se estabiliza con gran celeridad tras una pequeña sobreoscilación. Sin embargo, las acciones de control son bastante agresivas. Si tenemos en cuenta las restricciones que hemos impuesto en el caso del MPC, que la entrada sea  $u_k \leq 18$ , podríamos concluir que el controlador no es válido. Así mismo, el incremento de la acción de control  $\Delta u_k$  también alcanza un pico bastante grande, violando la restricción impuesta en el caso del MPC para la válvula.

Para obtener una respuesta menos agresiva y más suave, es importante ajustar adecuadamente el parámetro  $b$ . Dicho parámetro se puede utilizar para ajustar la influencia de la referencia sobre la acción proporcional, lo que

ayuda a mejorar la respuesta de seguimiento y suavizar las acciones de control. Al establecer un valor menor para  $b$  la acción proporcional será menos agresiva, resultando en un comportamiento más suave del sistema.

Del mismo modo, reducir la ganancia proporcional  $K_c$  ya que esta influye directamente en la magnitud de la respuesta del controlador a un error. Por tanto, al reducirse la acción de control se vuelve menos agresiva, haciendo que el sistema responda de manera más gradual a los cambios en la referencia o las perturbaciones.

Estableciendo  $b=0.25$  y  $K_c = 0.4$  obtenemos los siguientes resultados:

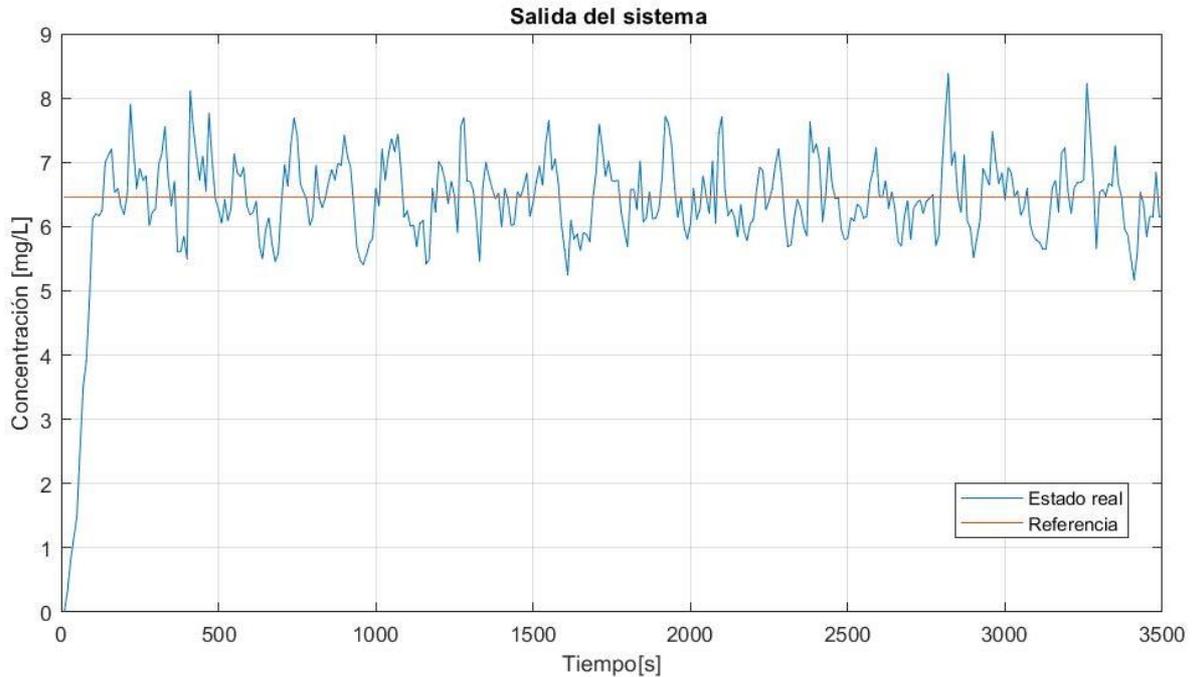


Figura 6-5. Salida Controlador PI tras el ajuste de parámetros

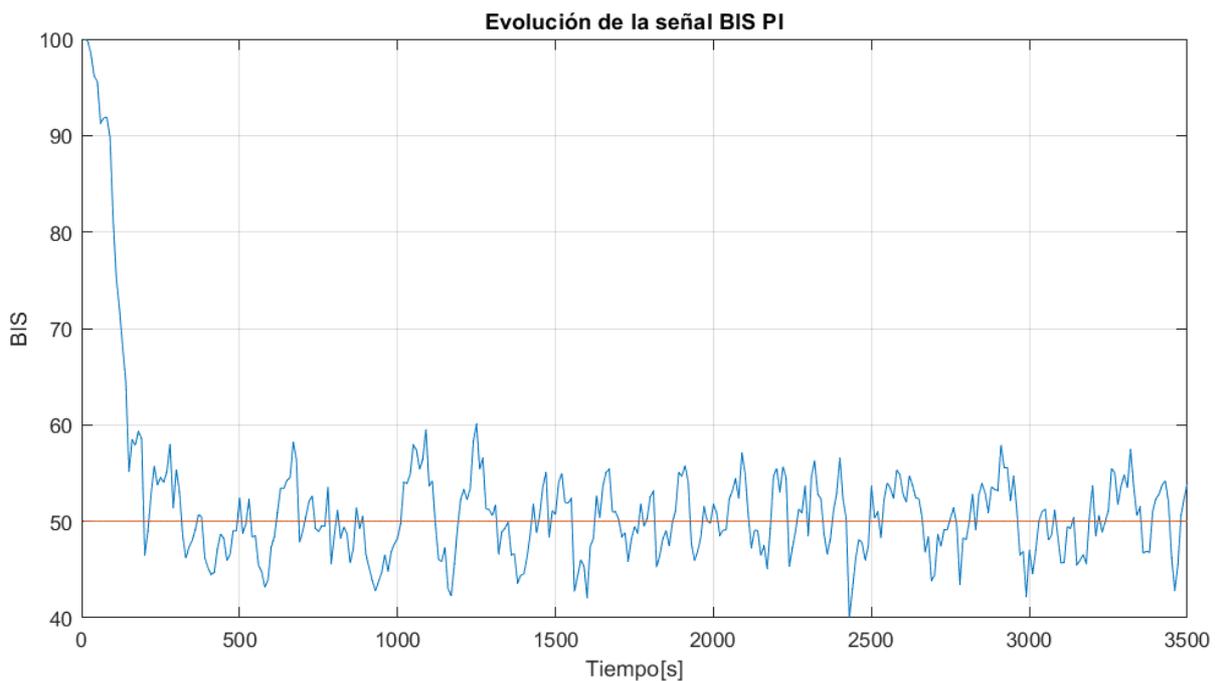


Figura 6-6. Señal BIS Controlador PI tras el ajuste de parámetros

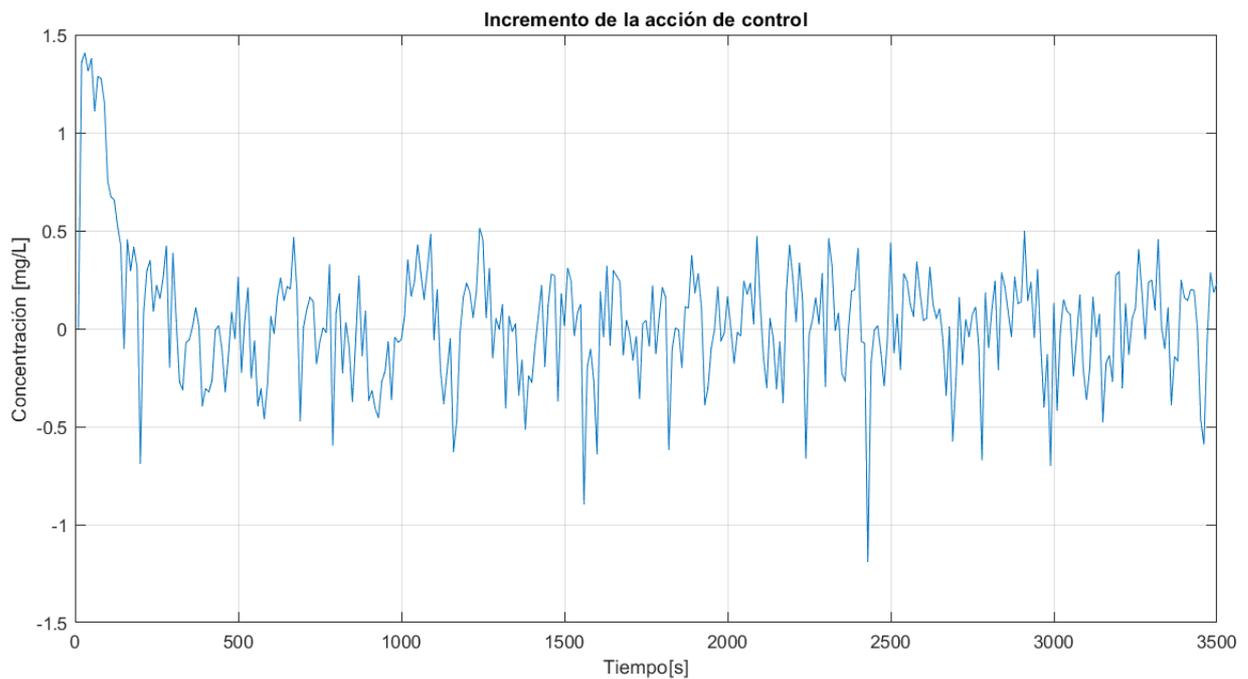


Figura 6-7. Incremento de la acción de control  $\Delta u_k$  en el Controlador PI tras el ajuste de parámetros

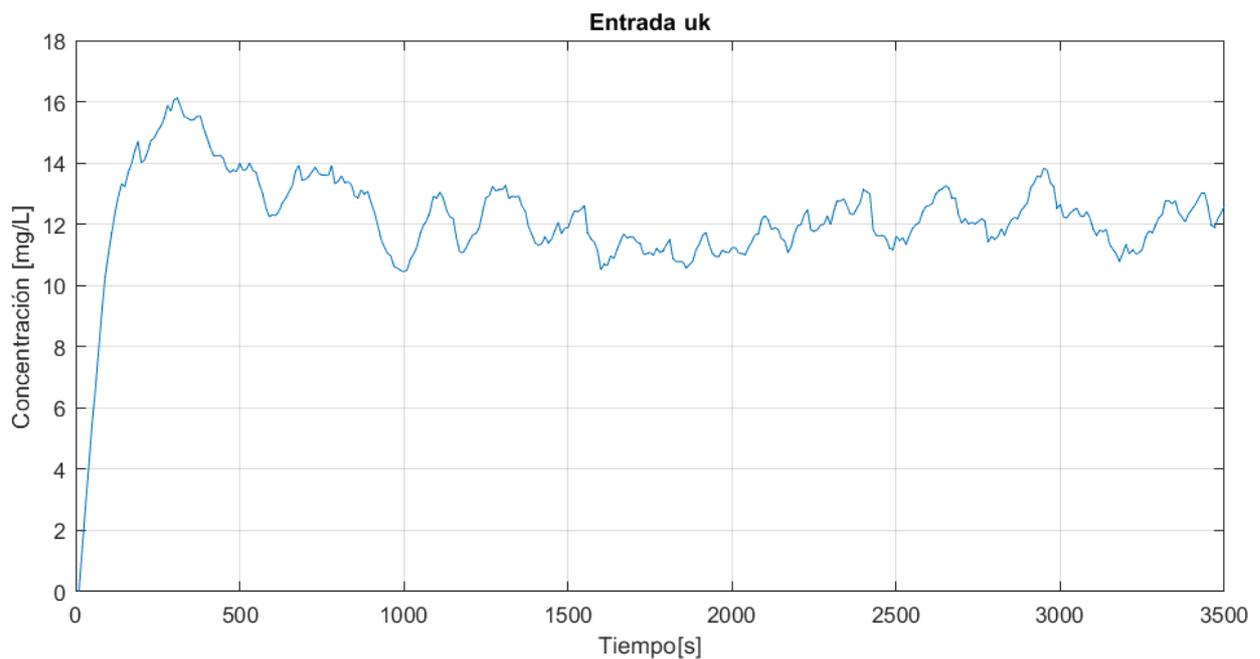


Figura 6-8. Entrada  $u_k$  en el Controlador PI tras el ajuste de parámetros

Tal como se puede ver en las figuras, se ha conseguido que la señal de control sea más suave, reduciendo el pico de Propofol inyectado de 23.7 mg/L a 16 mg/L y cumpliendo por tanto la restricción impuesta al MPC de que  $u_k \leq 18$  mg/L. Así mismo, también ha disminuido el incremento de la acción de control, siendo el nuevo máximo 1.37mg/L frente a los 16.21 mg/L que se alcanzó en la Figura 6-3, también cumpliendo el requisito impuesto de que  $\Delta u_k \leq 2.5$  mg/L.

El comportamiento del sistema es muy bueno como se puede observar en la Figura 6-6. Se alcanza la referencia con gran celeridad, antes de los primeros 500 segundos, y una vez alcanzada, se mantiene en un valor cercano

con oscilaciones de entre 40 y 60, no saliéndose en ningún momento de lo que hemos definido como estado anéstrico óptimo.

Para terminar de estudiar la viabilidad del controlador PI, es necesario realizar un estudio de como se comporta ante perturbaciones. Para ello, haremos lo mismo que para el caso del MPC y el LQR, introduciendo una perturbación  $d_{k,in} = -4$  a partir de los primeros veinticinco minutos, es decir para  $k > 150$ . Los resultados obtenidos son:

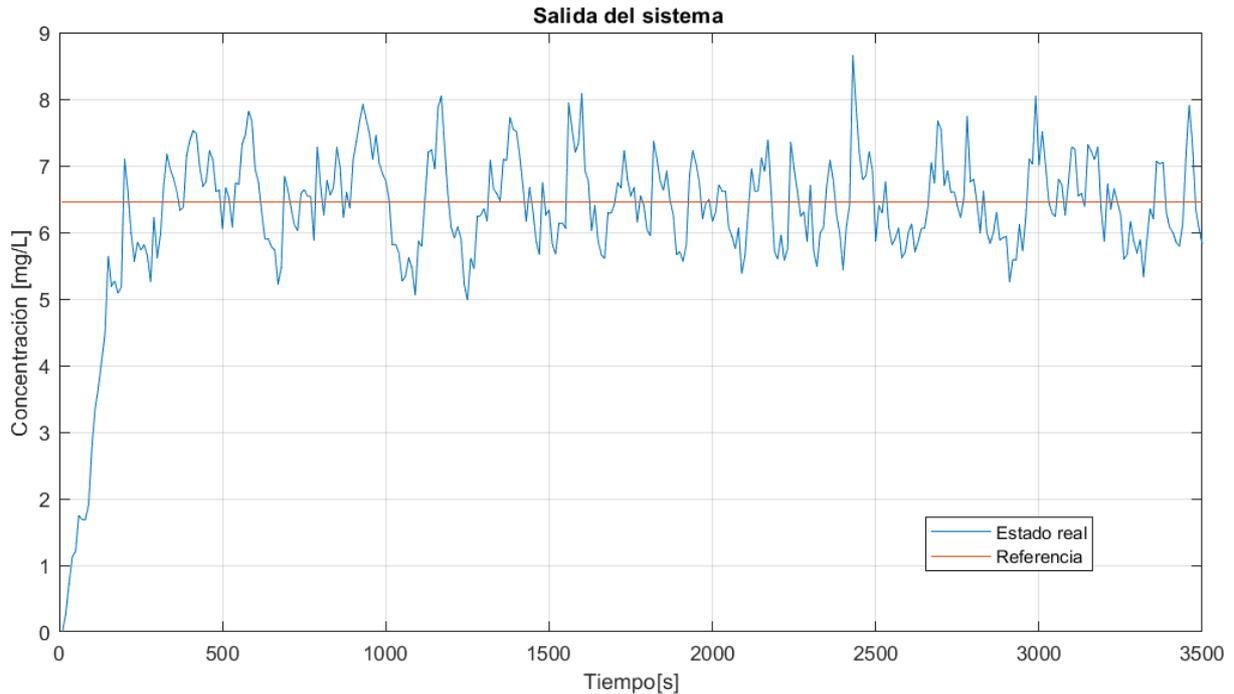


Figura 6-9. Salida Controlador PI con Perturbación

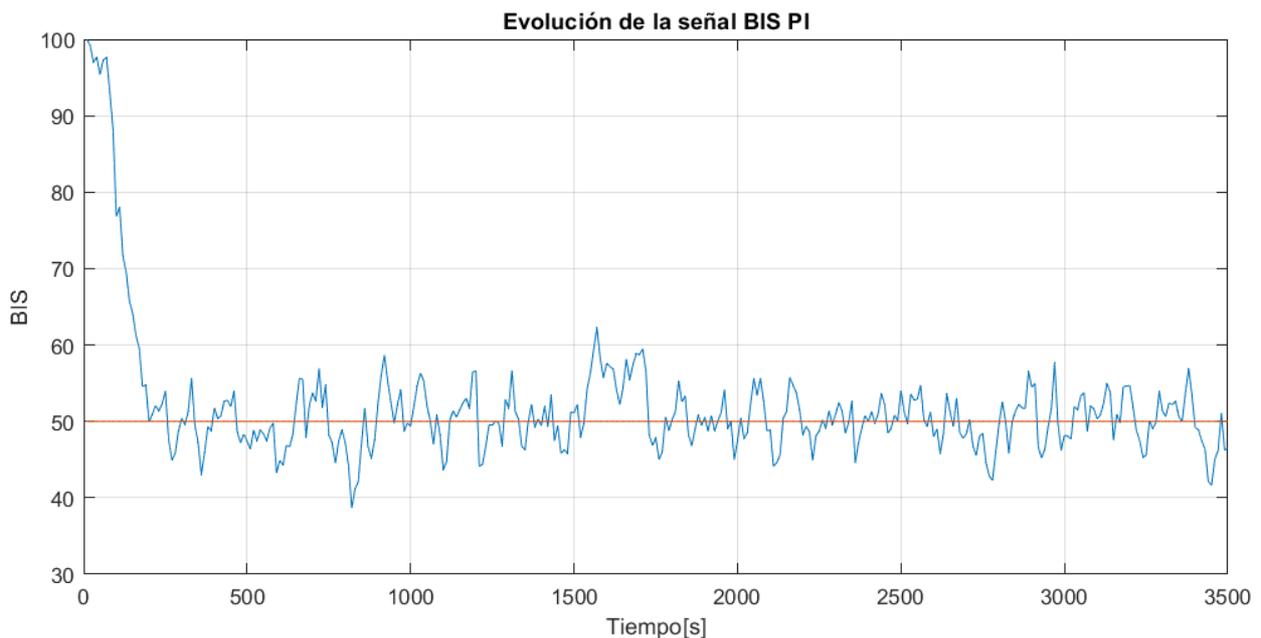


Figura 6-10. Señal BIS Controlador PI con Perturbación

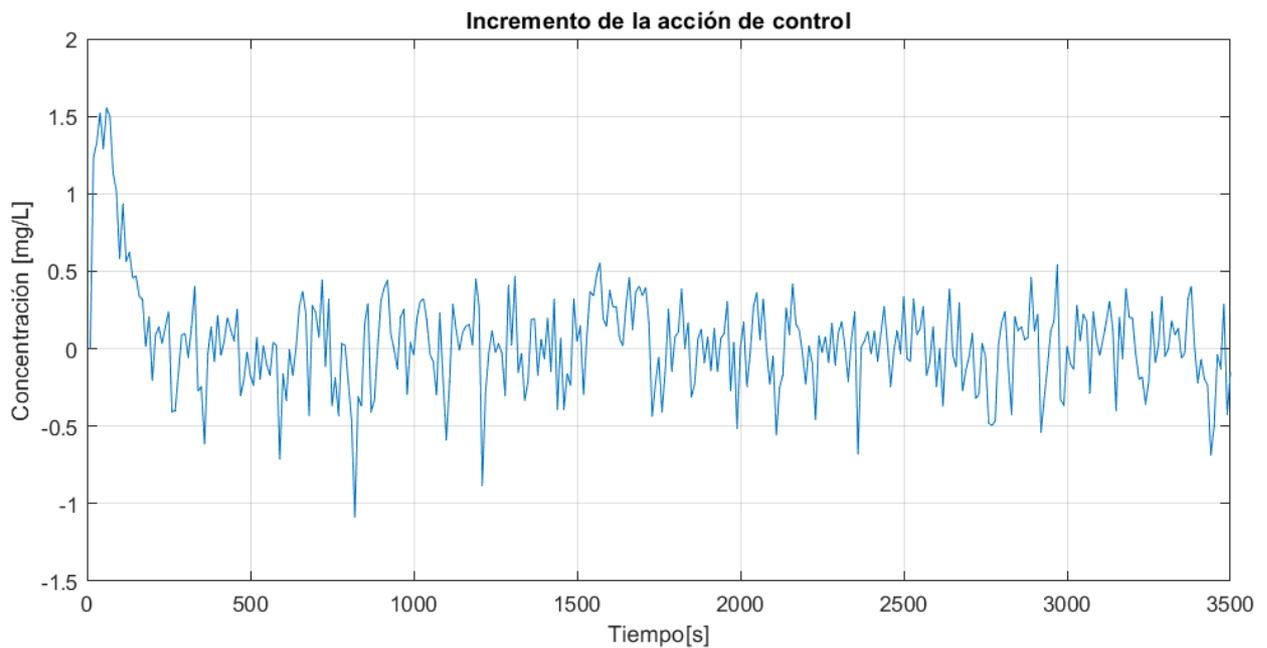


Figura 6-11. Incremento de la acción de control  $\Delta u_k$  en el Controlador PI con Perturbación

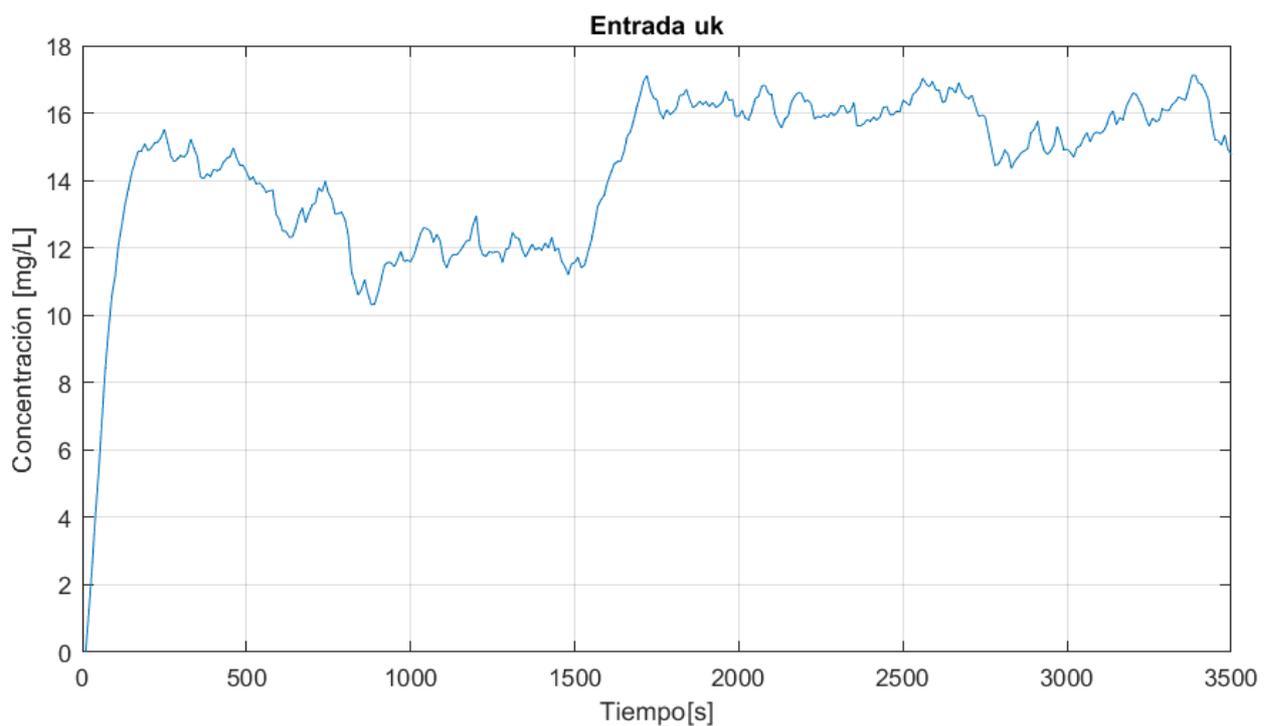


Figura 6-12. Entrada  $u_k$  en el Controlador PI con Perturbación

La respuesta ante perturbaciones del controlador PI es muy buena, ya que tiene una respuesta muy rápida que se ejecuta con una acción de control suave que no sobrepasa la restricción impuesta al MPC para la entrada de Propofol  $u_k \leq 18 \frac{mg}{L}$ , y el efecto causado por la perturbación es mitigado con celeridad de forma que no afecta a la integridad del paciente.

Pese a que este controlador ha dado unos resultados muy satisfactorios para este caso concreto, la realidad es que el hecho de no poder incluir restricciones en la estructura de control no lo hace tan seguro como el MPC. La realidad es que en una intervención quirúrgica pueden ocurrir muchas cosas que pueden afectar drásticamente las condiciones del paciente y el comportamiento del sistema. Por ejemplo, cambios súbitos en la fisiología del paciente, variaciones en la administración de medicamentos o la aparición de perturbaciones inesperadas podrían superar la capacidad de respuesta del controlador PI. En contraste, el Control Predictivo Basado en Modelo permite la inclusión de restricciones explícitas y puede prever y manejar mejor estas variaciones y perturbaciones, proporcionando un nivel adicional de seguridad y robustez en un entorno tan crítico como una cirugía.

# 7 ANÁLISIS DE RESULTADOS

En esta sección se evaluarán los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas con los distintos controladores aplicados a la administración de Propofol en un entorno clínico. Se compararán los resultados en términos de precisión, rapidez de respuesta, robustez ante perturbaciones y cumplimiento de restricciones de seguridad.

Para ello se van a simular los tres controladores al mismo tiempo, para poder tener una visión más concentrada de las acciones de control proporcionadas por cada uno al ser sometidos a perturbaciones a perturbaciones. Se ha considerado que la perturbación tendrá un valor  $d_{k,in} = -4$  a partir de los primeros veinticinco minutos, es decir para  $k > 150$  y que a partir de  $k > 250$  pasará a valer  $d_{k,in} = -6$ , siendo 0 el resto del tiempo.

Los resultados obtenidos para los tres controladores para una paciente mujer de 75 años, de altura 160 cm y peso 70 kg son:

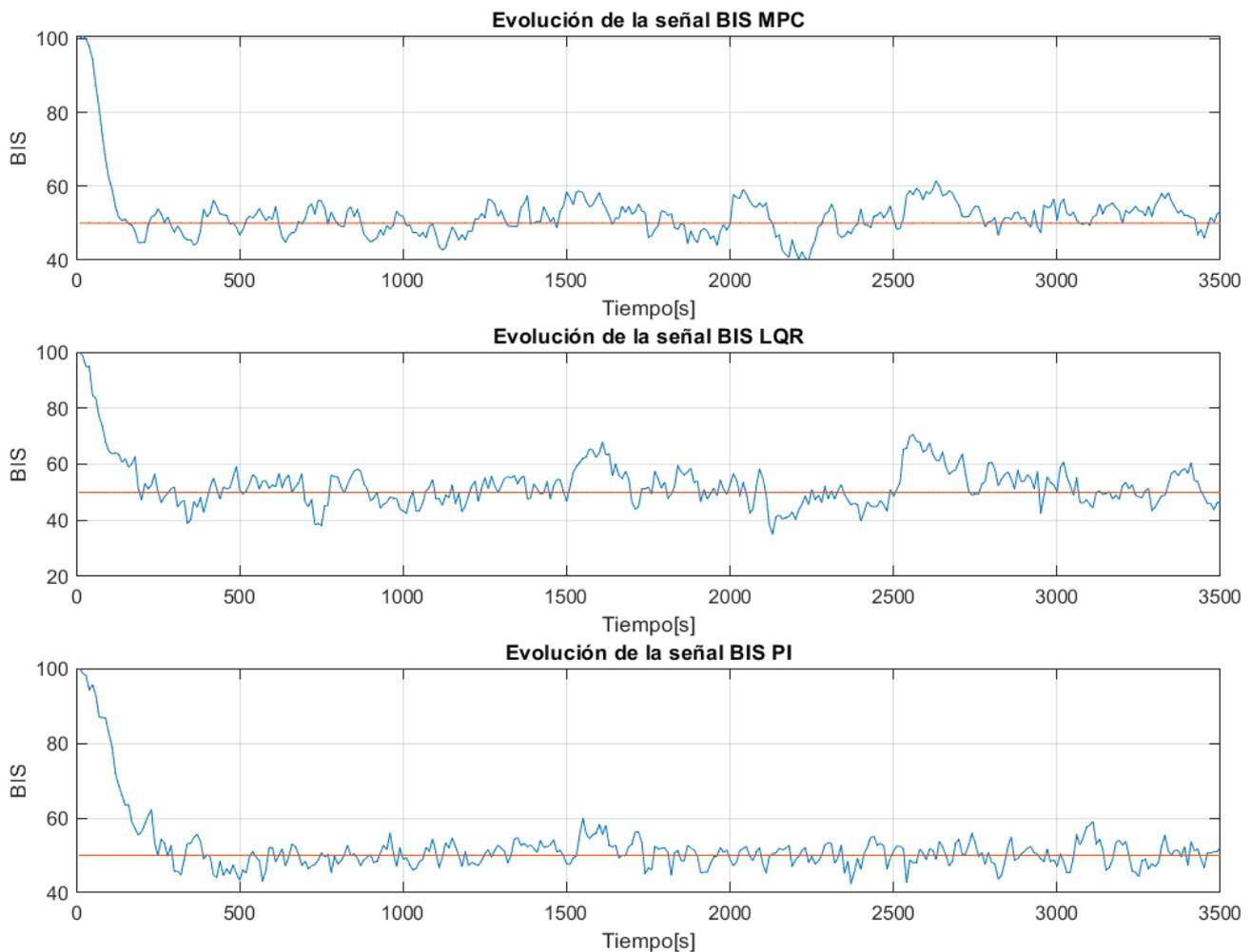


Figura 7-1. Evolución de la Señal BIS con Diferentes Controladores

Los tres controladores han cumplido su objetivo de llevar la señal BIS a la referencia y lo han mantenido en

niveles aceptables durante el procedimiento quirúrgico simulado. Tal como se puede observar en la Figura 7-1, el controlador MPC demuestra una excelente capacidad para alcanzar rápidamente el valor objetivo y mantener la señal BIS dentro del rango deseado con mínimas oscilaciones, indicando un control preciso y estable, incluso frente a perturbaciones ya que estas son manejadas con efectividad, con solo ligeras desviaciones temporales.

Para el caso del LQR, la señal BIS también desciende rápidamente al valor objetivo. Sin embargo, muestra mayores oscilaciones en comparación con el MPC. Las perturbaciones a los 1500 y 2500 segundos provocan desviaciones más pronunciadas, aunque el sistema eventualmente se estabiliza. El LQR tiene la peor respuesta ante perturbaciones de los tres controladores, superando el valor 60 en el BIS, lo que puede conllevar a un potencial peligro para el paciente.

Por otro lado, el controlador PI, tiene un tiempo de establecimiento inicial mayor pero se mantiene en los valores óptimos de anestesia, con el mejor rechazo de las perturbaciones de los tres controladores.

Además de analizar la evolución de la señal BIS, es fundamental examinar el comportamiento de la acción de control, ya que proporciona una medida de la agresividad del control. La variación en  $\Delta u_k$  refleja cómo el controlador ajusta la dosificación de Propofol para mantener el nivel de sedación deseado.

Un controlador que realiza cambios bruscos y grandes en puede ser considerado agresivo, lo que podría conllevar riesgos adicionales para el paciente, como fluctuaciones en los niveles de sedación y posibles efectos adversos. Por el contrario, un controlador que ajusta de manera suave y gradual indica un enfoque más conservador y seguro. Analizar estos patrones de incremento es crucial para evaluar la viabilidad y seguridad de los controladores en la práctica clínica, asegurando que se mantenga un equilibrio adecuado entre respuesta rápida y estabilidad del paciente. Es importante tener en cuenta que se ha establecido un límite máximo para  $\Delta u_k$  de 2.5 mg/L.

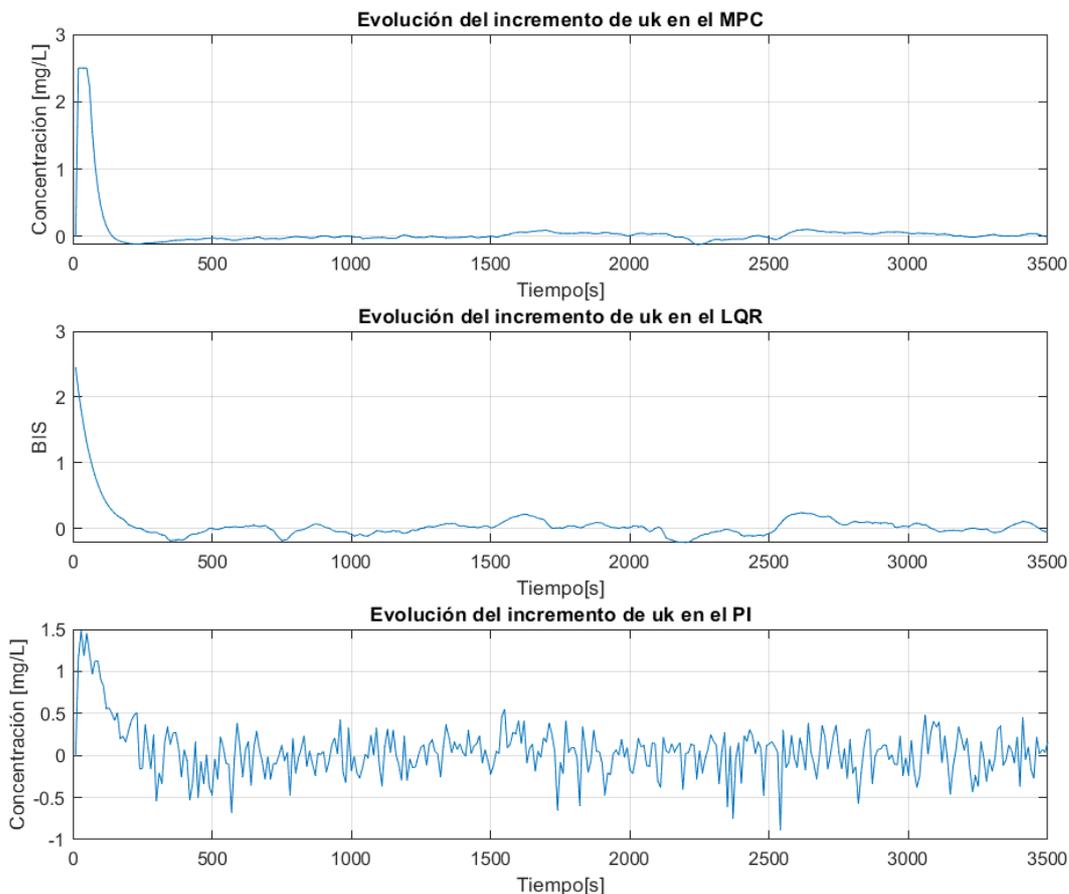
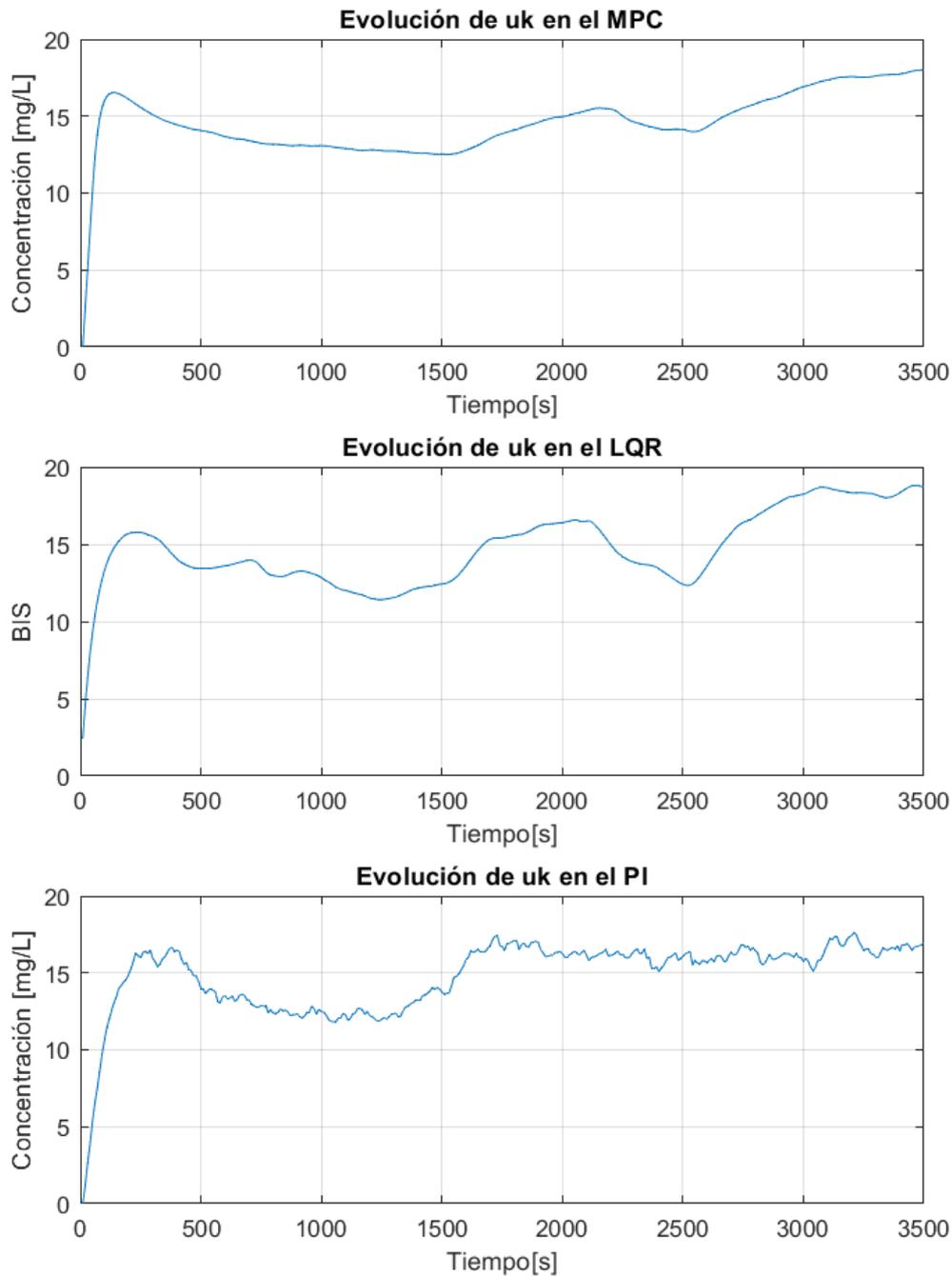


Figura 7-2. Evolución de  $\Delta u_k$  para Diferentes ControladoresFigura 7-3. Evolución de  $u_k$  para Diferentes Controladores

Comenzando con el MPC, se observa que al principio hay un pico de medicamento que rápidamente disminuye y se estabiliza cerca de cero. A lo largo del tiempo, se observan pequeñas variaciones, indicando un ajuste fino de la dosificación. El MPC demuestra un control suave y estable, con pequeños ajustes incrementales después de la fase inicial. La estabilidad en indica un enfoque no agresivo, minimizando las fluctuaciones en la administración del medicamento y proporcionando una sedación constante y segura. Además, los incrementos se mantienen dentro del límite máximo de 2.5, así como la entrada  $u_k$  se mantiene inferior a 18 mg/L.

Similar al MPC, el LQR muestra un pico inicial en que rápidamente disminuye. Sin embargo, presenta algunas oscilaciones más pronunciadas en comparación con el MPC, especialmente alrededor de los 2500 segundos, donde entra la segunda perturbación. El LQR proporciona un control efectivo, pero con mayor variabilidad en los ajustes incrementales. Las oscilaciones indican una mayor agresividad en la dosificación en comparación con el MPC, aunque sigue siendo relativamente estable. Es importante notar que no supera el límite máximo de 2.5 mg/Litro.

En el caso del PI se ha obtenido una respuesta similar al MPC pero con mayores fluctuaciones. Estudiando la entrada de este controlador, se puede observar que las perturbaciones causan cambios más pronunciados en la concentración del fármaco, mostrando una respuesta más reactiva y menos anticipativa que el MPC.

Teniendo en cuenta todo esto, podemos decir que los tres controladores obtienen los resultados deseados, pero que el MPC es el mejor dada su versatilidad y su capacidad de estabilidad, proporcionando un control gradual y no agresivo. El MPC mantiene la señal BIS dentro del rango objetivo con mínimas oscilaciones, maneja eficazmente las perturbaciones y ajusta la dosificación de Propofol de manera suave y constante. Además, los incrementos en la acción de control se mantienen dentro del límite máximo de 2.5 mg/L. Por el contrario, aunque el LQR y el PI también son efectivos, muestran mayor variabilidad y agresividad en sus ajustes.

En resumen, el MPC se destaca como la opción más eficiente y segura para la administración de anestesia, garantizando una sedación estable y controlada con el mínimo riesgo para el paciente.

## 8 CONCLUSIONES

---

En este estudio, se ha evaluado la eficacia de diferentes técnicas de control aplicadas a la administración de anestesia, con un enfoque particular en el uso de Propofol. Se han implementado y comparado tres tipos de controladores: el Control Predictivo Basado en Modelo (MPC), el Regulador Cuadrático Lineal (LQR) y el Controlador Proporcional Integral (PI).

El MPC ha demostrado ser la técnica más robusta y adaptable, destacándose por su capacidad de anticipar y corregir desviaciones en tiempo real, garantizando una administración precisa y segura del medicamento. La inclusión de restricciones explícitas ha permitido mantener los niveles de Propofol dentro de los límites seguros, optimizando así la respuesta del sistema ante perturbaciones y variaciones dinámicas. Esto lo convierte en una herramienta ideal para entornos clínicos, donde la seguridad del paciente es primordial.

Por otro lado, el LQR ha mostrado resultados satisfactorios en términos de estabilidad y control óptimo en sistemas lineales y costes cuadráticos. Sin embargo, su falta de adaptabilidad en comparación con el MPC, así como su peor rechazo de las perturbaciones.

Finalmente, el PI ha demostrado una rápida estabilización de la señal BIS, manteniéndose en todo momento en una anestesia óptima y con un buen rechazo ante perturbaciones. Sin embargo, aunque se hayan obtenido resultados satisfactorios en este estudio, no se puede concluir que sea la mejor estrategia de control. Esto se debe a que no permite la incorporación de restricciones, que garantizan la seguridad del paciente en cualquier procedimiento quirúrgico. No se puede

Un aspecto fundamental en el éxito de estos controladores ha sido la estimación precisa de los parámetros y variables del sistema, para ello se han usado los modelos utilizados por los autores en [6] [25] [3]. Utilizar modelos matemáticos precisos y filtros como el de Kalman para la estimación continua del estado del sistema ha sido crucial para mejorar la precisión y eficacia del control.

En conclusión, el MPC emerge como la opción más eficiente y segura para el control de la administración de anestesia, combinando precisión, adaptabilidad y cumplimiento de restricciones de seguridad. Su capacidad para manejar perturbaciones, ajustar la dosificación en tiempo real, y la importancia de la estimación precisa de parámetros y variables del controlador aseguran un nivel adecuado de sedación durante todo el procedimiento quirúrgico, protegiendo la seguridad y el bienestar del paciente.

El MPC ha sido el punto central de este trabajo y el mayor reto. Personalmente, ha sido conocer una nueva técnica para el control y me ha impactado su eficacia y su versatilidad. Gracias a este proyecto he podido simular de forma muy pequeña lo que todo estudiante de ingeniería sueña con hacer, aportar un granito de arena al avance de la ciencia, en concreto acercando un poco más la ingeniería y la medicina. Sin embargo, este trabajo es únicamente el comienzo de lo que se puede lograr en el campo de la anestesiología.

Pese a haber obtenido resultados satisfactorios y dentro de los límites de seguridad, quedan muchas puertas abiertas para continuar este estudio. En primer lugar, utilizar únicamente Propofol en una operación no es realista, ya que generalmente se administra junto con otros medicamentos como el Remifentanil. Proponer un nuevo modelo que incluya la interacción entre estos medicamentos y modelar su efecto en el paciente es una línea futura prometedora. Además, monitorizar esta interacción de manera efectiva puede mejorar aún más la precisión y seguridad del control de la anestesia.

Por otro lado, también es posible mejorar la forma en que se evalúa el nivel de consciencia del paciente. Actualmente, el nivel de sedación se mide principalmente a través de la señal BIS, pero incluir otros métodos de medición, como el ritmo cardíaco y otros indicadores fisiológicos, podría proporcionar una visión más completa y precisa del estado del paciente.

Asimismo, la implementación de técnicas avanzadas de estimación de parámetros y variables del controlador, como el uso del filtro de Kalman, ha demostrado ser crucial para mejorar la precisión del control. La estimación continua y precisa de los estados del sistema permite al controlador adaptarse mejor a las condiciones cambiantes y a las perturbaciones, asegurando una administración de anestesia más segura y efectiva.

En conclusión, el MPC se destaca como la opción más eficiente y segura para el control de la administración de anestesia, combinando precisión, adaptabilidad y cumplimiento de restricciones de seguridad. Su capacidad para manejar perturbaciones, ajustar la dosificación en tiempo real, y la importancia de la estimación precisa de parámetros y variables del controlador aseguran un nivel adecuado de sedación durante todo el procedimiento quirúrgico, protegiendo la seguridad y el bienestar del paciente. Este trabajo no solo subraya la eficacia del MPC, sino que también abre múltiples vías de investigación futura que podrían revolucionar la práctica de la anestesiología.

# 9 CÓDIGO EN MATLAB

En esta sección se incluyen todos los códigos elaborados para la ejecución de este proyecto de fin de grado.

## 9.1 Modelo Farmacocinético

En primer lugar se ha creado una función llamada *PKmodel.m* que al ser ejecutada devuelve el modelo en espacio de estados en tiempo continuo del sistema farmacocinético.

```
%PK model
function [At,Bt,Ct,Dt]=PKmodel
% Datos del paciente
edad=25;
peso=76;
altura=189;
sexo=1; %1 si es hombre 0 si es mujer
if sexo==1
    LBM = 1.1*peso -128*(peso^2/altura^2);
else
    LBM = 1.07*peso -148*(peso^2)/(altura^2);
end

Vi=zeros(3,1);
alphai=zeros(3,1);
taue=0.456;
Vi=[4.7; 39.623;238]-[0;0.391; 0]*edad;
alphai=[1.89;2.5620;0.386] + [0.0456 0.0264 -0.0681 0; 0 0 0 -0.024; 0 0 0
0]*[peso - 77; altura-177; LBM-59;edad-53];

At=[-(sum(alphai))/Vi(1), alphai(2)/Vi(1),alphai(3)/Vi(1),0;...
    alphai(2)/Vi(2),-alphai(2)/Vi(2),0,0;...
    alphai(3)/Vi(3), 0,- alphai(3)/Vi(3),0;...
    taue,0,0,-taue];
Bt=[1 0 0 0]';
Ct=[0 0 0 1];
Dt=0;
end
```

## 9.2 Modelo Discretizado

Para la discretización se ha creado una función llamada *matdiscret.m* que recibe como argumento las matrices en tiempo continuo y el tiempo de muestreo y devuelve las matrices discretas y el número de iteraciones que tarda en alcanzar al precisión determinada.

```
function [A,B,C,D,i]=matdiscret(At,Bt,Ct,Dt,T)
%Calculo de las matrices discretas mediante series
A=zeros(4,4);
B=zeros(4,1);
i=0;
tolerancia = 1e-25;
flag=1;

while flag == 1
    aux=(At*T)^i;
    S1=aux/fact(i);
    A= A + S1;
    %calculo H
    auxh=aux/fact(i+1);
    B = B + auxh*T;
    i=i+1;
    for ki=1:4
        for kj=1:4
            if abs(S1(ki,kj)) >tolerancia
                flag=1;
            else
                flag=0;
            end
        end
    end
end

B = B*Bt;

C=Ct;
D=Dt;

function nf = fact(n)
nf = 1;
for j = 1:n
    nf = nf * j;
end
end

end
```

### 9.3 Espacio Extendido

Para crear el espacio extendido se ha hecho uso de una función muy sencilla llamada *f\_extendido.m* que recibe las matrices discretas y amplía el estado:

```
function [H,F,C_eta]=f_extendido(A,B,C,D,nx,m)
H=[A B; zeros(1,nx) 1];
F=[B;1];
C_eta=[C 0];
end
```

### 9.4 Punto de equilibrio

Se ha creado una función llamada *f\_equilibrio.m* que recibe las matrices del estado extendido y devuelve el par (:

```
function [eta_e,delta_ue]=f_equilibrio(H,F,C_eta,y_ref)
mat1=[H-eye(size(H)),F;C_eta 1];
mat2=[zeros(size(H,1),1);y_ref];
eq= mat1\mat2;
eta_e=eq(1:size(H,1));
delta_ue=eq(end);
end
```

### 9.5 Controlador LQR

Todos los controladores siguen la misma estructura explicada en el apartado 4, aplicada a cada uno de ellos. Para el LQR se ha creado un script llamado *main\_LQR.m* :

```
%Main LQR
clear
[At,Bt,Ct,Dt]=PKmodel;
T=10;
[A,B,C,D,i]=matdiscret(At,Bt,Ct,Dt,T)
%Valores de referencia
BIS_0=100;
BIS_max=80;
gamma=2;
c50=5;
BIS_ref=50;

%dimensiones
nx=size(A,1);
m=size(B,2);
Nsim=300; %Puntos a simular

%Modelo extendido
[H,F,C_eta]=f_extendido(A,B,C,D,nx,m);
n=size(H,1);
nz=(N-1)*(n+m) + m;
R=30;
Qy=5;
Q=C_eta'*Qy*C_eta;

%punto de equilibrio
y_ref=c50*((BIS_0-BIS_ref)/(BIS_max-BIS_0+BIS_ref))^(1/gamma);
```

```

[eta_e,delta_ue]=f_equilibrio(H,F,C_eta,y_ref);

%Matrices para Kalman
desviacion_estandar_ruido=6.2721;
Rv = desviacion_estandar_ruido^2 * eye(size(C, 1));
Rw=1*eye(n);
P_tilde=0.1*eye(n);
P_gorro=0.1*eye(n);
%estimación inicial
eta_tilde=zeros(n,1);
%estimación final
eta_hat=zeros(n,1);

%ganancia del controlador
[KLQR,S,e]=dlqr(H,F,Q,R);

%valores iniciales
etak=zeros(n,1);
delta_u=0;
uk=0;
BIS=BIS_0;
BIS_ant=BIS;
yk=0;
xk=zeros(nx,1);

%Matrices de almacenamiento de resultados
BIS_mat=zeros(1,Nsim);BIS_mat_ruido=zeros(1,Nsim)
y_mat=zeros(1,Nsim);
y_hat=zeros(1,Nsim);
delta_mat=zeros(1,Nsim);
u_mat=zeros(1,Nsim);
b=zeros(N*n,1);
zop_mat=zeros(nz,Nsim);

%BUCLE
for k=1:Nsim
    %cálculo de la salida
    yk=C_eta*etak;
    %BIS sin ruido
    BIS_sin_ruido= BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));
    %BIS con ruido
    ruido=desviacion_estandar_ruido * randn(1);
    BIS= BIS_sin_ruido + ruido;
    BIS_mat_ruido(k)=BIS;
    BIS= 0.65*BIS_ant + 0.35*BIS;
    %Recalcular yk
    yk=c50*(abs(BIS_0 - BIS)/abs(BIS_max-BIS_0 + BIS))^(1/gamma);
    %filtro de primer orden
    yk= 0.65*y_ant + 0.35*yk;
    %BIS filtrado
    BIS_sin_ruido= BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));
    %filtro de Kalman - FASE DE CORRECCIÓN
    Kkalman= P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' + Rv);
    eta_hat= eta_tilde + Kkalman*(yk - C_eta*eta_tilde);
    P_hat=P_tilde -P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' +
Rv)*C_eta*P_tilde;

    %controlador
    delta_u= -KLQR*(eta_hat - eta_e);
    uk = uk + delta_u;

    if k>150 %Perturbación a partir de los primeros 25 minutos
        dk=-4;
    else
        dk=0;
    end

    %Filtro de Kalman - FASE DE PREDICCIÓN
    eta_tilde = H*eta_hat + F*(delta_u + dk);
    P_tilde = H*P_hat*H' + Rw;

```

```

etak=H*etak + F*(delta_u + dk);
xk = A*xk + B*uk + B*dk;
y_ant=yk;

%almacenamiento de resultados
BIS_mat(k)=BIS;
y_mat(k)=yk;
y_hat(k)=C_eta*eta_hat;
delta_mat(k)=delta_u;
u_mat(k)=uk;

```

```
end
```

## 9.6 MPC

Todos los controladores siguen la misma estructura explicada en el apartado 4, aplicada a cada uno de ellos. Para implementar el MPC se ha creado un script llamado *main\_MPC.m* :

```

%Main MPC - todas las restricciones
clear
[At,Bt,Ct,Dt]=PKmodel;
T=10;
[A,B,C,D,i]=matdiscret(At,Bt,Ct,Dt,T)
BIS_0=100;
BIS_max=80;
gamma=2;
c50=5;
BIS_ref=50;

%dimensiones
nx=size(A,1);
m=size(B,2);
N=100; %Horizonte de control
Nsim=350; %Puntos a simular

%Modelo extendido
[H,F,C_eta]=f_extendido(A,B,C,D,nx,m);
n=size(H,1);
nz=(N-1)*(n+m) + m;
R=15;
Qy=10;
Q=C_eta'*Qy*C_eta;
%punto de equilibrio
y_ref=c50*((BIS_0-BIS_ref)/(BIS_max-BIS_0+BIS_ref))^(1/gamma);
[eta_e,delta_ue]=f_equilibrio(H,F,C_eta,y_ref);

%Matrices para Kalman
desviacion_estandar_ruido=6.2721;
RV = desviacion_estandar_ruido^2 * eye(size(C, 1));

```

```

Rw=5*eye(n);
P_tilde=0.1*eye(n);
P_gorro=0.1*eye(n);
%estimación inicial
eta_tilde=zeros(n,1);
%estimación final
eta_hat=zeros(n,1);

%matrices del MPC
[Hmpc,q,G]=f_mat_mpc(Q,R,H,F,n,m,N,nz,delta_ue,eta_e);

%Restriccion en la salida
BISmin=30;
ymin=c50*((BIS_0-BISmin)/(BIS_max-BIS_0+BISmin))^(1/gamma);
Ay=zeros(N-1,nz);
byk=ymin*ones(N-1,1);
incoly=1;
fincoly=1;
for k=1:N-1
    fily=k;
    incoly=fincoly +1;
    fincoly= incoly + n ;
    Ay(fily,incoly:fincoly)=[C_eta,0];
end
%restriccion en delta
deltamax=2.5;
indexdelta=1:n+m:nz;
Aux=zeros(N,nz);
bineqdelta=[deltamax*ones(N,1);];

for k=1:N
    Aux(k,indexdelta(k))=1;
end

%valores iniciales
etak=zeros(n,1);
delta_u=0;
uk=0;
BIS=BIS_0;
BIS_ant=BIS;
yk=0;
xk=zeros(nx,1);

%Matrices de almacenamiento de resultados
BIS_mat=zeros(1,Nsim);
y_mat=zeros(1,Nsim);

```

```

y_hat=zeros(1,Nsim);
delta_mat=zeros(1,Nsim);
u_mat=zeros(1,Nsim);
b=zeros(N*n,1);
zop_mat=zeros(nz,Nsim);

%BUCLE
for k=1:Nsim
    %almacenamiento de resultados
    BIS_mat(k)=BIS;
    y_mat(k)=yk;
    y_hat(k)=C_eta*eta_hat;
    delta_mat(k)=delta_u;
    u_mat(k)=uk;

    %calculo de la salida
    yk=C*xk;
    %BIS sin ruido
    BIS_sin_ruido= BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));
    %BIS con ruido
    ruido=desviacion_estandar_ruido * randn(1);
    BIS= BIS_sin_ruido + ruido;

    %Recalcular yk
    yk=c50*(abs(BIS_0 - BIS)/abs(BIS_max-BIS_0 + BIS))^(1/gamma);
    yk= 0.65*y_ant + 0.35*yk;
    BIS=BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));

    %filtro de kalman - FASE DE CORRECCIÓN
    Kkalman= P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' + Rv);
    eta_hat= eta_tilde + Kkalman*(yk - C_eta*eta_tilde);
    P_hat=P_tilde -P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' +
Rv)*C_eta*P_tilde;

    %matriz b - MPC - Restricción de Igualdad
    b(1:n)=-H*eta_hat;
    b(N*n-n+1:N*n)=eta_e;
    %RESTRICCIÓN en la entrada uk
    umax=18;
    Aukmax=zeros(N,nz);
    bukmax=(umax-uk)*ones(N,1);
    colu=1;
    % llenamos columnas de delta
    colu=1;
    for i=1:N
        for j=1:i
            Aukmax(i,colu)=1;

```

```

        colu=colu+n+1;
    end
    colu=1;
end

%Construcción de todas las condiciones de desigualdad
Aineq=[Aukmax;Aux;Ay];
bineq=[bukmax;bineqdelta;byk];
%Solución del problema QP
zop=quadprog(Hmpc,q,Aineq,bineq,G,b);
%Primera componente de z* es la delta_uk
delta_u=zop(1);
uk = uk + delta_u;

if k>150 %Perturbación
    dk=-4;
else
    dk=0;
end

%Filtro de Kalman - FASE DE PREDICCIÓN
eta_tilde = H*eta_hat + F*(delta_u);
P_tilde = H*P_hat*H' + Rw;
etak=H*etak + F*delta_u;
xk = A*xk + B*uk + B*dk;
y_ant=yk;
end

```

### 9.6.1 Matrices del MPC

La función *f\_mat\_mpc.m* es la encargada de construir las matrices necesarias para resolver el problema QP tal como se definieron en el apartado **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

```

function [Hmpc,q,G]=f_mat_mpc(Q,R,H,F,n,m,N,nz,delta_ue,eta_e)

Hmpc=zeros(N*n-1,nz);
Hmpc(1:m,1:m)=R;
auxH=blkdiag(Q,R);
finfil=m;
fincol=m;
for i=2:N
    infil=finfil + 1;
    finfil= infil + n; %cambio
    incol= fincol + 1;
end

```

```

fincol= incol + n; %cambio
Hmpc(infil:finfil,incol:fincol)=auxH;
end
q=zeros(nz,m);
q(1:m)=-R*delta_ue;
fin=m;
for i=2:N
in=fin + 1;
fin= in + n;
q(in:fin)=[-Q*eta_e;-R*delta_ue];
end

G=zeros(n*N,nz);
infil=1;finfil=n;
incol=1;fincol=n + m;
G(infil:finfil,incol:fincol)=[F,-eye(n)];
for i=1:N-2
infil=finfil +1;
finfil= infil + n -1;
incol= fincol - n + m;
fincol= incol + 2*n;
G(infil:finfil,incol:fincol)=[H,F,-eye(n)];
end

infil=finfil +1;
finfil= infil + n -1;
incol= fincol - n + m;
fincol= incol + n;
G(infil:finfil,incol:fincol)=[H,F];
end

```

## 9.7 Controlador PI

Por último, se creó un Script llamado *main\_PI.m* que implementa el controlador PI siguiendo la misma estructura descrita en el apartado 4:

```

%main PI
clear
modelo=f_model;
T=10;
A=modelo.A;
B=modelo.B;
C=modelo.C;
D=modelo.D;
BIS_0=100;
BIS_max=80;
gamma=2;
c50=5;
BIS_ref=50;

%dimensiones

```

```

nx=size(A,1);
m=size(B,2);
N=80; %Horizonte de control
Nsim=300; %Puntos a simular

%Modelo extendido
[H,F,C_eta]=f_extendido(A,B,C,D,nx,m);
n=size(H,1);
nz=(N-1)*(n+m) + m;
R=30;
Qy=5;
Q=C_eta'*Qy*C_eta;

%punto de equilibrio
y_ref=c50*((BIS_0-BIS_ref)/(BIS_max-BIS_0+BIS_ref))^(1/gamma);
[eta_e,delta_ue]=f_equilibrio(H,F,C_eta,y_ref);

%Matrices para Kalman
desviacion_estandar_ruido=6.2721;
Rv = desviacion_estandar_ruido^2 * eye(size(C, 1));
Rw=5*eye(n);
P_tilde=0.1*eye(n);
P_gorro=0.1*eye(n);
%estimación inicial
eta_tilde=zeros(n,1);
%estimación final
eta_hat=zeros(n,1);

%ganancia del controlador
Kp=0.75;
Ti=10;
b=2.5;
flag=1;

%valores iniciales
etak=zeros(n,1);
delta_u=0;
uk=0;
BIS=BIS_0;
y_ant=0;
yk=0;
xk=zeros(nx,1);
ep_anterior=0; %error ponderado anterior
e_anterior=ep_anterior;

%Matrices de almacenamiento de resultados
BIS_mat=zeros(1,Nsim);BIS_mat_ruido=zeros(1,Nsim);
y_mat=zeros(1,Nsim);
y_hat=zeros(1,Nsim);
delta_mat=zeros(1,Nsim);
u_mat=zeros(1,Nsim);
mat_e=zeros(1,Nsim);

%BUCLÉ
for k=1:Nsim
    %almacenamiento de resultados
    BIS_mat(k)=BIS;
    y_mat(k)=yk;
    y_hat(k)=C_eta*eta_hat;
    delta_mat(k)=delta_u;
    u_mat(k)=uk;
    %cálculo de la salida
    yk=C*xk;
    %BIS sin ruido
    BIS_sin_ruido= BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));
    %BIS con ruido
    ruido=desviacion_estandar_ruido * randn(1);
    BIS= BIS_sin_ruido + ruido;
    BIS_mat_ruido(k)=BIS;
    %Recalcular yk

```

```

yk=c50*(abs(BIS_0 - BIS)/abs(BIS_max-BIS_0 + BIS))^(1/gamma);
yk= 0.63*y_ant + 0.37*yk;
BIS= BIS_0 - BIS_max*((yk^gamma)/(yk^gamma + c50^gamma));
%filtro de Kalman - FASE DE CORRECCIÓN
Kkalman= P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' + Rv);
eta_hat= eta_tilde + Kkalman*(yk - C_eta*eta_tilde);
P_hat=P_tilde -P_tilde*C_eta'*inv(C_eta*P_tilde*C_eta' +
Rv)*C_eta*P_tilde;

%controlador
e=y_ref-yk;
ep=b*y_ref-yk;
mat_e(k)=e;
delta_u= Kp*((ep - ep_anterior) + (T/Ti)*(e + e_anterior)/2);

uk = uk + delta_u;

%           if k>150 %Perturbación a partir de los primeros 25 minutos
%           dk=-4;
%           else
%           dk=0;
%           end
dk=0;
%Filtro de Kalman - FASE DE PREDICCIÓN
eta_tilde = H*eta_hat + F*(delta_u+dk);
P_tilde = H*P_hat*H' + Rv;
etak=H*etak + F*(delta_u+dk);
xk = A*xk + B*uk + B*dk;
y_ant=yk;
e_anterior= e;
ep_anterior= ep;

end

```

# REFERENCIAS

1. *Population Pharmacokinetics of Propofol: A Multicenter Study*. Schütler, J., Ihmsen, H. 3, 2000, The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Vol. 92, pp. 727–738.
2. *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers*. T. W. Schnider, C. F. Minto, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, S. L. Shafer, and E. J. Youngs, 5, s.l. : The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998, Vol. 88.
3. *Kinetics of pharmacologic response i. proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man*. Wagner, J. 2, s.l. : Journal of Theoretical Biology, 1968, Vol. 20.
4. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia*. Shafer, A., Doze, V. A., Shafer, S. L., and White, P. F. 3, s.l. : Anesthesiology, 1988, Vol. 69, pp. 348-356.
5. *Nonlinear dynamics of the patient's*. C. Ionescu, J. T. Machado, R. De Keyser, J. , and M. M. Struys. 3, s.l. : Communications in nonlinear science and, 2015, Vol. 20.
6. ÅSTRÖM, Karl J. y HÄGGLUND, Tore. *PID Controllers: Theory, Design, and Tuning*. Research Triangle Park : Instrument Society of America, 1995.
7. Autor, Otro. Otra cita distinta. *revista*. 2001, p. 12.
8. Real Academia Española. (s.f.). Definición de "anestesia". . *Diccionario de la lengua española*.
9. Real Academia Española. Definición de 'anestesia'. *Diccionario de la lengua española*. s.f, Vol. 2.
10. Beattie, C. "History and principles of anesthesiology." . *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*". Nueva York, NY. : McGraw-Hill, 2001.
11. *"The influence of age on propofol pharmacodynamics"*. T. W. Schnider, C. F. Minto, S. L. Shafer, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale y E. J. Youngs. 1999, "The Journal of the American Society of Anesthesiologists".
12. Real Academia Española. Definición de 'anestesia'. *Diccionario de la lengua española*. s.f, Vol. 2.
13. *Optimized Coadministration of Propofol and Remifentanyl During the Induction Phase of Total Intravenous Anesthesia With Statistical Validation*. D. Denardi Huff, M. Fiacchini, T. Dang and T. Alamo. 2024, IEEE Control Systems Letters, Vol. 8, pp. 193-198.
14. Stoelting, R. K., & Miller, R. D. *Basics of anesthesia* . s.l. : Elsevier/Saunders, 2014.
15. Siddiqui BA, Kim PY. *Anesthesia Stages*. Treasure Island (FL), Estados Unidos : StatPearls Publishing, 2023.
16. *Procedural sedation for adult patients: an overview*. Blayney, M. R. 4, 2012, Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, Vol. 12, pp. 176-180.
17. *Unintended awareness and monitoring of depth of anaesthesia*. Goddard, N., & Smith, D. 6, 2013, BJA education, Vol. 13, pp. 213-217.
18. *Mortality in anesthesia: a systematic review*. Braz, L. G., Braz, D. G., Cruz, D. S. d., Fernandes, L. A., Módolo, N.S.P., and Braz,J.R.C. 10, 2009, Clinics, Vol. 64, pp. 999-1006.
19. *Bispectral index (BIS) monitoring during propofol-induced sedation and anaesthesia*. Singh, H. 1, 1999, European Journal of Anaesthesiology, Vol. 16, pp. 31-36.
20. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of propofol*. SAHINOVIC, M., STRUYS, M. and ABSALOM, A., 12, 2018, Clinical Pharmacokinetics , Vol. 57, p. [En línea].
21. *Propofol: farmacodinámica y uso práctico*. Haberer, J.-P. 1, 2021, EMC - Anestesia-Reanimación, Vol. 47, pp. 1-91.
22. *Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update*. Boots, R., Mirrakhimov, A. E., Voore, P.,

- 
- Halytskyy, O., Khan, M., & Ali, A. M. 4, 2015, Journal of Clinical Medicine Research, Vol. 7, pp. 260-385.
23. T.Álamo. Tema 3: Representación en Espacio de Estados. Sevilla : Universidad de Sevilla, 2023.
24. *Dynamic behaviour of BIS,m-entropy and neurosense brain function monitors*. Bibian, S.,Dumont,G.A, and Zikov,T. 1, 2011, Journal of clinical monitoring and computing, Vol. 25, pp. 81-87.
25. YARTSEV, A. Effect site equilibration. *Deranged Physiology*. [Online] 12 18, 2023. Disponible en: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacokinetics/Chapter%20333/effect-site-equilibration..>
26. Becker, Alex. [www.kalmanfilter.net](http://www.kalmanfilter.net). [Online] Sin Fecha. [Cited: Mayo 03, 2024.] [https://www.kalmanfilter.net/ES/default\\_es.aspx](https://www.kalmanfilter.net/ES/default_es.aspx).
27. T.Álamo. T5. Filtro de Kalman. Sevilla : Universidad de Sevilla, 2023.
28. Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., & Larson, C. P. *Manual de Anestesia de Morgan & Mikhail*. Madrid : McGraw-Hill, 2021.
29. *A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia*. Y. Sawaguchi, E. Furutani, G. Shirakami, M. Araki, and K. Fukuda. 3, 2008, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 5, pp. 874-887.
30. KRUPA GARCÍA, Pablo. Implementation of MPC in embedded systems using first order methods. *Tesis Doctoral*. Sevilla : Universidad de Sevilla, 2021.
31. GELB, Arthur (ed.). *Applied Optimal Estimation*. Cambridge : MIT Press, 1974. 978-0262570480.
32. *Explicit hybrid model predictive control strategies for intravenous anaesthesia*. Nascu, I., Oberdieck, R., and Pistikopoulos, E. N. s.l. : Computers & Chemical Engineering, 2017, Vol. 106.
33. *A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia*. Sawaguchi, Y., Furutani, E., Shirakami,G., Araki, M. and Fukunda, K. 3, 2008, Vol. 55.
34. *FPGA implementation of explicit model predictive control for closed loop control of depth of anesthesia*. Ingole, D. and Kvasnica, M. 23, s.l. : IFAC-PapersOnLine, 2015, Vol. 48.

