

<https://dx.doi.org/10.17488/RMIB.46.3.1503>

E-LOCATION ID: e1503

Diseño de un observador de la farmacocinética mediante la inversión de la farmacodinámica en anestesia general intravenosa

Design of a Pharmacokinetics Observer Through the Inversion of Pharmacodynamics in Intravenous General Anesthesia.

Juan Pablo Ramos Mendoza¹ , Juan Onofre Orozco López¹  , Agustín Rodríguez Herrero² .

¹Universidad de Guadalajara, Jalisco - México

²Universidad Politécnica de Madrid - España

RESUMEN

En el presente trabajo se prueba la viabilidad de un observador en estados aplicado a una cohorte de pacientes virtuales en un simulador desarrollado en Matlab-Simulink. El modelado de los pacientes virtuales se puede dividir en una parte lineal, denominada como farmacocinética, y una parte no lineal, formada por la farmacodinámica. El observador en espacio de estados debe estimar las variables de estado, o masas en los compartimentos correspondientes a la farmacocinética de los fármacos Propofol y Remifentanilo; así también se integra un observador para las variables de estado de la farmacocinética del Rocuronio a fin de hacer todas las variables disponibles para el diseño e implementación de algoritmos de control basados en la realimentación de las variables de estados para la coadministración de los fármacos. Para completar el esquema de estimación de las variables que conforman el modelado matemático de los pacientes virtuales se integra una aproximación de las funciones inversas de los elementos no lineales que modelan la farmacodinámica; dicha aproximación es obtenida con el *System Identification Toolbox*. El esquema propuesto y los resultados obtenidos demuestran su viabilidad y abren el panorama para futuros desarrollos en el control de sistemas de anestesia.

PALABRAS CLAVE: BIS, NOX, Observador, Anestesia General, Farmacocinética-Farmacodinámica..

ABSTRACT

In this work, the feasibility of a state-space observer applied to a cohort of virtual patients in a simulator developed in Matlab-Simulink is tested. The modeling of virtual patients can be divided into a linear part, referred to as pharmacokinetics, and a nonlinear part, corresponding to pharmacodynamics. The state-space observer is designed to estimate the state variables, or masses in the compartments associated with the pharmacokinetics of the drugs Propofol and Remifentanil. Additionally, an observer for the state variables of the pharmacokinetics of Rocuronium is integrated to make all variables available for the design and implementation of control algorithms based on state variable feedback for the coadministration of the drugs. To complete the estimation scheme for the variables comprising the mathematical modeling of the virtual patients, an approximation of the inverse functions of the nonlinear elements modeling pharmacodynamics is included; this approximation is obtained using the System Identification Toolbox. The proposed scheme and the results obtained demonstrate its feasibility and open the door to future developments in the control of anesthesia systems.

KEYWORDS: BIS, NOX, Observador, General Anestesia, Pharmacokinetics-Pharmacodynamics.

Autor de correspondencia

DESTINATARIO: JUAN ONOFRE OROZCO LÓPEZ

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA, JALISCO -
MÉXICO

DIRECCIÓN: ENRIQUE DÍAZ DE LEÓN 1144, PASEOS DE LA
MONTAÑA, 47463 LAGOS DE MORENO, JALISCO, MÉXICO.

CORREO ELECTRONICO: juan.onofre@academicos.udg.mx

Recepción:

07 Enero 2025

Aceptación:

22 Julio 2025

Publicación:

26 Diciembre 2025

INTRODUCCIÓN

La anestesia general (AG) ha experimentado una notable evolución desde el descubrimiento de los primeros agentes anestésicos inhalatorios hasta los sofisticados protocolos anestésicos actuales, siendo la tecnología la mayor responsable de esta evolución. En la AG se usan principalmente medicamentos por vía intravenosa (IV), tanto los medicamentos como la vía de aplicación han permitido desarrollar procedimientos más seguros y efectivos, cada uno cumpliendo un papel fundamental en la hipnosis, analgesia y relajación muscular del paciente durante la cirugía, pero se pueden utilizar de forma simultánea otros medicamentos que causen otros efectos o modifiquen los efectos causados por los medicamentos principales. A lo largo del tiempo, se han implementado distintas técnicas y modelos matemáticos para describir la interacción entre estos fármacos los efectos causados en el cuerpo humano, buscando mejorar la precisión en la administración IV de la AG^[1], conocida como TIVA (*Total IntraVenous Anesthesia*).

La AG tiene como objetivo principal eliminar por completo y de manera reversible la percepción del dolor, así como la conciencia, la sensibilidad, los reflejos motores y el tono muscular del paciente. Durante este estado, el individuo no debe ser capaz de reaccionar ante estímulos dolorosos o sonoros. Es crucial mantener la estabilidad fisiológica del paciente y garantizar su protección tanto a nivel físico como psicológico. En AG, dependiendo de los fármacos utilizados para inducir en un estado anestésico satisfactorio (EAS) en el paciente, existen diferentes protocolos anestésicos, como pueden ser: anestesia completamente inhalatoria, anestesia equilibrada y TIVA^[1]. Un protocolo TIVA está compuesto por la aplicación de los diferentes medicamentos en forma de bolos y perfusiones.

La AG es aplicada en el quirófano en tres fases, pero existe una fase preliminar denominada de **preanestesia** con el fin de aliviar la ansiedad y el estrés que la cirugía puede generar en el paciente:

- La fase de inducción: marca el inicio de la AG, su objetivo es inducir un estado de hipnosis, combinado con analgesia y relajación muscular en el paciente en el menor tiempo posible, en esta fase se procede a la intubación del paciente que es un procedimiento muy doloroso;
- La fase de mantenimiento: se aplican los protocolos anestésicos con el objetivo de mantener los valores de los monitores dentro del rango objetivo del EAS, independientemente de la cirugía;
- La fase de recuperación: se suspende TIVA para devolver al paciente al estado de vigilia, con sensibilidad al dolor y con plena capacidad motora.

Los medicamentos más comúnmente utilizados en TIVA son el Propofol (PPF), Remifentanilo (RMF) y Rocuronio (RCN). La farmacocinética (FC), que consiste del seguimiento en el trasiego de masas entre diversos compartimentos del cuerpo caracterizados por las velocidades a las que reciben y transfieren las masas de medicamento, permite determinar y trazar la concentración del fármaco en el sitio de efecto a lo largo del tiempo. Algunos modelos compartimentales para la FC son los propuestos por Schnider *et al*^[2] para PPF, el propuesto por Minto *et al*^[3] para el RMF, además del desarrollado por Almeida *et al*^[4] para el RCN son ampliamente utilizados en simulaciones de TIVA proporcionando una base matemática sólida para la estimación de los efectos de los fármacos.

En la AG se busca inducir al paciente en un estado de inconsciencia, pérdida de memoria, alivio del dolor y relajación muscular, manteniendo la estabilidad de los sistemas autónomo, cardiovascular, respiratorio y termorregula-

dor; lo cual es posible lograr con la administración de los fármacos anteriormente mencionados. Los efectos inducidos por los fármacos se modelan por la farmacodinámica (FD), haciendo uso de la ecuación de Hill para algunos de los monitores usados TIVA, a partir de las concentraciones de medicamento en el sitio de efecto. Los monitores permiten medir el estado anestésico real (EAR) del paciente de manera indirecta, ya que la medición directa de variables internas en tiempo real sigue siendo un desafío, no siendo factible en la actualidad:

- El estado hipnótico del paciente se suele medir a través del Índice Biespectral (BIS) el cual utiliza el ajuste al modelado inicial de Schnider propuesto por Schiavo *et al*^[5], que utiliza las concentraciones de PPF y RMF. El BIS funciona recogiendo y procesando la actividad eléctrica cerebral del paciente con una serie de electrodos para, a través de algoritmos, transformar el EEG en un índice que varía entre 0 y 100, con rangos seguros de 40-60, siendo 50 el valor idóneo para un EAS óptimo.
- La analgesia se puede usar el Índice de Respuesta de Estimulación Nociva (NOX, inicialmente NSRI) el cual trabaja con la ecuación de Hill ajustada por Luginbuehl^[6]. El monitor NOX que es calculado a partir de las concentraciones de fármacos hipnóticos y opioides en el sitio de efecto utilizando un modelo de interacción jerárquica con un rango que varía entre 0 y 100, con rango seguros de 20-40, siendo 30 el valor idóneo para un EAS óptimo.
- La relajación muscular se puede medir por el Bloqueo Neuromuscular (NMB) para el cual se usa el modelado dado por Da Silva *et al*^[7], que utiliza la concentración de RCN. Para medir el NMB se estimula un nervio motor con una corriente eléctrica y se observa el grado de contracción de los músculos inervados por ese nervio. para la relajación muscular se tiene un rango que varía entre 0 y 100, con rango seguro de 5-15 unidades, siendo 10 el valor idóneo para un EAS óptimo.

En la mayoría de los protocolos anestésicos actuales, se emplea una combinación de varios fármacos, utilizando concentraciones mucho menores que las necesarias si se administra un solo fármaco, esto es lo que se conoce como AG balanceada. La sinergia entre fármacos significa que los efectos se ven potenciados por la presencia del otro fármaco. Es decir que el PPF también influye en la analgesia como efecto secundario y el RMF también influye en la hipnosis como efecto secundario, potenciando mutuamente los efectos de ambos^[8]. Las variables fundamentales que caracterizan el proceso anestésico comprenden los medicamentos que se controlan los efectos (fármacos), las perturbaciones que alteran los efectos (estímulos quirúrgicos, es decir, las acciones del cirujano), y las estimaciones de los efectos obtenidas por los monitores. El propósito de esta combinación de fármacos es inducir y mantener un estado de inconsciencia, analgesia y relajación muscular^[1]:

- El PPF es un potente fármaco con marcados efectos hipnóticos, sedantes y amnésicos, el efecto que causa es "hipnosis" la cual conlleva a la pérdida de conciencia; donde el paciente pierde la capacidad de despertar frente a estímulos externos y está acompañada de amnesia, es decir, ausencia de recuerdos de los hechos ocurridos durante el procedimiento;
- El RMF es un fármaco analgésico opioide de gran potencia y acción ultracorta, del cual se refiere una gran estabilidad hemodinámica, cuyo objetivo es la "analgesia", con la aplicación de este fármaco lo que se busca es la desaparición de cualquier sensación de dolor, es decir, la ausencia de dolor frente a un estímulo doloroso, la percepción del dolor se origina en la corteza cerebral;
- El RCN es un fármaco bloqueante neuromuscular no despolarizante que obstruyen los impulsos nerviosos a los músculos, este fármaco destaca por su rápido inicio y su duración de acción intermedia, con el

propósito de causar “relajación muscular” lo cual consiste en la ausencia de reflejos musculares de retirada frente al dolor, relajando o inhibiendo la contracción muscular. Su objetivo principal es facilitar la intubación endotraqueal y los procedimientos quirúrgicos.

La interacción de los modelos compartimentales que describen la FC y las funciones de Hill empleadas para las diferentes FDs, a través de su simulación permiten generar lo que se considera como un paciente virtual (PV). En dichos simuladores se considera la coadministración de PPF-RMF según el modelo de Merigo *et al*^[9] y la sinergia de ambos medicamentos reflejada en los monitores BIS y NOX. Los simuladores de PVs son una herramienta que se puede utilizar con el objetivo de probar sistemas que ayuden en la toma de decisiones en un entorno seguro y controlado, para mejorar sus prestaciones y reducir errores en la atención real al paciente. El diseño de algoritmos de control en lazo cerrado que ayuden a automatizar la administración de los fármacos en TIVA requieren de su prueba en simuladores, para reproducir experiencias de especialistas en el área de la salud a través de diversos escenarios basados en la fidelidad o grado de realismo que integren los modelos que se utilizan^[10].

Existe una gran variedad de propuestas para la automatización de la administración de fármacos usados en AG; muchas de estas propuestas son probadas en un ambiente de simulación previo a cualquier ensayo clínico. En años recientes diferentes estrategias de control aplicadas a la TIVA incluyen el control por modelo predictivo (*MPC*, por sus siglas en inglés)^{[11][12][13]}, dicha técnica de control requiere la realimentación de las variables de estado consideradas en el diseño de este algoritmo por lo que es casi indispensable el uso de un algoritmo de estimación de las variables no medibles para poder llevar o aproximar estas propuestas a un escenario de aplicación clínica.

En este contexto, diversos estudios han abordado el diseño de controladores automáticos y simuladores que apoyen al anestesiólogo en la administración automática y precisa de fármacos. Entre ellos, destacan trabajos donde han propuesto controladores PID optimizados para la coadministración de Propofol y Remifentanilo, que gestionan el equilibrio entre hipnóticos y opioides para mejorar la estabilidad del paciente^{[3][4]}. Propuestas de control basada en la sucesión de diversos eventos o condiciones para la administración de PPF y RMF^[9]. La implementación de un algoritmo PID asimétrico de múltiples entradas y múltiples salidas para la dosificación del PPF, RMF y RCN, considerando la sinergia o potenciamiento entre el PPF y el RMF^[8]. Una característica en común entre los trabajos previamente descritos es que los algoritmos de control propuestos se basan en la relación entrada-salida; sin embargo, en el ámbito del control moderno automático existen muchos otros tipos de algoritmos de control, pero para poder ser viables es requerida una realimentación completa de las variables de estado que modelan el sistema a controlar.

El trabajo de Ionescu *et al*^{[14][15]}, donde se presenta un simulador de paciente de código abierto desarrollado en Matlab/Simulink llamado “*Open Source Patient Simulator*”, diseñado para evaluar el control basado en múltiples fármacos, integrando tanto la anestesia como la estabilización hemodinámica. A partir de estos avances, nuestro trabajo se centra en el desarrollo de un observador capaz de estimar las variables de estado no medibles (hipnosis, nocicepción y relajación muscular) en un modelo de PVs, a fin de incentivar el desarrollo propuestas de algoritmos de control basados en la realimentación de las variables de estado. Este observador se implementa en el simulador propuesto por Ionescu *et al*^[14] Matlab/Simulink y emplea modelos matemáticos de FC y FD. Existen otras opciones de simuladores empleados en otros lenguajes de programación como es Python[®]^[16].

El objetivo principal de nuestro trabajo es proporcionar un sistema observador de estados con entradas relacionadas con las concentraciones de los medicamentos y los monitores para estimar los estados necesarios para realizar de forma eficiente un controlador en lazo cerrado de la AG en futuros trabajos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Base de datos de paciente virtual

Como ya se comentó en la introducción, un PV es un conjunto de modelos compartimentales que pretenden obtener los efectos a través de los monitores de los fármacos anestésicos. El término PV es ampliamente utilizado en la literatura científica y no es la excepción la práctica anestésica^{[8][10][14][15]}. Se pretende utilizar una población de 24 PVs incluidos en el simulador de código abierto propuesto por Ionescu *et al*^{[14][15]}, más un PV extra que será generado por el promedio de todos ellos. Dicha cohorte está integrada en el simulador de PVs, y es utilizada para parametrizar los modelos de FC y FD que representan el estado anestésico de los PVs. En la tabla 1 se muestran los datos fisiológicos de la corte del simulador^[14], dichos datos son recabados en la fase de preanestesia permitiendo estimar las dosis requeridas por el paciente previo a la intervención quirúrgica.

TABLA 1. Parámetros de pacientes virtuales. (ID: número de PV, E: edad, A: estatura, P: peso, G: género 1 para mujeres y 2 para hombres, BMI (Body Mass Index): índice de masa corporal, LBM (Lean Body Mass): masa corporal magra)^[16].

ID	E [años]	A [cm]	P [kg]	G	BMI [kg/m ²]	LMB [%]
1	74	164	88	1	32.7	60
2	67	161	69	1	26.6	53
3	75	176	101	2	32.6	69
4	69	173	97	2	32.4	67
5	45	171	64	1	21.9	52
6	57	182	80	1	24.2	62
7	74	155	55	1	22.9	44
8	71	172	78	1	26.4	60
9	65	176	77	1	24.9	60
10	72	192	73	2	19.8	62
11	69	168	84	1	29.8	60
12	60	190	92	2	25.5	71
13	61	177	81	1	25.9	62
14	54	173	86	2	27.5	63
15	71	172	83	1	28.1	62
16	53	186	114	1	33	77
17	72	162	87	2	33.2	59
18	61	182	93	2	28.1	69
19	70	167	77	1	27.6	58
20	69	168	82	1	29.1	60
21	69	158	81	2	32.4	55
22	60	165	85	2	31.2	60
23	70	173	69	2	23.1	56
24	56	186	99	1	28.6	73
25	65	172	83	2	27.8	61

Modelos de farmacocinética

Los modelos compartimentales están basados en el trasiego de masas entre compartimentos que representan una parte de cuerpo humano donde llegará una cantidad del fármaco perfundido por vía intravenosa. Tanto para PPF como RMF, su modelo general de FC consiste en el trasiego de la masa de medicamento entre 4 compartimentos como se aprecia en la Figura 1: central que representa la sangre, rápido que representa los músculos (tejidos muy perfundidos), lento que representa tejidos poco perfundidos como la grasa y finalmente el compartimento donde se causa el efecto perseguido que es en el cerebro^{[2][17]}.

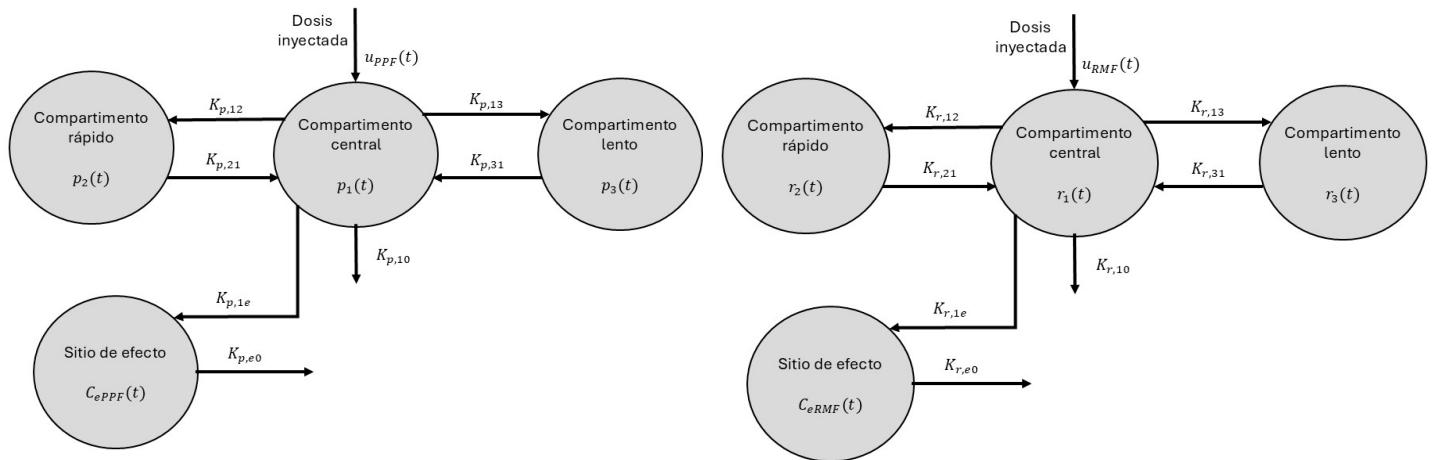


FIGURA 1. Representación por diagrama de bloques del modelo compartimental para PPF (diagrama del costado izquierdo) y RMF (diagrama del costado derecho).

En el conjunto de ecuaciones (1) se muestra el modelo compartimental de la FC correspondiente al fármaco PPF, presentado por Merigo et al en 2017^[9].

$$\begin{aligned}
 \dot{p}_1(t) &= -(K_{p,10} + K_{p,12} + K_{p,13}) \cdot p_1(t) + K_{p,21} \cdot p_2(t) + K_{p,31} \cdot p_3(t) + u_{PPF}(t) \\
 \dot{p}_2(t) &= K_{p,12} \cdot p_1(t) - K_{p,21} \cdot p_2(t) \\
 \dot{p}_3(t) &= K_{p,13} \cdot p_1(t) - K_{p,31} \cdot p_3(t) \\
 \dot{C}_{ePPF}(t) &= K_{p,1e} \left(\frac{p_1(t)}{V_1} \right) - K_{p,e0} \cdot C_{ePPF}(t)
 \end{aligned} \tag{1}$$

Donde $p_1(t)$, $p_2(t)$ y $p_3(t)$ son las masas de PPF en el Compartimento central, rápido y lento respectivamente; $K_{p,12}$, $K_{p,13}$, $K_{p,21}$, $K_{p,31}$, $K_{p,e0}$ y $K_{p,1e}$ son las tasas de transferencia de las masas de PPF entre compartimentos; $u_{PPF}(t)$ es el protocolo de PPF aplicado en el tiempo; $C_{ePPF}(t)$ es la concentración de PPF; y $K_{p,e0}$ es la velocidad de eliminación del PPF.

En el conjunto de ecuaciones (2) se muestra el modelo compartimental de la FC correspondiente al fármaco RMF, que estructuralmente es igual que el mostrado en las ecuaciones (1) variando tan solo en los valores de los parámetros correspondientes a las tasas de transferencia de masas. El modelo fue presentado por Merigo et al en 2017^[9].

$$\begin{aligned}
 \dot{r}_1(t) &= -(K_{r,10} + K_{r,12} + K_{r,13}) \cdot r_1(t) + K_{r,21} \cdot r_2(t) + K_{r,31} \cdot r_3(t) + u_{RMF}(t) \\
 \dot{r}_2(t) &= K_{r,12} \cdot r_1(t) - K_{r,21} \cdot r_2(t) \\
 \dot{r}_3(t) &= K_{r,13} \cdot r_1(t) - K_{r,31} \cdot r_3(t) \\
 \dot{C}_{eRMF}(t) &= K_{r,1e} \left(\frac{r_1(t)}{V_1} \right) - K_{r,e0} \cdot C_{eRMF}(t)
 \end{aligned} \tag{2}$$

Donde $r_1(t)$, $r_2(t)$ y $r_3(t)$ son las masas de RMF en el compartimento central, rápido y lento respectivamente; $K_{r,12}$, $K_{r,13}$, $K_{r,21}$, $K_{r,31}$, $K_{r,eo}$ y $K_{r,le}$ son las tasas de transferencia de las masas de RMF entre compartimentos; $u_{RMF}(t)$ es el protocolo de RMF aplicado en el tiempo; $C_{eRMF}(t)$ es la concentración de PPF; y $K_{r,eo}$ es la velocidad de eliminación del RMF.

En el conjunto de ecuaciones (3) se muestra el modelo compartimental de la FC correspondiente al fármaco RCN, obtenido de transformar el modelo presentado por Almeida *et al* de 2018^[4] a un espacio de estados:

$$\begin{aligned}\dot{n}_1(t) &= -\alpha \cdot K_3 \cdot n_1(t) + \alpha \cdot K_3 \cdot u_{RCN}(t) \\ \dot{n}_2(t) &= \alpha \cdot K_2 \cdot n_1(t) - \alpha \cdot K_2 \cdot n_2(t) \\ \dot{n}_3(t) &= \alpha \cdot K_1 \cdot n_2(t) - \alpha \cdot K_1 \cdot n_3(t) \\ C_{eRCN}(t) &= K_4 \cdot n_3(t)\end{aligned}\tag{3}$$

Donde $n_1(t)$, $n_2(t)$ y $n_3(t)$ son las masas de RCN en los compartimentos, K_1 , K_2 , K_3 , K_4 y α son tasas de transferencia, que han sido adecuadamente determinadas de manera dependiente del paciente virtual; $u_{RCN}(t)$ es el protocolo de RCN y $C_{eRCN}(t)$ es la concentración de RCN en el sitio de efecto.

Modelos de farmacodinámica

En el conjunto de ecuaciones (4) se muestra el modelado del efecto de la hipnosis que tiene como salida el monitor BIS. Para representar la FD se utilizan las concentraciones de fármaco en sitio de efecto (resultados de las ecuaciones 1 a 2) que son las entradas a la ecuación no lineal de Hill. La FD presentada en las ecuaciones (4) considera la sinergia entre el PPF y el RMF, la cual es obtenida del trabajo de Schiavo *et al* en 2021^[5].

$$\begin{aligned}U_{PPF}(t) &= \frac{C_{ePPF}(t)}{CE50_{PPF}} \\ U_{RMF}(t) &= \frac{C_{eRMF}(t)}{CE50_{RMF}} \\ \phi &= \frac{U_{PPF}(t)}{U_{PPF}(t) + U_{RMF}(t)} \\ U_{50}(\phi) &= 1 - \beta\phi - \beta\phi^2 \\ U(t) &= \frac{U_{PPF}(t) + U_{RMF}(t)}{U_{50}(\phi)} \\ y_{BIS}(t) &= y_{BIS,0} - y_{BIS,max} \frac{U(t)^{\gamma_{PPF}}}{1 + U(t)^{\gamma_{PPF}}}\end{aligned}\tag{4}$$

Donde $U_{PPF}(t)$ es la concentración normalizada de PPF; $C_{ePPF}(t)$ es la concentración de PPF en el sitio de efecto; $CE50_{PPF}$ es la concentración conjunta de PPF para lograr la mitad del efecto; $U_{RMF}(t)$ es la concentración normalizada de RMF; $C_{eRMF}(t)$ es la concentración de RMF en el sitio de efecto; $CE50_{RMF}$ es la concentración conjunta de RMF para lograr la mitad del efecto; ϕ es la interacción sinérgica del PPF y RMF para su normalización; $U_{50}(\phi)$ representa

la normalización el efecto al 50% de concentración de PPF que se ve afectada por sí misma y por el RMF; β es un parámetro de ponderación de la interacción entre PPF y RMF; $U(t)$ es la potenciación sinérgica del PPF y RMF normalizada a $U_{50}(\phi)$; $y_{BIS}(t)$ representa la medición del índice de actividad biespectral en la corteza cerebral medida a través del monitor BIS; $y_{BIS,0}$ es el valor inicial del monitor BIS; e $y_{BIS,max}$ es el valor máximo que puede tomar el monitor BIS.

En el conjunto de ecuaciones (5) se muestra el modelado del efecto de la analgesia que tiene como salida el monitor NOX. Para representar la FD se utilizan las concentraciones de fármaco en sitio de efecto (resultados de las ecuaciones 1 a 2) que son las entradas a la ecuación no lineal de Hill. La FD presentada en las ecuaciones (5) considera la sinergia entre el PPF y el RMF, la cual es obtenida del trabajo de Luginbuehl *et al* en 2010^[9].

$$\begin{aligned}
 POI &= 1 - \frac{Ce_{RMF}(t)}{CE50_{RMF} + Ce_{RMF}(t)} \\
 N &= \frac{Ce_{PPF}(t)}{CE50_{PPF} \cdot POI} \\
 X_{RMF}(t) &= \frac{N}{R_{tar}} \\
 y_{NOX}(t) &= y_{NOX,0} \cdot \left(1 - \frac{X_{RMF}(t)^{\gamma_{RMF}}}{1 + X_{RMF}(t)^{\gamma_{RMF}}} \right)
 \end{aligned} \tag{5}$$

Donde POI es la intensidad post opioide del RMF; $Ce_{RMF}(t)$ es la concentración de RMF en el sitio de efecto; $CE50_{RMF}$ es la concentración de RMF en el sitio de efecto necesaria para alcanzar un NOX del 50%; $Ce_{PPF}(t)$ es la concentración de PPF en el sitio de efecto; $CE50_{PPF}$ es la concentración de PPF en el sitio de efecto necesaria para alcanzar un BIS del 50%; N es la función que integra la sinergia de los fármacos; $X_{RMF}(t)$ es la relación del efecto causado ante la resistencia al fármaco; R_{tar} es la intensidad relativa de la laringoscopia; $y_{NOX,0}$ es el valor inicial del NOX normalmente 100; γ_{RMF} gamma es la pendiente de la receptividad al RMF calibrado empíricamente; e $y_{NOX}(t)$ representa la medición del índice de analgesia medida a través del monitor NOX.

La ecuación (6) se muestra el modelado del efecto de la relajación muscular que tiene como salida el monitor NMB. Para representar la FD se utilizan la concentración de RCN en sitio de efecto (resultado de la ecuación 3) que es la entrada a la ecuación no lineal de Hill. La FD presentada en la ecuación (6) es obtenida del trabajo de Almeida *et al*^[4]

$$y_{NMB}(t) = y_{NMB,0} \cdot \left(\frac{(CE50_{RCN})^{\gamma_{RCN}}}{(CE50_{RCN})^{\gamma_{RCN}} + (Ce_{RCN}(t))^{\gamma_{RCN}}} \right) \tag{6}$$

Donde $y_{NMB}(t)$ es el monitor de bloqueo neuromuscular; $y_{NMB,0}$ es el valor inicial del NMB normalmente 100; $CE50_{RCN}$ es la concentración de RCN necesaria para alcanzar un NMB del 50%; γ_{RCN} es la pendiente de la receptividad del paciente al RCN calibrado empíricamente; y $Ce_{RCN}(t)$ es la concentración en sitio de efecto del RCN.

Observadores de espacio de estados

Un observador es un algoritmo matemático que se utiliza en sistemas de control para estimar los estados internos de un sistema. Los observadores en espacio de estados son importantes porque permiten conocer la evolución en el tiempo de variables que son difíciles de medir. Los observadores combinan la información obtenida de los sen-

sores con el conocimiento matemático del sistema para estimar las variables no medibles e integrarlas al algoritmo de control. El mayor inconveniente de los observadores de estados es dar una interpretación fisiológica a las variables de estado.

En el diseño de sistemas de control usando estrategias de realimentación de estados, se asume que todas las variables de estado están disponibles para su medida y posterior realimentación, pero en la práctica no siempre es así. Por ello, es necesario estimar las variables de estado inaccesibles, un proceso conocido como observación o estimación de las variables no medibles. Un dispositivo o programa que realiza esta estimación se denomina observador de estado o simplemente observador^[18].

Dado que el modelo matemático del observador está basado en la estructura de Luenberger y por tanto es similar al modelo de la planta salvo que se incluye un término adicional L_i que ajusta el comportamiento de las variables no medibles a través del error de estimación. El error de estimación o error de observación es la diferencia entre la salida medida y la salida estimada^[18].

La estimación de la concentración de PPF de los compartimentos mostrados en las ecuaciones (1), se determina a través del observador de estados propuesto en el conjunto de ecuaciones (7).

$$\begin{aligned}\dot{\hat{p}}_1(t) &= -(K_{p,10} + K_{p,12} + K_{p,13})\hat{p}_1(t) + K_{p,21}\hat{p}_2(t) + K_{p,31}\hat{p}_3(t) + u_{PPF}(t) + L_{p,1}(C_{ePPF}(t) - \hat{C}_{ePPF}(t)) \\ \dot{\hat{p}}_2(t) &= K_{p,12}\hat{p}_1(t) - K_{p,21}\hat{p}_2(t) + L_{p,2}(C_{ePPF}(t) - \hat{C}_{ePPF}(t)) \\ \dot{\hat{p}}_3(t) &= K_{p,13}\hat{p}_1(t) - K_{p,31}\hat{p}_3(t) + L_{p,3}(C_{ePPF}(t) - \hat{C}_{ePPF}(t)) \\ \dot{\hat{C}}_{ePPF}(t) &= K_{p,1e}\left(\frac{\hat{p}_1(t)}{V_1}\right) - K_{p,e0}\hat{C}_{ePPF}(t) + L_{p,4}(C_{ePPF}(t) - \hat{C}_{ePPF}(t))\end{aligned}\quad (7)$$

Donde las variables acentuadas con el símbolo de circunflejo “^” corresponden con las definiciones de la ecuación (1). $L_{p,i}$ son ganancias de diseño del observador; $C_{ePPF}(t)$ es la concentración de PPF; y $\hat{C}_{ePPF}(t)$ es la concentración de PPF estimada por el observador.

La estimación de la concentración de RMF de los compartimentos mostrados en las ecuaciones (1), se calcula a través del observador de estados propuesto en el conjunto de ecuaciones (8).

$$\begin{aligned}\dot{\hat{r}}_1(t) &= -(K_{r,10} + K_{r,12} + K_{r,13})\hat{r}_1(t) + K_{r,21}\hat{r}_2(t) + K_{r,31}\hat{r}_3(t) + u_{RMF}(t) + L_{r,1}(C_{eRMF}(t) - \hat{C}_{eRMF}(t)) \\ \dot{\hat{r}}_2(t) &= K_{r,12}\hat{r}_1(t) - K_{r,21}\hat{r}_2(t) + L_{r,2}(C_{eRMF}(t) - \hat{C}_{eRMF}(t)) \\ \dot{\hat{r}}_3(t) &= K_{r,13}\hat{r}_1(t) - K_{r,31}\hat{r}_3(t) + L_{r,3}(C_{eRMF}(t) - \hat{C}_{eRMF}(t)) \\ \dot{\hat{C}}_{eRMF}(t) &= K_{r,1e}\left(\frac{\hat{r}_1(t)}{V_1}\right) - K_{r,e0}\hat{C}_{eRMF}(t) + L_{r,4}(C_{eRMF}(t) - \hat{C}_{eRMF}(t))\end{aligned}\quad (8)$$

Donde las variables acentuadas con el símbolo de circunflejo “^” corresponden con las definiciones de la ecuación (2). $L_{r,i}$ son ganancias de diseño del observador; $C_{eRMF}(t)$ es la concentración de RMF; y $\hat{C}_{eRMF}(t)$ es la concentración de RMF estimada por el observador.

En los sistemas de ecuaciones (7) y (8) p_i^a y \hat{r}_p para $i=1,2$ y 3 , así como \hat{C}_{ePPF} y \hat{C}_{eRMF} denotan las variables de estado de los sistemas compartimentales de la FC estimadas por el observador de espacio de estados para el PPF y

el RMF respectivamente; $L_{p,j}$ y $L_{r,j}$ son las correspondientes ganancias de ajuste de los observadores respectivos para el PPF y RMF.

La estimación de la concentración de RCN de los compartimentos mostrados en las ecuaciones (3), se calcula a través del observador de estados propuesto en el conjunto de ecuaciones (9).

$$\begin{aligned}\dot{\hat{n}}_1(t) &= -\alpha K_3 \hat{n}_1(t) + \alpha K_3 u_{RCN}(t) + L_{n,1}(C_{eRCN}(t) - \hat{C}_{eRCN}(t)) \\ \dot{\hat{n}}_2(t) &= \alpha K_2 \hat{n}_1(t) - \alpha K_2 \hat{n}_2(t) + L_{n,2}(C_{eRCN}(t) - \hat{C}_{eRCN}(t)) \\ \dot{\hat{n}}_3(t) &= \alpha K_1 \hat{n}_2(t) - \alpha K_1 \hat{n}_3(t) + L_{n,3}(C_{eRCN}(t) - \hat{C}_{eRCN}(t)) \\ \hat{C}_{eRCN}(t) &= K_4 \hat{n}_3(t)\end{aligned}\quad (9)$$

Donde las variables acentuadas con el símbolo de circunflejo “^” corresponden con las definiciones de la ecuación (3). $L_{n,i}$ son ganancias de diseño del observador; $C_{eRCN}(t)$ es la concentración de RCN; y $\hat{C}_{eRCN}(t)$ es la concentración de RCN estimada por el observador.

El uso de un observador de estado permite reconstruir el vector de estado de estas variables no medibles, haciendo posible una estimación precisa de los efectos anestésicos en tiempo real. Para procesos anestésicos, es común asumir que las variables de estado están disponibles para su realimentación, pero en la realidad no siempre ocurre, especialmente con variables críticas que identifican los efectos alcanzados por los fármacos, como hipnosis, analgesia y relajación muscular. Estas variables no son medibles directamente y requieren estimarse a través de variables indirectas obtenidas por procesamiento de señales específicas, BIS, NOX y NMB. En este punto se requiere determinar la concentración de medicamento en sitio de efecto e integrar esta como la variable medible a la estructura del observador. Para complementar la estructura del observador y dado que se utiliza un observador lineal para estimar las variables de la FC, la cual también es lineal, se integrará al esquema del observador una estrategia de aproximación de la dinámica inversa de las funciones de Hill.

System identification toolbox

System Identification Toolbox que ofrece MATLAB, es una caja de herramientas de bloques en Simulink y una aplicación para modelado de sistemas dinámicos, análisis de series temporales y pronósticos. Puede aprender relaciones dinámicas entre variables medidas para crear funciones de transferencia, modelos de procesos y modelos de espacio de estados en tiempo continuo o discreto^[19].

La caja de herramientas permite estimar la dinámica de sistemas no lineales mediante modelos Hammerstein-Wiener y ARX, puede crear modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) neuronales mediante aprendizaje profundo para capturar la dinámica de sistemas no lineales. La caja de herramientas permite realizar la identificación de sistemas de caja gris para estimar los parámetros de un modelo^[19]; siendo esta una estrategia viable para buscar una función alternativa a las inversas de las funciones de Hill de la farmacodinámica del PPF y RMF en los monitores BIS y NOX.

Ya que la sinergia que hay entre PPF y RMF, que se menciona con anterioridad, se representa en las ecuaciones de Hill para la salida de los monitores BIS mostrado en las ecuaciones de FD (4) y NOX mostrado en las ecuaciones de la (5). De manera analítica no se puede realizar la inversa de ambas ecuaciones de Hill, es donde el *System*

Identification Toolbox ofrecido por MATLAB es una opción viable. Haciendo uso de las mediciones de los monitores como datos de entrada y las concentraciones de los medicamentos en sitio de efecto como datos de salida el *System Identification Toolbox* puede retornar un modelo de aproximación para la inversa de las funciones de Hill de la FD de los monitores BIS y NOX con una precisión limitada. En el particular del monitor NMB, su ecuación de Hill que se muestra en la ecuación (6), sí es posible realizar su inversa de forma analítica. Por tanto, el modelo matemático de aproximación de las inversas de Hill se aprecia en Figura 2 y complementará el esquema del observador que permitirá estimar las variables de estado de la FC en AG.

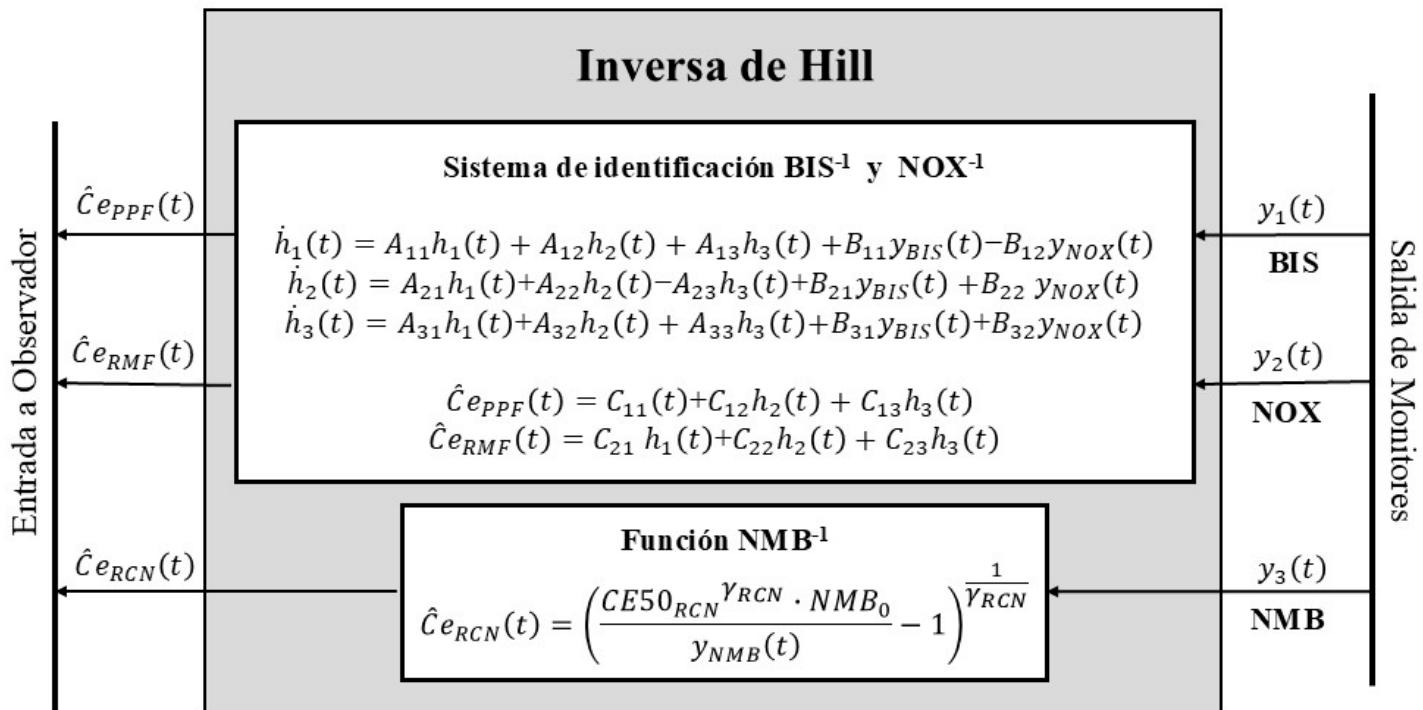


FIGURA 2. Representación en diagrama de bloques de entradas-salidas para la aproximación de la inversa de Hill.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aproximaciones de la función Hill inversa

En base a la propuesta para aproximar las inversas de las funciones de Hill que modelan la FD se implementa el modelo obtenido del *System Identification Toolbox* de MATLAB, al cual se le dio como entrada los valores de los de los monitores BIS y NOX almacenados como series temporales, y como salidas las correspondientes series temporales con las concentraciones de PPF y RMF en los sitios de efecto, especificando que se busca una aproximación de un sistema de dos entradas y dos salidas para que se integre la interacción entre ambos fármacos. En la Figura 3 se puede apreciar una diferencia entre la concentración de PPF en el sitio de efecto $C_{ePPF}(t)$, línea de color azul, y su respectiva aproximación $\hat{C}_{ePPF}(t)$, línea color rojo del gráfico izquierdo; lo mismo sucede con la concentración de RMF en el sitio de efecto $C_{eRMF}(t)$, línea color azul del gráfico derecho, y su respectiva aproximación $\hat{C}_{eRMF}(t)$, línea color rojo. Dicho error o diferencia de aproximación en las secciones inicial y final se atribuye a la naturaleza de la aproximación de la inversa de una función no lineal por un sistema de tres ecuaciones diferenciales lineales. Debiendo el controlador que se llegue a diseñar ser robusto a estos errores de modelado y trabajar con la incertidumbre introducida por la aproximación de las inversas de las correspondientes funciones de Hill.

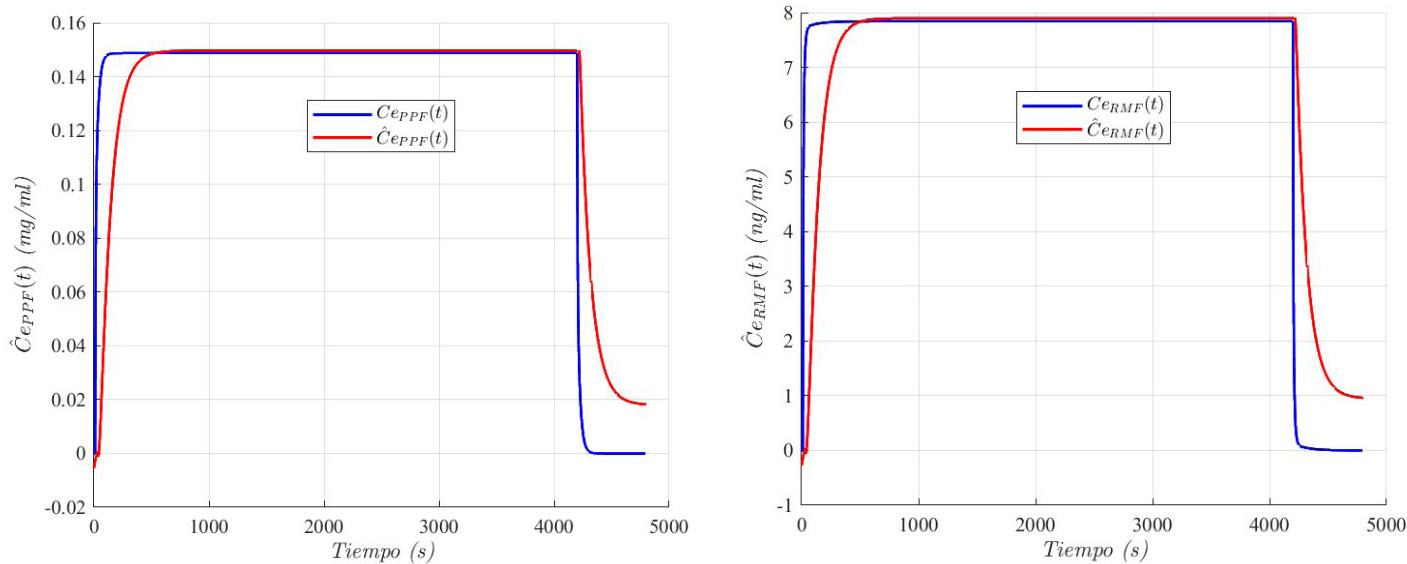
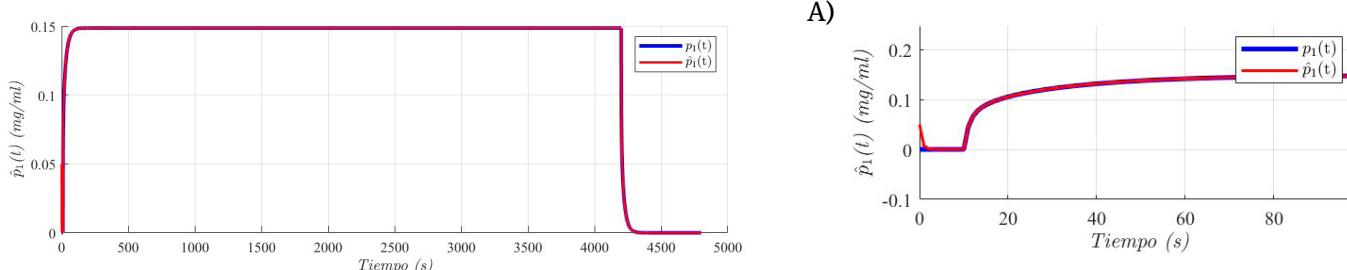


FIGURA 3. Estimación de las concentraciones en sitio de efecto de PPF (Izquierda) y RMF (derecha), donde las líneas en color azul representan la concentración de medicamento en sitio de efecto mientras que el color rojo representa la estimación de dicha concentración a través del modelo de aproximación de la función inversa de la FD, para el PV=25.

El modelo en espacio de estados propuesto por el *System Identification Toolbox* se obtuvo en base al paciente virtual #25 que es el promedio de todos los 24 pacientes. Este mismo modelo se aplica para la aproximación de todos los pacientes virtuales del cual se obtiene los resultados siguientes de estimación de concentraciones de fármacos en los sitios de efecto.

Rendimiento del observador de espacio de estados

Como se ha mencionado anteriormente, el observador es una herramienta fundamental cuando no es posible medir variables no accesibles, ya sea por su propia naturaleza o por la falta de acceso al sistema con un instrumento de medición o sensor específico. En el caso particular de los modelos utilizados para representar la FC y FD en AG, la inaccesibilidad total a la medición de las variables de estado hace indispensable el uso del observador cuando se pretenda diseñar un controlador basado en la realimentación de dichas variables. En las gráficas de la Figura 4, en las imágenes del costado izquierdo se presentan los resultados obtenidos del observador en espacio de estados encargado de estimar la FC del PPF, estimando con una semejanza superior al 99% cada una de las tres variables que representan los compartimentos de la FC. Mientras que las gráficas del costado derecho se muestran los respectivos detalles del transitorio de estimación de cada una de las variables respectivas mostrando que le toma menos de 10 segundos al observador minimizar el error de estimación al mínimo. Durante este periodo transitorio pueden aparecer valores negativos en las variables estimadas siendo este un comportamiento no fisiológico, por lo que se debe considerar su realimentación posterior a este periodo en caso de utilizar las variables estimadas en algún algoritmo de control.



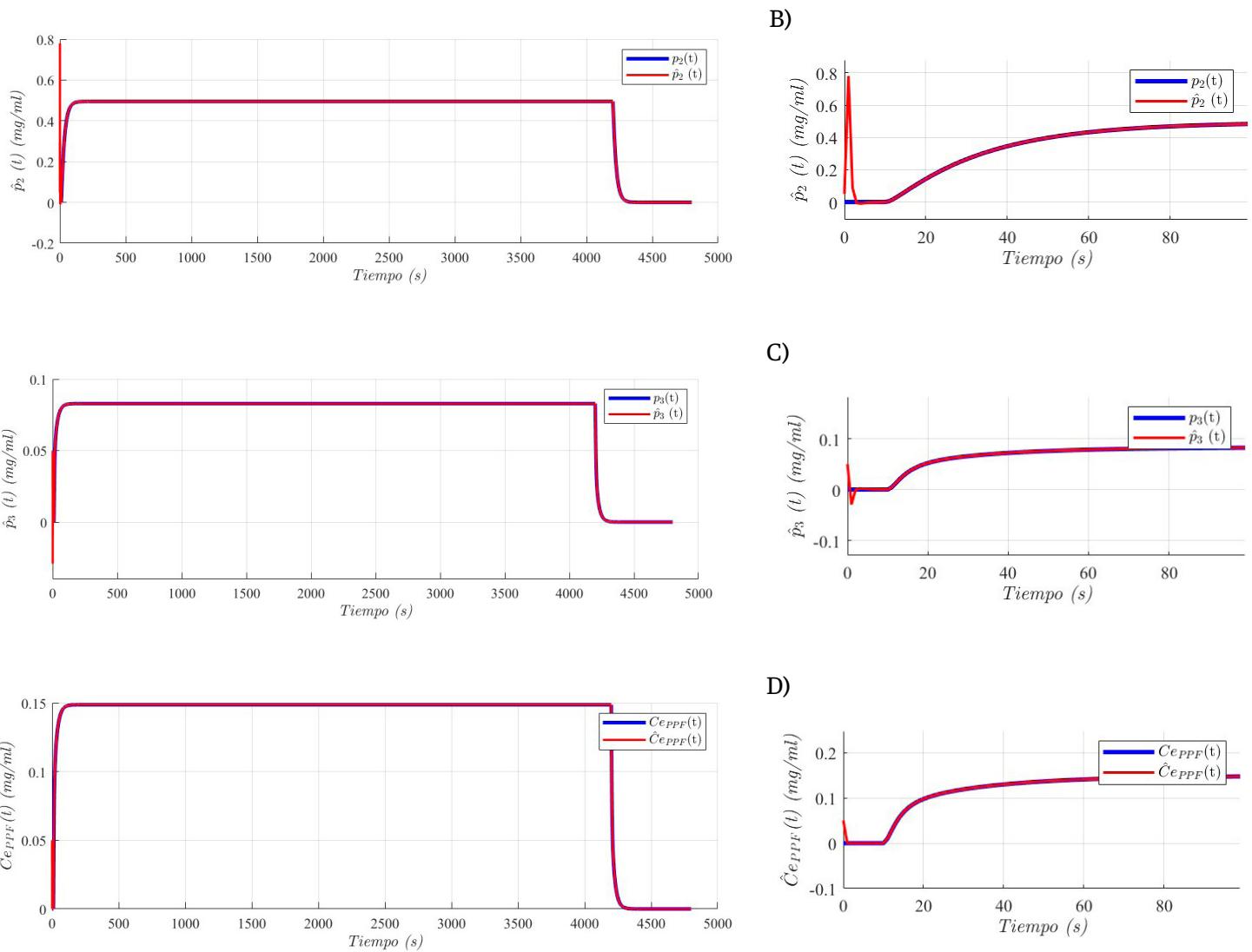


FIGURA 4. Estimación de variables de estado del fármaco PPF, donde A) es el compartimento central; B) es el compartimento rápido; C) es el compartimento lento; D) es el compartimento sitio de efecto para PV= 25; en color azul se muestra la variable no medible y en rojo la variable estimada por el observador propuesto.

En la Figura 5 se presentan cuatro incisos, cada uno correspondiente a una de las variables de estado del modelo de FC del RMF. En cada inciso se incluyen dos gráficos que representan cada uno de los compartimentos del sistema, en el costado izquierdo aparecen la estimación de las variables de estado comprendiendo los períodos de inducción (primeros 600 segundos), mantenimiento (los siguientes 3600 segundos) y por último la recuperación (los restantes 600 segundos). En el costado derecho se muestra el detalle del transitorio en el cual el observador estima cada variable de estado siendo inferior a los 50 segundos en el peor de los casos. Estas gráficas permiten verificar la precisión del observador teniendo las variables estimadas una semejanza superior al 92% respecto de las variables del modelo, donde la línea azul indica la variable del modelo original y la línea roja muestra la variable resultante de la estimación realizada por el observador. En el caso de la estimación de la FC del RMF, durante periodo transitorio se aprecian valores negativos en la estimación de algunas masas, siendo este un comportamiento no fisiológico, por lo que su realimentación en algún algoritmo de control debería realizarse posterior a este periodo transitorio.

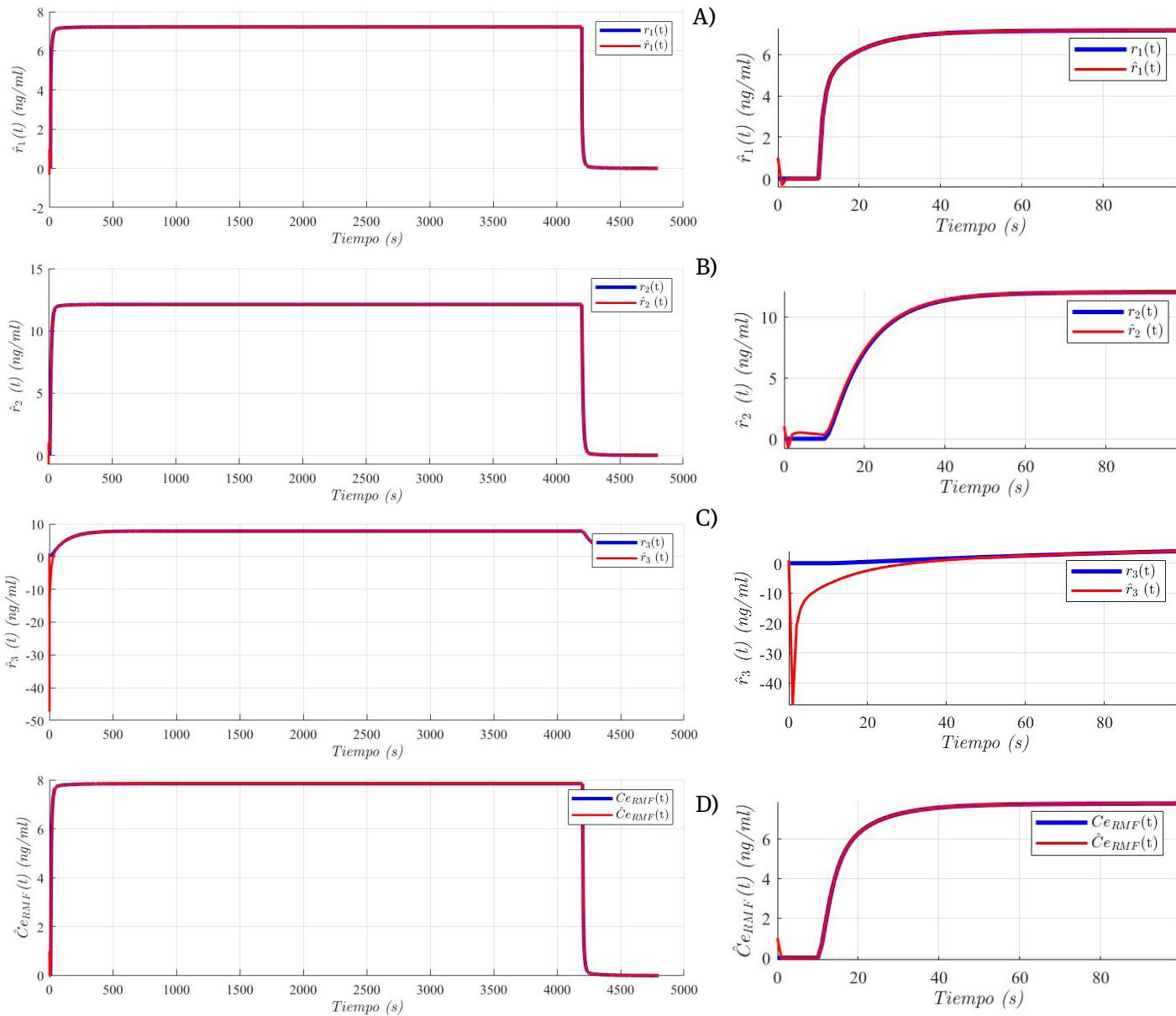


FIGURA 5. Estimación de variables de estado del fármaco RMF, donde la gráfica A) es el compartimento central; B) es el compartimento rápido; C) es el compartimento lento y D) es el compartimento sitio de efecto para PV= 25; en color azul se muestra la variable no medible y en rojo la variable estimada por el observador propuesto.

Por último, en la Figura 6 tenemos los tres incisos que corresponden a cada una de las variables de estado para la FC del RCN, es importante denotar que estas variables carecen de connotación fisiológica ya que no representan compartimentos como los otros dos medicamentos anteriores, debido que el modelado inicial para este fármaco se realizó a través de una función de transferencia y se transforma a espacio de estados para ser integrada en el simulador de Ionescu *et al*^{[14][15]}, pero al igual que los medicamentos anteriores el observador sigue con fiabilidad superior al 99% cada una de las variables. La única variable de estado que tiene una connotación fisiológica es la mostrada en el inciso C, la cual representa la concentración de medicamento en el sitio de efecto. En la Figura 6, igual que en las anteriores a la izquierda se encuentra la estimación de las variables de estado incluyendo las fases de la AG: inducción, mantenimiento y recuperación; mientras que en el costado derecho se muestra el detalle de los primeros segundos para analizar el transitorio y mostrando que el tiempo de estimación de cada variable de estado es inferior a los 10 segundos.

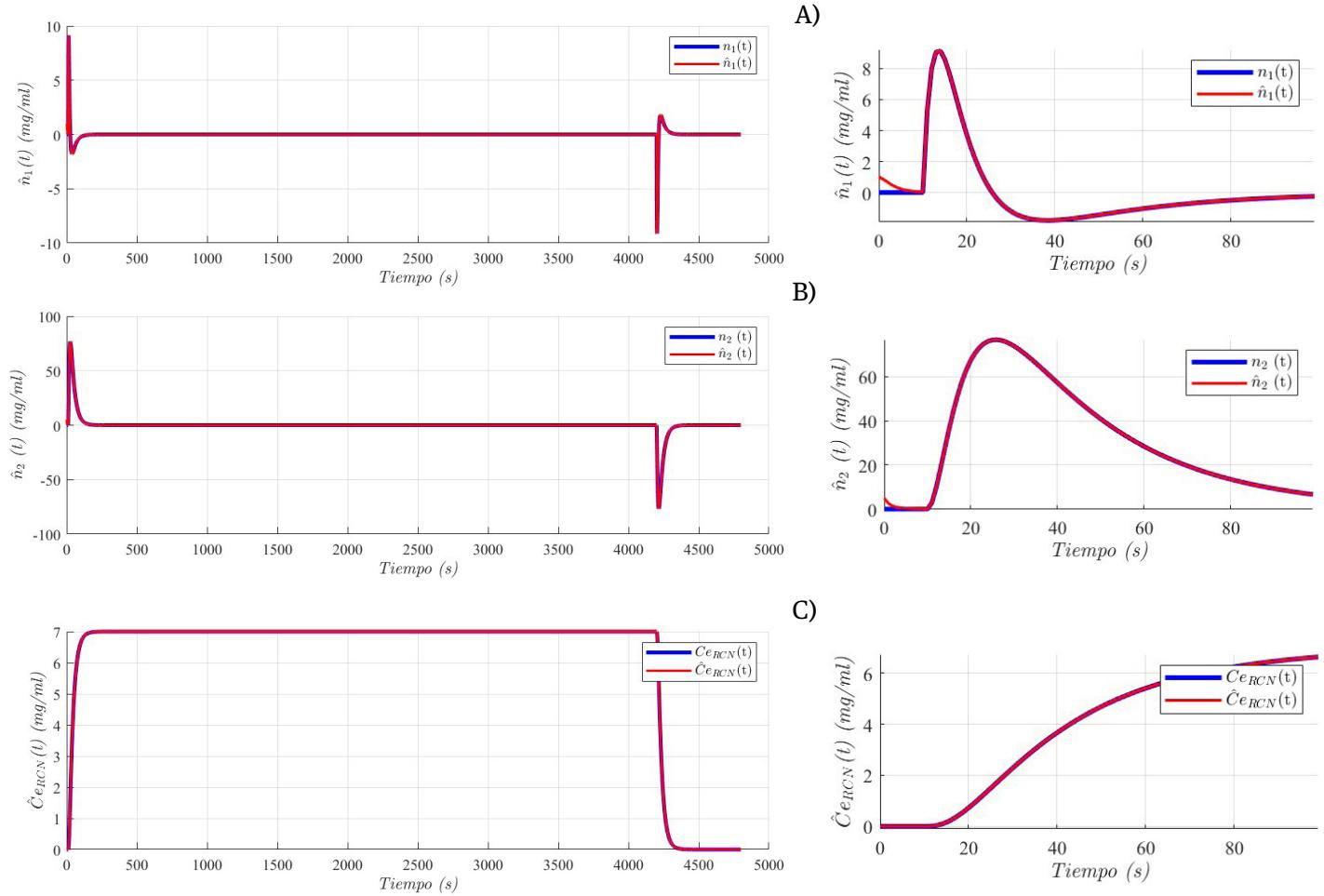


FIGURA 6. Estimación de variables de estado del fármaco RCN; en color azul se muestra la variable no medible y en rojo la variable estimada por el observador propuesto, para PV= 25; las gráficas A, B) y C) representan las variables de estado del modelo de FC.

A continuación se analizará el rendimiento del observador haciendo uso de la métrica del error cuadrático medio (MSE) y el parámetro *fit* como medidas de desempeño. El MSE cuantifica el error absoluto a lo largo de toda la simulación para cada una de las variables de estado descrito por la ecuación (10); mientras que el parámetro *fit* nos ayuda a interpretar de manera cuantitativa lo que calificamos de forma cualitativa como buen desempeño, la ecuación (11) muestra el cálculo de este parámetro. Mientras más cercana 100% sea la medición realizada a través del parámetro *fit* mejor es la estimación realizada por el observador; por otro lado, cuanto más tienda el parámetro *fit* a 0%, peor es la estimación realizada por el observador^[20].

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} ((y(n) - \hat{y}(n))^2) \quad (10)$$

$$fit = \sqrt{1 - \frac{\sum_{n=0}^{N-1} ((y(n) - \hat{y}(n))^2)}{\sum_{n=0}^{N-1} ((y(n) - \bar{y}(n))^2)}} \times 100\% \quad (11)$$

Donde N es el conjunto de muestras en el tiempo considerado; y es la medida del monitor; \hat{y} es la estimación del monitor a través del observador, \bar{y} es la media de la medida del monitor. En la tabla 2 se puede deducir que el MSE

es muy cercano a cero a excepción de la variable r_3 , el parámetro fit reafirma el resultado del MSE donde únicamente la estimación de la variable r_3 obtiene un valor inferior a 99%, aun así, la estimación de esta variable de estado es muy buena pues su valor de fit es de 92.23%.

TABLA 2. Rendimiento del observador con métricas del error cuadrático medio (MSE) y el parámetro fit ; se muestran los resultados para el PV 25, la media de la cohorte de 24 PV y su desviación estándar (SD).

		Desempeño en estimación de la PC del PPF				Desempeño en estimación de la PC del RMF				Desempeño en estimación de la PC del RCN		
		p_1	p_2	p_3	C_{ePPF}	r_1	r_2	r_3	C_{eRMF}	n_1	n_2	C_{eRCN}
MSE	PV25	5.32×10^{-7}	1.28×10^{-4}	6.99×10^{-7}	5.20×10^{-7}	2.30×10^{-4}	7.71×10^{-4}	0.78	2.08×10^{-4}	5.42×10^{-4}	7.1×10^{-3}	6.77×10^{-10}
	Media	1.23×10^{-5}	2.05×10^{-4}	2.08×10^{-5}	1.04×10^{-5}	3.07×10^{-4}	2.00×10^{-3}	0.05	2.12×10^{-4}	8.48×10^{-4}	2.40×10^{-3}	3.25×10^{-3}
	SD	1.42×10^{-7}	3.19×10^{-5}	5.40×10^{-6}	3.91×10^{-9}	2.08×10^{-5}	4.50×10^{-4}	0.01	9.95×10^{-7}	4.39×10^{-6}	3.96×10^{-6}	5.21×10^{-6}
fit	PV25	99.98	99.75	99.95	99.98	99.99	99.99	92.23	99.99	99.89	99.99	100
	Media	99.98	99.80	99.93	99.98	99.99	99.99	92.30	99.99	99.99	99.99	99.99
	SD	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-1}	2.0×10^{-2}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-1}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}	1.0×10^{-4}

El error de estimación medido por el MSE o el parámetro fit se mantiene acotado y dentro de un límite de desviación menor al 1% para los 24 PV que componen la cohorte, el observador tiene un rendimiento superior al 90% en la estimación de las variables no medibles lo que lo hace viable para ser usado en la realimentación de variables de estado para el diseño de algoritmos de control que requieran de esta información. De manera similar el MSE no presenta grandes variaciones en las mediciones respecto del resto de PV, sustentando la viabilidad del observador propuesto para estimar la FC y usarla como información confiable en el diseño de algoritmos de control retroalimentados.

Discusión

La gran limitante actual de los modelos utilizados para desarrollar los simuladores es que no consideran la variación temporal de los parámetros usados para generar los PV, tienen un sistema lineal invariante en el tiempo en la FC y un comportamiento no lineal invariante en el tiempo en la FD. Por otra parte, existen técnicas de control que no requieren la realimentación de las variables de estado, en este sentido se han propuesto variantes del PID^{[21][22]}^[23], como opciones viables en la automatización de la AG por control en lazo cerrado y probadas con el simulador usado en esta propuesta; también es posible montarse el simulador propio, pues los modelos y los parámetros están disponibles en la literatura científica y probar las propuestas de control en entornos virtuales como es el caso de^[8]. Existen desarrollos de control basados en cálculo fraccionario como es el caso estudiado en^[24], o la implementación de redes neuronales artificiales como estimadores^[25].

Por otro lado también se han aplicado técnicas de estimación óptima como es el Filtro de Kalman Extendido^[26], y han usado el simulador disponible en^[14] para realizar sus pruebas, sin embargo el enfoque del trabajo está dirigido a aprovechar las capacidades de predicción del filtro generando variación en los horizontes de predicción lo cual es útil en control de sistemas para contrarrestar los retrasos y la tecnología usada, pero no resuelve el problema de estimar las variables no medibles requeridas por diversas técnicas de control automático.

En este trabajo se opta por diseñar un sistema de estimación simple encargado de la parte lineal del sistema que es la FC; el proceso no lineal conocido como FD es estimado por la inversa de la función de Hill para el RCN, mientras que para el PPF y RMF se implementó un modelo de aproximación lineal obtenido a través de la herramienta de Matlab® *System Identification Toolbox*, al momento de generar el modelo al cual se le dio como entrada los valores de los monitores BIS y NOX y como salida la concentraciones en sitio de efecto C_{ePPF} y C_{eRMF} , limitando el modelo a ser un modelo estable (con parte real negativa para los valores propios del sistema), ser un modelo MIMO (múltiple entrada y múltiple salida) de tercer orden; todas estas restricciones permiten considerar la sinergia entre medicamentos y generar una aproximación de una respuesta no lineal a través de un modelo lineal, usando posteriormente las concentraciones de medicamento en sitio de efecto como las salidas que alimentaran a los observadores diseñados.

CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación, tras realizar una exhaustiva búsqueda de información sobre la aplicación de AG en cirugías, sus orígenes y su evolución a lo largo de los años, se logró analizar y determinar los efectos de los fármacos PPF, RMF y RCN. Se identificaron, codificaron y desarrollaron modelos matemáticos mediante sistemas de ecuaciones diferenciales en espacio de estados, describiendo la interacción de estos fármacos en el paciente virtual y los efectos medidos por los monitores BIS, NOX y NMB. Además, se implementó la inversa de Hill utilizando las herramientas disponibles *System Identification Toolbox* en MATLAB, lo que permitió profundizar en la relación entre las concentraciones de los fármacos y sus efectos.

Los resultados obtenidos son satisfactorios y evidencian que el observador diseñado es capaz de estimar con una precisión no menor del 92% las variables de estado no medibles en los distintos modelos matemáticos requeridos para describir la FC y FD en AG. Este avance contribuye significativamente al desarrollo de futuras investigaciones en la automatización y el control de protocolos de AG, abriendo nuevas posibilidades para mejorar la precisión y seguridad en este campo.

Declaración ética

Este trabajo no involucró la investigación directa con sujetos vivos ni animales. Todo el desarrollo se realizó mediante el uso de pacientes virtuales modelados matemáticamente, generados a partir de parámetros como peso, altura, edad, masa corporal, tasa de eliminación de fármaco, género, etc. El diseño y simulación de los modelos se llevó a cabo respetando los principios éticos de la investigación, garantizando la integridad de los datos, y asegurando que las herramientas y metodologías utilizadas cumplan con los estándares para este tipo de estudios.

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento a la **Universidad de Guadalajara** por su respaldo académico durante la realización de este trabajo de investigación, así como a la **Universidad Politécnica de Madrid, en específico al Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT)** por el apoyo en la colaboración internacional y el acceso a recursos clave, así como por su orientación y asesoramiento en el desarrollo de esta investigación.

Este trabajo fue posible gracias al apoyo financiero proporcionado por el **Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT)** mediante la beca otorgada al CVU 1317753 para la realización de estudios de

Maestría en la Maestría en Ciencia y Tecnología, del Centro Universitario de los Lagos de la Universidad de Guadalajara.

REFERENCIAS

- [1] B. Rodríguez Borreguero, "Diseño de un modelo de paciente virtual en anestesia general," Proyecto Fin de Carrera, Grado en Ingeniería de Sistemas de Telecomunicación, Dept. Ingeniería Telemática y Electrónica, E.T.S.I. y Sistemas de Telecomunicación, Univ. Politécnica de Madrid, Feb. 2021. [Online]. Available: <https://oa.upm.es/694431>.
- [2] T. W. Schnider, C. F. Minto, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, S. L. Shafer, and E. J. Youngs, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers," **J. Am. Soc. Anesthesiol.**, vol. 88, no. 5, pp. 1170-1182, May 1998, DOI: <https://doi.org/10.1097/000000542-199805000-00006>.
- [3] Minto, C. F., Schnider, T. W., Egan, T. D., Youngs, E., LEMMENS, H. M., Gambus, P. L., ... & Rich, G. F. (1997). Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: I. Model development. *Survey of Anesthesiology*, 41(6), 337.
- [4] J. Almeida, T. Mendonça, and P. Rocha, "A simple positive control law for the rocuronium-induced neuromuscular blockade level," **IFAC-PapersOnLine**, vol. 51, no. 4, pp. 90-94, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2018.06.040>.
- [5] M. Schiavo, F. Padula, N. Latronico, M. Paltenghi, and A. Visioli, "Optimized PID controller for propofol and remifentanil coadministration: Influence of opioid-hypnotic balance," **IFAC-PapersOnLine**, vol. 54, no. 15, pp. 13-18, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2021.10.224>.
- [6] Luginbuehl, M., Schumacher, P. M., Vuilleumier, P., Vereecke, H., Heyse, B., Bouillon, T. W., & Struys, M. M. (2010). Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 112(4), 872-880.
- [7] M. M. da Silva, T. Wigren, and T. Mendonça, "Nonlinear identification of a minimal neuromuscular blockade model in anesthesia," **IEEE Trans. Control Syst. Technol.**, vol. 20, no. 1, pp. 181-188, Jan. 2011, DOI: <10.1109/TCST.2011.2107742>.
- [8] Castañeda, C. E., Orozco-López, O., Abad-Gurumeta, A., Hernando, M. E., & Rodríguez-Herrero, A. (2023). Personalized asymmetric multiple PID to automatize the procedure of intravenous general anesthesia. *Journal of Process Control*, 128, 103019.
- [9] L. Merigo, M. Beschi, F. Padula, N. Latronico, M. Paltenghi, and A. Visioli, "Event-based control of propofol and remifentanil coadministration during clinical anesthesia," in **2017 3rd International Conference on Event-Based Control, Communication and Signal Processing (EBCCSP)**, May 2017, pp. 1-8, DOI: <10.1109/TCST.2011.2107742>.
- [10] Dávila-Cervantes, A. (2014). Simulación en educación médica. *Investigación en educación médica*, 3(10), 100-105.
- [11] Pawłowski, A., Schiavo, M., Latronico, N., Paltenghi, M., & Visioli, A. (2022). Model predictive control using MISO approach for drug co-administration in anesthesia. *Journal of Process Control*, 117, 98-111.
- [12] Pawłowski, A., Schiavo, M., Latronico, N., Paltenghi, M., & Visioli, A. (2023). Event-based MPC for propofol administration in anesthesia. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 229, 107289.
- [13] Maxim, A., & Copot, D. (2021). Closed-loop control of anesthesia and hemodynamic system: a model predictive control approach. *IFAC-PapersOnLine*, 54(15), 37-42.
- [14] C. M. Ionescu, "Open Source Patient Simulator," MATLAB Central File Exchange, Nov. 14, 2024. [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/85208-open-source-patient-simulator>.
- [15] Ionescu, C. M., Neckebroek, M., Ghita, M., & Copot, D. (2021). An open source patient simulator for design and evaluation of computer based multiple drug dosing control for anesthetic and hemodynamic variables. *IEEE Access*, 9, 8680-8694.
- [16] Aubouin-Pairault, B., Dang, T., & Fiacchini, M. (2023). PAS: A Python Anesthesia Simulator for drug control. *Journal of Open Source Software*, 8(88), 5480.
- [17] J.-P. Haberer, "Principios de farmacocinética aplicados a la anestesia," **EMC-Anestesia-Reanimación**, vol. 42, no. 3, pp. 1-15, 2016, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(16\)79272-3](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(16)79272-3).
- [18] K. Ogata, *Ingeniería de control moderna*. Madrid, España: Pearson Educación, 2003. Accessed: Nov. 04, 2024. [Online]. Available: https://www.academia.edu/download/57733179/Ogata_Ingenieria_de_control_moderna_5ta.pdf.
- [19] MathWorks, "System Identification Toolbox," MathWorks, Inc. [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/products/sysid.html> Accessed: Nov. 14, 2024.
- [20] Orozco-López, J. O., Castañeda, C. E., Rodríguez-Herrero, A., García-Sáez, G., & Hernando, E. (2018). Linear time-varying Luenberger observer applied to diabetes. *IEEE Access*, 6, 23612-23625.
- [21] Schiavo, M., Padula, F., Latronico, N., Paltenghi, M., & Visioli, A. (2023). Experimental results of an event-based PID control system for propofol and remifentanil coadministration. *Control Engineering Practice*, 131, 105384.
- [22] Paolino, N., Schiavo, M., Latronico, N., Paltenghi, M., & Visioli, A. (2024). PK/PD model based design of PID control for closed-loop anesthesia. *IFAC Journal of Systems and Control*, 27, 100247.
- [23] Schiavo, M., Padula, F., Latronico, N., Paltenghi, M., & Visioli, A. (2022). Individualized PID tuning for maintenance of general anesthesia with propofol and remifentanil coadministration. *Journal of Process Control*, 109, 74-82.

- [24] Hegedüs, E. T., Birs, I. R., Ionescu, C. M., & Muresan, C. I. (2024). A Novel Decentralized-Decoupled Fractional-Order Control Strategy for Complete Anesthesia-Hemodynamic Stabilization in Patients Undergoing Surgical Procedures. *Fractal and Fractional*, 8(11), 623.
- [25] Heynen, J., Copot, D., Ghita, M., & Ionescu, C. (2021, October). Using convolutional neural network online estimators for predicting pain-level variability enables predictive control of anesthesia. In 2021 25th International conference on system theory, control and computing (ICSTCC) (pp. 194-199). IEEE.
- [26] Aubouin-Pairault, B., Fiacchini, M., & Dang, T. (2024). Comparison of multiple Kalman filter and moving horizon estimator for the anesthesia process. *Journal of Process Control*, 136, 103179.