UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Desarrollo de una estrategia de control predictivo no lineal y estimación de entradas desconocidas con aplicaciones a procesos biomédicos

Carlos Mauricio Alzate Torres

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2022

Desarrollo de una estrategia de control predictivo no lineal y estimación de entradas desconocidas con aplicaciones a procesos biomédicos

Carlos Mauricio Alzate Torres

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ingeniería - Automatización Industrial

Director:
Dr. Pablo S. Rivadeneira
Co-directora:
Ms. María Fernanda Villa Tamayo

Linea de Investigación:
Ingeniería Biomédica

Grupo de Investigación:
Grupo de Investigación en Tecnologías Aplicadas, GITA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2022

Agradecimientos

Esta maestría se desarrolló en un periodo de tiempo desafortunado en mi vida personal, por lo tanto, tengo gratitud inmensurable para las personas que me apoyaron y acompañaron durante esta.

Agradecimientos especiales a mis directores, el Doctor Pablo Santiago Rivadeneira Paz y la Magister Maria Fernanda Villa Tamayo, que con paciencia y atención me acompañaron y guiaron durante todo este proceso, que me abrieron las puertas a herramientas y temáticas cada vez más profundas e interesantes en el campo del control. Agradecimientos por darme oportunidades, por retarme, corregirme y ayudarme a crecer y por motivarme a investigar, crear y proponer.

A mis padres y hermanas que, aunque no supieran de qué estaba hablando, siempre estuvieron dispuestos a escucharme, ayudarme, corregirme y acompañarme, estos resultados son más de ustedes que mío, la vida con ustedes es más feliz. Agradecimiento especial a mi mamá, que durante este tiempo también se enfrentó a un desafío enorme y pudo superarlo con una sonrisa en su cara, gracias por seguir aquí.

Finalmente, gracias a todas las personas que me tendieron la mano y me apoyaron en este trabajo y que sin saberlo, me motivaron a seguir adelante.

Un abrazo muy grande para todos ustedes.

GRACIAS!

Resumen

Los sistemas no lineales representan, en muchos casos, un ideal en el campo del control pues tienen la capacidad de representar con alta fidelidad las dinámicas presentes en sistemas propios de diversos campos; sin embargo, se presenta una dificultad a la hora de acceder a los beneficios y detalles brindados teniendo en cuenta la complejidad asociada a estos modelos. Ahora, para acceder a estos beneficios, una práctica común ha sido la linealización de estos sistemas. Este proceso simplifica el diseño, pero a la vez causa pérdida de propiedades o características de los sistemas no lineales, además de implicar la limitación del rango de operación dependiendo de la exactitud de la aproximación. Para solucionar estos inconvenientes, la presente tesis propone esquemas de control en MPC no lineales de tal manera que se acceda a los beneficios asociados a la realización de aproximaciones en cada paso de tiempo. Estos esquemas consisten, primero, en una estructura de control MPC impulsivo con variables artificiales y, segundo, en un MPC con garantía de eliminación de *offset* con el objetivo de contrarrestar variaciones paramétricas que puedan presentar los sistemas. También se propone una serie de condiciones necesarias para que se verifiquen las propiedades de convergencia y atractividad de las formulaciones planteadas. Además, se evalúa el desempeño de estos esquemas frente a planteamientos lineales al implementarlos en problemas biomédicos descritos por dinámicas no lineales impulsivas, específicamente el tratamiento de cáncer de pecho con terapias virales de adenovirus y la regulación de niveles de glucosa en sangre en pacientes de diabetes mellitus tipo 1 con terapias de insulina aplicando una variación del modelo mínimo de Bergman.

Posteriormente, se propone una generalización de las condiciones necesarias para el diseño de estimadores de entrada desconocida en sistemas lineales, se evalúa su influencia y el cómo estos pueden brindar beneficios al acoplarse a esquemas de control para brindar información y atenuar el efecto de perturbaciones desconocidas en el caso específico de la estimación de carbohidratos consumidos por un paciente en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1, considerando dinámicas lineales.

Palabras clave: Control predictivo basado en modelo, control no lineal, estimación de entradas desconocidas, Diabetes mellitus tipo 1, terapia viral.

Development of a non-linear predictive control strategy with applications oriented to biomedical systems

Carlos Mauricio Alzate Torres

Director:
Dr. Pablo S. Rivadeneira
Co-Director:
Ms. María Fernanda Villa Tamayo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2022

Abstract

Nonlinear systems represent, in many cases, an ideal in the field of control as they have the ability to represent with high fidelity the dynamics present in systems from various fields; however, there is difficulty in accessing the benefits and details provided, taking into account the complexity associated with these models. Now, to access these benefits, a common practice has been the linearization of these systems. This process simplifies the design, but at the same time causes loss of properties or characteristics of nonlinear systems, in addition to implying the limitation of the operating range depending on the accuracy of the approximation. To solve these drawbacks, this thesis proposes nonlinear MPC control schemes in such a way as to access the benefits associated with making approximations at each time step. These schemes consist, first, of an impulsive MPC control structure with artificial variables and, second, of an MPC with offset elimination guarantee in order to counteract parametric variations that the systems may present. A series of necessary conditions are also proposed to verify the properties of convergence and attractiveness of the proposed formulations. In addition, the performance of these schemes against linear approaches is evaluated when implemented in biomedical problems described by impulsive nonlinear dynamics, specifically the treatment of breast cancer with adenovirus viral therapies and the regulation of blood glucose levels in diabetes patients. type 1 mellitus with insulin therapies applying a variation of Bergman's minimal model.

Subsequently, a generalization of the necessary conditions for the design of unknown input estimators in linear systems is proposed, their influence is evaluated and how they can provide benefits when coupled to control schemes to provide information and attenuate the effect of unknown disturbances in linear systems. the specific case of estimating carbohydrates consumed by a patient in the treatment of type 1 diabetes mellitus, considering linear dynamics.

Keywords: Model-based predictive control, nonlinear control, estimation of unknown inputs, type 1 diabetes mellitus, viral therapy.

Contenido

Agradecimientos v

Resumen vii

1 Introducción 2

2 Sistemas de control impulsivos 6
2.1 Sistemas de control impulsivos no lineales 6
2.1.1 Equilibrios de sistemas de control impulsivos no lineales 7
2.1.2 Accesibilidad de sistemas de control impulsivos no lineales 8
2.1.3 Observabilidad de sistemas de control impulsivos no lineales 10
2.2 Sistemas de control impulsivos lineales 11
2.2.1 Equilibrios de sistemas de control impulsivos lineales 12
2.2.2 Controlabilidad de sistemas impulsivos lineales 12
2.2.3 Observabilidad de sistemas impulsivos lineales 12

3 Estrategia de control para sistemas impulsivos no lineales 14
3.1 Actualización de la linealización del sistema 14
3.2 Estimación de estados 14
3.2.1 Filtro de Kalman híbrido extendido 15
3.3 Control predictivo basado en modelo con variables artificiales 16
3.4 Control predictivo con eliminación de *offset* para NICS 19

4 Cáncer 22
4.1 ¿Qué es el cáncer? 22
4.2 Generalidades del cáncer 22
4.2.1 Causantes del cáncer 22
4.2.2 Clasificaciones del cáncer 23
4.3 Cáncer de seno 24
4.4 Tratamientos estándar para el cáncer 26
4.4.1 Cirugía 26
4.4.2 Radioterapia 26
4.4.3 Quimioterapia 27
4.4.4 Terapia hormonal 27

4.4.5 Inmunoterapia . . . 27
4.4.6 Terapia dirigida o tratamiento farmacológico dirigido . . . 27
4.5 Terapia con adenovirus oncolítico . . . 28
4.5.1 Generalidades y adenovirus Ad-PEG-HER . . . 28
4.5.2 Modelamiento terapia con adenovirus oncolítico . . . 29
4.5.3 Propiedades del modelo . . . 31
4.5.4 Pruebas de controlabilidad . . . 34
4.5.5 Accesibilidad . . . 36
4.5.6 Observabilidad . . . 37

5 Aplicación de estrategias de control a la terapia viral oncolítica 38
5.1 Escenarios de simulación y comparación . . . 38
5.2 Comparación resultados control lineal y control no lineal . . . 41

6 Diabetes mellitus tipo 1 49
6.1 ¿Qué es la diabetes mellitus? . . . 49
6.2 Clasificación de la diabetes mellitus . . . 50
6.2.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) . . . 50
6.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) . . . 51
6.2.3 Otros tipos de diabetes mellitus . . . 52
6.3 Tratamientos . . . 52
6.3.1 Regímenes terapéuticos . . . 52
6.3.2 Fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia . . . 52
6.3.3 Insulina . . . 53
6.4 Páncreas artificial . . . 54
6.5 Modelamiento dinámicas glucosa / insulina / carbohidratos . . . 56
6.5.1 Modelo mínimo de glucosa / insulina /carbohidratos . . . 57
6.5.2 Propiedades del modelo . . . 59
6.5.3 Pruebas de controlabilidad . . . 61
6.5.4 Accesibilidad . . . 63
6.5.5 Observabilidad . . . 63

7 Aplicación de estrategias de control a la terapia con insulina de DMT1 65
7.1 Escenarios de simulación y comparación . . . 65
7.2 Comparación resultados control lineal y control no lineal . . . 68

8 Estimación en línea de entradas desconocidas 74
8.1 Esquema generalizado para estimación de entradas desconocidas en línea . . . 74
8.1.1 Condiciones para la estimación de entradas desconocidas . . . 75
8.2 Componentes esquema . . . 77

9 Aplicación estrategia de estimación en línea de entradas desconocidas a estimación de comidas en pacientes de DMT1 80
9.1 Modelamiento lineal de las dinámicas glucosa/insulina/carbohidratos 80
9.1.1 Análisis del modelo 81
9.2 Estimación de comidas en pacientes de DMT1 83
9.3 Algoritmo estimación de alimentos no anunciados implementando estructura PID [15] 84
9.3.1 Estimación de salida 84
9.3.2 Procesamiento del error 85
9.3.3 Estimador de entrada desconocida 86
9.3.4 Procesamiento de entrada estimada 86
9.4 Esquema modificado para la estimación de alimentos no anunciados implementado estructura PID 88
9.4.1 Esquema de estimación de comidas 89
9.4.2 Integración de la estimación de comidas con un esquema de control . 92
9.5 Aplicación de esquema modificado para la estimación de alimentos no anunciados implemtando estructura PID 94
9.5.1 Condiciones de simulación 95

10 Estrategia de separación de perturbaciones en pacientes de DMT1 101
10.1 Perturbaciones en pacientes de DMT1 101
10.2 Perturbación completa como composición de perturbaciones independientes . 102
10.3 Esquema para separación de perturbaciones 104
10.4 Implementación estimación y separación de perturbaciones e integración con sistema de control 106
10.4.1 Estimación de perturbaciones 107
10.4.2 Integración separación y estimación de perturbaciones con esquema de control para pacientes de DMT1. 108
10.5 Aplicación esquema completo de control - separación y estimación de perturbaciones - estimación entradas desconocidas 113

11 Conclusiones y recomendaciones 117
11.1 Conclusiones 117
11.2 Recomendaciones 118

Bibliografía 120

Lista de Figuras

4-1 Visualización estados y entradas de equilibrio correspondientes al sujeto 0 (a,b) y al sujeto 1 (c,d). Las gráficas superiores (a,c) muestran los estados de equilibrio (S_S, I_S, V_S) mientras que las inferiores (b,d) muestran la amplitud de entrada de equilibrio u_{V_S} necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado S_S. 33

5-1 Visualización estados y entradas de equilibrio lineales correspondientes al sujeto 1 (a,b) y al sujeto 2 (c,d). Las gráficas superiores (a,c) muestran los estados de equilibrio del sistema linealizado (S_S, I_S, V_S) mientras que las inferiores (b,d) muestran la amplitud de entrada de equilibrio del sistema linealizado u_{V_S} necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado S_S. 40

5-2 Comparación de células cancerígenas totales (a,d), población de virus oncolítico (b,e) e inyecciones de virus oncolítico (c,f) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el punto Lineal 100 (verde), iZMPC-AV linealizado en el punto Lineal 10 (azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el paciente 1 (a,b,c) y el paciente 2 (d,e,f). 42

5-3 Comparación de células cancerígenas totales (a,c) e inyecciones de virus oncolítico (b,d) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV lineal (verde, azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el paciente 1 (a,b) y el paciente 2 (c,d) con variaciones paramétricas del 10 %. 43

5-4 Comparación de células cancerígenas totales (a,c) e inyecciones de virus oncolítico (b,d) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV lineal (verde, azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el sujeto 1 (a,b) y el sujeto 2 (c,d) con variaciones paramétricas del 10 %. 44

5-5 Comparación de los costos de los problemas de optimización (Verde - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) del sujeto 1 (a,b,c) y del sujeto 2 (d,e,f) ante diferentes variaciones paramétricas (Nominal (a,d), Variación del 10 % (b,e), Variació del 20 % (c,f)). 45

5-6 Comparación de los esfuerzos de control (u_V) acumulados de los diferentes esquemas de control implementados, para el sujeto 1 (a) y el sujeto 2 (b) y ante las difentes variaciones paramétricas (Azul - Nominal, Naranja - Variación del 10 %, Amarillo - Variación del 20 %). 47

5-7 Comparación de índices de desempeño de los controladores implementados (Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 10, Naranja - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) en el caso nominal (sin variaciones paramétricas). Los índices evaluados y comparados son el ITAE (a,c) e ITSE (b,d) para el sujetos 1 (a,b) y sujeto 2 (c,d) 48

6-1 Ilustración del los efectos generales de la insulina. La insulina estimula el almacenamiento de aminoácidos en los músculos en forma de proteína, de ácidos grasos en el tejido adiposo en forma de triglicéridos y en el hígado en forma de glucógeno, también almacena glucosa en el tejido adiposo y en el hígado, además de usarle en los músculos para obtener energía. La insulina también evita la reversión de triglicéridos, glucógeno y proteína. Recuperado de [43]. 51

6-2 Visualización estados y entradas de equilibrio correspondientes al sujeto 1 (a,b). La gráfica superior (a) muestra los estados de equilibrio ($x_{1S}, x_{2S}, x_{3S}, x_{4S}$) mientras que la inferior (b) muestran la amplitud de entrada de equilibrio u_S necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado x_{1S}. 61

7-1 Visualización estados y entradas de equilibrio lineales correspondientes al sujeto 1 (a,b). La gráfica superior (a) muestra los estados de equilibrio del sistema linealizado (x_{1S}, x_{2S}, x_{3S}) mientras que la inferior (b) muestra la amplitud de entrada de equilibrio del sistema linealizado u_S necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado x_{1S}. 67

7-2 Comparación de glicemia (a) y dosis de insulina (c) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el equilibrio basal (azul), iZMPC-AV No lineal (naranja) e iZMPC-AV-OF No lineal (morado) en el paciente 1 (a,b) 68

7-3 Comparación de glicemia (a) y dosis de insulina (b) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el equilibrio basal (azul), iZMPC-AV No lineal (naranja) e iZMPC-AV-OF No lineal (morado) en el paciente 1 (a,b) al considerar variaciones paramétricas en los elementos del modelo 69

7-4 Comparación de los costos de los problemas de optimización (Verde - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) del sujeto 1 (a,b,c) y del sujeto 2 (d,e,f) ante diferentes variaciones paramétricas (Nominal (a,d), Variación del 10 % (b,e), Variació del 20 % (c,f)). 71

7-5 Comparación de los esfuerzos de control (u) acumulados de los diferentes esquemas de control implementados, para el sujeto 1 (a) y ante las diferentes variaciones paramétricas (Azul - Nominal, Naranja - Variación paramétricas). 72

7-6 Comparación de índices de desempeño de los controladores implementados (Azul - iZMPC-AV lineal alrededor del equilibrio basal, Naranja - iZMPC-AV no lineal, Amarillo - iZMPC-AV-OF no lineal) en el caso nominal (sin variaciones paramétricas). Los índices evaluados y comparados son el ITAE (a) e ITSE (b) para el sujeto 1 (a,b) 73

8-1 Comparación lazo cerrado de control tradicional y lazo cerrado para estimación de entradas desconocidas. 75

8-2 Esquema general para el proceso de estimación de entradas desconocidas. . . 78

9-1 Ilustración esquema de detección y estimación de alimentos en línea propuesto en [15], usando como base el esquema general 8.2 85

9-2 Proceso dinámico utilizado como base para la evaluación de la función de detección y estimación de comidas en línea propuesto en [15]. La figura muestra los resultados de un proceso de control de glucosa, indicando la glicemia en el primer gráfico, las dosis de insulina en el segundo y las comidas cosumidas en el tercero. 87

9-3 Comparación resultados de carbohidratos estimados (azul) con las magnitudes reales consumidas (naranja). 88

9-4 Esquema de detección y estimación de comidas, modificado a partir del esquema **9-1** 89

9-5 Esquema de control de glucosa propuesto con integración de estimación de comidas. 90

9-6 Comparación senãl $cumCHO(t)$ antes de ser procesada (superior) y la señal resultado $actCHO(t)$ después del filtrado (inferior). 94

9-7 Resultados individuales implementación de esquemas de control acoplando la estimación de comidas. En esta se puede visualizar los resultados con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando la estimación de las comidas (negro). 97

9-8 Resultados poblacionales de la implementación de esquemas de control acoplando la estimación de comidas. En esta se puede visualizar la distribución los resultados poblacionales con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando la estimación de las comidas (negro). . 98

10-1 Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por consumo de alimentos y por el ciclo circadiano de la insulina en conjunto. 103

10-2 a) Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por el consumo de alimentos y b) Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por el ciclo circadiano de la insulina. . 104
10-3 Esquema de estimación y separación de perturbaciones. Ilustración del flujo de la información en el esquema de separación y estimador de perturbaciones. T_s1 representa el periodo de actualización de la estimación de alta frecuencia (5 minutos) y T_s2 el periodo de actualización de la estimación de baja frecuencia (30 minutos). 106
10-4 Resultados separación y estimación de perturbaciones causadas por los alimentos y por ciclo circadiano aplicando esquema de la Figura **10-3**. 108
10-5 Comparación entre la perturbación total de la Figura **10-1** y la composición de las estimaciones de la Figura **10-4**. 109
10-6 Esquema de control de glucosa propuesto con integración de separación y estimación de perturbaciones y estimación de comidas. 110
10-7 Resultados poblacionales de la implementación de esquemas de control acoplando la separación y estimación de perturbaciones y la estimación de comidas. En esta se puede visualizar la distribución los resultados poblacionales con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando el esquema propuesto (negro). 115

Lista de Tablas

4-1 Descripción del los parámetros del modelo de terapia viral oncolítica (4-1) . 30
4-2 Parámetros y condiciones iniciales casos de estudio 33

5-1 Parámetros controladores 39

6-1 Descripción de los parámetros del modelo de dinámicas glucosa / insulina / carbohidratos eqrefe:bergmanmodel. 58
6-2 Parámetros y condiciones iniciales caso de estudio. 60

7-1 Parámetros controladores 66
7-2 Caracterización de los alimentos simulados 66

9-1 Descripción de parámetros de modelo glucosa/insulina/carbohidratos lineal . 81
9-2 Parámetros del modelo: Pacientes adultos 96
9-3 Información alimentos consumidos simulados 96
9-4 Meal estimation performance statistics with measurement noise 99
9-5 Comparación del desempeño del control de glucosa en sangre usando los tres escenarios diferentes de anucio de comidas 100

10-1 Información alimentos consumidos simulados 107
10-2 Comparación del desempeño del control de glucosa en sangre usando los tres escenarios diferentes de anucio de comidas 116

1 Introducción

Los sistemas de control impulsivo (ICS por sus siglas en inglés), son un tipo de sistemas que se caracterizan por la corta duración de la aplicación de su entrada de control, dando la oportunidad de aproximarla a un impulso [2, 47, 48, 49, 90]. Los comportamientos particulares generados por este tipo de entradas hacen que este tipo de sistemas sean adecuados para la descripción de sistemas en diferentes contextos, como aplicaciones aeroespaciales [8], sistemas caóticos [86] los sistemas biomédicos, siendo estos el interés de este trabajo. Los ICS son un tipo de sistema adecuado para la descripción de terapias, pues logran caracterizar el comportamiento de los sistemas al suministrar dosis, como inyecciones o pastillas. En el contexto biomédico, se ha visto la aplicación de este tipo de sistemas para representación de terapias para infecciones por virus de inmunodeficiencia humana [1, 47], diabetes mellitus tipo 1 [90, 91] y terapia con virus oncolítico [2].

Para el diseño de herramientas como controladores u estimadores de estados, inicialmente es necesario verificar características propias del sistema a trabajar. Para sistemas lineales continuos y discretos, estas se verifican analizando la controlabilidad y observabilidad del sistema, y como se concluye en [47, 49], estos procesos y características pueden extenderse a ICS lineales. Por otro lado, al considerar ICS no lineales, aumenta la complejidad en el análisis de las dinámicas y propiedades de los sistemas, por lo cual, para realizar la caracterización de estos sistemas, se realizan generalizaciones de las propiedades y los procesos realizados para ICS lineales [47, 48, 49].

El control predictivo basado en modelo (MPC por sus siglas en inglés) es una familia de estrategias de control que ha visto éxito al implementarse en diferentes campos, entre estos el biomédico, por su capacidad de manejar sistemas complejos o multivariados, además de poder considerar restricciones, dándole versatilidad para acomodarse a las necesidades de cada aplicación [36, 37].

Para el desarrollo del presente trabajo se consideran dos variantes de MPC lineales. En primer lugar se toma el MPC impulsivo por zonas con variables artificiales (iZMPC-AV por sus siglas en inglés), el cual, como su nombre lo indica, implementa variables artificiales para orientar los estados a regiones de equilibrio, manteniendo la factibilidad del problema ante cambios de referencia y mejorando el desempeño del control en comparación a otras estrategias de control [90, 32, 48]. En segundo lugar, se observa un esquema MPC con eliminación de

offset, el cual busca, mediante estimaciones de perturbaciones de la salida implementando un modelo extendido, entregar información suficiente a un esquema de control para atenuar el efecto de perturbaciones o variaciones planta-modelo [46, 90, 41].

En el presente, buscando extender la aplicación de las estrategias mencionadas a ICS, estas son modificadas para funcionar con base a un modelo lineal variante en el tiempo, el cual es determinado por la aproximación lineal de un ICS en cada instante de tiempo considerado. Por otro lado, buscando asegurar el funcionamiento de estos esquemas propuestos, se establecen condiciones sobre los ICS y los controladores de tal forma que se pueden comprobar las propiedades de convergencia y atractividad de la formulación planteada. Posteriormente, son probadas sobre dos casos de estudio.

El cáncer es una enfermedad que, por daños o alteraciones en la estructura genética de una persona, se generan anormalidades en el proceso de división y multiplicación celular, dando paso a la generación de tumores en el cuerpo [25]. Entre las clasificaciones que puede tener esta enfermedad, una es según la ubicación del tumor originado, para interés de este trabajo se considera el cáncer de seno. Este uno de los tipos de cáncer más comunes hasta el punto que una mujer estadounidense tiene 13 % de posibilidad de contraerlo, superado únicamente por el cáncer de piel [70, 22]. Entre los tratamientos estándares para este tipo se encuentran la cirugía, radioterapia, quimioterapia, entre otros [23], o también hay tratamientos en fase de prueba, como la terapia con adenovirus oncolítico, el cual implementa virus mutados para la infección de células cancerígenas especificamente [30]. Este tratamiento es modelado en [27] y en el presente se realizan pruebas sobre dos sujetos parametrizados a partir de los resultados en [30, 27] para verificar el desempeño de las estrategias propuestas.

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1 por sus iniciales) es una enfermedad en la cual, debido a la destrucción de células pancreaticas por respuestas autoinmunes, se llega a una insuficiente generación de insulina, causando la inadecuada regulación de la glucosa en sangre, teniendo como resultado final episodios de hiperglucemia en los pacientes que la padecen [29, 42, 43]. Entre los tratamientos propuestos, se destaca el páncreas artificial, un sistema que integra el monitoreo continuo de glucosa (CGM por sus siglas en inglés), bombas de infusión continua de insulina subcutánea (CSII por sus siglas en inglés) y estrategias de control para el cálculo de las dosis a aplicar [20]. En el presente se toma como referencia el modelo de Bergman [5] modificado para considerar perturbaciones causadas por alimentos para probar las estrategias propuestas.

En el estudio de algoritmos para sistemas de páncreas artificial, uno de los retos considerados es el efecto de los alimentos consumidos por el paciente y como los algoritmos responden ante estos. Una de las soluciones consideradas es el anuncio manual por parte del paciente de la hora y la cantidad de carbohidratos consumidos en cada alimento, el cual es un proceso sujeto

a error debido a la manipulación del paciente y el posible error en la información que este provee. Otra alternativa desarrollada es la detección alimentos y estimación de carbohidratos consumidos de forma automática, como el visto en [15], lo cual motiva a la profundización en el campo de estimación de entradas desconocidas en este trabajo.

En el presente, buscando proponer una generalización del problema de estimación de entradas desconocidas en sistemas lineales, se sugieren una serie de condiciones que debe cumplir un sistema lineal para poder implementar esta herramienta además de proponer una estructura general para desarrollar el diseño de esta. Lo propuesto en este trabajo es aplicado en el problema de estimación de comidas como una extensión de los resultados obtenidos en [15], buscando obtener estimaciones en línea capaces de mejorar el desempeño de esquemas de control propuestos para sistemas de páncreas artificial.

Como base para el desarrollo de esta tesis de maestría, se proponen los siguientes objetivos:

Objetivo general

Proponer una estrategia de control predictivo no lineal para sistemas impulsivos y un esquema de estimación de entradas desconocidas, orientando su aplicabilidad a sistemas biomédicos

Objetivos específicos

- Formular una estrategia de control predictivo no lineal para sistemas impulsivos.
- Verificar las propiedades de convergencia y atractividad de la formulación planteada.
- Caracterizar el desempeño de la estrategia aplicada a problemas biomédicos, específicamente el tratamiento de cáncer con viroterapia oncolítica y diabetes mellitus tipo 1.
- Acoplar la estimación de entradas desconocidas a un esquema de control predictivo impulsivo aplicado al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

El trabajo realizado en el presente está distribuido en 10 capítulos orientados al cumplimiento de los objetivos propuestos y está distribuido de la siguiente forma:

En el capítulo 2 se abordan los sistemas de control impulsivo, profundizando en las propiedades y procesos de verificación de las mismas de ICS lineales y no lineales. Entre estas

características se encuentra el análisis de equilibrios, observabilidad y controlabilidad para ICS lineales y accesibilidad como su contraparte para ICS no lineales.

En el capítulo 3 se proponen los esquemas de control para ICS no lineales. Se explica la idea de la aproximación lineal en cada paso de tiempo, se expone el filtro de Kalman híbrido como una estrategia de estimación de estados adecuada para el trabajo con ICS no lineales, además de su proceso de implementación, Luego se explica el esquema de control basado en un MPC con variables artificiales y finalmente se explica el esquema de control basado en un MPC con eliminación de offset.

En el capítulo 4 se explican las generalidades del cáncer como enfermedad, explorando causas, clasificaciones y tratamientos. Se introduce la terapia con adenovirus oncolítico como un tratamiento alternativo y se profundiza en su modelo y la caracterización de este.

En el capítulo 5 se exponen los resultados obtenidos al implementar las estrategias de control no lineal propuestas y se comparan con un esquema de control lineal.

En el capítulo 6 se introduce la diabetes mellitus, causas, clasificaciones y tratamientos. Se introduce el sistema de páncreas artificial como tratamiento de interés en el área del control. Posteriormente se introduce el modelo mínimo de Bergman y se realiza su caracterización.

En el capítulo 7 se muestran los resultados obtenidos al implementar las estrategias de control no lineal propuestas y se comparan con un esquema de control lineal.

En el capítulo 8 se introduce una serie de condiciones generales para sistemas lineales necesarias para la implementación de un estimador de entradas desconocidas. Luego se propone una estructura general y se profundiza en cada uno de los componentes requeridos para este proceso.

En el capítulo 9 se aplica lo propuesto en el capitulo 8 en el problema de estimación de comidas para sistemas de páncreas artificial, además de mostrar una estructura modificada de la propuesta en [15] para obtener estimaciones adecuadas para su implementación en esquemas de control.

En el capítulo 10 se exponen conclusiones y recomendaciones para trabajo futuro.

2 Sistemas de control impulsivos

Los sistemas de control impulsivos (ICS, de sus siglas en inglés *impulsive control system*), son aquellos sistemas caracterizados por tener entrada de corta duración en comparación al tiempo de muestreo, hasta el punto en que dicha entrada puede aproximarse a un impulso. Es por este comportamiento que este tipo de sistemas se caracterizan por tener dos tipos de respuestas, una respuesta libre que representa la evolución autónoma de los estados en ausencia de una entrada y una respuesta forzada, que describe discontinuidades o saltos instantáneos en el tiempo de la aplicación de la entrada [2, 47, 48, 49, 90].

A partir de la definición de sistemas impulsivos se puede dar una idea de la variedad de fenómenos que tienen este tipo de comportamientos, lo que ha aumentado el interés por este tipo de sistemas en diferentes situaciones y contextos. Como se menciona en [47], la implementación de este tipo de sistemas se ha extendido a aplicaciones aeroespaciales [8] , administración de ecosistemas [95], sistemas caóticos [86] y sistemas biomédicos, el cual es el principal interés del presente trabajo.

En el campo biomédico los ICS han ganado atención gracias a que se han mostrado útiles para la descripción de múltiples terapias y comportamientos propios de los seres vivos. Entre los casos que se han estudiado, se destaca su uso para representar terapias para la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [1, 47], diabetes mellitus tipo 1 [90, 91] y terapia con virus oncolítico [2].

2.1. Sistemas de control impulsivos no lineales

Un sistema de control con dinámicas no lineales e impulsivas (NICS, de sus siglas en inglés *nonlinear impulsive control system*) puede representarse de forma general:

$$\begin{array}{rcll} \dot{\xi}(t) & = & f(\xi(t)), & \xi(0) = \xi_0,\ t \neq \tau_k, \\ \xi(\tau_k^+) & = & \xi(\tau_k) + g(\xi(\tau_k))u(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \\ z(\tau_k) & = & h(\xi(\tau_k)), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{2-1}$$

donde $\xi \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n$ corresponde a los n estados del sistema restringidos en un subespacio $\mathcal{X}$ de $\mathbb{R}^n$, $u \in \mathcal{U} \subseteq \mathbb{R}^m$ representa las m entradas impulsivas del sistema, restringidas en un subespacio $\mathcal{U}$ de $\mathbb{R}^m$, en ambos casos, los subespacios son convexos, compactos e incluyen el

origen en su interior. Por otro lado, la función $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ es la respuesta autónoma del sistema que representa la evolución de los estados en ausencia de una entrada. El efecto de la entrada impulsiva en instantes de tiempo $\tau_k, k = 1, 2, ...$ es representado por la expresión $g(\xi(\tau_k))u(\tau_k)$ con $g : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^m$. Para el caso que concierne a este trabajo, se presenta la equivalencia $g(\xi(\tau_k))u(\tau_k) = Bu(\tau_k)$, donde la matriz $B \in \mathbb{R}^{m\times n}$ es constante. Finalmente, $z \in \mathcal{Y} \subseteq \mathbb{R}^p$ representa las p salidas medidas del sistema, acotadas al subespacio $\mathcal{Y}$ de $\mathbb{R}^p$, en este caso, la salida es representada por $h(\xi(\tau_k)) = C\xi(\tau_k)$, donde la matriz $C \in \mathbb{R}^{p\times n}$ es constante y representa una combinación lineal de los estados del sistema [2].

Suponiendo que los impulsos son aplicados periódicamente en instantes separados por un periodo de muestreo T_s definido como $\tau_{k+1} - \tau_k$, entonces el sistema (2-1) puede representarse de forma discreta:

$$\begin{aligned} \xi^\bullet(k+1) &= f_d(\xi^\bullet(k), u(k)) = \phi(\xi^\bullet(k) + Bu(k), T_s), \quad \xi^\bullet(0) = \xi(\tau_0), \\ \xi^\circ(k+1) &= \phi(\xi^\circ(k), T_s) + Bu(k+1), \end{aligned} \tag{2-2}$$

En esta representación, $\xi^\bullet$ simboliza el estado $\xi(\tau_k^-)$ antes de la aplicación de la entrada impulsiva, además de ser el estado usado para la medición de z, por otro lado ξ° representa el estado $\xi(\tau^+)$, donde se notan las discontinuidades debidas a la aplicación de la entrada en los tiempos τ_k con $k = 1, 2, ...$ La función $f_d(\cdot)$ equivale a la función $f(\cdot)$ discretizada y la función $\phi(\xi, t - \tau_k)$ expresa la solución de la parte autónoma de (2-1) en el intervalo de tiempo $t \in [\tau_k, \tau_{k+1}]$ y condición inicial ξ. Dado el comportamiento particular de los sistemas impulsivos, como la periódica excitación de los estados por las entradas impulsivas y las discontinuidades causadas por estas, se hace conveniente el análisis de los estados del sistema por medio de órbitas [47], definidas como $o_\xi = \phi(\xi, t - \tau_k)$, las cuales describen la evolución de los estados a lo largo de intervalo de tiempo T_s entre los instantes τ_k y τ_{k+1}, donde los estados inician en el punto $\xi^\circ(\tau_k)$ después de haberse aplicado el impulso en el instante τ_k y terminan en el punto $\xi^\bullet(\tau_{k+1})$ después de haberse dado la respuesta autónoma del sistema y justo antes de aplicar el impulso en el instante τ_{k+1}.

2.1.1. Equilibrios de sistemas de control impulsivos no lineales

Como se menciona en [48], dadas las particularidades de los sistemas impulsivos, es necesario ver el concepto de equilibrio de otra forma, manteniendo la idea de invarianza propia de los equilibrios e integrándola con la idea de los estados descritos como órbitas.

Partiendo del sistema (2-1), se puede considerar un conjunto de equilibrio de control generalizado $\mathcal{X}_{S_{NL}} \subset \mathcal{X}$ si, para algún $\xi_S \in \mathcal{X}_{S_{NL}}$ existe una entrada de equilibrio $u_S = u_S(\xi_S) \in \mathcal{U}$ tal que [48]:

$$\phi(\xi_S, u_S(\xi_S), T_s) \in \mathcal{X}_{S_{NL}} \tag{2-3}$$

Por otro lado, considere el sistema de control impulsivo no lineal descrito por (2-2). Un estado $(\xi_S^\bullet, \xi_S^\circ)$ es un punto de equilibrio de control del sistema (2-2) si existen entradas $u_S \in \mathcal{U}$ tales que [48]:

$$\xi_s^\bullet = f_d(\xi_s^\bullet, u_s), \quad \xi_s^\circ = \phi(\xi_s^\circ, T_s) + Bu_s. \tag{2-4}$$

Teniendo en cuenta estos puntos de equilibrio, es posible describir conjuntos de equilibrio $\mathcal{X}_{S_{NL}}^\bullet$ y $\mathcal{X}_{S_{NL}}^\circ$ como los conjuntos que contienen todos los posibles puntos de equilibrio de control, así [48]:

$$\mathcal{X}_{s_{NL}}^\bullet = \{\xi^\bullet \in \mathcal{X} : \exists u \in \mathcal{U},\ \xi^\bullet = f_d(\xi^\bullet, u)\}, \quad \mathcal{X}_{s_{NL}}^\circ = \{\xi^\circ \in \mathcal{X} : \exists u \in \mathcal{U},\ \xi^\circ = \phi(\xi^\circ, T_s) + Bu\}. \tag{2-5}$$

Tomando los puntos de equilibrio de control, también pueden definirse órbitas asociadas $o_S = \phi(\xi_S^\circ, t)$ con $t \in [\tau_k, \tau_{k+1}]$ conocidas como órbitas de equilibrios del NICS y el conjunto de todas las órbitas de equilibrio del NICS asociadas a los conjuntos de equilibrio de control $(\mathcal{X}_{S_{NL}}^\bullet, \mathcal{X}_{S_{NL}}^\circ)$ es el conjunto $\mathcal{O}_s = \cup\{o_s : \xi_s^\bullet \in \mathcal{X}_{s_{NL}}^\bullet\}$ [48].

Es importante verificar la propiedad de la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema, que para los NICS está relacionada con las órbitas.

Definición 1. Se dice que una órbita de equilibrio de (2-2) es estable si $\forall \epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que, si $dist_{\xi_S^\circ}(\xi(0)) < \delta$ entonces $dist_{\mathcal{O}_S}(o_\xi) < \epsilon \ \ \forall t \geq 0$, lo que indica que si el estado inicial es cercano a un estado de equilibrio, la órbita de dicho estado es cercana a la órbita de equilibrio. Por otro lado, si $dist_{\mathcal{O}_S}(o_\xi) \to 0$ cuando $t \to \infty$, se dice que la órbita de equilibrio es asintóticamente estable. Para este trabajo, la distancia de un punto x a un conjunto $\mathcal{V}$ se denota $dist_{\mathcal{V}}(x) \triangleq min_{y \in V}\|y - x\|$, como se muestra en [48].

Con base a estas definiciones y los resultados presentados en [12], se puede afirmar que si un equilibrio de control discreto ξ_S del sistema (2-2) es asintóticamente estable (bajo la definición estándar para sistemas discretos), entonces la órbita de equilibrio asociada o_S del NICS también es asintóticamente estable.

2.1.2. Accesibilidad de sistemas de control impulsivos no lineales

El fin de diseñar e implementar controladores en sistemas de control es la posibilidad de hacer que los estados de un sistema alcancen un conjunto objetivo o referencia, antes es necesario

verificar que el sistema de interés pueda ser controlado. En el caso de sistemas lineales, la posibilidad de alcanzar un estado final desde un estado inicial utilizando las entradas del sistema está indicado por la controlabilidad del sistema.

Para los sistemas no lineales, la propiedad que juega un rol similar a la controlabilidad es la accesibilidad [47].

Con base en esto, [47] define que un sistema de la forma (2-1) es impulsivamente accesible si no tiene elementos autónomos y cumple el criterio de accesibilidad si:

$$dim\overline{\{g, ad_f g, ..., ad_f^{n-1} g\}} = n \tag{2-6}$$

Para aclarar esta idea y dar las herramientas necesarias para su cálculo, en [47] se dan las siguientes definiciones y lemas:

Definición 2. En un sistema de la forma (2-1), un estado $\xi(t_1) = \xi_1$ es impulsivamente alcanzable desde un estado inicial ξ_0 si existe un conjunto finito de instantes de control $T = \tau_k, \tau_1 < \tau_2 < ... < \tau_f = t_1$ y secuencia finita de entradas $U = u(\tau_k)$ tal que $\phi(\xi_0, U, t_1^+) = \xi_1$.

Definición 3. Dado el NICS (2-1), la función $z(t) = h(\xi(t))$ con $z \in \mathcal{Y} \subseteq \mathbb{R}^p$ representa la salida del sistema. Denote $z_0 = h(\xi_0)$ y denote $\dot{z}$ y $z^{(i)}$ como la primera y la i-ésima derivada de z respecto al tiempo.

Definición 4. La operación $L_f h(\xi)$, conocida como la derivada de h a lo largo de f se define como:

$$L_f h(\xi) = \langle dh(\xi), f(\xi) \rangle = \frac{\partial h}{\partial \xi} f(\xi) = \sum_{i=1}^{n} \frac{\partial h}{\partial \xi} f_i(\xi) \tag{2-7}$$

donde $dh(\xi) = \frac{\partial h}{\partial \xi}$, $h : \mathcal{X} \to \mathbb{R}$ es una función escalar y $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ es un campo vectorial. Si h es diferenciable k veces a lo largo de f, la función $L_f^k h(\xi)$ cumple con la recursión:

$$L_f^k h(\xi) = \frac{\partial (L_f^{k-1} h)}{\partial \xi} f(\xi) = \langle dL_f^{k-1} h(\xi), f(\xi) \rangle \tag{2-8}$$

También es posible tomar inicialmente la derivada de h a lo largo de un campo vectorial f y luego a lo largo del campo vectorial g:

$$L_g L_g h(\xi) = \frac{L_f h}{\xi} g(\xi) = \langle dL_f h(\xi), g(\xi) \rangle \tag{2-9}$$

Definición 5. El corchete de Lie de dos campos vectoriales f y g se define como:

$$[f,g](\xi) = \frac{\partial g}{\partial \xi} f(\xi) - \frac{\partial f}{\partial \xi} g(\xi) \tag{2-10}$$

Y la repetición de esta operación lleva a la recursión:

$$ad_f^k g(\xi) = [f, ad_f^{k-1} g](\xi) \tag{2-11}$$

para cualquier $k \geq 1$, y definiendo $ad_f^0 g(\xi) = g(\xi)$.

Definición 6. El conjunto $\mathcal{Y}_k$ se denota como el conjunto de puntos en $\mathbb{R}^k$ que puede ser alcanzado por $(z, \dot{z}, ..., z^{(k-1)})$ de $(h(\xi_0),\ L_f h(\xi_0), ..., L_f^{k-1} h(\xi_0))$ con k impulsos de control en instantes $\tau_1 < \tau_2 < ... < \tau_k$.

Definición 7. Dado el sistema (2-1), el grado relativo de impulso $d^0(z)$ de z se define como el menor número de impulsos necesarios tal que $\mathcal{Y}_r$ contiene un subconjunto de $\mathbb{R}^r$ o arbitrariamente cercano. Si para $r \in \mathbb{N}$, ese subconjunto no existe, entonces se dice que $d^0(z) = \infty$. Es importante notar que el grado relativo de impulso depende del estado inicial ξ_0.
Una forma de determinar el grado relativo de impulso es mediante el criterio:

$$d^0 = min\{r \in \mathbb{N} | \langle dL_f^{r-1} h(\xi), g(\xi) \rangle \neq 0\} \tag{2-12}$$

Lema 1. La función z es un elemento autónomo de (2-1) si $d^0 = \infty$

Lema 2. Si $d^0(z) = r < \infty$, entonces $dim\{dh, dL_f h, ..., dL_f^{r-1} h\} = r \leq n$.

2.1.3. Observabilidad de sistemas de control impulsivos no lineales

Se dice que un sistema de control no lineal es observable si es posible determinar el valor de su estado a partir del conocimiento de su salida y sus derivadas en el tiempo [49].

En [49] se da una definición más formal, indicando que un sistema (2-1) es observable en un punto $t = 0$ si existe un entero n y una función φ tal que:

$$\xi(0) = \varphi(z(0), \dot{z}(0), ..., z^{n-1}(0)) \tag{2-13}$$

Un criterio suficiente para determinar que sistema de control no lineal (2-1) cumple con la propiedad de observabilidad fuerte está dado por [49]:

$$Rango \begin{bmatrix} dh(\xi(0)) \\ dL_f h(\xi(0)) \\ \vdots \\ dL_f^{n-1} h(\xi(0)) \end{bmatrix} = n \tag{2-14}$$

2.2. Sistemas de control impulsivos lineales

Un sistema de control impulsivo lineal (ICS por sus siglas en inglés *impulsive control system*) o linealizado alrededor de un punto de equilibrio de (2-1) ξ_{eq} puede describirse por el conjunto de ecuaciones [2, 48]:

$$\begin{array}{lcll} \dot{x}(t) & = & Ax(t), & x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) & = & x(\tau_k) + Bu(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) & = & Cx(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{2-15}$$

Para el interés del presente trabajo se describe un caso más general, en el cual, un sistema de control impulsivo es linealizado alrededor de un punto de operación ξ_{op}, que no necesariamente representa un punto de equilibrio del sistema. Esto se logra utilizando el proceso estándar de linealización mediante series de Taylor de primer orden alrededor de dicho punto de operación, y que se considera la entrada de operación $u_{op} = 0$ por su naturaleza impulsiva:

$$f(\xi) \approx f(\xi_{op}) + \frac{\partial f}{\partial \xi}|_{\xi_{op}}(\xi - \xi_{op}) \tag{2-16}$$

En este caso, como ξ_{op} no necesariamente representa un equilibrio del sistema (2-1), el término $f(\xi_{op})$ no necesariamente es igual a cero. Por otro lado, si se define $\frac{\partial f}{\partial \xi}|_{\xi_{op}} = A$, la expresión (2-16) puede organizarse de la forma:

$$f(\xi) \approx A\xi + f(\xi_{po}) - A\xi_{op} \tag{2-17}$$

Así, si se define $E = f(\xi_{po}) - A\xi_{op}$ en la expresión anterior y se toman las consideraciones descritas sobre el sistema (2-1), se puede describir la linealización del sistema (2-1) alrededor de un punto de operación ξ_{op} de la siguiente forma [2, 90]:

$$\begin{array}{lcll} \dot{x}(t) & = & Ax(t) + E, & x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) & = & x(\tau_k) + Bu(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) & = & Cx(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{2-18}$$

En el cual $x(t) \approx \xi(t) \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n$, $\dot{x}(t) \approx \dot{\xi}(t)$. Suponiendo que los impulsos son aplicados periódicamente en instantes separados por un periodo de muestreo T_s definido como $T_s = \tau_{k+1} - \tau_k$, entonces el sistema (2-18) puede representarse de forma discreta [2, 90]:

$$\begin{array}{lcl} x^\bullet(k+1) & = & A^\bullet x^\bullet(k) + B^\bullet u(k) + E^\bullet, \quad x^\bullet(0) = x(\tau_0), \\ x^\circ(k) & = & x^\bullet(k) + Bu(k), \end{array} \tag{2-19}$$

En esta forma, $x^\bullet$ representa el estado $x(\tau_k^-)$ antes de la aplicación de la entrada impulsiva y x° representa el estado $x(\tau_k^+)$, inmediatamente después de haberse aplicado la entrada impulsiva, por lo cual ambas partes son necesarias para la completa representación de las dinámicas del sistema y el efecto de las entradas en el mismo. Las matrices se definen como $A^\bullet = e^{AT_s}$, $B^\bullet = e^{AT_s}B$, $E^\bullet = \int_0^{T_s} e^{As}dsE$, $x(0) = x(\tau_0)$. Finalmente, para el estre trabajo, solo se usa la expresión de $x^\bullet$, una práctica que se ha implementado y mostrado efectiva en los trabajos [90, 2, 48].

2.2.1. Equilibrios de sistemas de control impulsivos lineales

Similar a los sistemas de control impulsivos no lineales, se puede definir un conjunto de equilibrio de control generalizado para los sistemas lineales $\mathcal{X}_S \in \mathcal{X}$ que contiene los puntos x_S con una entrada asociada $u_S \in \mathcal{U}$ que cumplen $\phi(\xi_S, u_S(\xi_S), T_s) \in \mathcal{X}_S$ [48].

Similar al caso no lineal, también se consideran puntos de equilibrio $x_S^\bullet$ con entradas asociadas u_S para el sistema discretizado (2-19), que cumplen $x_S^\bullet = A^\bullet x_S^\bullet + B^\bullet u_S$ y todos los puntos que satisfacen la condición de equilibrio pertenecen a un conjunto de equilibrio de control $\mathcal{X}_S^\bullet$ [48].

2.2.2. Controlabilidad de sistemas impulsivos lineales

En el caso de sistemas lineales, la posibilidad de alcanzar un estado final desde un estado inicial utilizando las entradas del sistema está indicado por la controlabilidad del sistema. En [47] se indica que para el caso de sistemas impulsivos lineales, la forma de verificar la controlabilidad impulsiva es similar a la usada para verificar la controlabilidad de sistemas lineales. Asi, el **teorema 1** de [47] indica que un sistema (2-18) es impulsivamente controlable sí y solo sí:

$$Rango\left[B, AB, A^2B, ..., A^{n-1}B\right] = n \tag{2-20}$$

2.2.3. Observabilidad de sistemas impulsivos lineales

Como un caso específico de la observabilidad para sistemas no lineales, [49] indica que dado un sistema (2-18) y los instantes de tiempo impulsivo $T = \{t_k\}$, $k = 0, 1, ..., n$, $t_0 = 0$ y

$t_f \in [\tau_{n-1}, \tau_n]$, el sistema es observable en cualquier conjunto de tiempos con al menos n tiempos impulsivos si:

$$Rango \begin{bmatrix} C \\ CA^{\bullet} \\ \vdots \\ CA^{\bullet^{n-1}} \end{bmatrix} = n \tag{2-21}$$

3 Estrategia de control para sistemas impulsivos no lineales

3.1. Actualización de la linealización del sistema

Buscando mejorar el desempeño de los controladores lineales, y ante la complejidad que sobrelleva el diseño de controladores a partir de sistemas no lineales, en el presente se busca mostrar cómo el problema de control no lineal puede transformarse en un problema de control lineal en cada instante de control $t = \tau_k$, $k = 1, 2, ...$ [47]. Para esto lo que se busca hacer es realizar la linealización y discretización del sistema (2-1) en cada instante de control $t = \tau_k$, $k = 1, 2, ...$ siguiendo el proceso explicado en el capitulo 2, con base a esto se obtiene un sistema de la forma:

$$\begin{array}{lcll} \dot{x}(t) & = & A(\tau_k)x(t) + E(\tau_k), & x(0) = x_0,\ \tau_k < t < \tau_{k+1} \\ x(\tau_k^+) & = & x(\tau_k) + Bu(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) & = & Cx(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{3-1}$$

Dado que $A = \frac{\partial f}{\partial \xi}|_{\xi_{op}}$ y $E = f(\xi_{op}) - A\xi_{op}$ dependen del punto de operación ξ_{op}, el cual es actualizado en cada paso de tiempo τ_k ($\xi_{op} = \xi(\tau_k)$), entonces es necesario que las matrices A y E cambien de valor en cada paso de tiempo. Al realizar la discretización como se muestra en el capitulo 2, se obtiene un sistema lineal impulsivo de la forma:

$$\begin{array}{lcll} x^\bullet(k+1) & = & A^\bullet(k)x^\bullet(k) + B^\bullet u(k) + E^\bullet(k), & x^\bullet(0) = x(\tau_0), \\ x^\circ(k) & = & x^\bullet(k) + Bu(k), & \end{array} \tag{3-2}$$

en el cual las matrices $A^\bullet(k)$ y $E^\bullet(k)$ se muestran variantes en el tiempo pues estas matrices deben ser actualizadas en cada instante τ_k ya que sus contra partes continuas dependen del valor de $\xi(\tau_k)$.

3.2. Estimación de estados

En el presente trabajo se busca implementar una estrategia de control predictivo basado en modelo que requiere la realimentación del estado completo del sistema, información que

no estádisponible en todos los casos debido a limitaciones del sistema o de los sensores implementados, por lo cual es necesario utilizar un estimador de estados que pueda brindar esta información al controlador.

La estimación de estados de sistemas no lineales es un campo de estudio bien explorado, lo que ha dado paso a diferentes estrategias como los métodos de estimación por modos deslizantes [94, 96] o el filtro de Kalman en sus diferentes formas. Entre las variaciones más comunes del filtro de Kalman para la estimación de estados de sistemas no lineales están el Filtro de Kalman extendido (EKF, por sus siglas en inglés *extended Kalman filter*) que busca realizar la estimación mediante la linealización del sistema en los tiempos de muestreo [28] y el Filtro de Kalman sin esencia (UKF, por sus siglas en inglés *unscented Kalman filter*) propuesto como una opción diferente al EKF, en búsqueda de realizar la propagación de los estados y la covarianza sin necesidad de linealizaciones del sistema y sin exceder en extremo el costo computacional [7, 85].

Un sistema híbrido es un sistema que trabaja con dinámicas de sistemas continuos pero con mediciones discretas [10]. Para la estimación efectiva de este tipo de sistemas también se han desarrollado diferentes propuestas como la implementada en [44] que integra Filtros de Kalman por conjuntos (EnKF, por sus siglas en inglés *ensemble Kalman filter*) y UKF para esta tarea. Por otro lado está el Filtro de Kalman híbrido extendido (hEKF, por sus siglas en inglés *hybrid extended Kalman filter*) usado en [10, 89] que realiza la propagación de los estados y la covarianza usando dinámicas continuas y realiza las correcciones con las mediciones discretas. Con base en los resultados obtenidos en [89] se decide utilizar este estimador para el presente trabajo.

3.2.1. Filtro de Kalman híbrido extendido

Suponiendo un ruido de proceso continuo y normalmente distribuido $w(t)$ con covarianza Q y un ruido de medición discreto y normalmente distribuido $v(k)$ con covarianza R, el sistema impulsivo (2-1) puede expresarse de la forma [89]:

$$\begin{array}{lcll} \dot{\xi}(t) & = & f(\xi(t), w(t)), & \xi(0) = \xi_0,\ t \neq \tau_k, \\ \xi(\tau_k^+) & = & \xi(\tau_k) + Bu(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \\ z_{med}(\tau_k) & = & h(\xi(\tau_k), v(\tau_k)) = C\xi(\tau_k) + v(\tau_k), & t = \tau_k \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{3-3}$$

con base en el cual, se establece la estructura del hEKF de la siguiente forma [89]:

$$
\begin{aligned}
\dot{\hat{\xi}}^{-}(t) &= f(\hat{\xi}(t)), \quad \hat{\xi}(t_0) = \hat{\xi}^{+}(k-1) \\
\dot{P}_e^{-}(t) &= AP_e^{-}(t) + P_e^{-}(t)A + Q_e, \quad P_e(t_0) = \hat{P}_e^{+}(k-1) \\
K_e(k) &= P_e^{-}(k)C'(CP_e^{-}(k)C' + R_e)^{-1} \\
\hat{\xi}^{+}(k) &= \hat{\xi}^{-}(k) + K_e(k)[z_{med}(k) - C\hat{\xi}^{-}(k)] \\
P_e^{+}(k) &= (I - K_eC)P_e^{-}(k)(I - K(k)C)' + K(k)R_eK'(k).
\end{aligned}
\tag{3-4}
$$

El hEKF funciona en dos partes. La parte *a priori* consiste en la propagación del estado $\hat{\xi}^{-}(k)$ y de la covarianza del error de estimación $P_e^{-}(k)$ a partir de las dinámicas continuas del sistema ($\dot{\hat{\xi}}^{-}(t)$, $\dot{P}_e^{-}(t)$). Después de esto, la parte *a posteriori* consiste en la corrección de la estimación *a priori* utilizando el muestreo $z_{med}(k)$ y el factor de corrección $K_e(k)$ [89].

3.3. Control predictivo basado en modelo con variables artificiales

El control predictivo basado en modelo (MPC, por sus siglas en inglés *model predictive control*) es una estrategia de control que ha tenido éxito en diferentes campos debido a su habilidad para manejar fácilmente sistemas complejos con restricciones de control fuertes y múltiples salidas y entradas, haciéndola una estrategia de control versátil capaz de ser extendida y modificada para acomodarse a las necesidades de diferentes aplicaciones [36, 37].

El MPC impulsivo por zonas con variables artificiales (iZMPC-AV, por sus siglas en inglés *impulsive zone model predictive control - artificial variables*) es una variante de la formulación estándar, estructurado de tal forma que busca llevar los estados impulsivos a una zona de equilibrio objetivo $\mathcal{X}_S^{Tar}$ y presenta ventajas pues tiene la capacidad de mantener la factibilidad del problema de optimización ante cambios de referencia y mejora el desempeño en lazo cerrado en comparación con otras estrategias de control que logran viabilidad en este escenario, como lo es el control con variadores de referencia (*reference governors*)[90, 32, 48].

El objetivo de la implementación de este controlador es llevar los estados ξ del sistema (2-1) a una región objetivo $\mathcal{X}^{Tar} \subseteq \mathcal{X}$. Para fines de este trabajo, se define el conjunto de equilibrio $\mathcal{X}_{S_{NL}}^{\bullet Tar}$ que representa el máximo conjunto de equilibrio del subsistema (2-2) tal que las órbitas asociadas a todos los puntos en $\mathcal{X}_{S_{NL}}^{\bullet Tar}$ satisfacen $\mathcal{O}_S^{Tar} \subseteq \mathcal{X}^{Tar}$. Por otro lado, para el sistema linealizado discretizado $x^{\bullet}$ en (2-19) también se define un conjunto de equilibrio máximo $\mathcal{X}_S^{\bullet Tar}$ asociado al conjunto objetivo $\mathcal{X}^{Tar}$.

El controlador implementado en este trabajo es una extensión de la estrategia presentada en [48] para sistemas impulsivos no lineales. La estrategia se caracteriza por: (i) la capaci-

dad de tomar conjuntos enteros como zona objetivo, (ii) el uso de variables de decisión o variables artificiales x_a, u_a, las cuales son forzadas a ser equilibrios del sistema (2-19) y (iii) la actualización en cada paso del sistema linealizado usado en el modelo de predicción para lograr una aproximación más cercana al modelo no lineal.

Una vez obtenida la estimación del estado $\hat{\xi}^{\bullet}(k)$, el problema de optimización P_{MPC} a resolver en cada paso de tiempo k esta dado por:

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^{\bullet}(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
s.t. \; & x^{\bullet}(k) = \hat{\xi}^{\bullet}(k), \\
& x^{\bullet}(k+j+1) = A^{\bullet}(k)x^{\bullet}(k+j) + B^{\bullet}u(k+j) + E^{\bullet}(k), \\
& x^{\bullet}(k+H_p) = x_a, \\
& x^{\bullet}(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^{\bullet}(k)x_a + B^{\bullet}u_a + E^{\bullet}(k)
\end{aligned}
\tag{3-5}
$$

Los primeros términos buscan minimizar la distancia de los estados y la entrada a las variables artificiales en el horizonte de predicción. El último término de la función de costo busca minimizar la distancia entre las variables artificiales y el equilibrio objetivo. Es importante recordar que antes de resolver el problema de optimización, las matrices $A^{\bullet}$ y $E^{\bullet}$ deben ser actualizadas según el valor del estado de operación $\xi_{op} = \hat{\xi}(k)$. Note también que la restricción $x^{\bullet}(k+H_p) = x_a$ busca que el estado llegue al valor de la variable artificial al final de la ventana de predicción y la restricción $x_a = A^{\bullet}(k)x_a + B^{\bullet}u_a + E^{\bullet}(k)$ fuerza a las variables artificiales a ser equilibrios del sistema linealizado.

La solución del problema es la secuencia óptima $\mathbf{U}^* = \{u^*(k), \ldots, u^*(k+H_p-1)$ cuyo primer elemento $u^*(k)$ corresponde a la ley de control k_{MPC} derivada de la aplicación del control por ventana deslizante y aplicado al NICS (2-1).

Para demostrar que el esquema de control propuesto tiene la capacidad de orientar el estado y mantenerlo en las zonas objetivo, es necesario considerar las siguientes suposiciones:

Suposición 1: El sistema NICS (2-1) es accesible y el sistema linealizado (2-18) descrito por el par (A,B) es controlable en cada paso de tiempo.

Suposición 2:

1) La función $f(\xi(t))$ es Lipschitz continua, es decir, existe una constante L tal que $\|f(\xi_1) - f(\xi_2)\| < L\|\xi_1 - \xi_2\|$.

2) Las matrices Q y R son definidas positivas y P es constante positiva.

3) Los equilibrios no lineales del sistema $\left(\mathcal{X}^{\bullet}_{S_{NL}}, \mathcal{U}^{\bullet}_{S_{NL}}\right)$ deben cumplir con las restricciones del sistema, es decir: $\left(\mathcal{X}^{\bullet}_{S_{NL}}, \mathcal{U}^{\bullet}_{S_{NL}}\right) \subseteq (\mathcal{X}, \mathcal{U})$

4) El conjunto de equilibrio objetivo $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$ es tal que satisface $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}} = \mathcal{X}^{\bullet}_{s_{NL}} \cap \mathcal{X}^{Tar} \neq \emptyset$.

Teorema 1. (*Estabilidad asintótica*) Suponga que las suposiciones 1 y 2 se cumplen. Entonces, para cualquier estado inicial factible, el problema de optimización (3-5) es recursivamente factible para todos los instantes de tiempo k y el conjunto de equilibrio de control $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$ es asintóticamente estable para el sistema (2-1).

Prueba: Debe probarse que el estado ξ del NICS (2-1) es llevado y sostenido en el conjunto de equilibrio objetivo $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$ gracias a la ley de control obtenida a partir del problema P_{MPC}.

Inicialmente, considere el cambio de variable $\Delta x^{\bullet} = x^{\bullet} - \xi_{op}$ y $\Delta u = u - u_{op}$ (en el cual, dado el caso impulsivo, $u_{op} = 0$). Entonces, el sistema lineal discretizado (2-19) puede reescribirse como:

$$\Delta x^{\bullet}(k+1) + \xi_{op} = A^{\bullet}(\Delta x^{\bullet}(k) + \xi_{op}) + B^{\bullet}\Delta u(k) + E^{\bullet}.$$

En la definición de $E^{\bullet} = (\int_0^{T_s} e^{As}ds)E$ el valor de $E = f(\xi_{op} - A\xi_{op})$ es reemplazado para obtener $E^{\bullet} = (\int_0^{T_s} e^{As}ds)f(\xi_{op}) - (\int_0^{T_s} e^{As}Ads)\xi_{op} = (\int_0^{T_s} e^{As}ds)f(\xi_{op}) - (e^{AT_s} - I)\xi_{op}$, y como $A^{\bullet} = e^{AT_s}$, entonces $E^{\bullet} = (\int_0^{T_s} e^{As}ds)f(\xi_{op}) - A^{\bullet}\xi_{op} + \xi_{op}$. Por lo tanto, el sistema discretizado resulta ser:

$$\Delta x^{\bullet}(k+1) = A^{\bullet}\Delta x^{\bullet}(k) + B^{\bullet}\Delta u(k) + \left(\int_0^{T_s} e^{As}ds\right) f(\xi_{op}).$$

A partir de esta expresión, el sistema discretizado puede verse como un sistema lineal con una desviación $(\int_0^{T_s} e^{As}ds)f(\xi_{op})$, en la cual el valor de la integral es constante y el valor de $f(\xi_{op})$ es conocido y está acotado, de acuerdo a la Suposición 2.

Luego, cuando las Suposiciones 1 y 2 se cumplen,se ha probado que el problema de optimización (3-5) es recursivamente factible para el caso lineal y no lineal y se ha probado que el conjunto $X_S^{Tar}(X_S^{\bullet Tar})$ [32, 48] es atractivo para el sistema (2-18). Por lo tanto, en cada paso de tiempo k, el problema del MPC calcula una ley de control k_{MPC} que acerca el estado x al conjunto objetivo (por el costo terminal y la restricción terminal en P_{MPC}); debido a esto, $dist_{\mathcal{X}^{\bullet Tar}}(x(k)) \to 0$.

Por la Suposición 2, $dist_{\mathcal{X}^{\bullet Tar}}(x(k)) \to 0$ implica $f(\xi_{op}(k)) \to 0$, luego $dist_{\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}}(\xi^{\bullet}(k)) \to 0$, y por lo tanto $dist_{\mathcal{X}^{Tar}}(\xi^{\bullet}(k)) \to 0$. Finalmente, como el sistema discreto controlado es asintóticamente estable en $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$, entonces el NICS es asintóticamente estable en $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$, debido a la estabilidad asintótica del conjunto de órbitas O_s asociadas a $\mathcal{X}^{\bullet Tar}_{s_{NL}}$ como se indica en la conclusión de la **definición 1** presentada en la sección 2.1.1.

3.4. Control predictivo con eliminación de offset para NICS

Es común que los modelos utilizados para el diseño de controladores no logren describir con exactitud el sistema que se trabaja debido a la presencia de perturbaciones o porque existen errores o variaciones en los parámetros del sistema durante su evolución que causan inconsistencias o diferencias con el modelo. En este tipo de escenarios, la aplicación de un MPC puede causar una acción de control que finalmente lleve a los estados a un equilibrio desviado del objetivo original. A esta desviación se le conoce como *offset* [90, 37]. El problema del *offset* ha sido considerado en el diseño de varias estrategias de control, por ejemplo el control PID lineal convencional lidia con este problema integrando el error de seguimiento. Por otro lado en el diseño de reguladores lineales cuadráticos (LQR, por sus siglas en inglés) se plantea el uso de observadores de perturbaciones que usan modelos propuestos para dichas perturbaciones [41].

En el caso del MPC, el problema del *offset* suele ser abordado mediante el uso de un modelo de perturbación de la salida, este describe un estado extra que busca contener información de las perturbaciones y diferencias planta-modelo, y se usa para la corrección del *offset*. En el presente trabajo se busca abordar el problema del *offset* implementando la estrategia propuesta en [46] y puede verse en acción en [90, 41], la cual usa la idea de corregir el modelo de predicción y el objetivo con un modelo de perturbación que representa la diferencia planta-modelo de tal forma que $z(k) \to z_t$, cuando $k \to \infty$, donde z_k está asociado a un punto $\xi_t \in \mathcal{X}^{Tar}$. Para esto el modelo (2-1) es aumentado con un modelo de perturbación constante en el tiempo de la forma:

$$\begin{array}{lcll} \dot{\xi}(t) & = & f(\xi(t)), & \xi(0) = \xi_0,\ t \neq \tau_k, \\ \dot{d}(t) & = & 0, & d(0) = d_0, \\ \xi(\tau_k^+) & = & \xi(\tau_k) + Bu(\tau_k) + B_d d(\tau_k), & t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \\ z(\tau_k) & = & C\xi(\tau_k) + C_d d(\tau_k), & t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{3-6}$$

En la cual d es una perturbación constante y las matrices B_d y C_d representan sus efectos en los estados y las salidas respectivamente [90, 41, 46]. Estas matrices se seleccionan de

tal forma que se garantice la observabilidad del sistema impulsivo aumentado de acuerdo al Corolario de [90] y la observabilidad de sistemas impulsivos no lineales de [49]. Con base a esto, el subsistema linealizado discretizado (2-2) es reescrito de la forma:

$$\begin{aligned} \tilde{x}^{\bullet}(k+1) &= \tilde{A}^{\bullet}\tilde{x}^{\bullet}(k) + \tilde{B}^{\bullet}u(k) + \tilde{E}^{\bullet},\ \tilde{x}^{\bullet}(0) = \tilde{x}(\tau_0), \\ \tilde{y}^{\bullet}(k) &= \tilde{C}^{\bullet}\tilde{x}^{\bullet}(k), \end{aligned} \tag{3-7}$$

donde $\tilde{x}^{\bullet} = \begin{bmatrix} x^{\bullet} \\ d^{\bullet} \end{bmatrix}$ representa el estado aumentado, y las matrices aumentadas $\tilde{A}^{\bullet} = \begin{bmatrix} A^{\bullet} & B_d^{\bullet} \\ 0 & I_d \end{bmatrix}$, $\tilde{B}^{\bullet} = \begin{bmatrix} B^{\bullet} \\ 0 \end{bmatrix}$, $\tilde{E}^{\bullet} = \begin{bmatrix} E^{\bullet} \\ 0 \end{bmatrix}$, $\tilde{C}^{\bullet} = \begin{bmatrix} C & C_d \end{bmatrix}$ y $B_d^{\bullet} = \int_0^{T_s} e^{As} ds B_d$.

Como el sistema aumentado (3-7) es observable, el objetivo es estimar tanto el estado como la perturbación en el instante para corregir el modelo en la ley de control. Para esto se diseña un estimador de estados (indiferente de la estrategia) tal que este sea estable. Para fines de este trabajo, se modifica el estimador hEKF (3-4) con el modelo aumentado para la estimación del estado *a priori* y se usan las matrices aumentadas $\tilde{A}^{\bullet}, \tilde{C}^{\bullet}$ para el cálculo de la covarianza del error estimado P_e y la ganancia de Kalman K_e. Es importante resaltar que aunque el modelo de la perturbación indique que esta es constante, su valor es actualizado en cada tiempo de muestreo k.

Tomando como base el modelo aumentado, el problema de optimización usado para el esquema de control MPC *offset-free* impulsivo con variables artificiales (iZMPC-AV-OF, por sus siglas en inglés) en cada tiempo k es:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{U}, x_a, u_a} \ & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^{\bullet}(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\ s.t.\ & x^{\bullet}(k) = \hat{\xi}^{\bullet}(k), \quad d^{\bullet}(k) = \hat{d}^{\bullet}(k) \\ & \tilde{x}^{\bullet}(k+j+1) = \tilde{A}^{\bullet}(k)\tilde{x}^{\bullet}(k+j) + \tilde{B}^{\bullet}u(k+j) + \tilde{E}^{\bullet}(k), \\ & \tilde{y}^{\bullet}(k+j) = \tilde{C}^{\bullet}\tilde{x}^{\bullet}(k+j), \\ & x^{\bullet}(k+H_p) = x_a, \\ & x^{\bullet}(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\ & x_a = A^{\bullet}(k)x_a + B^{\bullet}u_a + B_d^{\bullet}d^{\bullet}(k) + E^{\bullet}(k). \end{aligned} \tag{3-8}$$

A diferencia de (3-5), este problema de optimización presenta correcciones en el modelo de predicción y la referencia dada por la variable artificial al incluir la perturbaciones d en la restricción de equilibrio.

Teorema 2. *(Control con eliminación de offset para NICS)* Suponga que el problema del MPC (3-8) es factible para todo $k \in \mathbb{N}$, que las Suposiciones 1 y 2 se satisfacen y que el sistema en lazo cerrado alcanza un equilibrio $\xi_\infty, d_\infty, z_\infty$. Adicionalmente considere la salida objetivo z_t asociado a $\xi_t \in \mathcal{X}_{S_{NL}}^{\bullet Tar}$. Entonces $z_\infty \to z_t$ cuando $k \to \infty$.

Prueba. Al asumir que el lazo cerrado alcanza un estado estable, la estabilidad del observador implica que el estado estimado también alcanza un estado estable $(\hat{\xi}_\infty, \hat{d}_\infty)$, el cual está asociado a $\hat{x}_\infty, \hat{d}_\infty$ que satisface $(A^\bullet - I_{n_x})\hat{x}_\infty + B^\bullet u_\infty = -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}_\infty$. También se consideran las variables objetivo lineales $x_t, y_t = Cx_t$ asociados a sus contrapartes no lineales ξ_t, z_t. Siguiendo el mismo enfoque que [90], al definir $\delta x_\infty = \hat{x}_\infty - x_t \in \mathcal{X}, \delta u_\infty = u_\infty - u_t \in \mathcal{U}$ y la desviación $\epsilon = y_\infty - y_t$ y considerar las condiciones de equilibrio del estimador y el objetivo, se llega a que $(A^\bullet - I_{n_x})\delta x_\infty + B^\bullet \delta u_\infty = 0$ y $C\delta x_\infty = \epsilon$.

Adicionalmente, considerando el cambio de variable $\delta x(j) = x(j) - x_t \in \mathcal{X}, \delta u(j) = u(j) - u_t \in \mathcal{U}, \delta x_a = x_a - x_t \in \mathcal{X}_s^\bullet$ y $\delta u_a = u_a - u_t \in \mathcal{U}_s$ y que $\hat{d}(j) = d(k)$, las dinámicas del sistema $x(j+1) = A^\bullet x(j) + B^\bullet u(j) + B_d^\bullet d(j) + E^\bullet$ pueden reescribirse como $\delta x(j+1) + x_t = A^\bullet(\delta x(j) + x_t) + B^\bullet(\delta u(j) + u_t) + B_d^\bullet d(j)$, al aplicar la condición de equilibrio ya mencionada, las dinámicas son equivalentes a $\delta x(j+1) = A^\bullet \delta x(j) + B^\bullet \delta u(j)$, con lo cual el problema de optimización (3-8) puede reescribirse forma similar a (3-5), así [90]:

$$
\begin{aligned}
\min_{\delta u, \delta x_a, \delta u_a} \quad & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|\delta x(k+j) - \delta x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|\delta u(k+j) - \delta u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} \delta x_a + dist_{\mathcal{U}_s} \delta u_a) \\
s.t. \quad & \\
& \delta x(k+j+1) = A^\bullet(k)\delta x(k+j) + B^\bullet \delta u(k+j) \\
& \delta x(k+H_p) = \delta x_a, \\
& \delta x(k+j) \in \mathcal{X}, \quad \delta u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& \delta x_a = A^\bullet(k)\delta x_a + B^\bullet \delta u_a
\end{aligned}
\tag{3-9}
$$

Como el problema en (3-5) calcula una ley de control estabilizante k_{MPC} cuando se cumplen las Suposiciones 1 y 2, entonces la única solución al sistema en lazo cerrado en el estado estable $(A^\bullet - I + B^\bullet k_{MPC})\delta x_\infty = 0$ es $\delta x_\infty = 0$, por lo tanto $\epsilon = 0$, lo que implica que la salida y alcanza el objetivo. Finalmente como el estado x es obtenido en cada instante de tiempo k alrededor de ξ, entonces $\epsilon = 0$ también implica que en el equilibrio z_∞ alcanza el objetivo z_t.

4 Cáncer

Buscando dar introducción al contexto de aplicación del controlador para NICS, este capítulo se centra en el cáncer como enfermedad. Entre el contenido se muestran los conceptos básicos del cáncer, diferentes causantes y clasificaciones. Luego se hace una breve profundización en la temática del cáncer de seno, pues es el tipo de cáncer afín a la aplicación del presente trabajo. Luego se exponen los métodos estándar para el tratamiento de cáncer de seno y finalmente muestra la terapia con adenovirus oncolítico como una terapia experimental, presentando algunos de los estudios cuyos resultados introdujeron esta terapia como un tema de interés al campo de la ingeniería de control.

4.1. ¿Qué es el cáncer?

El cuerpo humano está compuesto por millones de células con vida limitada, es decir, puede llegar un punto en que alguna célula envejezca o por alguna razón externa sufra daño y muera. En estos casos, la respuesta normal del cuerpo es iniciar un proceso de división y multiplicación para así reemplazar las células muertas con nuevas según sea necesario. Hay situaciones en las cuales el proceso de muerte o multiplicación no se desarrolla normalmente dando paso a un crecimiento descontrolado de la población de células, generando así un tumor. Los tumores son bultos o crecimientos de tejidos, estos se clasifican en dos tipos. Primero están los benignos o no cancerosos, éstos se caracterizan por no propagarse a tejidos aledaños y al extraerse, normalmente no vuelven a surgir. Por otro lado, están los tumores malignos o cancerosos, estos son tumores pueden invadir tejidos cercanos e incluso viajar a otras zonas del cuerpo generando nuevos tumores (metástasis) [25, 83].

4.2. Generalidades del cáncer

4.2.1. Causantes del cáncer

Al morir, crecer y multiplicarse las células, el cuerpo recurre al ADN para generar señales que indican el inicio, fin y el cómo deben desarrollarse los procesos, pero, si hay daños o alteraciones en los genes de la persona, estos procesos se desarrollan de forma anormal, dando paso a la generación de tumores. Los principales genes que, al sufrir mutaciones o cambios, pueden llevar a la generación de cáncer son los protooncogenes y los genes supresores de

tumores, involucrados en procesos de división y crecimiento de células y los genes reparadores de ADN, células con mutaciones en estos genes tienden a generar otras mutaciones que finalmente causan que la célula se vuelva cancerígena [25].

Las alteraciones en los genes de las células que llevan a la generación de cáncer pueden darse en diferentes etapas de la vida de la persona y por gran variedad de motivos. Estas alteraciones pueden existir antes del nacimiento de la persona, al heredar mutaciones presentes en los genes de sus padres [25, 67]. Por otro lado, están las mutaciones adquiridas o somáticas, las cuales se desarrollan a lo largo de la vida de la persona por hábitos como la alimentación [64, 66], también puede ser por la ejecución reincidente de costumbres recreativas como el consumo de alcohol o tabaco [52, 68]. Estas mutaciones también pueden adquirirse por la exposición de la persona a radiación ultravioleta [80], rayos X o rayos gama [65], gas radón [76] y otros tipos de radiación. Por otro lado, estas modificaciones genéticas pueden desarrollarse por infecciones causadas por virus como el virus del papiloma humano [81], bacterias como el Helicobácter pylori y Clamidia trachomatis [54] o parásitos como opisthorchis viverrini y Clonorchis sinensis [74]. Por otro lado, la vejez también aumenta la posibilidad de adquirir algún tipo de cáncer pues con la edad, el cuerpo humano va perdiendo la capacidad de realizar ciertas funciones, como lo es eliminar células con ADN dañado antes que estas se vuelvan cancerígenas [25].

4.2.2. Clasificaciones del cáncer

Al ser un conjunto vasto de enfermedades con diferentes factores y alcances a considerar, se vio la necesidad de realizar varias clasificaciones para así caracterizarlo a lo largo de su desarrollo y tratamiento. La clasificación más general de este es indicativa de su origen, en esta clasificación los tipos de cáncer toman nombre según el órgano o el tejido donde se forma el tumor o el tipo de célula que lo componen [25, 83].

Otra clasificación del cáncer está en su estadificación, éste es un proceso con el que se busca describir el tumor principal e indicar si este se ha propagado a tejidos cercanos o si ha realizado metástasis. Esta evaluación da información sobre la ubicación del cáncer, el tipo de células que lo componen, el tamaño del tumor y el grado. Toda esta información es agrupada y usada para dar una clasificación más rápida y menos detallada del cáncer que lo agrupa en estado 0, I, II, III y IV, donde 0 indica un estado de pre-cáncer, estado I (1) es etapa temprana del cáncer y estado IV (4) es etapa avanzada del cáncer. La información obtenida de la estadificación se toma en cuenta para concluir sobre el estado del cáncer, influye en la decisión del tratamiento y también puede usarse para realizar predicciones sobre su desarrollo. [24, 62].

4.3. Cáncer de seno

El cáncer de seno es uno de los tipos de cáncer más comunes en mujeres. En Estados Unidos el riesgo promedio de que una mujer desarrolle cáncer de seno es de 13 %, superado únicamente por el cáncer de piel [22, 70].Este tipo de cáncer puede originarse en diferentes partes del pecho. La mayoría de los casos son de cáncer ductal, que se origina en los conductos mamarios o galactóforos, que transportan leche al pezón. Otros casos son de cáncer lobular, que se origina en la glándula mamaria. Los últimos son tumores filodes y angiosarcoma, pero estos son menos comunes [82].

La capacidad de detectar y caracterizar el cáncer de seno en una etapa temprana puede tener influencia significativa en su tratamiento y en la posibilidad de curarlo. Entre las recomendaciones dadas por la Sociedad Americana de Cáncer para la identificación temprana de esta enfermedad se encuentra la elaboración periódica de pruebas como las mamografías, las cuales consisten en emitir dosis pequeñas de rayos x al seno para generar una imagen de éste y poder detectar cambios o alteraciones que pueden ser cancerígenas años antes de que se presenten síntomas físicos. Por otro lado, están los exámenes del pecho realizados por personal de la salud o por la misma persona, que permiten la detección de síntomas físicos de esta enfermedad, como la presencia de bultos o cuerpos extraños en el seno [23, 53]. Para este fin también existen procesos como el ultrasonido, que crea imágenes del interior del seno con ondas ultrasónicas y es capaz de mostrar cambios en el seno más difíciles de encontrar con una mamografía [23, 61]. Por otro lado, se tienen las imágenes por resonancia magnética, que utilizan campos magnéticos fuertes para realizar imágenes detalladas del interior del seno, usados principalmente para la identificación temprana de cáncer (acompañado de una mamografía) o para identificar la expansión del tumor en casos ya diagnosticados de cáncer [23, 60].

Cuando otros exámenes indican la posibilidad de existencia de cáncer de seno, se recomienda la realización de una biopsia para confirmar las sospechas. Para determinar el tipo de biopsia a realizar, se deben tener en cuenta factores como el nivel de sospecha, el tamaño y ubicación, cantidad de bultos, entre otros. Para la mayoría de las zonas sospechosas se puede realizar biopsia de aguja (biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa) y en otros casos es necesario realizar biopsia quirúrgica (biopsia por escisión o extracción completa de un bulto, biopsia por incisión o extracción de una parte de un bulto o muestra de tejido) [23, 55].

En caso de confirmar la presencia de tumores malignos, la biopsia puede brindar información necesaria para identificar las etapas del cáncer de seno, esto indica qué tanto cáncer hay en el cuerpo y la mejor forma de tratarlo. Entre la información recopilada se encuentra [59]:

La extensión del tumor: El tamaño del cuerpo principal y si este ha crecido en áreas cercanas [59].

La propagación a ganglios linfáticos cercanos: Indica si el cáncer ha alcanzado ganglios linfáticos y en qué extensión [59]. Los ganglios linfáticos hacen parte del sistema inmune, son estructuras que filtran sustancias extrañas y contienen células que ayudan a combatir infecciones y gérmenes que se transportan por el sistema linfático [73].

La propagación a ubicaciones distantes o metástasis: Verifica si el tumor se ha expandido hasta órganos distantes del tumor original.

Estado de receptores de hormonas: Los receptores de hormonas son un tipo de proteínas que, al unirse a una hormona en específico, alimentan el crecimiento del tumor. En el caso del cáncer de seno, las hormonas de interés son estrógeno (ER) y progesterona (PR). Los resultados de esta evaluación clasifican al cáncer como receptor hormonal positivo si hay presencia de uno de los dos receptores hormonales o receptor hormonal negativo si no hay presencia de ninguno de los receptores hormonales [23, 57, 59].

Estado de Her2/neu: Indica el nivel de producción de Her2/neu por parte del tumor, si este nivel es alto se dice que el cáncer es positivo para Her2/neu. El Her2/neu es una proteína presente en el exterior de todas las células del seno que promueve el crecimiento de estas, por lo que tumores con altos niveles de esta proteína tienden a crecer y propagarse más rápidamente [23, 57, 59].

Si el cáncer es receptor hormonal positivo (para ER y PR) y es positivo para Her2, entonces se dice que el cáncer es triple positivo. Caso contrario, si es receptor hormonal negativo y negativo para Her2, entonces se dice que el cáncer es triple negativo [23, 58].

Grado del cáncer: Indicador de normalidad o anormalidad de las células presentes en el tumor, este indicador se basa en qué tan normales se ven las células cancerígenas en el microscopio y puede dar indicios de la velocidad de crecimiento del tumor. Según los resultados de este, las células de cáncer pueden clasificarse como bien diferenciadas (células normales y de crecimiento lento), medianamente diferenciado (crecimiento moderadamente alto y presencia de células anormales) y pobremente diferenciado (las células no se ven como células normales y probablemente crecen y se propagan más rápido) [23, 56, 59].

Al considerar todos estos factores, los médicos pueden clasificar el cáncer según sus etapas, como se explicó anteriormente, pueden variar entre 0, I, II, III y IV, donde 0 indica una etapa pre-cáncer, y entre menor la etapa entre I y IV, menor es el nivel de propagación del tumor [23, 59].

Con estos resultados, el cáncer también puede clasificarse como in situ si este inicia en el área del pecho (más comúnmente en el conducto mamario o ductal carcinoma in situ) y no se ha expandido a otros tejidos del seno o invasivo si el cáncer ya ha invadido otros tejidos aledaños en el pecho [79]. En algunos casos, el cáncer de seno invasivo posee características especiales que lo subdividen en cáncer de seno triple negativo o cáncer de seno inflamatorio, siendo este último un tipo de cáncer escaso que genera síntomas diferentes y requiere tratamiento diferente [72, 79].

4.4. Tratamientos estándar para el cáncer

Actualmente existen diferentes procedimientos estándar para el tratamiento de cáncer, cada procedimiento puede tomarse como candidato según los resultados de los estudios realizados al tumor y a la etapa a la que pertenezca el cáncer.

Entre los procedimientos estándar se encuentran la cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y tratamiento farmacológico dirigido. Por otro lado, hay tratamientos experimentales que se encuentran en etapas de desarrollo y estudio para verificar su efectividad y la posibilidad de volverlos tratamientos estándar [23].

4.4.1. Cirugía

En la mayoría de los casos de cáncer de seno, la realización de cirugías hace parte de su tratamiento. Existen diferentes tipos de cirugías y estas dependen de la situación. Entre estas están la cirugía para remover cáncer de seno, en la cual puede extraerse parte del seno que contiene el tumor y tejidos cercanos (cirugía de conservación de seno) o puede extraerse el seno completo, incluyendo algunos ganglios linfáticos cercanos (Mastectomía total) [23, 77].

En algunos casos se utiliza alguno de los otros tratamientos antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor o después de la cirugía para eliminar cualquier célula cancerígena remanente y evitar que el cáncer resurja [23].

4.4.2. Radioterapia

Este tratamiento consiste en exponer la zona del tumor o zonas cercanas a radiación de alta energía (por ejemplo, rayos X) para matar células cancerígenas o restringir su crecimiento. Dependiendo del tipo de aplicación, esta terapia puede ser interna, en la cual se introducen

agujas con sustancias radioactivas selladas dentro de ellas, cables o catéteres en zonas cercanas al tumor, usualmente utilizado para mitigar el dolor de huesos causado por el cáncer de seno propagado en los huesos. También puede ser externo, en el cual máquinas externas envían radiación a la zona afectada con cáncer [23, 75].

4.4.3. Quimioterapia

La quimioterapia es un tipo de tratamiento que utiliza drogas contra el cáncer, suministradas por vías intravenosas u orales, logrando así que la sustancia viaje por el flujo sanguíneo y pueda alcanzar células cancerígenas en diferentes partes del cuerpo. Como ya se ha mencionado, la quimioterapia puede aplicarse después de la cirugía (quimioterapia adyuvante) o antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) [23, 63].

4.4.4. Terapia hormonal

Hay tipos de cáncer en los cuales el crecimiento de las células es incentivado por el efecto de hormonas como el estrógeno y la progesterona por la presencia de receptores hormonales. El objetivo de la terapia hormonal o terapia endocrina es reducir los niveles de estas hormonas en el cuerpo del paciente o bloquear el efecto de estas en el tumor al evitar su absorción [23, 69].

4.4.5. Inmunoterapia

El sistema inmune tiene ciertas "marcas" cuyo objetivo es reconocer los tipos de células y evitar que se ataquen células normales en el cuerpo. Dichas marcas constan de proteínas que al activarse o desactivarse inician una respuesta inmune. En ocasiones, las células cancerígenas utilizan estas marcas para evitar ser atacadas por el sistema inmune, por lo cual, el objetivo de la inmunoterapia es introducir sustancias que ayuden al sistema inmune a reconocer y destruir las células cancerígenas. Algunos métodos comunes para conseguir esto son los inhibidores de PD-1 o PD-L1 [23, 71].

4.4.6. Terapia dirigida o tratamiento farmacológico dirigido

El objetivo de la terapia dirigida es la elaboración de sustancias capaces de identificar y atacar específicamente a las células cancerígenas, esto se logra identificando ciertos cambios o alteraciones que surgen en el tumor debido al comportamiento anormal de las células cancerígenas. Aunque, estas sustancias entran en el flujo sanguíneo para tener un gran alcance en el cuerpo, la terapia dirigida funciona diferente a la quimioterapia y la radioterapia ya que puede ser menos dañina para las células normales en el cuerpo, pero también puede generar efectos secundarios diferentes [23, 78].

Algunas de las terapias dirigidas más comunes son aplicadas en cáncer de pecho positivo para Her2/neu, como lo son los anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina y quinasa, las cuales aprovechan la producción en exceso de esta proteína para dirigir las sustancias hacia las células cancerígenas. También hay terapias dirigidas efectivas para cáncer de pecho negativo para Her2/neu como los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina y los inhibidores de mTOR y PARP, que aprovechan la presencia o ausencia de otras proteínas para la identificación de las células cancerígenas [23, 78].

4.5. Terapia con adenovirus oncolítico

4.5.1. Generalidades y adenovirus Ad-PEG-HER

La terapia con adenovirus oncolítico es un tipo de tratamiento experimental, que similar a la terapia dirigida, utiliza sustancias que identifican y atacan específicamente a las células cancerígenas, reduciendo el impacto sobre las células normales. En este caso, la sustancia consiste en adenovirus, sinedo este de tipo salvaje (que no ha sufrido mutaciones) genéticamente modificado para presentar características genéticas específicas para restringir su replicación a células tumorales. La terapia con adenovirus oncolítico es un proceso en el cual el virus infecta a una célula y se replica dentro de esta, llevando finalmente a la ruptura de la célula afectada [30]. Este proceso presenta varias ventajas, ya que gracias a que el virus realiza lisis infectando células cancerígenas, cuenta con las propiedades de auto propagación e infección secundarias de células adyacentes dentro del mismo tumor [2, 16, 30], también existen casos en los cuales las células cancerígenas logran evadir el sistema inmune del paciente afectado, haciendo que este no las detecte como una amenaza, pero la infección viral y replicación durante la viroterapia conlleva a la activación de células T en contra de neoantígenos del cáncer [16].

La implementación de virus oncolítico para tratamientos de regulación de poblaciones de células cancerígenas puede cargar ciertos retos, pues su efectividad puede limitarse por las respuestas del sistema inmune ante la infección y la toxicidad del hígado que pueden acortar la vida de los adenovirus utilizados. Para dar solución a estas situaciones, se pueden tomar diferentes rutas, como lo es realizar modificaciones superficiales del virus o usar capas superficiales que lo cubran [16, 30]. Para el desarrollo de este, se toma como base el trabajo realizado en [30], donde se hacen comparaciones de efectividad para un tratamiento de viroterapia oncolítica de un adenovirus con replicación competente desnudo (DWP418) y del mismo adenovirus modificado.

Con el fin de solucionar la corta retención en la sangre del virus que reduce la efectividad del tratamiento, el adenovirus DWP418 (Ad) es modificado con polietilenglicol (PEG), un polímero capaz de reducir las interacciones entre proteínas, logrando así reducir el efecto

del sistema inmune y el hígado, aumentando el tiempo de retención en la sangre, pero reduciendo la eficiencia de la infección, pues dificulta la unión del virus con las células cancerígenas. Buscando contrarrestar esta nueva desventaja, el adenovirus modificado (Ad-PEG) es entonces conjugado con herceptin, un anticuerpo monoclonal capaz de reconocer y unirse a la proteína Her2/neu usada regularmente en tratamientos de terapia dirigida, consiguiendo así un adenovirus (Ad-PEG-HER) con la capacidad de atacar específicamente a las células de cáncer, con replicación restringida únicamente a células Her2/neu positivas, capaz de mantener bajos niveles de citotoxicidad durante su funcionamiento y con mayor tiempo de retención en la sangre [27, 30].

Con el fin de verificar el efecto antitumoral del adenovirus desnudo y modificado, se establecieron poblaciones de células subcutáneamente en ratones calvos hembras (BALB/c) y se permitió su crecimiento hasta alcanzar entre 100 mm^3 y 120 mm^3. Posteriormente, se distribuyeron en grupos y fueron inyectados con diferentes sustancias. Al grupo de control se le aplicó una inyección de 100 μL de solución salina tamponada con fosfato, mientras que los otros grupos de prueba tuvieron como tratamiento dosis de 10^{10} partículas de adenovirus desnudo (Ad) o con alguna de las modificaciones (Ad-PEG y Ad-PEG-HER) en los días 0, 2 y 4 para luego medir sus efectos al muestrear el volumen de los tumores, calculado con base en mediciones de largo (L) y ancho (w) (volumen del tumor = $0{,}523Lw^2$) y usando este dato para aproximar la cantidad de células tumorales suponiendo una densidad de $10^6 celulas/mm^3$. Con base en estas pruebas se determinó que el tratamiento con Ad-PEG-HER resultó en una mayor retención del virus en el plasma y menor producción de anticuerpos neutralizantes, obteniendo mejores resultados que las pruebas con el adenovirus desnudo (Ad) [27, 30].

4.5.2. Modelamiento terapia con adenovirus oncolítico

Un modelo capaz de representar las dinámicas del tratamiento tumoral - viral, como es descrito en [27] es:

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= r\ln\left(\tfrac{L}{S(t)}\right)S(t) - \tfrac{\beta S(T)V(t)}{S(t)+I(t)+\epsilon},\\
\frac{dI(t)}{dt} &= \tfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+I(t)+\epsilon} - d_I I(t),\\
\frac{dV(t)}{dt} &= u_V(t) - d_V V(t) + \alpha d_I I(t),
\end{aligned} \tag{4-1}$$

En el cual $S(t)$ representa la densidad de células susceptibles al virus en el sitio del tumor ($\times 10^6$ células), $I(t)$ es la densidad de células infectadas por el virus del tumor ($\times 10^6$ células), $V(t)$ es la densidad de partículas de virus en el sitio del tumor ($\times 10^9$ virus). La entrada de este sistema es $u_V(t)$, la cual representa la carga viral aplicada mediante las inyecciones respectivas, nótese que estas inyecciones están representadas por impulsos aplicados en los

tiempos de muestreo del sistema [2, 27, 30]. También están los parámetros, d_V que representa la tasa de reducción del virus, d_I es la tasa de lisis en las células cancerosas, cada célula del tumor que muere libra α nuevas partículas de virus y β representa la infectividad promedio del virus. El crecimiento del tumor está representado con la función de crecimiento de Gompertz $rlog(\frac{L}{S(t)})S(t)$, en la cual L es la capacidad de carga del tumor y r es la constante de proliferación [27]. Finalmente, el parámetro ϵ es usado para aliviar las indeterminaciones que se presentan en caso tal que $S(t) + I(t) = 0$. Esta información puede verse sintetizada en la Tabla **4-1**:

Tabla 4-1: Descripción del los parámetros del modelo de terapia viral oncolítica (4-1)

Símbolo	Descripción	Unidades
r	Tasa de crecimiento del tumor	días^{-1}
L	Capacidad de carga	células$\times 10^6$
β	Tasa de infección de las células tumorales	días^{-1}
d_I	Tasa de muerte de las células tumorales infectadas	días^{-1}
d_V	Tasa de decaimiento del virus	días^{-1}
α	Tamaño del estallamiento viral	virus $\times 10^9$

Al analizar término a término el modelo propuesto por [27], se observa que este se compone de un factor no lineal que representa el crecimiento de la población de células cancerígenas no infectadas por el adenovirus expresado en la función de crecimiento de Gompertz $rlog(\frac{L}{S(t)})S(t)$, un segundo factor no lineal que representa el crecimiento de la población de células infectadas por el adenovirus (o disminución de población saludable) sintetizado en la tasa de infección de células susceptibles $\frac{\beta SV}{S+I+\epsilon}$, un factor de reducción de la población infectada debido a la muerte de las células por la lisis del virus en ella expresado por $-d_I I(t)$. Información que se acopla con las dinámicas de la población de virus en la zona del tumor, representadas por factores de crecimiento poblacional por la inyección de nuevas partículas de virus $u_V(t)$ y por la generación de nuevas partículas de virus debido a lisis y ruptura de células cancerígenas $\alpha d_I I(t)$ y un factor de decrecimiento poblacional debido a respuesta del sistema inmune del paciente y el atrapamiento de partículas de virus en el hígado contenido en el término $-d_V V(t)$.

Para poder llegar al modelo (4-1) y la aproximación de sus parámetros con base a los resultados prácticos obtenidos en [30], es necesario realizar algunas suposiciones y observaciones propias del contexto en el cual se realizaron los experimentos, como puede observarse en [2, 27]. Inicialmente, dado que las pruebas fueron conducidas en ratones calvos con células tumorales no propias de estos, la respuesta del sistema inmune es considerada despreciable. También, como se expresa en [27], se buscó que los efectos espaciales estuvieran contenidos en constantes de velocidad temporal. Por otro lado, las partículas de virus resultantes del proceso de lisis en las células cancerígenas no tienen las modificaciones PEG ni conjugación

con herceptin (HER), por lo tanto, la infectividad y tasa de decrecimiento de la población de virus son aproximadas con parámetros constantes que buscan contener la información de ambos tipos de virus, notando que la población dominante en la mayoría del tiempo de las pruebas es de adenovirus desnudo replicado (Ad) [27].

Tomando como base las consideraciones anteriores, [27] muestra que el modelo (4-1) tiene la capacidad de describir las dinámicas entre el adenovirus oncolítico, células tumorales y dinámicas propias del paciente de forma simple y con un comportamiento que replica al observado en la práctica, incluso cuando los tratamientos aplicados son diferentes. Jenner [27] y Anelone [2] muestran cierta importancia en la identificación de los parámetros propios de cada sujeto y la formulación de terapias personalizados dada la sensibilidad del sistema a variaciones en coeficientes como la tasa de crecimiento del tumor r y la cantidad inicial de células tumorales S_0.

4.5.3. Propiedades del modelo

Como se busca usar el modelo de las dinámicas entre adenovirus oncolítico y células cancerígenas descrito anteriormente para diseñar estrategias de control, una cuestión pertinente es qué tan viable es el sistema en cuestión para el diseño de dichas estrategias, cuestión que puede analizarse al describir las propiedades que cumple el conjunto de ecuaciones diferenciales, trabajo realizado en profundidad en [2] y que se usa como referencia en el presente.

Equilibrios

Los equilibrios de un sistema indican un conjunto de condiciones iniciales que garantizan que la evolución del sistema es estática, es decir, si el sistema inicia en un punto de equilibrio, los estados del sistema van a permanecer en dicho equilibrio a lo largo del tiempo. Estos puntos tienen importancia pues son bases alrededor de los cuales se realiza la linealización de sistemas no lineales para la evaluación de propiedades del sistema a nivel local, además del diseño de estrategias de control lineal [2].

En el caso del sistema (4-1), cuyos estados son $[S(t), I(t), V(t)]'$ y la entrada es $u_V(t)$, [26] y [2] indican que el análisis de equilibrios se hace en dos casos posibles, cuando $u_{V_S} = 0$ y cuando $u_{V_S} \neq 0$. En el caso $u_{V_S} = 0$, el sistema presenta tres equilibrios diferentes:

- **Equilibrio trivial o equilibrio saludable**: $Eq_h = (0, 0, 0; 0)$ - Puede interpretarse como una persona saludable, sin células tumorales en la zona de análisis.
- **Equilibrio endémico o erradicación parcial**: $Eq_v = (S_S, I_S, V_S; 0)$ - En este se llega a un punto en el cual las poblaciones de células tumorales y partículas de virus conviven en un equilibrio. El valor de los estados de equilibrio esta determinado por: $I_S = (d_V/\alpha d_I)V_S = c_1 V_S$, $S_S = (d_V^2/(\beta\alpha - d_v)\alpha d_I)V_S = c_2 V_S$ y $V_S = (L/c_2)e^{-(\beta/r)/(c_1+c_2)}$.

- **Equilibrio límite:** $Eq_e = (L, 0, 0; 0)$ - En el cual se llega al equilibrio dado que la población de células cancerígenas llega a su limite y no hay presencia de virus oncolítico que cause disminución de esta.

Por otro lado, cuando $u_{V_S} \neq 0$, se presentan equilibrios de la forma $(S_S, I_S, V_S; u_{V_S})$ donde:

$$\begin{aligned} S_S &= f(S, u_{V_S}), \\ I_S &= \tfrac{r}{d_I} ln(\tfrac{L}{S_S}) S_S, \\ V_S &= \tfrac{\alpha d_I I_S + u_{V_S}}{d_V} \end{aligned} \tag{4-2}$$

donde $f(S, u_{V_S})$ representa la solución de:

$$\left(\frac{1}{\beta d_I}\right)\left(d_I(d_V - \alpha\beta) rln\left(\frac{L}{S}\right) S + d_V S \left(rln\left(\frac{L}{S}\right)\right)^2\right) - u_{V_S} = 0 \tag{4-3}$$

Cabe destacar que la estabilidad del sistema alrededor de estos equilibrios es analizada en [26].

Una interacción que no es directamente comprensible es la que se da entre los estados de equilibrio S_S, I_S, V_S y la entrada de equilibrio u_{V_S} necesaria para alcanzar dichos equilibrios en los estados. Para facilitar la observación de esta relación y entender cómo puede afectar la factibilidad de implementación de la estrategia de control entre paciente y paciente, se introducen los casos particulares que se trabajan en esta parte del trabajo. Estos consisten en los sujetos 0, 1 y 2, donde el sujeto 0 es un caso particular donde los parámetros tienen valores que causan que los equilibrios no cumplan las condiciones necesarias para la implementación del controlador haciéndolo un caso no viable, mientras que los sujetos 1 y 2 tienen parámetros que permiten la implementación de la estrategia de control haciéndolos casos viables. Los parámetros que describen a cada uno de los pacientes se pueden observar en la Tabla **4-2**.

Para realizar la comparación de los equilibrios de un caso no viable y un caso viable se toman como referencia los sujetos 0 y 1, comparación que puede visualizarse en la Figura **4-1**. En ésta figura puede visualizarse que los estados de equilibrio (S_S, I_S, V_S) de los sujetos 0 y 1 (a,c) cumplen con las restricciones sobre los estados $\mathcal{X}$, pero se empiezan a percibir diferencias en cuanto a las entradas de equilibrio (u_{V_S}). Para el sujeto 0 (b) puede observarse que gran parte las entradas de equilibrio asociadas a los estados de equilibrio no cumplen con las restricciones sobre las entradas $\mathcal{U}$, por lo tanto no cumple en su totalidad la Suposición 2. Por otro lado, en el sujeto 1 (d) se puede observar que las entradas de equilibrio que generan los estados de equilibrio están completamente contenidas en las restricciones del sistema, es decir, son equilibrios válidos.

Tabla 4-2: Parámetros y condiciones iniciales casos de estudio

Parámetro	Sujeto 0	Sujeto 1	Sujeto 2	Unidades
S_0	140.34	200.03	101.54	células $\times 10^6$
I_0	0	0	0	células $\times 10^6$
V_0	0	0	0	virus $\times 10^9$
r	0.03	0.07	0.02	día^{-1}
L	8317.10	3200.90	4310.60	células $\times 10^6$
β	1.21	0.93	0.20	día^{-1}
d_I	0.10	1.99	2.00	día^{-1}
d_V	1.87	3.49	3.49	día^{-1}
α	3.77	3.50	3.50	virus $\times 10^9$

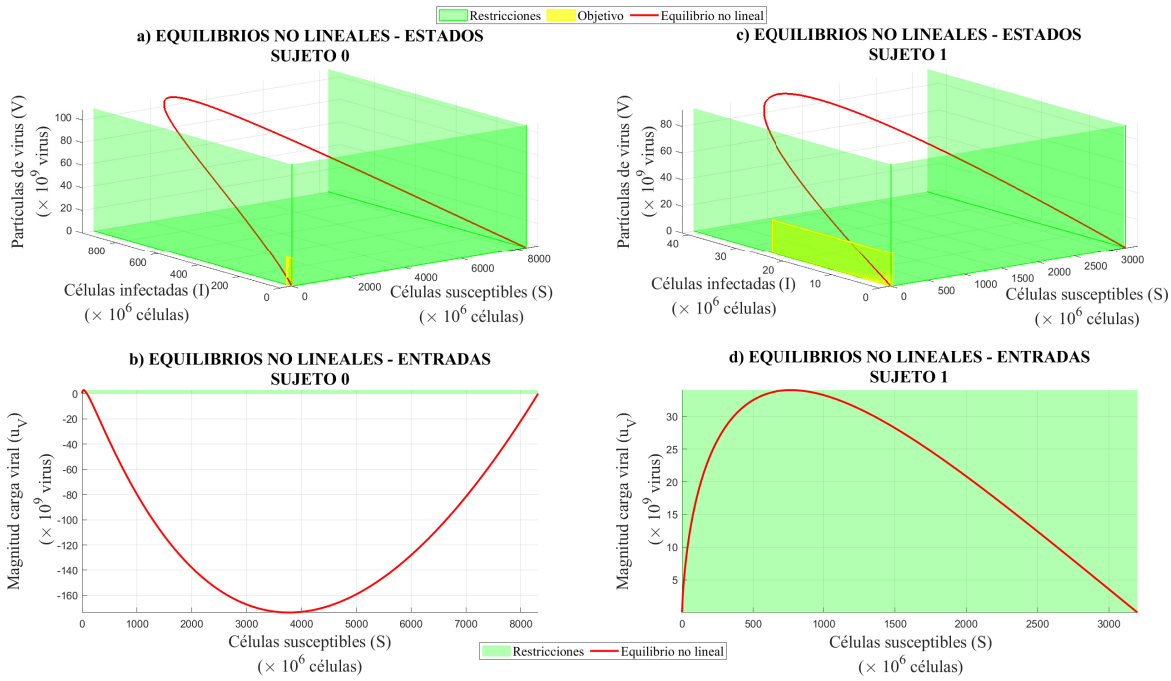

Figura 4-1: Visualización estados y entradas de equilibrio correspondientes al sujeto 0 (a,b) y al sujeto 1 (c,d). Las gráficas superiores (a,c) muestran los estados de equilibrio (S_S, I_S, V_S) mientras que las inferiores (b,d) muestran la amplitud de entrada de equilibrio u_{V_S} necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado S_S.

Sistema impulsivo

La forma en la cual esta terapia busca regular la población de células tumorales es mediante la aplicación periódica de inyecciones virales cuya duración es despreciable y en el tiempo

restante no hay aplicación. Este comportamiento puede aproximarse al de un sistema con entradas impulsivas dada la diferencia entre la duración de la aplicación de la entrada y el tiempo de muestreo de los estados (2 días). Con base en esto y como se menciona en [2], el modelo (4-1) puede expresarse como un sistema impulsivo no lineal de la forma (2-1), en la cual $\xi(t) = [S(t), I(t), V(t)]'$ simboliza los estados del sistema, $f(\xi(t))$ corresponde a la respuesta autónoma no lineal del sistema, $g(\cdot) = B\cdot$ representa el efecto de las inyecciones de partículas de virus. Finalmente, la función de la salida para este sistema está dada por $h(\cdot) = C\cdot$ [2]. Por otro lado, el sistema impulsivo no lineal puede linealizarse alrededor de un punto de operación, como es descrito en la ecuación (3-1) del presente trabajo.

Adicionalmente, dicho sistema linealizado puede expresarse de la forma discreta (3-2) en dos subsistemas al analizar dicha discretización en tiempos τ_k (correspondiente a $x^{\bullet}(k)$) y τ_k^+ (correspondiente a $x^{\circ}(k)$):

4.5.4. Pruebas de controlabilidad

La controlabilidad de un sistema lineal indica la existencia de una secuencia de entradas que permite que un sistema llegue a un estado final cualquiera a partir de un estado inicial cualquiera. La verificación de esta propiedad cobra importancia para el diseño de controladores lineales.

Al linealizar el sistema (4-1) alrededor de un equilibrio cualquiera, se puede determinar la forma de las matrices A, B y C [2], así:

$$A = \frac{\partial f(\xi, u)}{\partial \xi} = \begin{bmatrix} -r + rln(\frac{L}{S_S}) - \beta\frac{I_S V_S}{(I_S+S_S)^2} & \beta\frac{V_S S_S}{(I_S+S_S)^2} & -\beta\frac{S_S}{I_S+S_S} \\ \beta\frac{I_S V_S}{(I_S+S_S)^2} & -\beta\frac{I_S V_S}{(I_S+S_S)^2} - d_I & \beta\frac{S_S}{I_S+S_S} \\ 0 & \alpha d_I & -d_V \end{bmatrix} \tag{4-4}$$

$$B = \frac{\partial f(\xi, u)}{\partial u_V} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \tag{4-5}$$

$$C = \frac{\partial h(\xi)}{\partial \xi} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \tag{4-6}$$

Teniendo como base un sistema lineal, el criterio de controlabilidad se evalúa a partir del par (A,B). Cuando la matriz de controlabilidad:

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} B & AB & A^2B \end{bmatrix} \tag{4-7}$$

es de rango completo, entonces se dice que el sistema linealizado es controlable. A partir de esto se analiza la contolabilidad del sistema (4-1) alrededor de los diferentes equilibrios en el caso $u_{V_S} = 0$. Inicialmente, al linealizar alrededor del equilibrio trivial Eq_h, el sistema resultante no es controlable, esto es visible al ser los estados cero en (4-4), la matriz resultante no tiene rango completo [2]. Por otro lado, al linealizar alrededor del equilibrio endémico Eq_v y evaluarlo en (4-4) se obtiene:

$$A_e = \begin{bmatrix} r\left(ln(\frac{L}{c_2 V_S} - 1) - \beta\frac{c_1}{(c_1+c_2)^2}\right) & \beta\frac{c_2}{(c_1+c_2)^2} & -\beta\frac{c_2}{c_1+c_2} \\ \beta\frac{c_2}{(c_1+c_2)^2} & -d_I - \beta\frac{c_2}{(c_1+c_2)^2} & \beta\frac{c_2}{c_1+c_2} \\ 0 & \alpha d_I & d_V \end{bmatrix} \tag{4-8}$$

Con matriz de controlabilidad asociada:

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} 0 & -\beta\frac{c_2}{c_1+c_2} & \beta\frac{c_2}{c_1+c_2}\left(\beta\frac{c_2}{c_1+c_2} + d_I + d_V + r - rln(\frac{L}{c_2 V_S})\right) \\ 0 & \beta\frac{c_2}{c_1+c_2} & -\beta\frac{c_2}{c_1+c_2}\left(\beta\frac{c_2}{c_1+c_2} + d_I + d_V\right) \\ 1 & -d_V & \alpha\beta d_I d_V^2 \frac{c_2}{c_1+c_2} \end{bmatrix} \tag{4-9}$$

La cual tiene rango completo cuando $det(\mathcal{C}) \neq 0$, en este caso:

$$det(\mathcal{C}) = \beta^2 \frac{c_2^2}{(c_1+c_2)^2}\left(d_I - r + rln\left(\frac{L}{S_S}\right)\right) \tag{4-10}$$

Este determinante es diferente a cero cuando $d_I \neq r - rln(\frac{L}{c_2 V_S})$, en tal caso, el sistema resultante es controlable [2].
Por otro lado, al linealizar alrededor del equilibrio Eq_e se obtiene un sistema lineal caracterizado por la matriz:

$$A_e = \begin{bmatrix} -r & -0 & -\beta \\ 0 & -d_I & \beta \\ 0 & \alpha d_I & -d_V \end{bmatrix} \tag{4-11}$$

Con matriz de controlabilidad asociada:

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} 0 & -\beta & \beta(r + d_V) \\ 0 & \beta & -\beta(d_I + d_V) \\ 1 & -d_V & \alpha\beta d_I + d_V^2 \end{bmatrix} \tag{4-12}$$

Cuyo determinante es $det(\mathcal{C}) = \beta^2(r - d_I)$, por lo tanto, el sistema linealizado alrededor del equilibrio Eq_e es controlable si $r \neq d_I$. En este caso, el sistema lineal resultante es controlable [2]. Es necesario destacar que para el diseño de estrategias de control lineal para el sistema (4-1), en capítulos posteriores se toman como base sistemas linealizados alrededor de puntos de operación con la forma $\xi_{op} = (S_{op}, 0, 0)'$.

4.5.5. Accesibilidad

Como se menciona en capítulos anteriores, la accesibilidad de un sistema no lineal es una característica que juega un rol similar a la controlabilidad de un sistema lineal. A partir de los análisis realizados y resultados obtenidos en [2] se destaca:

• Recordando que $h(\xi) = S + I$ y con base en la condición (ii) de la proposición 2 de [47], se llega a que:

$$\begin{array}{l} \langle dh(\xi), g(\xi)\rangle = \frac{\partial h(\xi)}{\partial \xi} g(\xi) = [1,1,0][0,0,1]' = 0, \\ \langle dL_f h(\xi), g(\xi)\rangle = L_g L_f h(\xi) = [r(ln(\frac{L}{S}) - 1), -d_I, 0][0,0,1]' = 0, \\ \langle dL_f^2 h(\xi), g(\xi)\rangle = L_g L_f^2 h(\xi) = -\beta \frac{S}{S+I}(d_I + r(ln(\frac{L}{S}) - 1)) \end{array} \tag{4-13}$$

A partir de esto, puede concluirse que el grado relativo de impulso del sistema (4-1) es $d^0(y) = 3$, es decir que la salida del sistema $h(\xi) = S + I$ se ve afectada por la entrada impulsiva a partir del tercer impulso y que, debido a que $\langle dL_f^2 h(\xi), g(\xi)\rangle \neq 0$ para cualquier $S > 0$ y $d_I \neq r(ln(\frac{L}{S}) - 1)$, entonces el espacio alcanzable es el subespacio positivo de $\mathbb{R}^3$ [2].

• A partir del teorema 2 de [47]:

$$ad_f g = \frac{\partial g}{\partial \xi} f - \frac{\partial f}{\partial \xi} g = \begin{bmatrix} \beta \frac{S}{S+I} \\ -\beta \frac{S}{S+I} \\ d_V \end{bmatrix} \tag{4-14}$$

$$ad_f^2 g = \frac{\partial ad_f g}{\partial \xi} f - \frac{\partial f}{\partial \xi} ad_f g = \begin{bmatrix} a_1(S,I) \\ a_2(S,I) \\ d_V^2 + \beta \alpha d_I \frac{S}{S+I} \end{bmatrix} \tag{4-15}$$

Donde $a_1(S,I), a_2(S,I)$ están dados por:

$$a_1(S,I) = (\beta(Ip(S) + S(d_V S + (d_I + d_V)I - (S+I)\frac{dp}{dS})))/(S+I)^2,$$

$$a_2(S,I) = -((\beta(S(d_V(S+I) + d_I(S+2I)) + Ip(S))/(I+S)^2)$$

Con base a esto se puede analizar el espacio accesible del sistema (4-1) observando la dimensión de $\{g, ad_f g, ad_f^2 g\}$, de la cual puede concluirse a partir del determinante de $(g, ad_f g, ad_f^2 g)$:

$$det(g, ad_f g, ad_f^2 g) = -\beta^2 \frac{S_S^2}{(S_S + I_S)^2}(d_I + rln(\frac{L}{S_S} - 1)) \tag{4-16}$$

Así $dim\overline{\{g, ad_f g, ad_f^2 g\}} = 3$ para cualquier $S > 0$ y $S \neq Le^{-(1+d_I/r)}$, por lo cual, el subespacio $\mathbb{R}_+^3$ es accessible para el sistema (4-1) [2].

4.5.6. Observabilidad

Recordando lo mencionado en capítulos anteriores, la observabilidad es una propiedad de los sistemas que indica la posibilidad de encontrar el valor de los estados a partir del valor de la salida medida y de la entrada aplicada demostrando que dicho sistema no tiene estados indistinguibles. A continuación se verifica la observabilidad local del sistema no lineal (4-1). Inicialmente se calcula el espacio de observación del sistema $S_0 = gen\{L_f^0 h, L_f^1 h, L_f^2 h\}$, donde:

$$\begin{array}{lll} L_f^0 h(\xi) & = h(\xi) & = S + I, \\ L_f^1 h(\xi) & = \frac{\partial h(\xi)}{\partial \xi} f(\xi) & = Srln(\frac{L}{S}) - Id_I, \\ L_f^2 h(\xi) & = L_f^1(L_f^1 h(\xi)) & = d_I(Id_I - \frac{SV\beta}{S+I}) - (r - rln(\frac{L}{S}))(Srln(\frac{L}{S} - \frac{SV\beta}{S+I}) \end{array} \tag{4-17}$$

Posterior a esto, se calcula la distribución de observabilidad ΔS_0 con base a S_0 así:

$$\Delta S_0 = gen\Big\{\frac{\partial L_f^0}{\partial \xi}, \frac{\partial L_f^1}{\partial \xi}, \frac{\partial L_f^2}{\partial \xi}\Big\} \tag{4-18}$$

Finalmente, el sistema (4-1) es localmente observable alrededor del punto ξ si la dimensión de ΔS_0 es igual a la dimensión del espacio de estados. Esto puede verificarse también así:

$$det\left(\begin{bmatrix} \frac{\partial L_f^0}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^1}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^2}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^3}{\partial \xi} \end{bmatrix}\right) = \beta \frac{S_{ss}}{S_{ss} + I_{ss}} \left(d_I + r\left(ln\left(\frac{L_{ss}}{S_{ss}} - 1\right)\right)\right)^2 \tag{4-19}$$

La ecuación (4-19) indica que $dim(\Delta S_0)$ es igual a 3 siempre que $S > 0$ y $S \neq Le^{-(1+d_I/r)}$, por lo cual se concluye que el sistema (4-1) es localmente observable en el subespacio $\mathbb{R}^3$ positivo.

5 Aplicación de estrategias de control a la terapia viral oncolítica

El objetivo del presente capítulo es establecer las bases y escenarios en los que se implementan y simulan los esquemas de control propuestos (iZMPC-AV e iZMPC-AV-OF). Se busca también explicar los esquemas de control usados para realizar comparaciones, las métricas a evaluar y verificar si la terapia por virus oncolítico se beneficia por la implementación de una estrategia de control no lineal y finalmente, se presentan los resultados obtenidos en dichas implementaciones.

5.1. Escenarios de simulación y comparación

Al verificar el cumplimiento de las suposiciones necesarias para la implementación de los esquemas de control propuestos, se concluye y decide que los sujetos 1 y 2, descritos por los parámetros mostrados en la Tabla **4-2** son casos viables y se toman como base para el diseño e implementación de los controladores a evaluar.

Teniendo en cuenta los sujetos a evaluar, se procede al diseño y sintonización de los respectivos controladores no lineales iZMPC-AV e iZMPC-AV-OF, valores que pueden visualizarse en la Tabla **5-1**.

Por otro lado, para comparar el desempeño y las ventajas de estos controladores no lineales, también se diseñan controladores lineales basados en la estrategia iZMPC-AV descrita en (3-5), con la diferencia que la linealización del sistema es única para todo el proceso, es decir, las matrices $A^{\bullet}$ y $E^{\bullet}$ permanecen constantes en lugar de actualizarse en cada tiempo de muestreo. Para escoger los puntos de operación alrededor de los cuales se linealiza el sistema (4-1), se toma como base el equilibrio límite descrito en la Sección **4.5.3** y luego se escogen puntos cada vez más cercanos al conjunto objetivo, llegando así a cuatro puntos de operación:

- **Lineal L:** (L,0,0;0).
- **Lineal 1000:** (1000,0,0;0).
- **Lineal 100:** (100,0,0;0).

Tabla 5-1: Parámetros controladores

Parámetro	Sujeto 1	Sujeto 2
Ganancia Q	8.00	50.00
Ganancia R	0.10	0.50
Ganancia P	80.00	500.00
Ventana predicción (H_p)	4.00	10.00
Ventana control (H_u)	3.00	10.00
Tiempo de muestreo [días]	2.00	2.00
Tiempo simulación [días]	60.00	60.00
Límites S [células $\times 10^6$]	[0.00, 3200.90]	[0.00, 4910.60]
Límites I [células $\times 10^6$]	[0.00, 1000.00]	[0.00, 1000.00]
Límites V [Virus $\times 10^9$]	[0.00, 1000.00]	[0.00, 1000.00]
Límites u_V [Virus $\times 10^9$]	[0, 1000.00]	[0, 1000.00]

- **Lineal 10:** (10,0,0;0).

Antes de implementar el control sobre los sistemas linealizados, es necesario verificar que los equilibrios de dichos sistemas cumplan las condiciones necesarias para hacerlos viables. Los equilibrios (estados y entradas) de los sistemas linealizados pueden visualizarse en la Figura **5-1**. En esta figura puede verificarse que para el sujeto 1 (a), los equilibrios de los sistemas linealizados en los puntos Lineal L y Lineal 1000 no tienen intersección con el conjunto objetivo, mientras que para el sujeto 2 (c), únicamente el equilibrio del sistema linealizado en el punto Lineal L no cumple dicha condición. Por otro lado se puede ver que las entradas de equilibrio (b,d) cumplen con las restricciones necesarias. Con base en estos resultados se escogen los sistemas linealizados alrededor de los puntos de operación Lineal 10 y Lineal 100 de los sujetos 1 y 2 como punto de partida para la implementación del controlador iZMPC-AV lineal. Para que los controladores lineales y no lineales sean similares y su comparación sea directa, los controladores iZMPC-AV lineales se sintonizan con los mismos valores establecidos en la Tabla **5-1**.

El desempeño de los controladores es evaluado en dos escenarios diferentes:

- **Caso nominal:** En este se aplican los diferentes controladores al sistema no lineal sin considerar ruido de medición ni perturbaciones paramétricas.

- **Caso con perturbaciones:** En este se aplican los diferentes controladores al sistema no lineal sin considerar ruido de medición, pero considerando variaciones paramétricas de 10 % y 20 % del sistema no lineal sobre los siguientes parámetros:

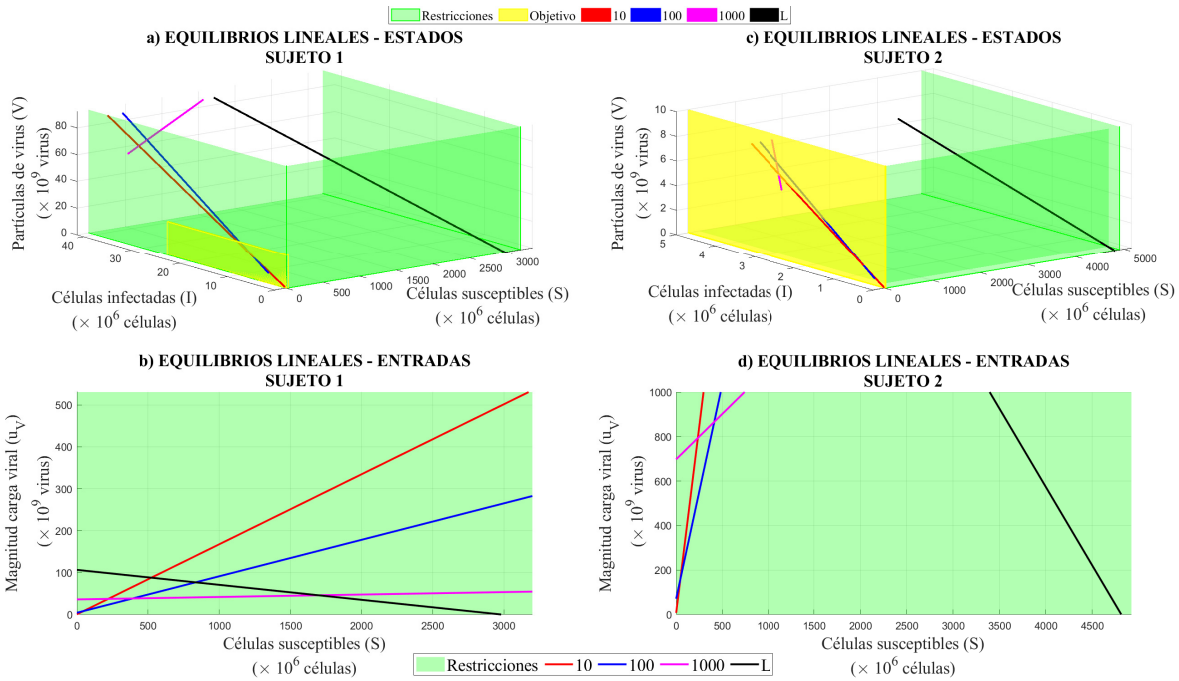

Figura 5-1: Visualización estados y entradas de equilibrio lineales correspondientes al sujeto 1 (a,b) y al sujeto 2 (c,d). Las gráficas superiores (a,c) muestran los estados de equilibrio del sistema linealizado (S_S, I_S, V_S) mientras que las inferiores (b,d) muestran la amplitud de entrada de equilibrio del sistema linealizado u_{V_S} necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado S_S.

- r: +10 % / +20 %
- β: -10 % / -20 %
- d_V: +10 % / +20 %
- α: -10 % / -20 %

Estas variaciones paramétricas causan una aceleración del crecimiento del tumor, reducción en la velocidad de infección de células susceptibles, además de que disminuye la velocidad en la que crece la población de partículas de virus. Es decir, estas variaciones paramétricas simulan el caso en que el tumor se vuelve resistente a la terapia y esta pierde efectividad, haciendo necesario el aumento de las dosis aplicadas para la regulación de la cantidad de células cancerígenas.

Finalmente, se utilizan diferentes métodos para comparar los diferentes controladores:

- **Comparación de resultados:** Se realizan observaciones sobre los estados y entradas de forma visual.

- **Cantidad de virus total:** Comparación de los controladores respecto a la cantidad de virus inyectada al paciente.
- **Función de costo:** Comparación de los controladores respecto a la evolución del valor de la función de costo en cada paso.
- **Indicadores de desempeño:** Comparación de los controladores tomando como referencia algunos indicadores de desempenõ de control estándares

5.2. Comparación resultados control lineal y control no lineal

Al implementar los controladores iZMPC-AV no lineal, iZMPC-AV-OF no lineal, iZMPC-AV lineal alrededor de los puntos Lineal 10 y Lineal 100 para los sujetos 1 y 2, se obtienen los resultados visibles en la Figura **5-2**. A partir de los resultados presentes en dicha figura se puede notar que en el caso nominal, los controladores iZMPC-AV e iZMPC-AV-OF No lineales para ambos pacientes (a,d) tienen un comportamiento similar, este es un resultado predecible, pues al ser un escenario sin variaciones paramétricas, la reducción del *offset* del iZMPC-AV-OF no realiza una compensación considerable, por lo cual los dos esquemas de control comparten la base de funcionamiento. Por otro lado, al observar el comportamiento de los controladores lineales, se puede notar que inicialmente siguen el mismo comportamiento que los controladores no lineales, pero a partir de cierto punto (aproximadamente hasta el día 2 para el paciente 1 (a) y hasta el día 10 para el paciente 2 (d)) toman trayectorias diferentes, causando que el controlador lineal calcule entradas que causan que la cantidad total de células cancerígenas descienda hasta cero. Estas diferencias entre los controladores pueden ser causadas por sobrecompensación del controlador lineal o por el error causado cuando el estado se aleja del punto alrededor del cual fue linealizado.

Posteriormente se realizan pruebas de desempeño del esquema de control al considerar variaciones paramétricas según se indicó anteriormente. Primero se consideran variaciones de 10 %, cuyos resultados pueden visualizarse en la Figura **5-3**. Al comparar los diferentes controladores en el paciente 1 (a,b) se puede notar cómo estas variaciones causan la inviabilidad de los controladores lineales y del controlador iZMPC-AV debido a la sensibilidad de este paciente a las variaciones de dichos parámetros, además de la incapacidad de los controladores de suministrar las dosis necesarias de virus oncolítico en los instantes adecuados para atenuar el efecto de las variaciones paramétricas, mientras que el esquema de control iZMPC-AV-OF tiene la capacidad de percibir perturbaciones del modelo y considerarlas al momento de calcular las dosis a aplicar. Por otro lado, para el paciente 2 (c,d), aunque la diferencia en el comportamiento evidencia la presencia de las variaciones paramétricas, todos los esquemas de control implementados tienen la capacidad de regular adecuadamente

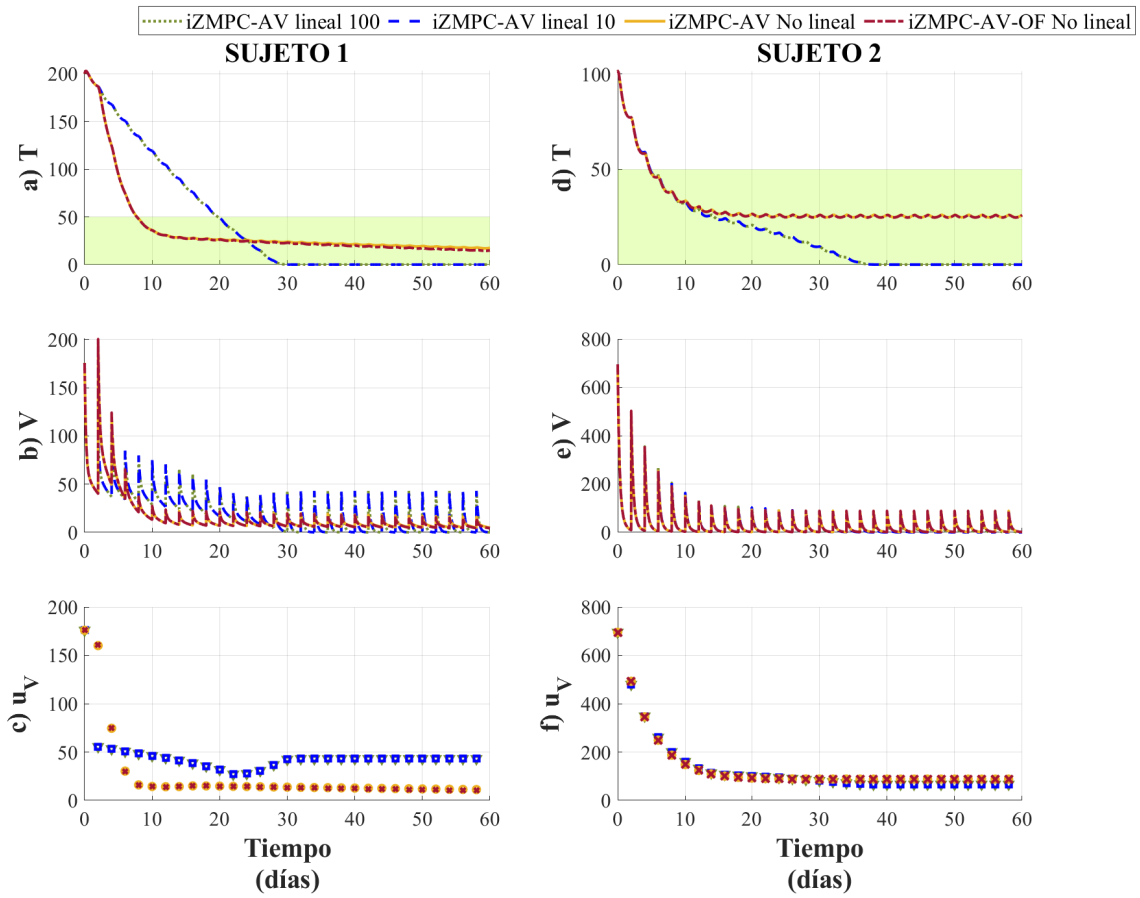

Figura 5-2: Comparación de células cancerígenas totales (a,d), población de virus oncolítico (b,e) e inyecciones de virus oncolítico (c,f) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el punto Lineal 100 (verde), iZMPC-AV linealizado en el punto Lineal 10 (azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el paciente 1 (a,b,c) y el paciente 2 (d,e,f).

la población de células cancerígenas.

Finalmente se realizan pruebas de los esquemas de control considerando variaciones paramétricas del 20 % en los sistemas, cuyos resultados pueden visualizarse en la Figura **5-4**. Inicialmente, los resultados del paciente 1 (a,b) verifican la incapacidad de los controladores lineales y del esquema iZMPC-AV no lineal de enfrentarse a variaciones paramétricas de este paciente, mientras que el esquema iZMPC-AV-OF tiene la capacidad de orientar la cantidad total de células cancerígenas a la región de seguridad. Mientras tanto, en el paciente 2 (c,d) se sigue evidenciando la resiliencia de dicho sujeto ante variaciones paramétricas al observar la consistencia entre las trayectorias, pero en este caso, aunque los esquemas lineales y el esquema iZMPC-AV no lineal tienen la capacidad de acercar la salida del sistema a la zo-

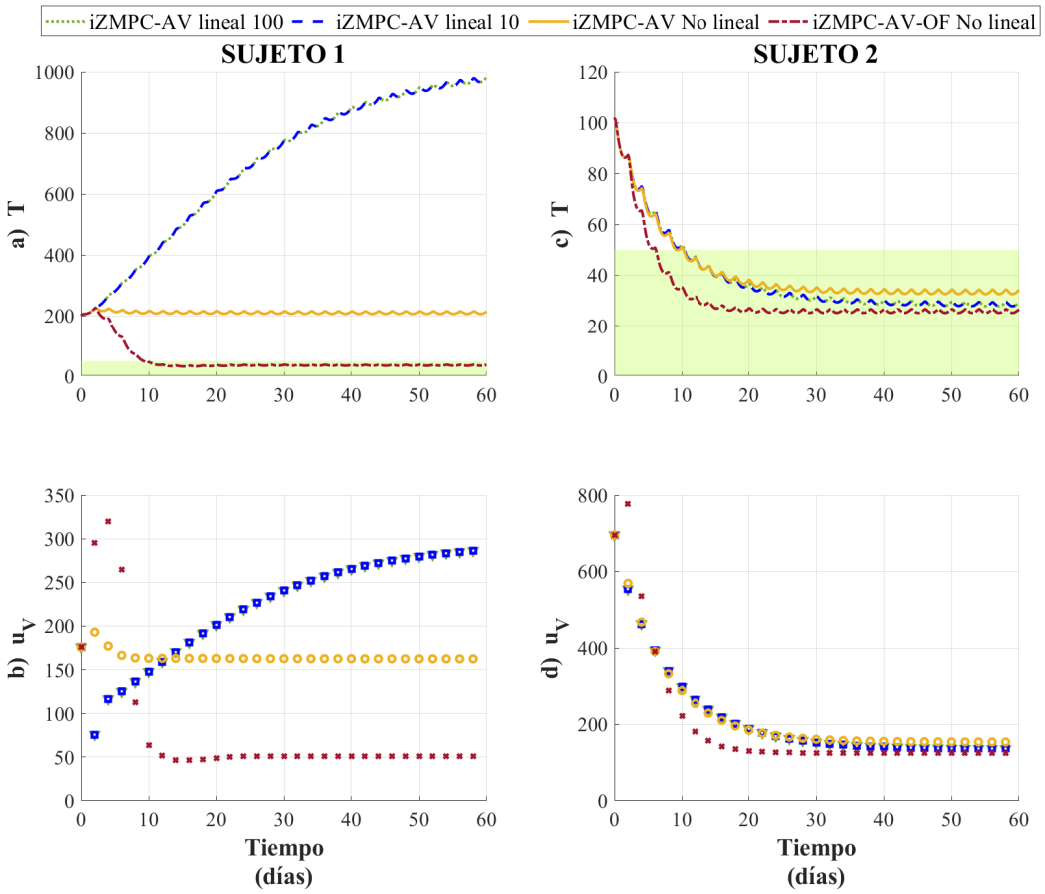

Figura 5-3: Comparación de células cancerígenas totales (a,c) e inyecciones de virus oncolítico (b,d) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV lineal (verde, azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el paciente 1 (a,b) y el paciente 2 (c,d) con variaciones paramétricas del 10 %.

na de seguridad, únicamente el esquema iZMPC-AV-OF puede lograr el objetivo de forma consistente entre los diferentes escenarios que se presentan.

A continuación, se busca utilizar diferentes resultados de las pruebas ejecutadas para realizar comparaciones del desempeño de los diferentes esquemas en los escenarios expuestos.

Primero se realiza una comparación del valor de las funciones de costo de los problemas de optimización propios de cada esquema de control implementado, resultados visibles en la Figura **5-5**. En dicha figura se pueden observar los resultados de todos los esquemas de control, para los dos sujetos evaluados y para cada variación paramétrica considerada. En el caso nominal del sujeto 1 (a) se puede observar cómo los esquemas no lineales (Amarillo, Morado) alcanzan un valor estacionario de costo más rápidamente que las estrategias lineales (Verde, Azul), lo que indica que las estrategias no lineales tienen la capacidad de orientar la salida a

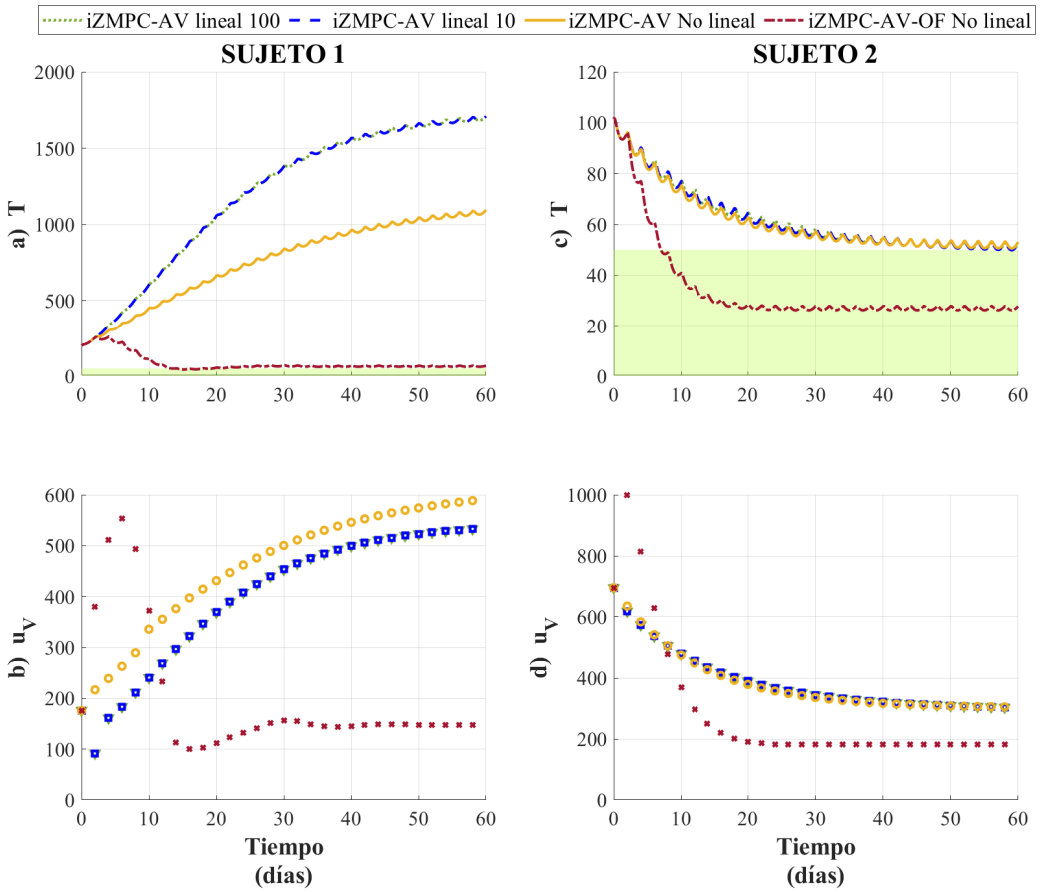

Figura 5-4: Comparación de células cancerígenas totales (a,c) e inyecciones de virus oncolítico (b,d) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV lineal (verde, azul), iZMPC-AV No lineal (amarillo) e iZMPC-AV-OF No lineal (rojo) en el sujeto 1 (a,b) y el sujeto 2 (c,d) con variaciones paramétricas del 10 %.

la región objetivo más rápidamente que las estrategias lineales. Mientras que para el sujeto 2 (d), los costos tienen valores similares, lo que es consistente con los resultados observados en la Figura **5-2**. Posteriormente, al considerar variaciones paramétricas del 10 % y el 20 % en el sujeto 1 (b,c), se puede ver cómo estas variaciones afectan el funcionamiento de las estrategias lineales y del esquema iZMPC-AV no lineal, causando tendencias cuasi-constantes o crecientes del costo a lo largo del experimento, en lugar de decreciente como es esperado, y el esquema no lineal iZMPC-AV-OF es la única estrategia cuyo costo alcanza un mínimo al final de las pruebas, evidenciando como en este caso, el esquema iZMPC-AV-OF no lineal es el único que mantiene la factibilidad aún en presencia de las variaciones paramétricas. Finalmente, se consideran los escenarios con variaciones paramétricas del 10 % y 20 % para el sujeto 2 (e,f). Como se observa en la Figuras **5-3** y **5-4**, el sujeto es resiliente ante las variaciones paramétricas, y aunque todas las estrategias de control implementadas logran que salida T llegue o se acerque a la zona objetivo, hay diferencias de desempeño debido a

las variaciones paramétricas. Al observar el costo en estos escenarios, dichas diferencias son notables también en factores como la velocidad de convergencia, pues la estrategia iZMPC-AV-OF muestra la capacidad de llegar a la zona objetivo más rápidamente que las otras estrategias. Por otro lado está el costo de equilibrio, que da información acerca de la órbita final de la salida respecto a la zona objetivo además de la secuencia de entradas requeridas para mantenerla. En estos casos, el esquema iZMPC-AV-OF no lineal logra costos de equilibrio menores que los demás esquemas evaluados, lo que indica que este tiene mayor capacidad de llevar la salida a la zona objetivo y mantenerla en dicha zona con impulsos de menor amplitud, esta característica también puede dar idea de la energía o esfuerzo de control requeridos para lograr el objetivo de control.

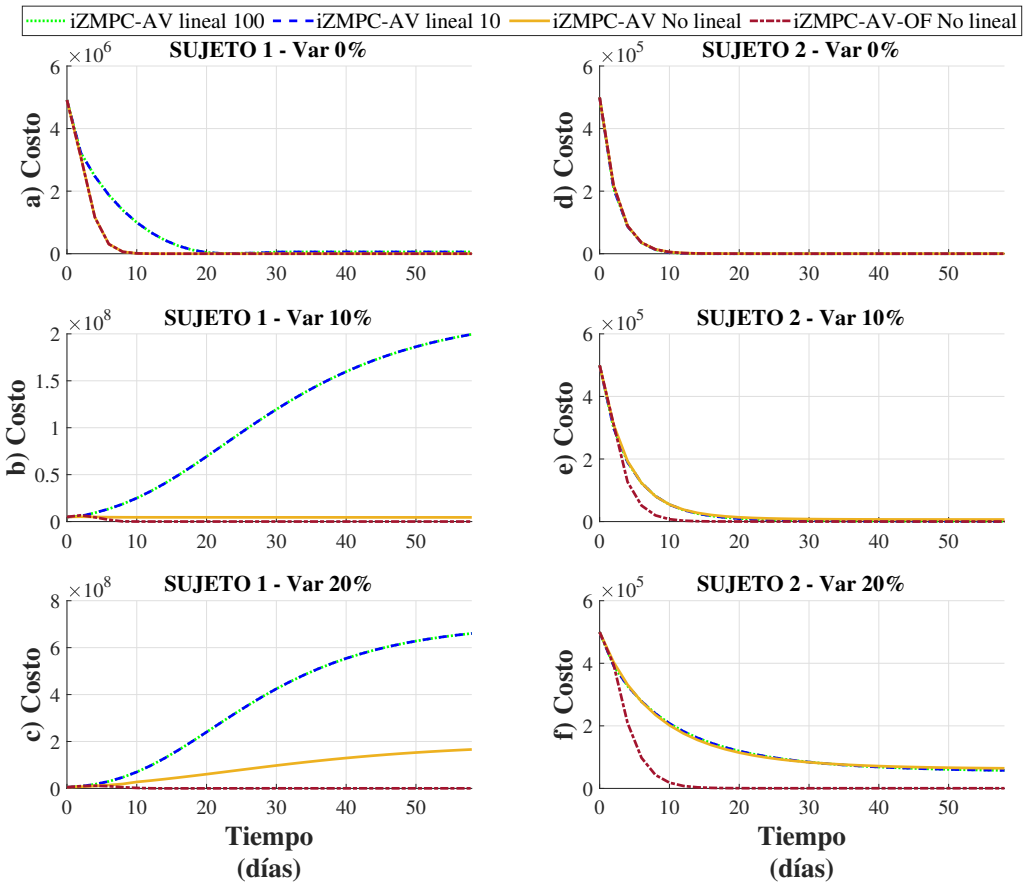

Figura 5-5: Comparación de los costos de los problemas de optimización (Verde - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) del sujeto 1 (a,b,c) y del sujeto 2 (d,e,f) ante diferentes variaciones paramétricas (Nominal (a,d), Variación del 10 % (b,e), Variació del 20 % (c,f)).

Posteriormente, se observa el esfuerzo de control aplicado por cada estrategia de control

en cada situación evaluada, resultados que pueden visualizarse en la Figura **5-6**. Para el sujeto 1 en el caso nominal (Azul) se puede observar que entre las estrategias de control implementadas, los esquemas de control no lineales generan los menores esfuerzos de control acumulados. Por otro lado, al considerar los casos con variaciones paramétricas de 10 % (Naranja) y 20 % (Amarillo), se puede observar que el esquema iZMPC-AV-OF, además de ser el único que alcanza efectivamente el objetivo de control, lo logra manteniendo la menor carga viral total, mientras que los otros en este escenario implican un desperdicio de recursos, utilizando mayores cantidades de carga viral total sin lograr el control de la población de células cancerígenas. Por otro lado, al observar los resultados del sujeto 2, se puede observar cómo la similaridad de los resultados de los esquemas lineales y el esquema iZMPC-AV no lineal en los diferentes escenarios también se refleja en esta métrica, donde los totales de carga viral entre los escenarios no se diferencian por más de $210 \times 10^9 virus$. Por otro lado, al observar el esquema iZMPC-AV-OF no lineal, se puede notar que en el caso nominal (Azul), se mantiene un comportamiento similar a los otros esquemas, pero al momento de considerar variaciones paramétricas, las ventajas de este esquema son evidentes, logrando menores cantidades totales de carga viral en los casos más extremos, mientras que logra alcanzar el objetivo de control.

Finalmente, se evalúan índices de desempeño estándares en los resultados de los diferentes esquemas de control implementados en el caso nominal. Los índices considerados son:

- **Integral del error absoluto por el tiempo (ITAE)**
- **Integral del error cuadrado por el tiempo (ITSE)**

Dichos indicadores evalúan el desempeño de esquemas de control al considerar la evolución del error a lo largo de los experimentos y sus valores dan una indicación de la energía o recursos consumidos en el esfuerzo de control. Para el cálculo de estos índices, se considera como error la distancia entre la variable controlada y los extremos de la zona objetivo, una vez la variable controlada se encuentra dentro de la región objetivo se considera que el error es cero. Estos resultados son visibles en la Figura **5-7**. Al observar los resultados para el sujeto 1 (a,b), puede visualizarse cómo este caso específico se beneficia por los esquemas no lineales, pues, al conseguir valores de los índices menores, se puede concluir sobre la velocidad en la que estos esquemas logran orientar la variable de control a la zona objetivo, también evidenciando un menor requerimiento de recursos. Por otro lado, al observar los resultados del sujeto 2 (c,d), también se puede concluir lo que se ha resaltado en los índices anteriores respecto a la similaridad del desempeño de todos los esquemas de control en el caso nominal de dicho sujeto.
Con base a estos resultados, finalmente puede concluirse que la implementación de los esquemas de control no lineales ante sistemas sin variaciones paramétricas da resultados similares o mejores que al implementarse esquemas de control lineales, dicha mejoría o similaridad

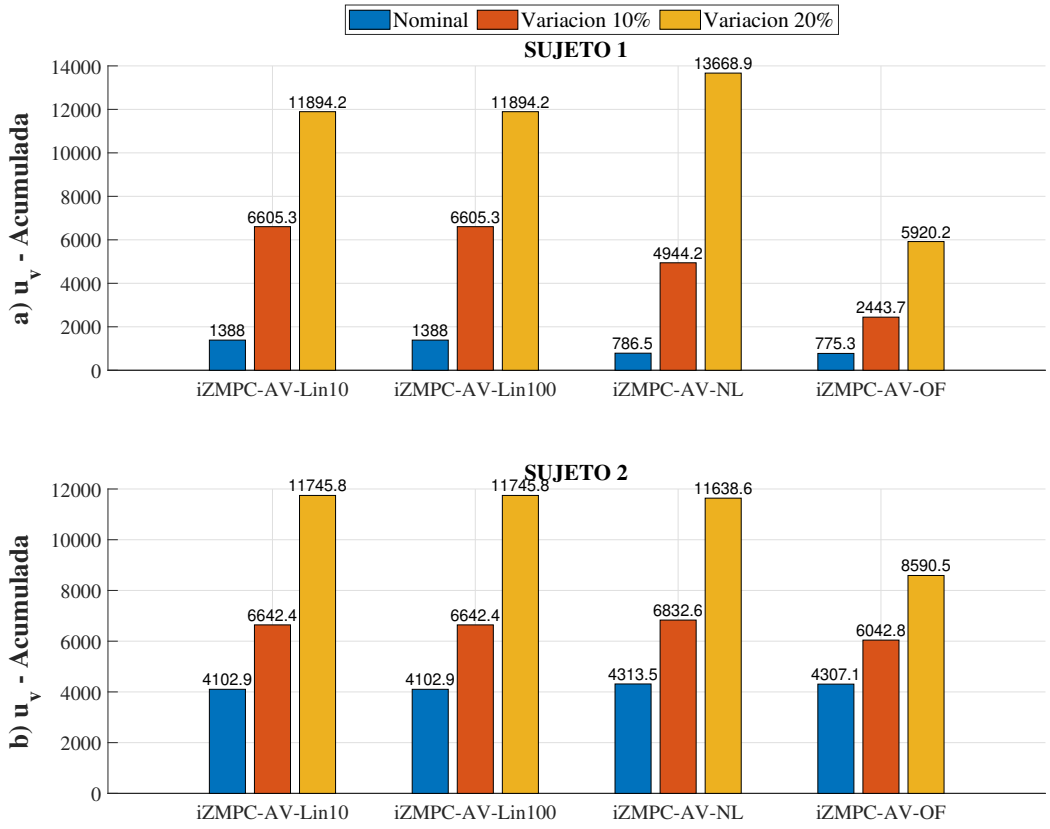

Figura 5-6: Comparación de los esfuerzos de control (u_V) acumulados de los diferentes esquemas de control implementados, para el sujeto 1 (a) y el sujeto 2 (b) y ante las difentes variaciones paramétricas (Azul - Nominal, Naranja - Variación del 10 %, Amarillo - Variación del 20 %).

está dada por la parametrización de cada caso particular, además de la variabilidad de los estados que pueda tener cada caso. Por otro lado, en situaciones que presentan variabilidad paramétrica, el esquema iZMPC-AV-OF no lineal presenta los mejores resultados de forma consistente entre los diferentes escenarios a los que es sometido.

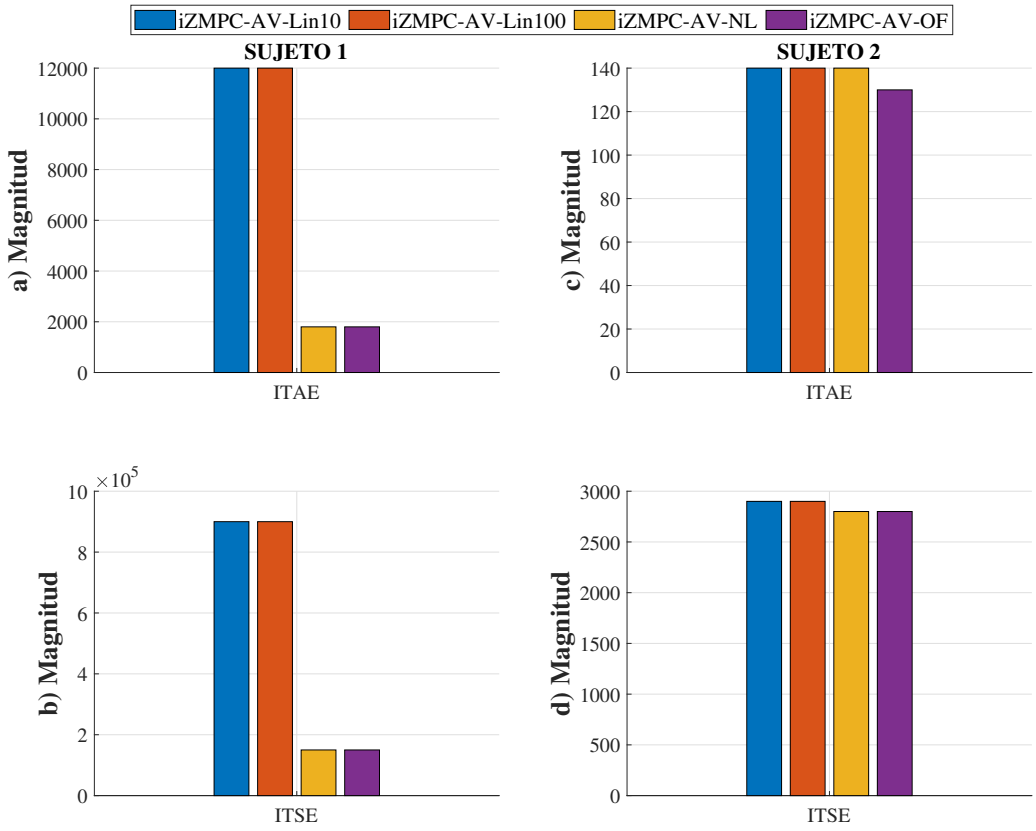

Figura 5-7: Comparación de índices de desempeño de los controladores implementados (Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 10, Naranja - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) en el caso nominal (sin variaciones paramétricas). Los índices evaluados y comparados son el ITAE (a,c) e ITSE (b,d) para el sujetos 1 (a,b) y sujeto 2 (c,d)

6 Diabetes mellitus tipo 1

Para dar paso a más escenarios y ejemplos para la aplicación de sistemas de control para NICS, el presente capítulo busca introducir el caso de estudio correspondiente a la diabetes mellitus Mellitus Tipo 1 (DMT1). Inicialmente se explica en qué consiste esta condición partiendo del comportamiento normal y las anormalidades que se presentan en el sistema para que se haga el diagnóstico de esta enfermedad. Después se busca explicar el origen de esta enfermedad y sus clasificaciones. Posterior a esto, se inicia la explicación de tratamientos tradicionales y herramientas desarrolladas para el monitoreo y regulación de las condiciones del paciente. Con estas bases se puede introducir el concepto del páncreas artificial y algunas estrategias investigadas para dicha herramienta. Finalmente se introduce el modelo mínimo de Bergman como un instrumento base para el diseño e implementación de esquemas de control y se realiza una caracterización de este modelo en cuanto a propiedades de interés para el campo del control.

6.1. ¿Qué es la diabetes mellitus?

Inicialmente se caracterizan los rangos en los que se pueden encontrar los niveles de glucosa en sangre (BG por sus siglas en inglés) y los efectos que estos pueden tener sobre una persona [43]:

Hiperglucemia: Se refiere a niveles altos de glucosa en sangre (BG $>$ 180 mg/dl - Periodo postpandrial, BG $>$ 140 mg/dl - Ayuno). Genera síntomas como sed, aumento en la frecuencia de orinado, fatiga.

Hipoglucemia: Describe niveles bajos de glucosa en sangre (BG $<$ 70 mg/dl - Hipoglucemia, BG $<$ 54 mg/dl - Hipoglucemia severa). Esta presenta síntomas desde debilidad, ansiedad, mareo, visión borrosa hasta convulsiones o coma en casos severos.

Normoglucemia: Se usa para referirse a niveles normales de glucosa en sangre (140 mg/dl $>$ BG $>$ 70 mg/dl). Este evidencia una producción saludable de insulina además de una correcta abosrción de dicha hormona.

La diabetes mellitus un síndrome con transtorno metabólico e hiperglucemia inadecuada, generalmente causado por deficiente secreción de insulina o resistencia a esta hormona

acompañado de secreción inadecuada de la misma como compensación. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, por lo general su diagnóstico se realiza mediante la medición de los niveles de glucosa en sangre [29, 42, 43].

A continuación se procede a realizar una descripción más detallada de los factores involucrados en esta enfermedad, para así entenderla con un poco más de profundidad y dimensionar mejor los efectos que esta puede tener. El islote de Langerhans está compuesto por cuatro tipos principales de células, cada una encargada de sintetizar una hormona:

- **Células β:** Sintetizan insulina, estas células conforman entre el 60 % y 80 % del islote.
- **Células α:** Sintetizan glucagón.
- **Células δ:** Sintetizan somatostanina.
- **Células PP:** Sintetizan polipéptido pancreático.

Para interés del presente, las hormonas más relevantes son la insulina y el glucagón por su capacidad de ejercer efectos contrarios que la insulina. La insulina es una hormona que regula nutrientes celulares, estimulando el uso y almacenamiento de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos y estimula también el transporte de glucosa a tejidos musculares y adiposos, los efectos y dinámicas causados por la insulina se ven ilustrados de forma general en la Figura **6-1**. La secreción de insulina se hace buscando proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre en diferentes puntos del día y su regulación se logra por las interacciones entre nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores del sistema nervioso [43]. Al haber alteraciones en la secreción o sensibilidad de insulina, surge la diabetes mellitus.

6.2. Clasificación de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus se puede clasificar en diferentes tipos, dependiendo principalmente de las posibles causas de la enfermedad y los efectos que tiene sobre los pacientes [29, 42, 43].

6.2.1. Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)

Este tipo de diabetes se presenta cuando hay destrucción de las células β de los islotes pancreáticos, principalmente por respuestas autoinmunes, lo que causa ausencia de insulina circulante, aumentando los niveles de glucagón y reduciendo las respuestas de las células β a estímulos insulinógenos. Se estipula que algunos genes predisponen a los pacientes a

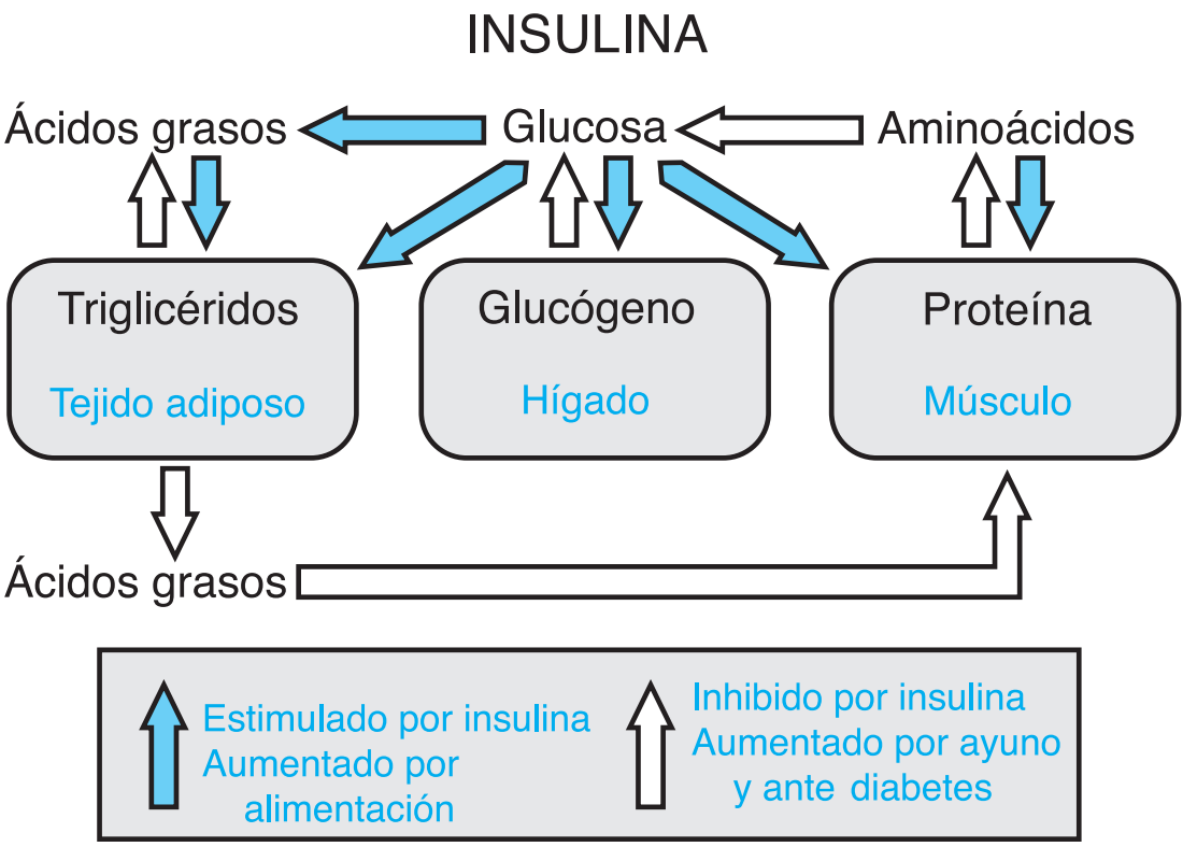

Figura 6-1: Ilustración del los efectos generales de la insulina. La insulina estimula el almacenamiento de aminoácidos en los músculos en forma de proteína, de ácidos grasos en el tejido adiposo en forma de triglicéridos y en el hígado en forma de glucógeno, también almacena glucosa en el tejido adiposo y en el hígado, además de usarle en los músculos para obtener energía. La insulina también evita la reversión de triglicéridos, glucógeno y proteína. Recuperado de [43].

respuestas autoinmunes destructivas contra sus células, o también puede que se hayan visto sometidos a factores externos que dañan las células β, como lo pueden un virus, por ejemplo la parotiditis o el virus coxsackie B4.

6.2.2. Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

Siendo este el tipo más frecuente, causado por la resistencia del paciente a la insulina, lo que genera un defecto en la secreción compensatoria de la misma. En estos casos la insulina endógena circulante es suficiente para prevenir la cetoacidosis (incapacidad de usar la glucosa como energía para las células), pero no es suficiente para evitar episodios de hiperglucemia debido a la insensibilidad hística (insensibilidad a la insulina). Por otro lado, el aumento de

la hiperglucemia agrava la resistencia a la insulina y la respuesta anormal de las células β. La aparición de este tipo de diabetes mellitus está condicionada fuertemente por la influencia genética, pero también puede generarse o agravarse por factores como el envejecimiento, sedentarismo o la obesidad visceral.

6.2.3. Otros tipos de diabetes mellitus

Otros tipos de diabetes que son mucho menos frecuentes a los ya expuestos y que se generan debido a diferentes causas, son los siguientes:

- Diabetes causada por insulinas mutántes.
- Diabetes causada por receptores de insulina mutántes,
- Diabetes relacionada con una mutación del ADN mitocondrial.
- Síndrome de Wolfram.
- Síndrome autosómico recesivos.

6.3. Tratamientos

El tratamiendo de la diabetes mellitus es un proceso que se personaliza a cada paciente para así tener en consideración el tipo de diabetes, además de las necesidades específicas que pueda tener, pero muchos de estos tratamientos pueden incluir los siguientes elementos [29, 42, 43]:

6.3.1. Regímenes terapéuticos

Con estos se busca compensar la ausencia de insulina y los niveles de glucosa mendiate el seguimiento de planes alimenticios nutritivos con énfasis en los horarios de las comidas, acompañados de ejercicio regular. Cabe resaltar que en muchos casos, los pacientes no se apegan al régimen sugerido por sus médicos.

6.3.2. Fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia

Estos consisten en fármacos que tienen el objetivo de tratar la hiperglucemia alterando comportamientos del paciente relacionados con la insulina, algunos de estos estimulan la

secreción de insulina, alteran la acción de la insulina, afectan la absorción de glucosa o que simulan el efecto de las incretinas o prolongan el efecto de estas.

6.3.3. Insulina

Piedra angular del tratamiento de la mayoría de diabetes mellitus tipo 1 y muchos de tipo 2, cuya hiperglucemia no responde a tratamientos con dieta o con fármacos hipoglucemicos. Estos se suministran por vía intravenosa o intramuscular, su aplicación se realiza en zonas con piel laxa, se recomienda rotar la aplicación en diferentes zonas en la región del abdomen, pues en dicha región se realiza una absorción más rápida de las dosis suministradas. El tratamiento más común consiste en la inyección periódica de insulina basal múltiples veces al día (MDI, por sus siglas en inglés *multiple daily insulin injections*). La reacción adversa más importante a contemplar cuando se considera un tratamiento con insulina es la posibilidad de que se den episodios de hipoglucemia, los cuales ocurren por la aplicación de dosis inapropiadamente grandes de insulina, desproporción con el tiempo de liberación máxima y la ingestión de alimentos, debido a esto el problema de aplicación óptima de insulina es materia de investigación en esta área. Existen diferentes métodos de suministro de insulina, entre los cuales se destacan [42]:

Jeringas y agujas

Estas se encuentran en presentaciones de 1 ml, 0.5 ml y 0.3 ml, aunque las jeringas de dosis tienen popularidad dado que muchos pacientes no requieren más de 30 unidades de insulina en una sola inyección (por definición tradicional, una unidad de insulina (U) es la cantidad que se requiere para disminuir la glicemia de un conejo en ayuno a 45mg/100ml).

Dispositivos de inyección

Entre estos se consideran plumillas, las cuales eliminan la necesidad de cargar con ampolletas y jeringas. Entre estas se pueden observar plumillas desechables o reutilizables que implementan cartuchos.

Bombas de insulina

Constan de pequenãs bombas usadas para la aplicación continua de insulina subcutánea (CSII de sus siglas en inglés *continuous subcutaneous insulin infusion*). Estos elementos ofrecen flexibilidad y una variedad de opciones a los usuarios. Entre estos están la capadidad

de ser programadas externamente, ofrecen la capacidad de configurar ajustes de ritmos basales y ajustes de horas de aplicación. Permiten también la aplicación subcutanea contínua de insulina, permitiendo establecer un perfil basal ajustado, dando la oportunidad al paciente de comer con menor dependencia horaria.

Monitoreo de glucosa en sangre

Al ser diagnosticado con diabetes, es necesario que el paciente realice mediciones regulares de sus niveles de glucosa en sangre, además de usarse como base para determinar los instantes de aplicación de dosis de insulina. Actualmente, uno de los métodos más comunes para el monitoreo de glucosa en sangre es el uso de medidores de glucosa electrónicos domésticos, los cuales recolectan una muestra de sangre del paciente con tiras de papel desechable y utilizan biosensores de glucosa oxidasa para determinar la concentración de glucosa. Estos dispositivos se caracterizan por ser portátiles, accesibles y sencillos de operar, lo que justifica su popularidad, pero también cuentan con desventajas, debido a la incomodidad que los muestreos causan a los pacientes, además de que dichas muestras se limitan a mediciones puntuales del dato de interés [87].

Por otro lado existen sistemas para monitoreo continuo de glucosa (CGM, por sus siglas en ingés *continuous glucose monitoring*), que consisten en dispositivos subcutáneos o no invasivos que realizan mediciones continuas de los niveles de glucosa en sangre. Estos sistemas ofrecen al usuario diferentes opciones y beneficios pues pueden integrarse con sistemas de alarmas o sistemas de suministro programados de insulina [42].

6.4. Páncreas artificial

Los pacientes de diabetes requieren de tratamiento con insulina de por vida, lo cual, aunque permite disminuir los efectos y consecuencias de su condición, también está asociado al riesgo de sufrir episodios de hipoglucemia debido al uso de los métodos tradicionales de aplicación de este tratamiento[20].

El funcionamiento tradicional de las bombas para la aplicación continua de insulina subcutánea consta de una pequeña bomba electromecánica que imita el suministro normal de insulina de una persona sin diabetes. Las tasas de aplicación son preconfiguradas, además de suministrar ciertos impulsos accionados por el paciente a la hora de los alimentos [20]. Estos sistemas requieren de la operación e intervención del paciente, haciéndolos propensos a fallas por causa humana.

Buscando aportar seguridad y comodidad para el paciente, además de reducir la carga que llevan los médicos durante el tratamiento con insulina, se ha planteado y estudiado la integración de sistemas de monitoreo continuo y bombas de inyección subcutánea para realizar el suministro de cantidades de insulina de forma automática considerando datos del estado del paciente en cada momento, usualmente vinculados y coordinados por algoritmos de control. A este esquema en lazo cerrado se le conoce como páncreas artificial (AP por sus siglas en inglés *artificial pancreas*).

Varios estudios han demostrado algunos de los beneficios que aportan estos sistemas en comparación con los métodos de suministro tradicionales. Por ejemplo, el trabajo realizado en [20] indica la capacidad de estos sistemas de lazo cerrado para mejorar el desempenõ de la regulación de glucosa en sangre ante perturbaciones causadas por diferentes escenarios, como lo son la realización de actividad física, ingesta de alimentos o regulación de glucosa nocturna. Por otro lado, [50] prueba la capacidad de estos sistemas de mejorar el desempeño de la regulación de glucosa en sangre de forma consistente durante largos periodos de tiempo. Finalmente, se destaca la mejoría en general de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores al implementar estos sistemas, reduciendo preocupaciones o ansiedades relacionadas con la regulación de la glucosa, mejoría en su confianza y calidad de sueño y aumentado su confianza, como es resaltado en [18].

En su tiempo como un problema de investigación, los diferentes componentes que conforman el sistema de AP han sido estudiados y desarrollados buscando mejorar su desempeño, incrementar la seguridad de su implementación, además de mejorar y facilitar la experiencia del usuario. Como interés del presente trabajo, se centra la atención en algunas de las estrategias de control que se han investigado y experimentado para el cálculo de dosis de insulina. Entre los primeros acercamientos a la aplicación de estrategias de control para la regulación de glucosa en sangre se encuentra el uso de algoritmos basados en controladores proporcionales, integrales y derivativos (PID por sus siglas en inglés *proportional, integral derivative*), como se puede ver en el trabajo realizado en [84], donde se verifica la factibilidad de la implementación de formulaciones iniciales que aplican este tipo de controladores. Por otro lado, buscando desviar las estrategias de cálculo de insulina de esquemas de control tradicionales o la necesidad de modelos matemáticos de dinámicas glucosa-insulina, se desarrolla una rama que basa el control en sistemas de toma de decisiones usando estrategias de lógica difusa (FL por sus siglas en inglés *fuzzy logic*); el objetivo final de estos sistemas es emular las decisiones de algoritmos expertos de toma de decisiones usados por personal médico para determinar los tratamientos de sus pacientes, como puede verse en [3, 35].

Finalmente se destaca el diseño basado en MPC, los sistemas de AP se benefician por la gran flexibilidad de este conjunto de controladores, además que la capacidad de consideración y cumplimiento de restricciones aporta una capa extra de seguridad y adaptabilidad. Entre

los trabajos que aprovechan estas estrategias se pueden destacar el realizado en [13] que introduce la consideración de restricciones de seguridad, [17] que modifica la estrategia para que la glucosa sea controlada dentro de una zona objetivo en lugar de una referencia estricta y también, [90] donde se implementan estrategias capaces de compensar perturbaciones causadas por variaciones paramétricas en el modelo, y como estos, muchos trabajos se han realizado modificando estrategias basadas en MPC buscando mejorar diferentes aspectos o incluyendo diferentes consideraciones al momento de realizar el control asociado al AP. En el presente trabajo se busca verificar las posibles ventajas de implementar la estrategia de control no lineal propuesta respecto a una que basada en un modelo linealizado.

6.5. Modelamiento dinámicas glucosa / insulina / carbohidratos

Desde el surgimiento y popularización de los tratamientos tradicionales basados en el uso de insulina, ha surgido el problema del cálculo de las dosis necesarias para la correcta regulación de BG, pues de esto depende la prevención de posibles episodios de hipoglicemia o hiperglicemia o también la prevención de desordenes causados por dosis demasiado grandes o dosis insuficientes, pues la correcta comprensión del efecto de la insulina, su secreción y extracción son características importantes y lo requerido para establecer bases sólidas de cualquier tratamiento o acción terapéutica [6, 9, 33]. Los pacientes y doctores recurren a recursos y herramientas que giran en torno a modelos de predicción de BG para asistir este proceso, haciéndolo un campo activo de investigación [6].

Por otro lado, la necesidad del desarrollo de modelos capaces de describir las dinámicas entre la glucosa, insulina y carbohidratos también es un requerimiento importante en el campo de sistemas de AP, debido a que muchos de los algoritmos de control implementados requieren como base un modelo que caracterice al sistema para realizar su diseño [6].

El modelamiento de estos sistemas tiene varias clasificaciones, una de estas es la clasificación según el nivel de detalle y el tamaño del modelo. En esta categoría se encuentran modelos caracterizados por buscar el detalle en la descripción del comportamiento de la BG, estos se conocen como modelos máximos y un ejemplo de estos se encuentra en el simulador de metabolismo DMT1 Uva/Padova, aceptado por la administración de alimentos y drogas (FDA por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) para realizar pruebas preclínicas de estrategias de control en estudios de AP. Por otro lado, existen modelos que buscan una descripción simplificada de las dinámicas de la BG, reduciendo también el número de parámetros y ecuaciones necesarias [6, 88].

En el campo del modelamiento de estas dinámicas, un tipo o estructura de modelo sobresale por su frecuencia de uso, estos modelos se conocen como modelos compartimentales, los cuales presentan un alto potencial para la predicción de BG siempre que pueda personalizarse y caracterizarse cada paciente. Este proceso es una tarea compleja debido a que requiere medir tanto los niveles de BG como de insulina para su parametrización, dando como resultado un modelo que describe las propiedades fisionómicas del paciente. Como una respuesta a estas dificultades, se desarrollan modelos de caja negra, basados únicamente en datos y mediciones, como pueden ser modelos auto-regresivos o redes neuronales, los cuales pueden ser de utilidad en la aplicación pero tienen como desventaja que sus parámetros no pueden asociarse a cantidades fisiológicas propias del paciente [6].

Finalmente, también se destacan clasificaciones de modelos según el tipo de pruebas realizadas para la medición de la sensibilidad a la insulina. En esta clasificación se encuentran los métodos orales, que como su nombre lo indica, utilizan pruebas de sensibilidad orales, como pruebas orales de tolerancia a la glucosa (OGTT por sus siglas en inglés *oral glucose tolerance test*). Por otro lado se encuentran los métodos intravenosos, que utilizan herramientas como pruebas de tolerancia de glucosa intravenosa (IVGTT por sus siglas en inglés *intravenous glucosa tolerance-test*) [9]. Para el desarrollo de esta porción del trabajo realizado, el modelo de interés es de tipo caja gris de método intravenoso basado en el modelo mínimo desarrollado por Bergman [5].

El modelo mínimo de Bergman, conocido también como modelo mínimo de método IVGTT fue propuesto por Richard N. Bergman y consiste en un modelo que busca cuantificar la sensibilidad pancreática y la sensibilidad a la insulina sin dañar a los sujetos para romper las relaciones entre dichos factores [5]. Este planteamiento introdujo conceptos que tuvieron un fuerte impacto en este campo. Primero, propuso la descomposición del sistema en subsistemas correspondientes al comportamiento de la glucosa y al comportamiento de la insulina, base de los modelos compartimentales. Por otro lado, indicó que la insulina no tiene un efecto directo sobre la sangre, sino que este efecto directo se evidencia en otro compartimiento, conocido como intersticio [9].

6.5.1. Modelo mínimo de glucosa / insulina /carbohidratos

Posterior a la publicación del modelo de Bergman, este modelo ha sido investigado y modificado tratando de considerar complejidades adicionales como las vistas en [9, 33] o también para considerar las dinámicas debido a la ingesta de alimentos como es reportado en [14] y detallado e implementado en [40], este modelo es el que se utiliza para el desarrollo del

presente trabajo. Así, el modelo de interés está representado en espacio de estados de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
\dot{x_1}(t) &= -p_1(x_1(t) - G_b) - x_1(t)x_2(t) + x_4(t), \\
\dot{x_2}(t) &= -p_2x_2(t) + p_3(x_3(t) - I_b), \\
\dot{x_3}(t) &= -p_4(x_3(t) - I_b) + u(t), \\
\dot{x_4}(t) &= -p_5x_4(t) + r(t)
\end{aligned} \tag{6-1}$$

Donde x_1 representa la concentración de BG (mg/dl). x_2 corresponde a la insulina intersticial (min^{-1}). x_3 ilustra la concentración de insulia en el plasma sanguíneo (mU/l), y x_4 busca represntar la glicemia debido a perturbaciones causadas por el consumo de alimentos $(mg/dl/min)$. La entrada de control del sistema $u(t)$ corresponde a la insulina suministrada al paciente $(mU/l/min)$. Para fines de este trabajo, se supone que esta entrada puede ser suministrada como múltiples inyecciones durante el día, es decir o cortos impulsos de corta duración usando una bomba de infusión de insulina. En ambos escenarios, esta entrada puede ser modelada como un impulso. Con base en esta consideración, la entrada de control del sistema puede representarse como $u(t) = u(\tau_k)\delta(t - \tau_k)$, donde $u(\tau_k)$ es la magnitud de la dosis de insulina aplicada en el instante de tiempo τ_k. Por otro lado, la segunda entrada propuesta en el modelo $r(t)$ es usada para considerar el ingreso de alimentos al sistema $(mg/dl/min)$. En la Tabla **6-1** se describe el significado fisiológico los parámetros del sistema y sus respectivas unidades [4, 40].

Tabla 6-1: Descripción de los parámetros del modelo de dinámicas glucosa / insulina / carbohidratos eqrefe:bergmanmodel.

Parámetros	Descripción	Unidades
G_b	Glucosa basal	mg/dl
I_b	Insulina basal	mU/l
p_1	Consumo de glucosa independiente de insulina	min^{-1}
p_2	Tasa de disminución de la capacidad de absorción de insulina por los tejidos	min^{-1}
p_3	Aumento independiente de insulina en la capacidad de absorción de glucosa en el tejido por unidad de concentración de glucosa por encima del nivel basal	l/(mU× min)
p_4	Tasa de degradación de insulina	min^{-1}
p_5	Tasa de aparición de perturbaciones en la glucosa plasmática por consumo de alimentos	min^{-1}

Al realizar un análisis término a término, se puede observar que en este modelo, el único factor capaz de incrementar los niveles de BG es el efecto del ingreso de alimentos al paciente, representado por $+x_4$, mientras que los niveles de glucosa se reducen al elevarse por encima del nivel basal por autorregulación del cuerpo ($-p_1(x_1 - G_b)$ (los pacientes de DMT1 se caracterizan por tener una tasa de autorregulación muy baja, es decir, el valor de p_1 muy cercano a cero) y por el efecto de la insulina en el cuerpo ($-x_1x_2$), este término aporta dinámicas no lineales a este modelo. Por otro lado, los niveles de insulina en sangre x_3 aumentan por la inyección de insulina externa ($+u(t)$), mientras que se disminuyen por regulación del cuerpo al detectar cantidades por encima del nivel basal ($-p_4(x_3 - I_b)$). Al observar las dinámicas de la insulina en el compartimiento intersticial, se puede notar que la insulina que es retirada de la sangre por estar por encima del nivel basal, es transportada a este compartimiento ($+p_3(x_3 - I_b)$), mientras que la insulina presente en este es disminuida por la absorción en los tejidos ($-p_2x_2$). Finalmente, la glucosa por los alimentos x_4 aumenta debido al consumo de estos ($+r(t)$) y se reduce al ser transportada a la sangre ($-p_5x_4$).

6.5.2. Propiedades del modelo

En el presente se analizan las propiedades del modelo (6-1) para así evaluar la posibilidad de implementar el esquema de control propuesto en el presente trabajo a este sistema. En esta sección se utilizan los mismos conceptos definidos en la Sección **4.5.3**, por lo cual, no se profundiza nuevamente en estas definiciones y se procede a la evaluación de las propiedades al modelo de interés.

Equilibrios

Como consideración inicial, se aclara que para el análisis de equilibrios del sistema, se considera en todo momento la entrada de perturbación causada por el consumo de alimentos como nula ($r(t) = 0$), para concentrar la atención en escenarios accesibles mediante la regulación de la entrada de control $u(t)$.

Como se efectuó para el módelo anterior, se tienen los estados $\left[x_1, x_2, x_3, x_4\right]'$ y la entrada de control $u(t)$. Los equilibrios se representan con el grupo $(x_{1S}, x_{2S}x_{3S}x_{4S}; u_S)$. Inicialmente se analiza el caso cuando $u_S = 0$, condición que genera un único equilibrio dado por:

- **Equilibrio basal:** $Eq_b = (G_b, 0, I_b, 0; 0)$ - Este equilibrio puede interpretarse como un estado de autorregulación, dado que este es alcanzado por el cuerpo ante la ausencia de excitaciones externas.

Por otro lado, se considera el caso cuando $u_S \neq 0$, generando equilibrios de la forma:

$$\begin{aligned} x_{1S} &= \frac{p_1 p_2 p_4}{p_1 p_2 p_4 + p_3 u_S} G_b, \\ x_{2S} &= \frac{p_3}{p_2 p_4} u_S, \\ x_{3S} &= I_b + \frac{1}{p_4} u_S, \\ x_{4S} &= 0. \end{aligned} \tag{6-2}$$

A continuación, se introducen los valores numéricos de los parámetros del sistema (6-1) en la Tabla **6-2**, correspondientes a la caracterización de un paciente y obtenidos de [40], para visualizar el comportamiento del equilibrio no lineal y verificar que dichos equilibrios cumplan con las restricciones propias del sistema. Los resultados de esta evaluación pueden encontrarse en la Figura **6-2**, a partir de la cual es posible concluir que las entradas cumplen con las restricciones del sistema pueden generar equilibrios en los estados que también cumplen con las restricciones del sistema. Una observación importante para la visualización de estos resultados es que, dada la suposición de que la entrada de alimento se supone nula para el análisis de equilibrios, el estado x_{4S} se mantiene permanentemente en equilibrio y no aporta ninguna dinámica de interés en este escenario, por lo cual en la Figura **6-2** únicamente se visualizan los estados x_{1S}, x_{2S}, x_{3S}, ya que aportan más información que analizar.

Tabla 6-2: Parámetros y condiciones iniciales caso de estudio.

Parámetro	Sujeto 1	Unidades
G_b	80	mg/dl
I_b	7	mU/l
p_1	1×10^{-7}	min^{-1}
p_2	0.015	min^{-1}
p_3	$2{\times}10^{-6}$	l/(mU$\times$ min)
p_4	0.2	min^{-1}
p_5	0.05	min^{-1}
x_{1_0}	150 mg/dl	
x_{2_0}	0 0	min^{-1}
x_{3_0}	7	mU/l
x_{4_0}	0	mg/dl/min

Sistema impulsivo

Suponiendo que para el funcionamiento del presente sistema se implementa como actuador que suministra la entrada de control, una bomba de insulina que proporciona las dosis de

Figura 6-2: Visualización estados y entradas de equilibrio correspondientes al sujeto 1 (a,b). La gráfica superior (a) muestra los estados de equilibrio $(x_{1S}, x_{2S}, x_{3S}, x_{4S})$ mientras que la inferior (b) muestran la amplitud de entrada de equilibrio u_S necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado x_{1S}.

insulina en impulsos de corta duración, es posible reconocer que el modelo (6-1) puede expresarse como un sistema impulsivo de la forma (2-1), en el cual $\xi(t) = [x_1, x_2.x_3.x_4]'$, $f(\xi(t))$ corresponde a la respuesta autónoma no lineal del sistema, $g(\cdot) = B\cdot$ representa el efecto del suministro impulsivo de insulina.

6.5.3. Pruebas de controlabilidad

Inicialmente es necesario aclarar que el estado x_4 únicamente depende de la entrada de

alimentos, es decir, no hay forma de modificar este estado por acción de u, por lo cual este estado no es accesible o controlable, con base a esto, este estado es removido al momento de hacer los análisis de la presente sección. Al linealizar el sistema (6-1) alrededor de un equilibrio cualquiera, se puede determinar la forma general de las matrices A, B y C en cualquier instante, así:

$$A = \frac{\partial f(\xi, u)}{\partial \xi} = \begin{bmatrix} -p_1 - x_2 & -x_1 & 0 & 1 \\ 0 & -p_2 & p_3 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_5 \end{bmatrix} \tag{6-3}$$

$$B = \frac{\partial f(\xi, u)}{\partial u_V} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{6-4}$$

$$C = \frac{\partial h(\xi)}{\partial \xi} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{6-5}$$

Con base estas, se procede a realizar la prueba de controlabilidad del sistema evaluando la matriz de controlabilidad:

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} B & AB & A^2B \end{bmatrix} \tag{6-6}$$

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -p_3x_1 \\ 0 & p_3 & -p_2p_3 - p_3p_4 \\ 1 & -p_4 & p_4^2 \end{bmatrix}, \tag{6-7}$$

Y al evaluar el determinante de esta se obtiene $det(\mathcal{C}) = p_3^2x_1$, lo que permite concluir que el sistema linealizado es controlable en todo el espacio siempre y cuando se cumpla la condición $x_3 \neq 0$. Finalmente, al evaluar en el equilibrio basal Eq_b descrito anteriormente, es posible concluir que este corresponde a un equilibrio controlable del sistema.

6.5.4. Accesibilidad

Recordando que para el presente sistema $h(\xi) = x_1$, es posible calcular:

$$\begin{array}{ll} \langle dh(\xi), g(\xi)\rangle = & (1,\ 0,\ 0)\,(0,\ 0,\ 1)^T = 0 \\ \langle dL_f h(\xi), g(\xi)\rangle = & (-p_1 - x_2,\ -x_1,\ 0)\,(0,\ 0,\ 1)^T = 0 \\ \langle dL_f^2 h(\xi), g(\xi)\rangle = & -p_3 x_1 \end{array} \tag{6-8}$$

Con base en esto, es posible determinar el grado relativo del sistema (6-1) es $d^0(y) = 3$ y $dL_f^2 h(\xi), g(\xi) \neq 0$ cuando $x_1 \neq 0$. Posteriormente, se calcula el espacio accesible del sistema:

$$\begin{array}{c} ad_f g = \frac{\partial g}{\partial \xi} f - \frac{\partial f}{\partial \xi} g = \begin{pmatrix} 0 \\ -p_3 \\ p_4 \end{pmatrix} \\ ad_f^2 g = \frac{\partial ad_f g}{\partial \xi} f - \frac{\partial f}{\partial \xi} ad_f g = \begin{pmatrix} -p_3 x_1 \\ -p_2 p_3 - p_3 p_4 \\ p_4^2 \end{pmatrix} \end{array} \tag{6-9}$$

cuyo determinante está dado por:

$$det(g, ad_f g, ad_f^2 g) = -p_3^2 x_1. \tag{6-10}$$

Por lo tanto, el subsistema (x_1, x_2, x_3) es accesible si $-p_3^2 x_1 \neq 0$ y por lo tanto x_1 y p_3 deben ser distintos de cero.

6.5.5. Observabilidad

Para realizar el análisis de observabilidad del sistema sí se tiene en cuenta el estado x_4. Se inicia este análisis calculando los componentes que describen el espacio de observación del sistema $S_0 = gen\{L_f^0 h, L_f^1 h, L_f^2 h\}$, donde:

$$\begin{array}{ll} L_f^0 h(\xi) & = x_1, \\ L_f^1 h(\xi) & = x_4 - x_1 x_2 + p_1(G_b - x_1), \\ L_f^2 h(\xi) & = r - p_5 x_4 + x_1(p_2 x_2 + p_3(I_b - x_3)) - (p_1 + x_2)(x_4 - x_1 x_2 + p_1(G_b - x_1)) \\ L_f^3 h(\xi) & = (p_2 x_2 + (p_1 + x_2)^2 + p_3(I_b - x_3))(x_4 - x_1 x_2 + p_1(G_b - x_1)) - \\ & (r - p_5 x_4)(p_1 + p_5 x_2) - (p_2 x_2 + p_3(I_b - x_3))(p_2 x_1 - x_4 + x_1 x_2 + \\ & x_1(p_1 + x_2) - p_1(G_b - x_1)) - p_3 x_1(u + p_4(I_b - x_3)) \end{array} \tag{6-11}$$

Posterior a esto, se calcula la distribución de observabilidad ΔS_0 con base a S_0 así:

$$\Delta S_0 = gen\left\{\frac{\partial L_f^0}{\partial \xi}, \frac{\partial L_f^1}{\partial \xi}, \frac{\partial L_f^2}{\partial \xi}\right\} \tag{6-12}$$

Finalmente, el sistema (6-1) es localmente observable alrededor del punto ξ si la dimensión de ΔS_0 es igual a la dimensión del espacio de estados. Esto puede verificarse también así (**Nota**: Debido a la extensión de la expresión resultante, en la conclusión se realizan las observaciones más destacadas que permiten decidir acerca de la observabilidad del sistema):

$$\begin{aligned} det\left(\begin{bmatrix} \frac{\partial L_f^0}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^1}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^2}{\partial \xi} \\ \frac{\partial L_f^3}{\partial \xi} \end{bmatrix}\right) &= 2p_3x_4^2 + 2G_b^2p_1^2p_3 - I_bp_3^2x_1^2 + p_1^2p_3x_1^2 + p_3p_5^2x_1^2 + p_3x_1^2x_2^2 + p_3^2x_1^2x_3 - \\ & p_3rx_1 + p_1p_2p_3x_1^2 + p_1p_3p_4x_1^2 - 2p_1p_3p_5x_1^2 + p_2p_3p_4x_1^2 - p_2p_3p_5x_1^2 - \\ & p_3p_4p_5x_1^2 + 2p_1p_3x_1^2x_2 + p_3p_4x_1^2x_2 - 2p_3p_5x_1^2x_2 + 4G_bp_1p_3x_4 - 3p_1p_3x_1x_4 - \\ & p_2p_3x_1x_4 - p_3p_4x_1x_4 + 3p_3p_5x_1x_4 - 3p_3x_1x_2x_4 - 3G_bp_1^2p_3x_1 - G_bp_1p_2p_3x_1 - \\ & G_bp_1p_3p_4x_1 + 2G_bp_1p_3p_5x_1 - 3G_bp_1p_3x_1x_2 \end{aligned} \tag{6-13}$$

Al observar la ecuación (6-13) es posible determinar que los términos comunes en cada elemento del resultado son p_3x_1 (24 términos), $p_3x_1x_4$ (5 términos), p_3x_4 (2 términos) y p_3 (1 término). Con base en la presencia de parámetros y estados en el resultado (6-13), se puede concluir que el producto p_3x_1 tiene una alta participación en la observabilidad del sistema, pero finalmente, la condición que sobresale para afirmar que el sistema es observable es que se debe cumplir $p_3 \neq 0$.

7 Aplicación de estrategias de control a la terapia con insulina de DMT1

El objetivo en el presente capítulo es establecer las bases y escenarios en los que se implementan y simulan los esquemas de control propuestos (iZMPC-AV e iZMPC-AV-OF). Se busca también explicar los esquemas de control usados para realizar comparaciones, las métricas a evaluar y verificar si la terápia con insulina basada en el modelo mínimo de Bergman se beneficia por la implementación de una estratégia de control no lineal y finalmente, se presentan los resultados obtenidos en dichas implementaciones.

7.1. Escenarios de simulación y comparación

Al verificar el cumplimiento de las suposiciones necesarias para la implementación de los esquemas de control propuestos, se concluye y decide que el sujeto 1, descrito por los parámetros mostrados en la Tabla **6-2** es un caso viable y se toma como base para el diseño e implementación de los controladores a evaluar.

Teniendo en cuenta el sistema a evaluar, se procede al diseño y sintonización de los respectivos controladores no lineales iZMPC-AV e iZMPC-AV-OF, valores que pueden visualizarse en la Tabla **7-1**. Respecto a la decisión de estos parámetros se pueden hacer varias observaciones, inicialmente, no se consideran limites para el estado x_4, ya que al ser un estado inaccesible, este no es de relevancia para el controlador. Por otro lado, se escogen límites considerablemente grandes para los otros estados respecto a los rangos de valores en los que trabaja, ya que este trabajo busca verificar el funcionamiento y beneficios de las estrategias no lineales, más que abordar con alto detalle el problema del tratamiento de DMT1. También es importante aclarar que ninguno de los controladores recibe o considera información relacionada con la entrada de alimentos, sino que esta se inyecta al sistema como una perturbación que deben compensar. La Tabla **7-2** provee información detallada de la magnitud y tiempos de consumo de los alimentos aplicados. Cabe resaltar también que la magnitud total de cada comida es distribuida en tres impulsos independientes.

Como base de comparación y como se realizó en la situación anterior, se diseña un controlador lineal tomando como base el sistema linealizado alrededor del equilibrio basal Eq_b descrito anteriormente. A continuación, se verifica que el equilibrio del sistema linealizado al re dedor

Tabla 7-1: Parámetros controladores

Parámetro	Sujeto 1
Ganancia Q	100
Ganancia R	1000
Ganancia P	10^3
Ventana predicción (H_p)	80
Ventana control (H_u)	10
Tiempo de muestreo [minutos]	5
Tiempo simulación [horas]	36
Límites x_1 [mg/dl]	[0 1000]
Límites x_2 [min^{-1}]	[0 1000]
Límites x_3 [mU/dl]	[0 1000]
Límites u [mU/l/min]	[0, 1000]

Tabla 7-2: Caracterización de los alimentos simulados

Comida	Magnitud [mg/dl/min]	Tiempo de aplicación [hora]
1	6	7:00
2	10	12:00
3	8	19:00

del equilibrio basal tenga intersección con el conjunto objetivo, para así confirmar que el sistema linealizado es viable para la implementación de las estructuras de control propuestas en el presente. Los resultados pueden visualizarse en la Figura **7-1**, los cuales confirman que el sistema linealizado alrededor del equilibrio basal cumple con los requerimientos necesarios para la implementación del control. Para que los controladores lineales y no lineales sean similares y su comparación sea directa, los controladores iZMPC-AV lineales se sintonizan con los mismos valores establecidos en la Tabla **7-1**.

El desempeño de los controladores es evaluado en dos escenarios diferentes:

- **Caso nominal:** En este se aplican los diferentes controladores al sistema no lineal sin considerar ruido de medición ni perturbaciones paramétricas.

- **Caso con perturbaciones:** En este se aplican los diferentes controladores al sistema no lineal sin considerar ruido de medición, pero considerando variaciones paramétricas en el sistema no lineal sobre los siguientes parámetros:

  - p_2: -40 %

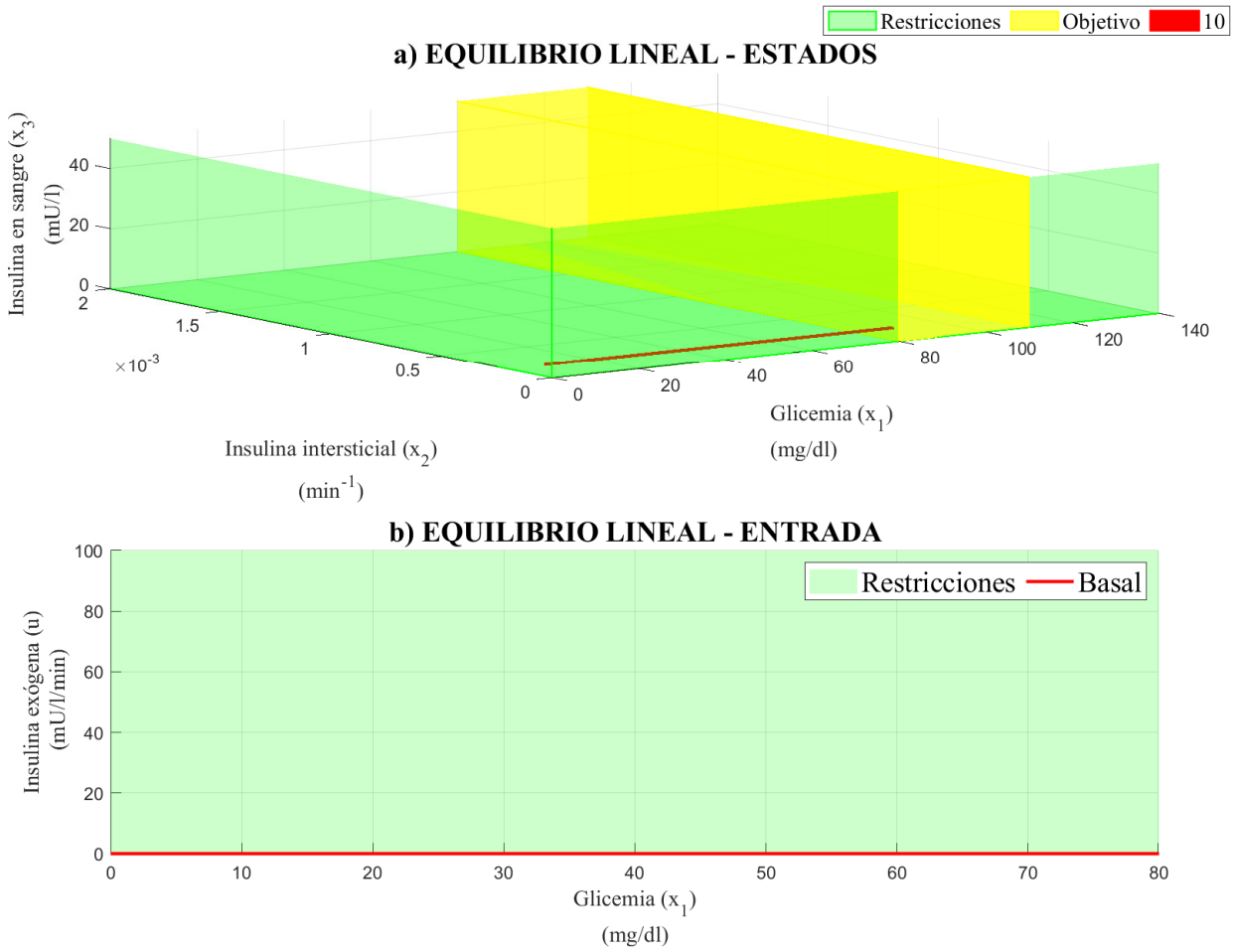

Figura 7-1: Visualización estados y entradas de equilibrio lineales correspondientes al sujeto 1 (a,b). La gráfica superior (a) muestra los estados de equilibrio del sistema linealizado (x_{1S}, x_{2S}, x_{3S}) mientras que la inferior (b) muestra la amplitud de entrada de equilibrio del sistema linealizado u_S necesaria para alcanzar el valor equilibrio del estado x_{1S}.

- p_3: +30 %
- p_4: -30 %

Estas variaciones paramétricas causan que la insulina dentro del cuerpo sea absorbida más lentamente por los tejidos del cuerpo, también simulan perdida de la sensibilidad del paciente hacia el tratamiento con insulina exógena y también disminuye la velocidad con la que la glucosa a causa de los alimentos es transportada a la sangre.

La comparación de resultados se realiza tomando los mismos indicadores analizados en el

ejercicio anterior.

7.2. Comparación resultados control lineal y control no lineal

Al implementar los controladores iZMPC-AV no lineal, iZMPC-AV-OF no lineal, iZMPC-AV lineal alrededor del equilibrio basal para el sujeto 1, se obtienen los resultados visibles en la Figura **7-2**.A partir de los resultados presentados en dicha figura, se puede visualizar un comportamiento similar de los tres escenarios simulados, especialmente, se pueden notar resultados similares en los casos lineal e iZMPC-AV no lineal. Por otro lado, el caso correspondiente al controlador iZMPC-AV-OF evidencia una mejor administración de las perturbaciones causadas por la ingesta de alimento, ya que el control decide aumentar las dosis al detectar desviaciones inesperadas.

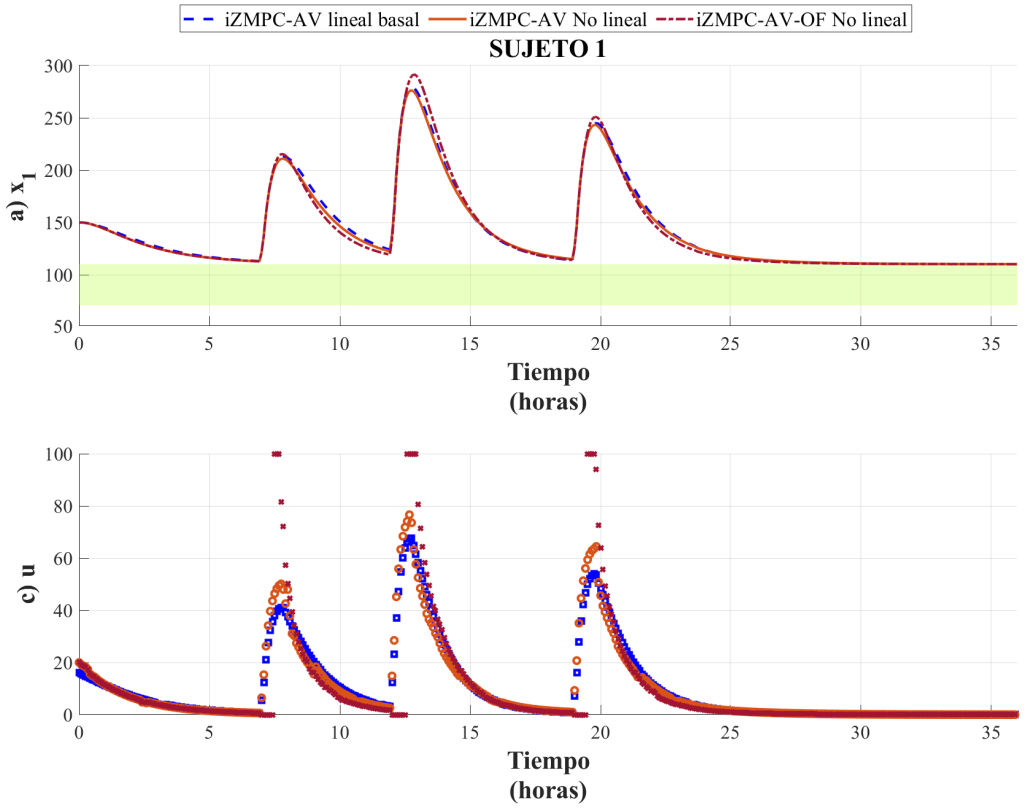

Figura 7-2: Comparación de glicemia (a) y dosis de insulina (c) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el equilibrio basal (azul), iZMPC-AV No lineal (naranja) e iZMPC-AV-OF No lineal (morado) en el paciente 1 (a,b)

Posteriormente se realizan pruebas de desempeño del esquema de control al considerar varia-

ciones paramétricas según se indicó anteriormente y los resultados pueden visualizarse en la figura **7-3**. Al comparar los diferentes controladores en el paciente 1 (a) se puede notar como estas variaciones causan que el controlador lineal se desvíe levemente, a comparación de los resultados anteriores, pero es capaz de mantener la glicemia estacionaria en el espacio objetivo. Por otro lado, el controlador iZMPC-AV no lineal sufre por estas variaciones, causando que termine regulando la glucosa estacionaria hasta la zona de hipoglicemia. Finalmente, el controlador no lineal iZMPC-AV-OF mantiene resultados similares al caso sin variación de parmámetros, mostrando capacidad cosistente de control entre los diferentes escenarios.

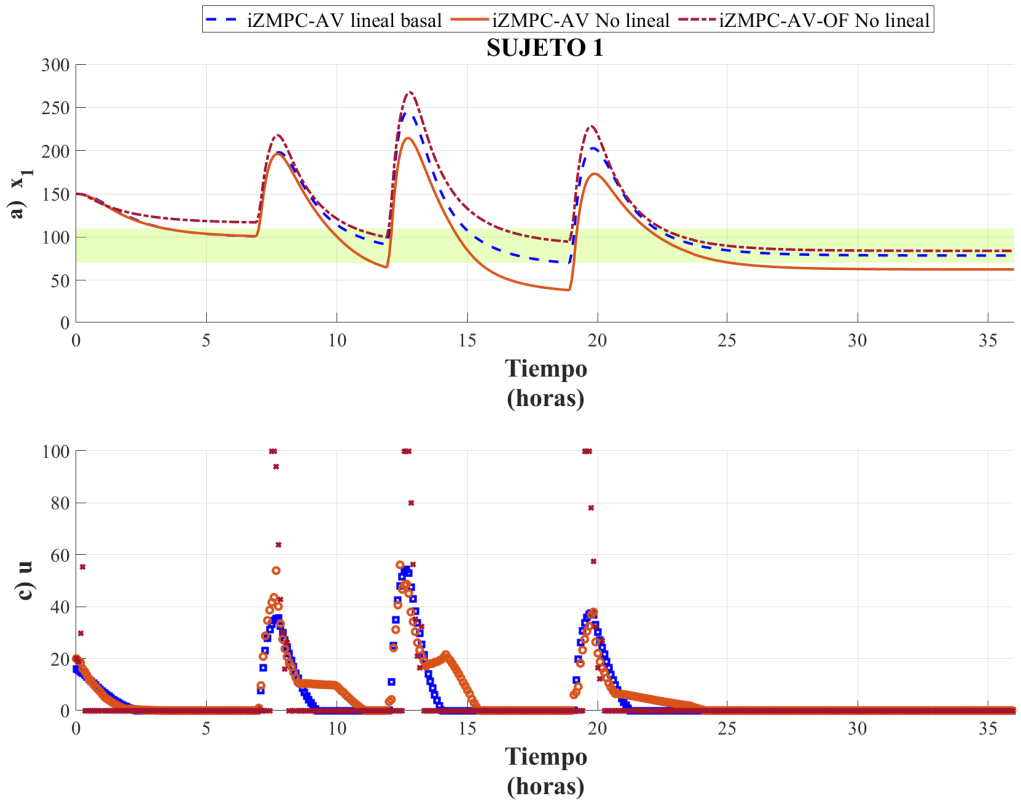

Figura 7-3: Comparación de glicemia (a) y dosis de insulina (b) al implementar las estrategias de control iZMPC-AV linealizado en el equilibrio basal (azul), iZMPC-AV No lineal (naranja) e iZMPC-AV-OF No lineal (morado) en el paciente 1 (a,b) al considerar variaciones paramétricas en los elementos del modelo

Finalmente se realizan pruebas de los esquemas de control considerando variaciones parámetricas del 20 % en los sistemas, cuyos resultados pueden visualizarse en la Figura **5-4**. Inicialmente, los resultados del paciente 1 (a,b) verifican la incapacidad de los controladores lineales y del esquema iZMPC-AV no lineal de enfrentarse a variaciones paramétricas de este paciente, mientras que el esquema iZMPC-AV-OF tiene la capacidad de orientar la cantidad total de células cancerígenas a la región de seguridad. Mientras tanto, en el paciente 2 (c,d)

se sigue evidenciando la resiliencia de dicho sujeto ante variaciones paramétricas al observar la consistencia entre las trayectorias, pero en este caso, aunque los esquemas lineales y el esquema iZMPC-AV no lineal tienen la capacidad de acercar la salida del sistema a la zona de seguridad, únicamente el esquema iZMPC-AV-OF puede lograr el objetivo de forma consistente entre los diferentes escenarios que se presentan.

A continuación, se busca utilizar diferentes resultados de las pruebas realizadas para realizar comparaciones del desempeño de los diferentes esquemas en los escenarios expuestos.

Primero se realiza una comparación del costo de las funciones de costo de los problemas de optimización propios de cada esquema de control implementado, resultados visibles en la Figura **7-4**. En dicha figura se pueden observar los resultados de todos los esquemas de control para el sujeto evaluado y para cada variación paramétrica considerada. Es importante resaltar que el aumento en los valores del costo es debido a la acción de la perturbación por alimentos. En ambos casos es posible notar un comportamiento similar, el costo del control lineal alcanza los segundos picos más altos, pero con velocidades relativamente lentas. Luego se tiene el controlador iZMPC-AV no lineal, el cual presenta los picos más bajos y con dinámicas similares a las presentes en el caso linealizado. Finalmente se puede notar que el costo del control no lineal iZMPC-AV-OF tiene los picos más altos pero a su vez, las dinámicas más rápidas. Con base en estos resultados se puede concluir que los controladores lineal e iZMPC-AV no lineal regulan la salida a una velocidad similar, pero el caso lineal es más sensible ante la perturbación y luego, se tiene que el control iZMPC-AV-OF no lineal es el que tiene la capacidad de regular la salida del sistema a mayor velocidad, usando entradas más bruscas.

Posteriormente, se observa el esfuerzo de control aplicado por cada estrategia de control en cada situación evaluada, resultados que pueden visualizarse en la Figura **7-5**. Se puede notar que en el caso nominal, el total de insulina utilizado es similar entre los diferentes controladores,dando indicios de que la diferencia presentada en la velocidad de regulación es más por la distribución de ese esfuerzo de control y como unas estrategias generan respuestas más bruscas buscando regulación más rápida. En el caso con variaciones paramétricas, el resultado que se destaca es la capacidad del controlador iZMPC-AV-OF no lineal de conseguir una regulación rápida y efectiva manteniendo esfuerzos de control inferiores a los otros controladores en cuestión.

Finalmente, se evalúan índices de desempeño estándares en los resultados de los diferentes esquemas de control implementados en el caso nominal. Los índices considerados son:

- **Integral del error absoluto por el tiempo (ITAE)**
- **Integral del error cuadrado por el tiempo (ITSE)**

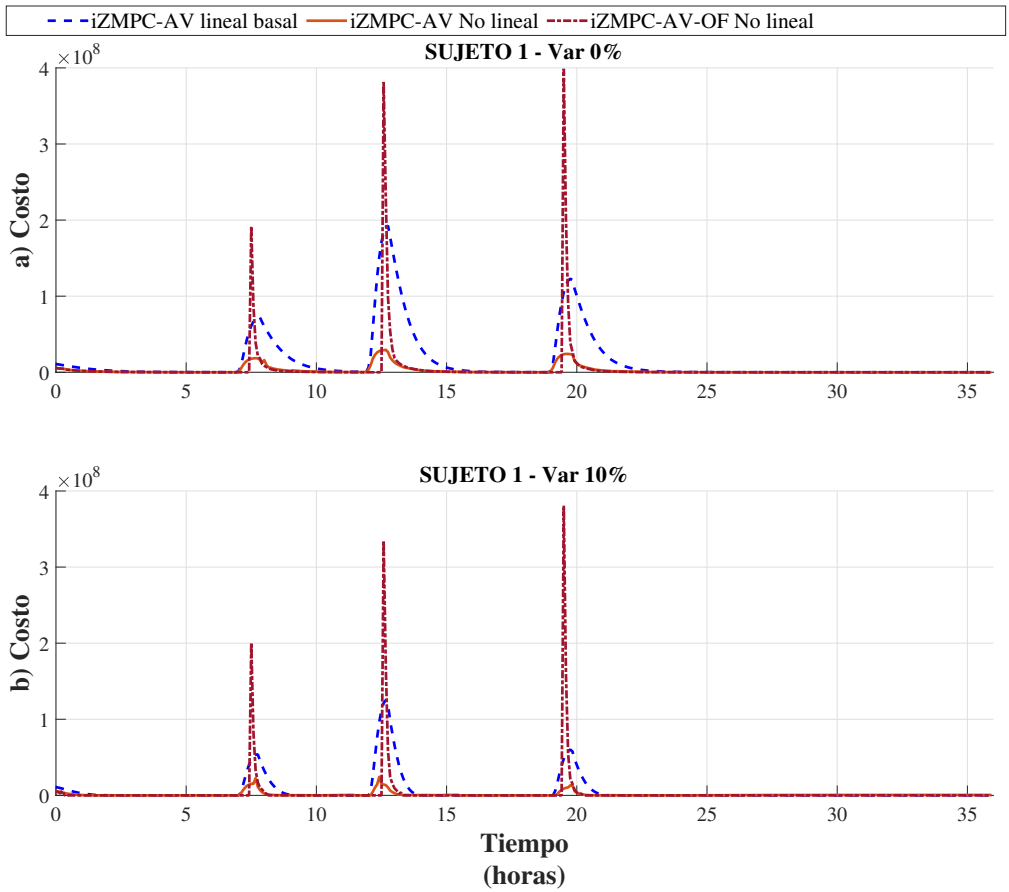

Figura 7-4: Comparación de los costos de los problemas de optimización (Verde - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Azul - iZMPC-AV lineal alrededor de Lineal 100, Amarillo - iZMPC-AV no lineal, Morado - iZMPC-AV-OF no lineal) del sujeto 1 (a,b,c) y del sujeto 2 (d,e,f) ante diferentes variaciones paramétricas (Nominal (a,d), Variación del 10 % (b,e), Variació del 20 % (c,f)).

Estos resultados son visibles en la Figura **7-6**. Al observar los resultados para el sujeto 1 (a), puede visualizarse como este caso específico se beneficia por los esquemas no lineales, pues, al conseguir valores de los índices menores, se puede concluir sobre la velocidad en la que estos esquemas logran orientar la variable de control a la zona objetivo. En el ITSE se puede ver observar que el controlador iZMPC-AV-OF obtiene resultados deficientes respecto a los otros controladores, en parte, este resultado se le puede atribuir al como este indicador penaliza los errores grandes y como los estados alcanzan picos más altos en la Figura **7-2** para este controlador.

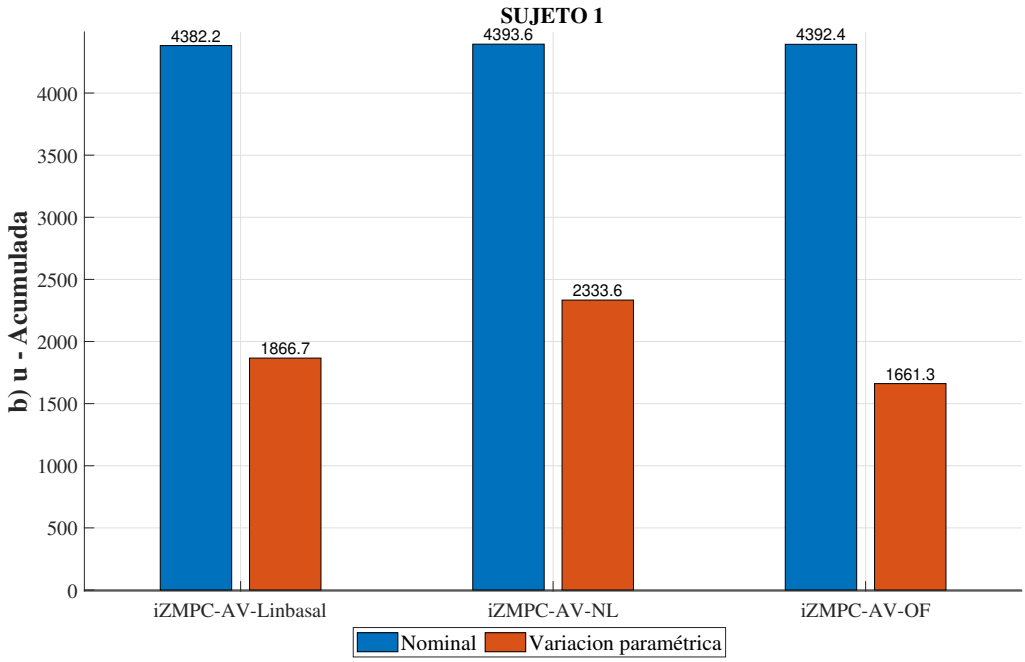

Figura 7-5: Comparación de los esfuerzos de control (u) acumulados de los diferentes esquemas de control implementados, para el sujeto 1 (a) y ante las diferentes variaciones paramétricas (Azul - Nominal, Naranja - Variación paramétricas).

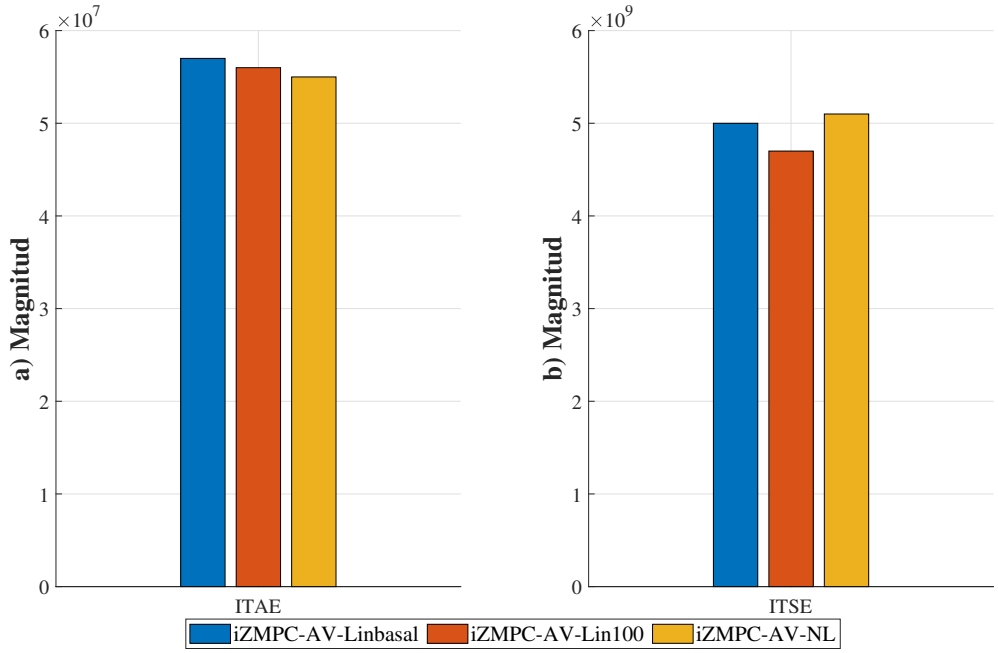

Figura 7-6: Comparación de índices de desempeño de los controladores implementados (Azul - iZMPC-AV lineal alrededor del equilibrio basal, Naranja - iZMPC-AV no lineal, Amarillo - iZMPC-AV-OF no lineal) en el caso nominal (sin variaciones paramétricas). Los índices evaluados y comparados son el ITAE (a) e ITSE (b) para el sujeto 1 (a,b)

8 Estimación en línea de entradas desconocidas

El trabajo desarrollado en el presente capítulo es inspirado en el desafio que significa la estimación de alientos en el tratamiento de DMT1, especialmente, en el trabajo realizado por [15], ya que los resultados que se presentan en este son una extensión de ese trabajo, buscando mejorar la estimación de estas perturbaciones en línea.

8.1. Esquema generalizado para estimación de entradas desconocidas en línea

Inicialmente, el esfuerzo se va a centrar en tratar de ilustrar la idea detrás de este tipo de estimadores, y el como estos reutilizan conceptos con los que se está familiarizado en este área del control de formas diferentes.

Suponga un esquema de control en lazo cerrado clásico, el ilustrado en la Figura **8-1** usa como ejemplo un controlador PID. En la imagen superior, el objetivo de este PID es el de un controlador tradicional, con base al error entre la referencia y la salida medida $y(t)$, este controlador debe calcular una entrada del sistema $u(t)$ capaz de orientar la salida cada vez más cerca de la referencia, reduciendo así, el error $e(t)$ a cero. Teniendo en cuenta esta funcionalidad, lo que se procede en la figura inferior es realizar un cambio en los componentes del esquema para considerar un estimador de salida y el cálculo del error de estimación. Si este estimador de salida está diseñado adecuadamente, lo que se puede esperar es que el error de estimación $e(t)$ tienda a cero. En el escenario en el que se presenta un error de estimación diferente de cero implica que hay dinámicas o sucesos ocurriendo en el sistema real, reflejados en la salida $y(t)$ que no se están teniendo en cuenta en la estimación, generando ese error. En esta situación, el lazo cerrado aprovecha la funcionalidad del PID para reducir el error de estimación a cero generando una entrada que pueda justificar dicho error, información que es suministrada al estimador de salida para así lograr que la estimación de la salida se oriente hacia la salida real. En este escenario el PID implementado ya no tiene la función de ser un controlador, sino que adopta la función de estimador.

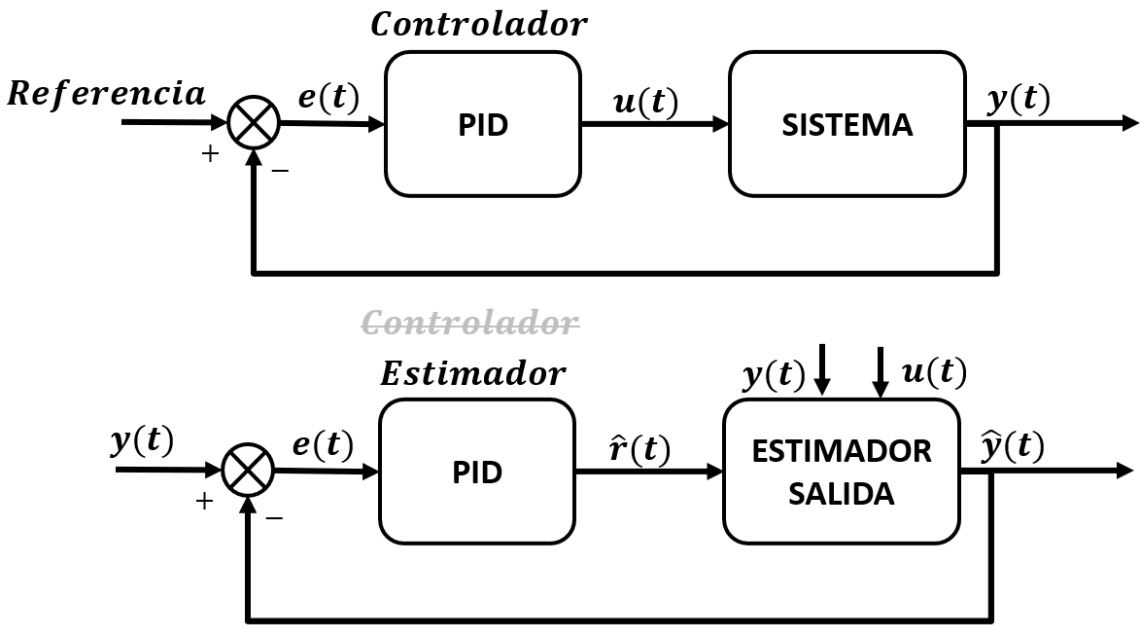

Figura 8-1: Comparación lazo cerrado de control tradicional y lazo cerrado para estimación de entradas desconocidas.

8.1.1. Condiciones para la estimación de entradas desconocidas

En esta sección se busca plantear una serie de características y condiciones que un sistema lineal general debe cumplir tener la posibilidad de implementar este esquema.

Modelamiento

Las condiciones y conceptos que se tratan en este segmento son aplicables a sistemas lineales en general, pero para mantener consistencia con la naturaleza de los modelos tratados a lo largo de este trabajo, en el presente se exponen las relacionadas a sistemas impulsivos lineales representados por la Ecuación (8-1) que, a diferencia de la estructura anteriormente expuesta (2-15), posee un el término $B_r r(t)$, que expresa el conocimiento y modelamiento de los efectos de una o más entradas desconocidas $r(t)$.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + B_r r(t) + E, \quad x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k), \qquad k \in \mathbf{N}, \\ y(t) &= Cx(t), \end{aligned} \tag{8-1}$$

En este sistema, los estados pueden caracterizarse por un conjunto de restricciones $x \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n$, similarmente, se pueden caracterizar las entradas conocidas $u \in \mathcal{U} \subseteq \mathbb{R}^{m_u}$, y

también, según sea el conocimiento del sistema, se pueden asociar restricciones a las entradas desconocidas $r \in \mathcal{R} \subseteq \mathbb{R}^{m_r}$. En particular, en este trabajo se considera el caso $m_r = 1$, es decir, se trabaja con sistemas con únicamente una entrada desconocida.

El sistema (8-1) puede descomponerse en dos subsistemas según el efecto de la entrada conocida y la entrada desconocida sobre los diferentes estados, así:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{x}_u(t) \\ \dot{x}_r u(t) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} A_u & | & A_{ur} \\ A_{ru} & | & A_r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_u(t) \\ x_r(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \tilde{B}_u \\ 0_{n_u \times 1} \end{bmatrix} u(t) + \begin{bmatrix} 0_{n_r \times 1} \\ \tilde{B}_r \end{bmatrix} r(t) + \begin{bmatrix} E_u \\ E_r \end{bmatrix}, \\ y(t) &= y_u(t) + y_r(t) = \begin{bmatrix} C_u & | & C_r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_u(t) \\ x_r(t) \end{bmatrix} \end{aligned} \tag{8-2}$$

donde se tienen n_u estados correspondientes a los estados influenciados directamente por las entradas conocidas (x_u), sus dinámicas descritas por la sección A_u, el efecto directo de las entradas conocidas descrito y simplificado como $\tilde{B}_u$ y el efecto indirecto de las entradas desconocidas $A_{ur}x_r$. Por otro lado se tienen n_r estados afectados directamente por las entradas desconocidas (x_r), con dinámicas descritas por la sección A_r y el efecto directo de estas entradas es descrito por la simplificación $\tilde{B}_r$ y el efecto indirecto de las entradas directas dado por $A_{ru}x_u$. Finalmente, se reconoce a la salida $y(t)$ como una composición del aporte por las entradas conocidas ($y_u(t)$) y las entradas desconocidas ($y_r(t)$). Con esto se obtiene una representación en subsistemas influenciados directamente por sus respectivas entradas e indirectamente por las entradas contrarias:

$$\begin{aligned} \dot{x}_u &= A_u x_u(t) + A_{ur} x_r(t) + \tilde{B}_u u(t) + E_u \\ \dot{x}_r &= A_r x_r(t) + A_{ru} x_u(t) + \tilde{B}_r r(t) + E_r \end{aligned} \tag{8-3}$$

Note que cada subsistema de (8-3) puede verse como un sistema lineal con dos grupos de entradas, uno dado por las entradas del sistema que tienen influencia directa ($\tilde{B}_i i(t), i = u, r$) y otro dado por el efecto de las entradas indirectas ($A_{ij}x_j(t),\ i, j = r, u,\ i \neq j$).

Subsistema de entradas desconocidas

Inicialmente, se verifica que el sistema de entradas desconocidas sea controlable con dichas entradas, esto se hace para asegurar que todas las variables en este subsistema están influenciadas por estas entradas. Esto se logra con analizando el rango de la matriz de controlabilidad:

$$Rango \left[B_r, A_r B_r, A_r^2 B_r, ..., A_r^{n_r - 1} B_r \right] = n_r \tag{8-4}$$

Una vez asegurada esta propiedad, se puede proceder a analizar el sistema de entradas conocidas.

Subsistema de entradas conocidas

Para el diseño de un estimador de entradas desconocidas, es necesario que este sistema cumpla con una serie de propiedades. Primero, dado que la estimación de entradas desconocidas requiere de una estimación de la salida, se verifica que este subsistema tenga la capacidad de reconstruir la salida, esto se consigue con un análsis de observabilidad, así:

$$Rango \begin{bmatrix} C_u \\ C_u A_u \\ \vdots \\ C_u A_u^{n_u - 1} \end{bmatrix} = n_u \tag{8-5}$$

Finalmente, es necesario verificar que la entrada desconocida tenga alguna influencia sobre la salida, y ya que se verificó que el subsistema de entradas conocidas es observable, esta propiedad se puede confirmar con la matriz de controlabilidad así:

$$Rango \left[A_{ur}, A_u A_{ur}, A_u^2 A_{ur}, ..., A_u^{n_u - 1} A_{ur} \right] > 0 \tag{8-6}$$

Note que en este caso, si se cumplen las condiciones anteriores, con que el rango de la matriz de controlabilidad que relaciona el subsistema de entradas conocidas y el subsistema de entradas desconocidas sea mayor que cero, es suficiente para verificar que la entrada desconocida tiene efectos detectables sobre la salida. Con base a esto, se puede proceder al diseño del estimador de entradas desconocidas.

8.2. Componentes esquema

Con base en lo anterior, se propone entonces una estructura general para la estimación de entradas desconocidas en sistemas lineales. Una representación gráfica del flujo de información puede visualizarse en la Figura 8.2. Algo a considerar es que este esquema inicial tiene únicamente la función de estimar información, no la provee a un esquema de control. A continuación se procede a dar una descripción general de cada elemento que conforma este esquema:

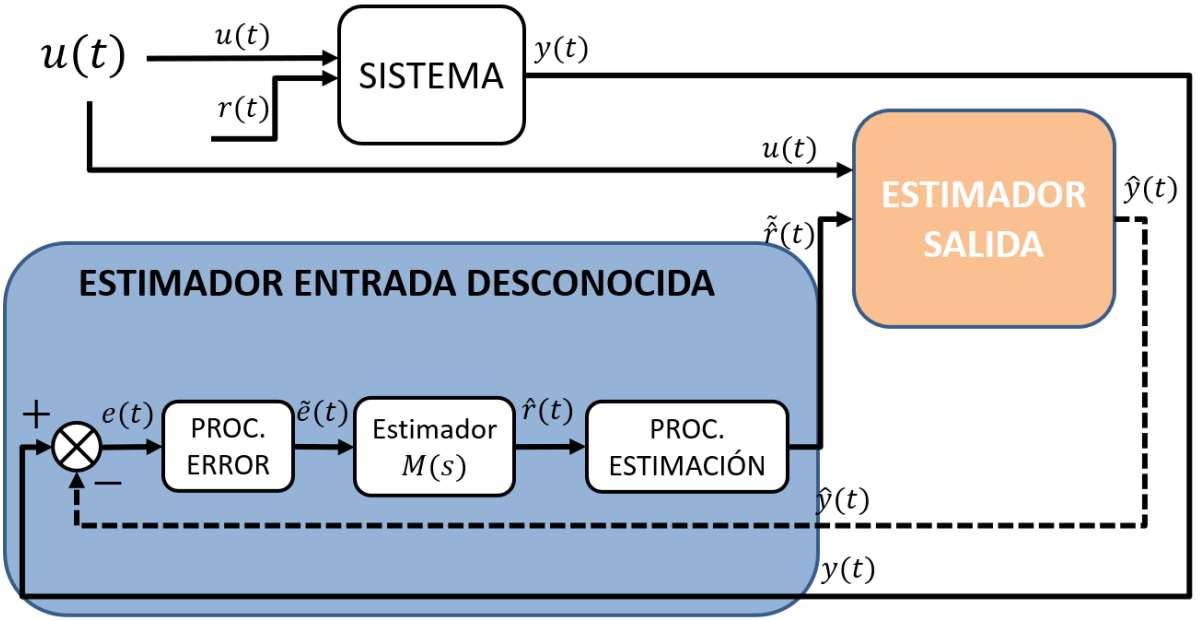

Figura 8-2: Esquema general para el proceso de estimación de entradas desconocidas.

Estimación de la salida

Para este elemento se propone el diseño de un esquema de estimación u observación de estados considerando todo el sistema (8-1), Se recomienda un esquema de la forma $\hat{x}(t) = H(y(t), u(t), r(t); t)$, este debe tener la posibilidad de recibir información sobre las entradas desconocidas y tenerla en cuenta para la estimación y con base al cual se puede obtener una estimación de la salida $\hat{y}(t)$ y con base al cual se puede calcular el error planta/modelo $e(t) = y(t) - \hat{y}(t)$.

Procesamiento del error

Buscando eliminar perturbaciones que no son causadas por la entrada desconocida, se sugiere que se procese el error planta modelo $e(t)$ teniendo en cuenta los valores esperados con base al efecto de la entrada desconocida sobre el sistema. Obteniendo así una señal $\tilde{e}(t)$.

Estimador de entrada desconocida

El objetivo de este estimador es detectar el error planta modelo y con base en el, calcular una señal capaz de explicar ese error, para luego suministrar esa información al estimador

de estados y lograr estimaciones más exactas de la salida.

Algunos esquemas capaces de cumplir con esta tarea y como se ilustró anteriormente, tienen estructuras de controladores, pero su función cambia a la de estimador para este fin. Para el desarrollo del presente, se escoge un estimador de entrada desconocida con estructura de PID, que genera una estimación cruda de la entrada desconocida $\hat{r}(t)$.

Procesamiento de la estimación de la entrada desconocida

Para verificar que la entrada desconocida estimada por el esquema de estimación describa mejor las propiedades esperadas de la entrada desconocida real, además de para eliminar el efecto de otras perturbaciones ajenas a la entrada desconocida, se realiza un procesamiento de la estimación $\hat{r}(t)$, obteniendo una señal procesada $\tilde{\hat{r}}(t)$.

Algunas consideraciones a tener en cuenta en este proceso son:

- Este proceso se realiza con base al conocimiento del sistema y de las propiedades de la entrada desconocida.
- Se busca procesar la señal $\hat{r}(t)$ de tal forma que cumpla las condiciones propias de la entrada desconocida ($\tilde{\hat{r}}(t) \in \mathcal{R}$).
- Este procesamiento también puede hacerse buscando mejorar las dinámicas de la estimación.
- Otra utilidad de este procesamiento es para la extracción de información adicional de la estimación.

Buscando ilustrar el proceso de diseño y utilidad de esta herramienta, en el siguiente capítulo se muestra un ejemplo práctico al implementarlo para estimar carbohidratos con base a desviaciones en mediciones de glucosa en sangre en pacientes de DMT1.

9 Aplicación estrategia de estimación en línea de entradas desconocidas a estimación de comidas en pacientes de DMT1

En el presente capítulo se hace una revisión de diferentes métodos para la estimación de alimentos para pacientes de DMT1. Luego, se introduce otro tipo de modelos utilizados para describir dinámicas glucosa-insulina-carbohidratos. Posteriormente, se hace una revisión del estimador de comidas diseñado en [15], el cual representa la mayor base para este trabajo. Finalmente, se introducen las modificaciones propuestas al esquema original de [15] para conseguir estimaciones de alimentos en línea capaces de representar las comidas no anunciadas consumidas por un paciente de DMT1, además de verificar el impacto que representa esta información al serle suministrada a un esquema de control de glucosa en sangre.

9.1. Modelamiento lineal de las dinámicas glucosa/insulina/carbohidratos

Un alto interés en la representación de las dinámicas presente entre la glucosa-insulina-carbohidratos ha incentivado el estudio y desarrollo de diferentes tipos de modelos. Estos varían desde el modelo mínimo de Bergman [5] y sus modificaciones, hasta el modelo máximo conocido como el simulador Uva/Padova [11]. Para interés del presente, se toma como referencia un modelo compartimental lineal basado en una simplificación de la estructura general revisada en [21], Este modelo tiene la estructura:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + B_r r(t) + E, \quad x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k), \qquad k \in \mathbf{N}, \end{aligned} \tag{9-1}$$

Donde $x \in \mathcal{X} \subseteq \mathbf{R}^n$ y $u \in \mathcal{U} \subseteq \mathbf{R}^m$ representan el vector de estados restringido y la entrada impulsiva restringida, respectivamente y los conjuntos $\mathcal{X}$ y $\mathcal{U}$ son conjuntos compactos que

contienen el origen. Por otro lado, $r \in \mathbf{R}^m$ representalas perturbaciones causadas por la entrada de alimentos. Los instantes impulsivos están denotados por τ_k, donde $k \in \mathbf{N}$ y τ_k^+ representa el instante de tiempo después de τ_k, como se puede ver en [92].
Considerando los resultados en [21], las matrices correspondientes del modelo (9-1) son:

$$A = \begin{bmatrix} -\theta_6 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{bmatrix}, B_u = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \ B_r = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_5} \end{bmatrix}, \ E = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \tag{9-2}$$

donde el estado describe: x_1, concentración de insulina en sangre (mg/dl); x_2, tasa de suministro de insulina en el compartimiento de la sangre (U/min); x_3, la tasa de suministro de insulina en el compartimiento intersticial (U/min); x_4, tasa de suministro de carbohidratos (CHO) al compartimiento del estómago (g/min) y x_5, tasa de suministro de CHO al compartimiento del duodeno. El modelo posee dos entradas, la entrada de insulina exógena u (U), y r que representa la entrada de carbohidratos por el consumo de alimentos (g). La salida del sistema es la concentración de glucosa en sangre: $y = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} x$. La descripción de los parámetros se realiza en la Tabla **9-1**.

Tabla 9-1: Descripción de parámetros de modelo glucosa/insulina/carbohidratos lineal

Parámetro	Descripción	Unidades
θ_1	Producción endógena de glucosa en un nivel cero de insulina.	md/dl/min
θ_2	Sensibilidad a la insulina.	mg/U/min
θ_3	Constante de difusión en compartimientos de insulina.	min
θ_4	Biodisponibilidad de carbohidratos (CHO).	-
θ_5	Constante de difusión en compartimientos de carbohidratos (CHO) .	min
θ_6	Tasa fraccional de auto-regulación de glucosa	1/min

9.1.1. Análisis del modelo

A continuación, se procede a verificar que el modelo (9-1) cumple con las condiciones necesarias para realizar el diseño de un estimador de entradas desconocidas tomándolo como base.

Descomposición

Inicialmente, se realiza la descomposición del modelo (9-1) en la forma propuesta en (8-3), obteniendo las matrices:

$$A_u = \begin{bmatrix} -\theta_6 & -\theta_2 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} \end{bmatrix}, A_r = \begin{bmatrix} -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{bmatrix}, A_{ur} = \begin{bmatrix} \theta_4 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, A_{ru} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$
$$\tilde{B}_u = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\theta_3} \end{bmatrix}, \ \tilde{B}_r = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{\theta_5} \end{bmatrix}, \ E_u = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, E_r = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, C_u = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, C_r = \begin{bmatrix} 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{9-3}$$

Una vez descompuesto el modelo en los submodelos según la influencia directa de las entradas, se procede a verificar las propiedades de estos:

Controlabilidad submodelo de entradas desconocidas

La conclusión sobre esta propuedad se puede obtener mediante el rango de la matriz:

$$Rango \begin{bmatrix} B_r & A_r B_r \end{bmatrix} = Rango \begin{bmatrix} 0 & 1/\theta_5^2 \\ 1/\theta_5 & -1/\theta_5^2 \end{bmatrix} = 2 \tag{9-4}$$

Confirmando que el subsistema de la entrada desconocida es completamente controlable con dicha entrada.

Observabilidad submodelo entradas conocidas

Posteriormente se verifica la observabilidad del submodelo de entradas conocidas:

$$Rango \begin{bmatrix} C_u \\ C_u A_u \\ C_u A_u^2 \end{bmatrix} = Rango \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -\theta_6 & -\theta_2 & 0 \\ \theta_6^2 & \theta_2\theta_6 + \theta_2/\theta_3 & -\theta_2/\theta_3 \end{bmatrix} = 3 \tag{9-5}$$

Con lo cual se verifica que el submodelo de la entrada conocida es observable.

Observabilidad submodelo entradas conocidas

Finalmente, se verifica que la entrada desconocida tenga algún efecto sobre la salida del sistema, lo que se puede analizar observando el rango:

$$Rango\begin{bmatrix}A_{ur} & A_uA_{ur} & A_u^2A_{ur}\end{bmatrix} = Rango\begin{bmatrix}\theta_4 & 0 & -\theta_4\theta_6 & 0 & \theta_4\theta_6^2 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0\end{bmatrix} = 1 \geq 0 \tag{9-6}$$

Con lo que se verifica que los efectos de la entrada desconocida pueden percibirse desde la salida. Por lo tanto, este sistema cumple con las condiciones necesarias para usarse como base para el diseño de un esquema de estimación de entradas desconocidas.

9.2. Estimación de comidas en pacientes de DMT1

Los avances en el modelamiento de los efectos de los carbohidratos ingeridos por una persona en los niveles de glucosa en sangre han abierto la posibilidad de realizar estimaciones y predicciones relacionadas con esta información, aportando información que puede tomarse en cuenta en el diseño de estrategias de control para prevenir episodios de hipo e hiperglicemia. El proceso de conteo de carbohidratos por parte del paciente es el método usual para el registro de alimentos, un proceso manual propenso a errores humanos que pueden resultar en control de glucosa subóptimo o el incremento de episodios de hipo o hiperglicemia. [15]. Por lo tanto, la prevención de estos errores utilizando estimación automática de alimentos se ha vuelto un desafío en el desarrollo de algoritmos de AP.

En los últimos años se ha visto el desarrollo de múltiples estrategias con el objetivo de conseguir la detección de alimentos y estimación de cantidades automática de carbohidratos. Entre estos se pueden destacar métodos basados en análisis de datos, los cuales tienen alta dependencia de la CGM y buscan identificar tendencias y características [19, 51]. Por otro lado hay métodos basados en modelos, que buscan utilizar las propiedades fisiológicas del paciente para identificar perturbaciones y estimar detectar los alimentos con base en esto [45, 34, 15] y también hay métodos que buscan integrar caracterśticas de ambos extremos, como el visto en [31].

Entre los estimadores basados en modelos, se puede identificar lo común que es la pŕactica de estimar la diferencia planta/modelo implementando estimadores de estados como Filtros de Kalman Extendidos [34] y combinaciones de Filtros de Kalman con otros métodos de procesamiento de datos, como estimaciones con ventanas deslizantes [45] o el filtrado de la señal CGM con estimadores de horizonte móvil [31].

Otra característica para realizar clasificaciones entre métodos surge al momento de analizar la forma en la que los algoritmos deciden si una perturbación es causada por consumo de carbohidratos. La práctica más común es el uso de umbrales definidos por el diseñador con base a las caracterśticas de los pacientes [19, 51, 45, 34, 15]. En comparación, también hay trabajos que buscan eliminar la definición de parámetros estáticos, dando flexibilidad al sistema de adaptarse a los cambios del paciente, un ejemplo de esto se ve en [31], que implementa herramientas de clasificación que se adaptan con base a los datos recibidos.

El proceso de detección de perturbaciones provoca un retraso en la detección de las comidas y, en consecuencia, en las actuaciones del control AP, lo que implica un riesgo de episodios de hipoglucemia debido a las medidas regulatorias, por lo que la estimación on-line nunca podrá sustituir a la acción anticipada del paciente de administrar insulina antes de empezar a comer, pero una estimación en línea puede funcionar como medida de seguridad, como supervisor de dosis, como se afirma en [15].

9.3. Algoritmo estimación de alimentos no anunciados implementando estructura PID [15]

Para interés de este. se centra el enfoque en el trabajo realizado en [15], donde se realiza el diseño de estimación y detección en línea de alimentos orientado a funcionar como un supervisor de dosis de insulina. A continuación se expone el algoritmo propuesto en [15] explicando sus componentes con base al esquema en la Figura **9-1**.

9.3.1. Estimación de salida

En este artículo el proceso que se realiza no es propiamente una estimación de la salida, debido a que carece de corrección aplicado un lazo cerrado, este proceso puede identificarse mejor como la reconstrucción de la salida en lazo abierto con base a los aportes de las entradas. Este proceso toma la siguiente forma:

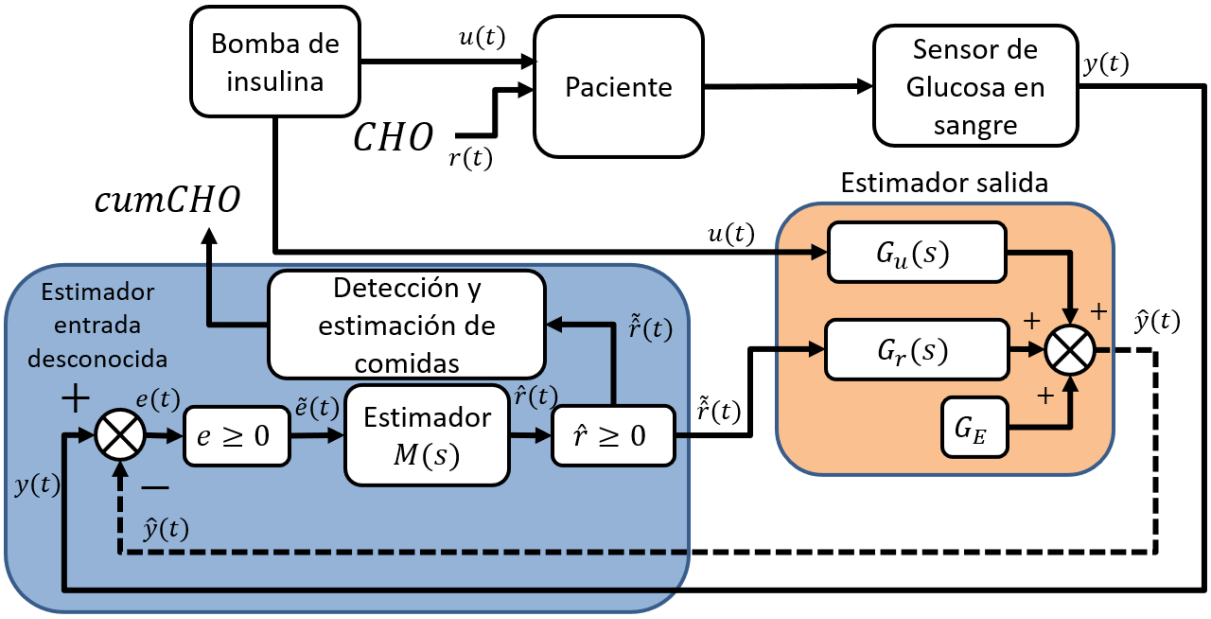

Figura 9-1: Ilustración esquema de detección y estimación de alimentos en línea propuesto en [15], usando como base el esquema general 8.2

$$
\begin{aligned}
\hat{Y}(s) = \quad & G_u U(s) + G_r R(s) + G_E \\
donde: & \\
G_u(s) \quad & = C(sI - A)^{-1} B_u \\
G_r(s) \quad & = C(sI - A)^{-1} B_r \\
G_E \quad & = CE
\end{aligned}
\tag{9-7}
$$

La reconstrucción $\hat{Y}(s)$ es entonces utilizada para el cálculo del error planta-modelo ($e(t) = y(t) - \hat{y}(t)$).

9.3.2. Procesamiento del error

En el caso presente, gracias al conocimiento en las dinámicas del sistema, es posible prever que los carbohidratos (entrada desconocida) únicamente causan un aumento en la glucosa en sangre, por lo cual se puede esperar que los errores positivos $e(t) > 0$ sean causados por el consumo de alimentos, mientras que errores negativos se relacionan con perturbaciones ajenas al consumo de carbohidratos. Con base a esto, el error es procesado aplicando una saturación positiva, obteniendo así. una señal procesada $\tilde{e}(t)$.

9.3.3. Estimador de entrada desconocida

En [15], se propone un estimador $M(s)$ basado en la estructuda de un PID en cascada con un filtro pasa-banda:

$$\begin{aligned} M(s) &= K_p \frac{T_i T_d s^2 + T_i s + 1}{T_i s} * A_m \frac{B_w s}{s^2 + B_w s + \omega_0} \\ M(s) &= \frac{N(s)}{D(s)} = \frac{n_2 s^2 + n_1 s + n_0}{d_2 s^2 + d_1 s + d_0} \end{aligned} \tag{9-8}$$

el cual es sintonizado utilizando un proceso de ubicación de polos con base a la función de transferencia del lazo cerrado:

$$N(s)A_c(s) + D(s) + B_r(s) = (s + \omega_n)^2 (s + \alpha)^3 \tag{9-9}$$

Donde los parámetros $\omega_n.\alpha > 0$ son ajustados por prueba y error, maximizando los picos por las comidas.

9.3.4. Procesamiento de entrada estimada

En el esquema de estimación de alimentos en línea propuesto por [15], la señal $\hat{r}(t)$ pasa por dos procesos de procesamiento:
Inicialmente se obtiene la señal $\tilde{\hat{r}}(t)$ aplicando una saturación positiva a $\hat{r}(t)$, esto buscando que la estimación cumpla con las restricciones propias de la variable. En el contexto de carbohidratos consumidos, los valores negativos no tienen sentido, por lo cual, cualquier valor negativo obtenido en $\hat{r}(t)$ es consecuencia de otras perturbaciones o de las dinámicas del estimador. Posteriormente, la senãl $\tilde{\hat{r}}(t)$ es realimentada al estimador de la salida.

Por otro lado, la señal $\tilde{\hat{r}}(t)$ es procesada para reportar información acerca de las detección de comidas y carbohidratos acumulados. El procesamiento inicia observando la tendencia de $\tilde{\hat{r}}(t)$, al detectar pendientes positivas, inicia la acumulación de esta. El algoritmo está permanente comparando la mágnitud de $\tilde{\hat{r}}(t)$ y su acumulación con umbrales de magnitud y acumulación. Una vez las dos señales, $\tilde{\hat{r}}(t)$ y su acumulación sobrepasan sus respectivos umbrales, el algoritmo reporta la detección de una comida, y a partir de ese instante inicia el reporte de carbohidratos acumulados en la variable $cumCHO(t)$, hasta que termina el pico de $\tilde{\hat{r}}(t)$, instante en el que el algoritmo finaliza el reporte.

Para ilustrar los resultados que entrega este algoritmo, se toma como base el proceso dinámico representado en la Figura **9-2**. Esta figura surge de un proceso de control de glucosa en sangre, durante el cual el paciente consume diferentes alimentos, es importante resaltar que el valor de magnitud de cantidad de carbohidratos indicados en esta figura está repartido en tres impulsos, simulando una comida consumida en un lapso de quince minutos. Al aplicar la función de estimación descrita a estos datos, se obtienen las estimaciones ilustradas en la Figura **9-3**.

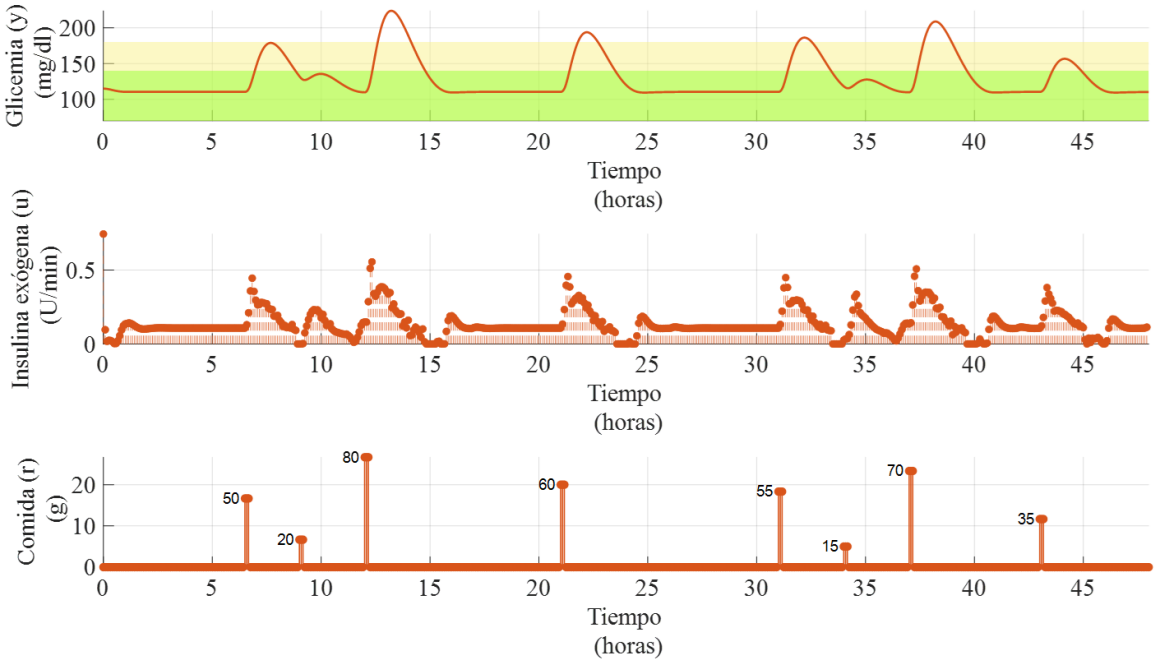

Figura 9-2: Proceso dinámico utilizado como base para la evaluación de la función de detección y estimación de comidas en línea propuesto en [15]. La figura muestra los resultados de un proceso de control de glucosa, indicando la glicemia en el primer gráfico, las dosis de insulina en el segundo y las comidas cosumidas en el tercero.

A partir de estos resultados, es posible concluir que el algoritmo tiene la capacidad de detectar las comidas en tiempos entre 15 y 25 minutos después de iniciada la comida real, además, muestra la capacidad de estimar cantidades acumuladas de carbohidratos al final del reporte cercanas a las magnitudes reales.

Como es descrito en [15], el algoritmo tiene la capacidad de cumplir su objetivo de detectar alimentos y reportar cantidades acumuladas de carbohidratos para ser utilizado como un

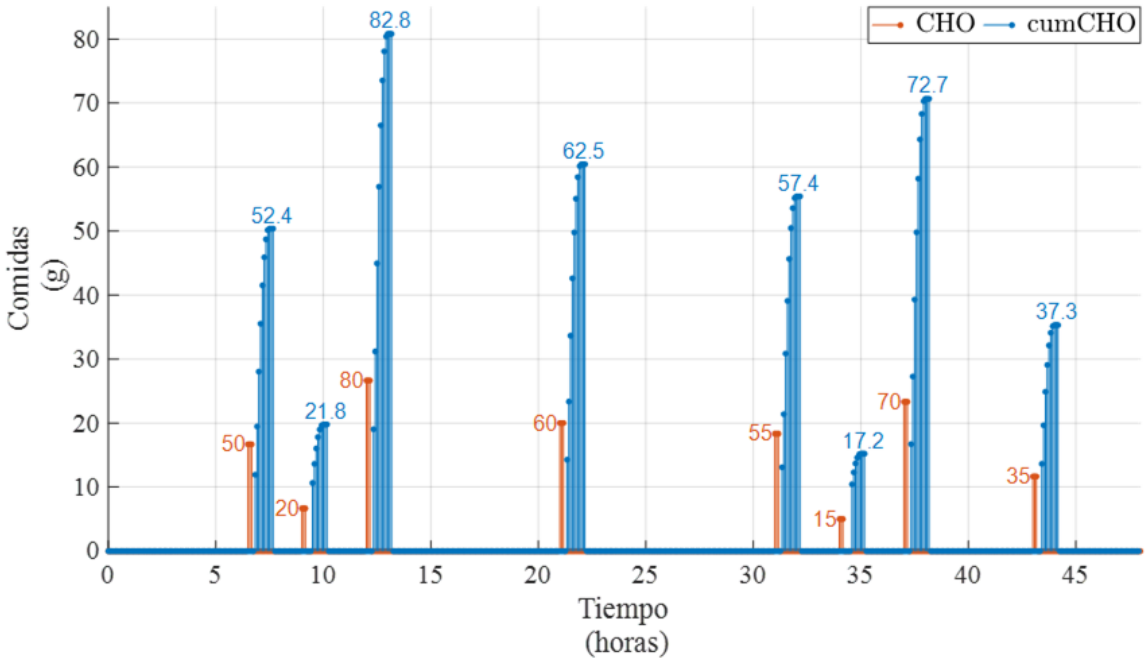

Figura 9-3: Comparación resultados de carbohidratos estimados (azul) con las magnitudes reales consumidas (naranja).

supervisor de dosis. Pero buscando extender la utilidad de este algoritmo para una posible implementación integrada con un sistema de control para el suministro de información de alimentos, en la siguiente sección se proponen modificaciones realizadas sobre este algoritmo orientadas a este fin.

9.4. Esquema modificado para la estimación de alimentos no anunciados implementado estructura PID

Para la implementación del esquema de detección y estimación en línea de alimentos propuesto en [15] en una estructura de control, es necesario resaltar ciertas consideraciones y posibles fuentes de error que pueden hacer su aplicación inviable:

- El proceso utilizado en [15] para la reconstrucción de salida está basado en una estimación en lazo abierto, haciéndolo una posible causa de error al momento de considerar ruido de medición o exista presencia de otras perturbaciones del sistema.

- Para alcanzar mejorías en la velocidad de detección es necesario incrementar la sensibilidad del sistema de estimación, el cual, sin un procesamiento que ayude a filtrar la

información, puede aumentar considerablemente la presencia de estimaciones erroneas de alimentos.

- La forma en la cual el algoritmo reporta los carbohidratos acumulados es beneficiosa en el contexto de un supervisor de dosis de insulina, pero al diferir considerablemente de la estructura original de la comida consumida, puede causar reacciones no deseadas por parte del controlador.

Buscando abordar estas observaciones y otras características, se propone el esquema de la Figura **9-4**, como una modificación del esquema de la Figura **9-1**, el cuál contiene la información de la estimación de las comidas en la variable $actCHO(t)$, la cual, es suministrada a un esquema de control, como se puede identificar en la Figura **9-5**. A continuación, se procede a profundizar en cada elemento de estas estructuras, para así justificar las modificaciones realizadas y mostrar los resultados obtenidos al implementarla.

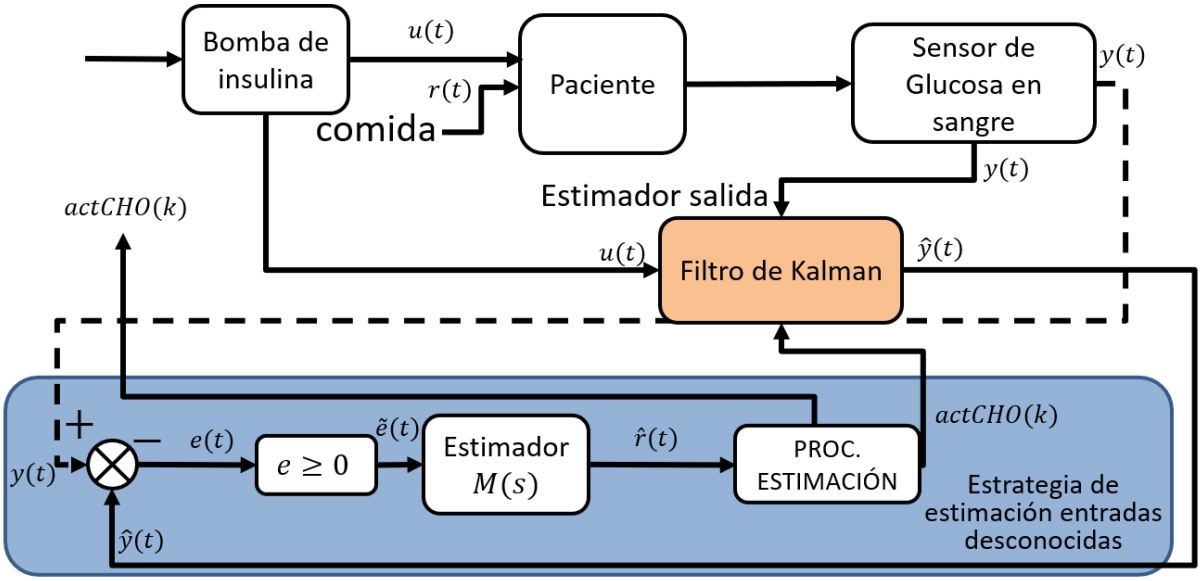

Figura 9-4: Esquema de detección y estimación de comidas, modificado a partir del esquema **9-1**

9.4.1. Esquema de estimación de comidas

En la presente sección se explican las diferencias y modificaciones entre el esquema propuesto por [15] y el propuesto en el presente trabajo. Es importante considerar que para el diseño

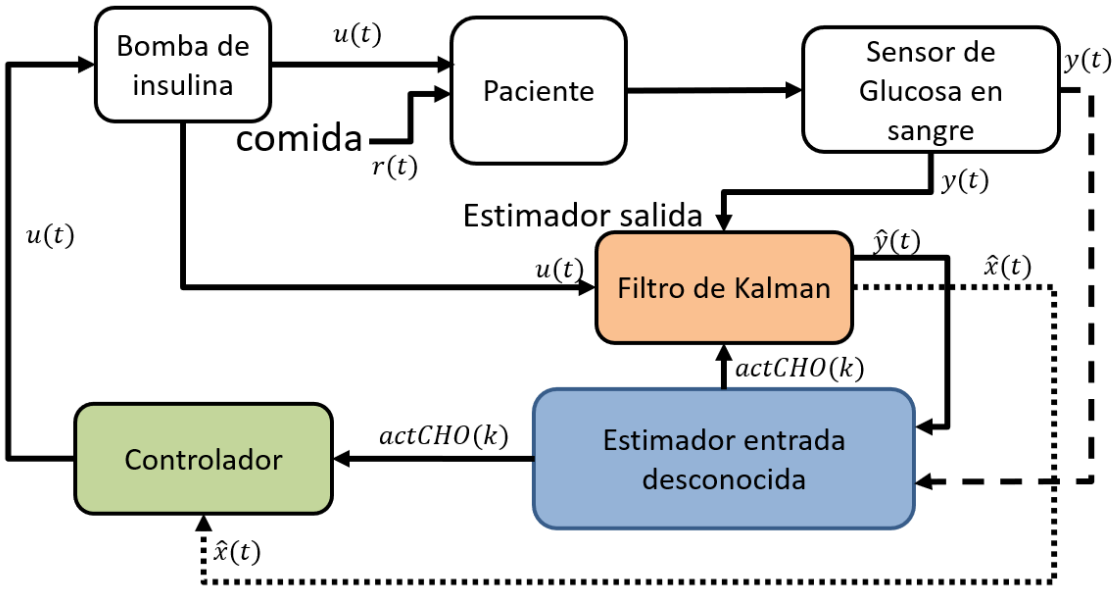

Figura 9-5: Esquema de control de glucosa propuesto con integración de estimación de comidas.

de ciertos elementos de este, el sistema lineal (9-2) es discretizado, obteniendo un sistema con la estructura explicada en (2-19), por lo cual se utiliza dicha nomenclatura cuando es necesaria.

Estimación de salidas

El método para realizar la estimación de la salida es reemplazado por un Filtro de Kalman para sistemas lineales, partiendo de la suposición que el sistema posee ruido de medición y perturbaciones de modelo tal que se cumple:

$$\begin{aligned} x^{\bullet}(k+1) &= A^{\bullet}x^{\bullet}(k) + B_u^{\bullet}u(k) + B_r^{\bullet}r(k) + E^{\bullet} + w(k), \\ y(k) &= Cx^{\bullet}(k) + v(k), \\ \\ Donde: & \\ w(k) &\sim N(0, Q_e), \\ v(k) &\sim N(0, R_e), \end{aligned} \tag{9-10}$$

donde $w(k), v(k)$ representan las perturbaciones de modelo y medición y tienen covarianza

Q_e, R_e respectivamente. Con base en esta consideración, se realiza el diseño del Filtro de Kalman lineal de forma estándar, definiendo aproximaciones a priori y a posteriori.

$$
\begin{aligned}
\hat{x}^{\bullet -}(k+1) &= A^{\bullet}\hat{x}^{\bullet +}(k) + B_u^{\bullet}u(k) + B_r^{\bullet}r(k) + E^{\bullet} \\
P_e^{-}(k+1) &= A^{\bullet}P_e^{+}A^{\bullet^T} + Q_e \\
\\
K_e(k+1) &= P_e^{-}(k+1)C^T(CP_e^{-}(k+1)C^T + R_e)^{-1}, \\
\hat{x}^{\bullet +}(k+1) &= \hat{x}^{\bullet -}(k+1) \\
&\quad + K_e(k+1)(y(k+1) - Cx^{\bullet -}(k+1)), \\
P_e^{+}(k+1) &= (I - K_e(k+1)C)P_e^{-}(k+1)(I - K_e(k+1)C)^T,
\end{aligned}
\tag{9-11}
$$

Después de la estimación, no se realizan modificaciones hasta llegar al procesamiento de la entrada estimada.

Procesamiento de señal estimada $\hat{r}(t)$

Para procesar la entrada estimada se mantiene la función propuesta en [15], pero en este caso el valor de $\tilde{\hat{r}}(t)$ no es realimentado a la estimación de salida, y lo que se realiza es añadir un filtro que procese la señal $cumCHO(t)$. El funcionamiento del filtro propuesto se resume en Algoritmo 1

Algorithm 1 Filtrado de la señal $cumCHO(k)$

Require: Inicialización de variables en cero

```
on − line function (cumCHO(k))
if cumCHO(k) > 0 then
    step = step + 1
    if step ≥ 3 and step < 3 + nif then
        actCHO(k) = cumCHO(k)
    else
        actCHO(k) = 0
    end if
end if
return (actCHO(k))
```

En síntesis, el algoritmo detecta cuando la variable $cumCHO(t)$ inicia un pico. Una vez detectado un ascenso en la señal $cumCHO(t)$, el filtro ignora las primeras muestras positivas de ese pico, esto con el objetivo de excluir picos de corta duración de $cumCHO(t)$, filtrando

así posibles detecciones erróneas causadas por perturbaciones indeseables, la desición de excluir los primeros tres impulsos de un pico de $cumCHO(t)$ es tomada arbitrariamente, buscando que la espera sea lo suficientemente larga para filtrar perturbaciones indeseables pero lo suficientemente corta para no retrasar excesivamente la estimación del alimento. Una vez pasan los primeros tres impulsos del pico detectado, el algoritmo almacena los próximos tres impulsos y los guarda como la comida estimada. Finalmente, el resto de impulsos del pico de $cumCHO(t)$ son ignorados y el algoritmo espera un nuevo pico.

Una representación gráfica del efecto de este algoritmo de filtrado se puede visualizar en la Figura **9-6**, en esta figura puede visualizarse la señal $cumCHO(k)$ entregada por el procesamiento propuesto por [15] y la señal después de ser filtrada. Se destaca como los picos resultantes costan de tres impulsos, buscando mantener la forma de las comidas originales suministradas durante la simulación. Finalmente, se aclara que la sintonización del estimador de entradas desconocidas es modificado para que la amplitud acumulada de la señal estimada sea acorde a la comida real. Finalmente, se llama la atención sobre la intención de sintonizar el controlador de comidas para que los picos de la señal $actCHO(k)$ sean inferiores a las magnitudes reales, aunque esto afecta al desempeño total del estimador de entradas desconocidas, pues intencionalmente se está reduciendo exactitud de la estimación, este es un proceso que se realiza buscando atenuar el efecto del retraso en la estimación de comidas al alimentar esta información a un esquema de control, ya que, de estimar las magnitudes de las comidas originales pero suministrar la información con retraso, puede causar que el controlador genere una respuesta que termine causando episodios de hipoglicemia.

9.4.2. Integración de la estimación de comidas con un esquema de control

Como se muestra en la Figura **9-5**, la estimació del alimento es utilizada para portar información a un esquema de control y que este reaccione de forma automática ante la detección de alimentos.

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} V_N = & \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
& s.t.\ x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k) \\
& r(k) = r(k), \\
& x^\bullet(k+j+1) = A^\bullet x^\bullet(k+j) + B^\bullet u(k+j) + B_r^\bullet r(k+j) + E^\bullet, \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet x_a + B^\bullet u_a + E^\bullet,
\end{aligned}
$$

(9-12)

El esquema de control que se utiliza en el presente consiste en un controlador MPC lineal con variables artificiales que incluye las dinámicas del consumo de carbohidratos del sistema (9-1). Para evaluar el efecto del aporte de la información de la comida estimada en el proceso de control, se estructuran tres controladores para realizar comparaciones. Inicialmente, el controlador descrito en (9-12) considera en sus restricciones la condición $r(k) = r(k)$, con esta se busca expresar que este controlador recibe la señal exacta de las comidas, tanto en magnitud como en tiempo, este se toma como referencia de mejor caso. Por otro lado, el controlador descrito en (9-13) se diferencia al considerar la restricción $r(k) = 0$, la que indica que este controlador no recibe información sobre los alimentos en ningún instante del su proceso. Finalmente se tiene el controlador (9-14) el cual, con la condición $r(k) = \hat{r}(k)$ indica que este recibe la información de la comida estimada y la utiliza para calcular su acción de control.

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
& s.t.\ x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k) \\
& r(k) = 0, \\
& x^\bullet(k+j+1) = A^\bullet x^\bullet(k+j) + B^\bullet u(k+j) + B_r^\bullet r(k+j) + E^\bullet, \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet x_a + B^\bullet u_a + E^\bullet,
\end{aligned}
\tag{9-13}
$$

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
& s.t.\ x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k) \\
& r(k) = actCHO(k) \\
& x^\bullet(k+j+1) = A^\bullet x^\bullet(k+j) + B^\bullet u(k+j) + B_r^\bullet r(k+j) + E^\bullet, \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet x_a + B^\bullet u_a + E^\bullet,
\end{aligned}
\tag{9-14}
$$

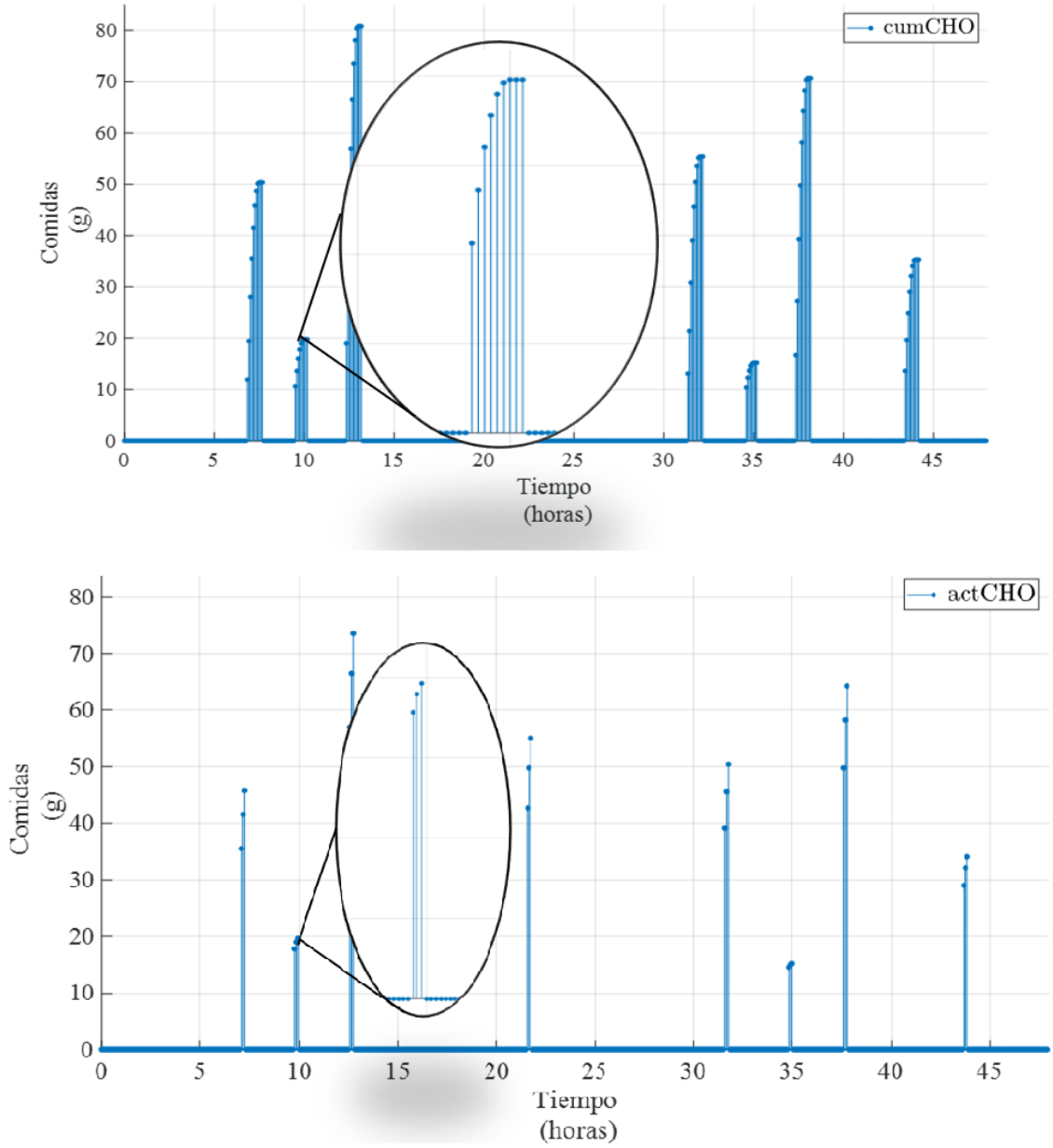

Figura 9-6: Comparación senãl $cumCHO(t)$ antes de ser procesada (superior) y la señal resultado $actCHO(t)$ después del filtrado (inferior).

9.5. Aplicación de esquema modificado para la estimación de alimentos no anunciados implemtando estructura PID

En esta sección imponen las condiciones de simulación en las cuales se realizaron las pruebas del efecto de la estimación de comidas en un esquema de control, posterior a esto, se muestran los resultados obtenidos.

9.5.1. Condiciones de simulación

A partir de adultos virtuales del simulador Uva/Padova, [88] identifica los parámetros para el modelo descrito por las matrices (9-2), los cuales se pueden ver en la Tabla **9-2**. Con base a esto se simulan 10 adultos virtuales con DMT1 a lo largo de 48 horas, considerando un tiempo de muestreo de 5 minutos y se simulan 8 comidas distribuidas a lo largo de las 48 horas (detalles de las magnitudes y tiempos de aplicación de las comidas en la Tabla **9-3**). Finalmente, se realizan 10 pruebas con cada paciente con ruido de medición buscando obtener suficiente información del efecto de ruido de medición sobre los resultados.

Antes de proceder con los resultados de las pruebas, es necesario definir los indicadores que se utilizan para medir y comparar tanto la calidad de la estimación de los alimentos como el desempeño del control:

- **Verdaderos-Positivos (TP):** Se refiere a las comidas correctamente detectadas hasta una hora después del inicio de la comida real.
- **Falso-Negativo (FN):** Comidas no detectadas. El pico de la estimación $\hat{r}$ está por debajo del umbral.
- **Falso-Positivo (FP):** Comida erroneamente detectada. Picos de ondas post-pandriales cruzan el umbral o detecciones por ruido de medición.
- **Sensibilidad:** $Sen\,[\,\%] = \frac{TP}{TP+TN}$. Da indicio de la precisión del estimador para detectar las comidas.
- **Porcentaje absoluto de error (APE):** Compara las magnitudes reales y estimada de las comidas.
- **Intervalo de tiempo [TG]:** Compara el tiempo de detección de la comida estimada con la comida real. Medición del retraso de la detección.
- **Media BG:** Medida de la tendencia de la glucosa en sangre a lo largo de las pruebas.
- **Porcentaje de tiempo de BG en rangos:** Mide el porcentaje de tiempo que permanece el nivel de BG en las difentes zonas de interés.
- **Número de eventos BG:** Métrica del número de episodios de hipo e hiperglicemia a lo largo de la prueba.

Tabla 9-2: Parámetros del modelo: Pacientes adultos

Paciente	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	θ_5	θ_6
Ps1	1.327	44.223	56.001	2.308	21.840	0.0034
Ps2	2.011	54.185	40.004	2.410	14.624	0.0063
Ps3	0.757	25.271	52.202	1.737	21.516	1.0e-3
Ps4	1.252	58.349	59.502	2.961	25.490	0.0027
Ps5	1.036	49.843	46.782	3.871	28.638	0.0022
Ps6	2.181	37.488	52.503	4.173	23.511	0.0081
Ps7	1.901	79.440	47.505	4.379	22.023	0.0018
Ps8	1.057	38.425	50.007	4.370	26.854	0.0028
Ps9	2.073	88.105	50.505	4.459	24.461	0.0058
Ps10	1.074	34.591	50.503	2.510	23.317	0.0032

Comida	Magnitud [g]	Tiempo [h]
1	50	5:00
2	20	8:30
3	80	12:00
4	60	21:00
5	55	27:00
6	15	34:00
7	70	37:00
8	35	43:00

Tabla 9-3: Información alimentos consumidos simulados

Inicialmente, en la Figura **9-7** se puede ver el resultado para un paciente individual con ruido de medición, en esta también se visualiza el desempeño de la estimación y el efecto de esta en el proceso de control. Con base en esta se puede observar que, aunque el comportamiento con la estimación no es equivalente al caso con anuncio perfecto de comidas, el efecto de la estimación es positivo en comparación con el caso sin anuncio. Otras caracterśsticas que se pueden observar es el efecto del retraso de la estimación en las dosis de insulina calculadas por el controlador, se evidencia una reacción retrasada respecto al caso con anuncio de comidas. Finalmente se puede observar como el estimador es capaz de detectar aproximadamente 6 o 7 comidas de forma efectiva, aunque se debe destacar la dificultad que pueden significar las comidas de magnitud pequeña (inferior a 25g), pues es posible que estas se vean opacadas por el ruido de medición o su efect sea tan insignificante que no pasen los umbrales de detección, pero al observarlo desde la perspectiva del desempeño de control, la detección de estas comidas no tiene mayor relevancia, pues el esquema de control es capaz de regular las

perturbaciones que estas causan sin arriesgar episodios de hipo o hiperglicemia.

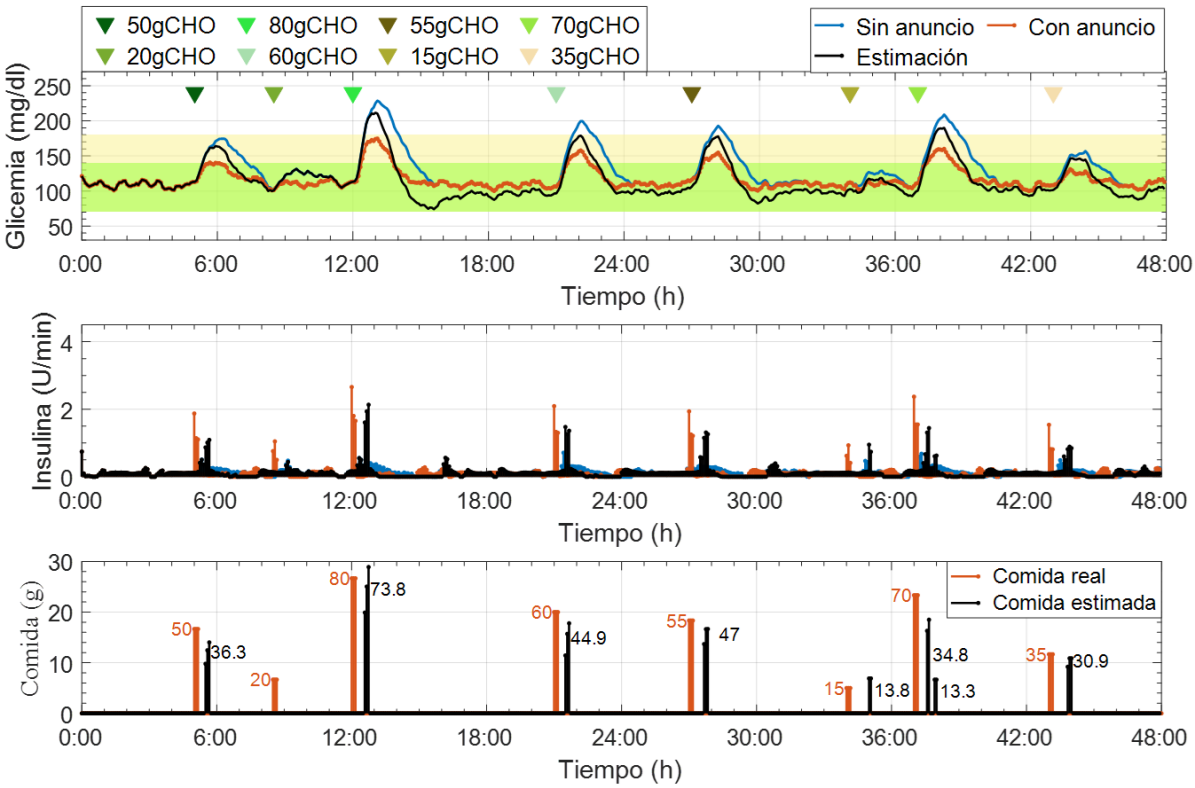

Figura 9-7: Resultados individuales implementación de esquemas de control acoplando la estimación de comidas. En esta se puede visualizar los resultados con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando la estimación de las comidas (negro).

Posteriormente, se realiza un anáisis poblacional agrupando todas las pruebas de todos los pacientes simulados, obteniendo resultados de desempeño poblacional visibles en la Figura **9-8**. En esta se puede observar la mediana de las trayectorias y la distribución del 25-75 % de los resultados para cada caso de estudio. Inicialmente se puede concluir que la consideración de las estimaciones de las comidas no genera resultados equivalentes a los obtenidos con anuncios perfectos de comidas, pero si es posible visualizar el impacto positivo de estos anuncios al compararlos con el caso sin anuncio de comida, ya que tiene la posibilidad de reducir el tiempo que pasa el sujeto en hiperglicemia, en algunos casos incluso puede evitar por completo que entre en esa zona y esto sin inducir episodios de hipoglicemia. Al observar la comparación de las comidas estimadas contra las comidas reales, se reitera lo dicho anteriormente, el sistema presenta dificultades detectando comidas de pequeña magnitud (inferiores a 25g) pero los resultados poblacionales indican buena frecuencia de detección de comidas de mayor

magnitud. También se destaca de nuevo el retraso generado por el proceso de estimación y la estimación de magnitud reducida para atenuar el efecto de dicho retraso.

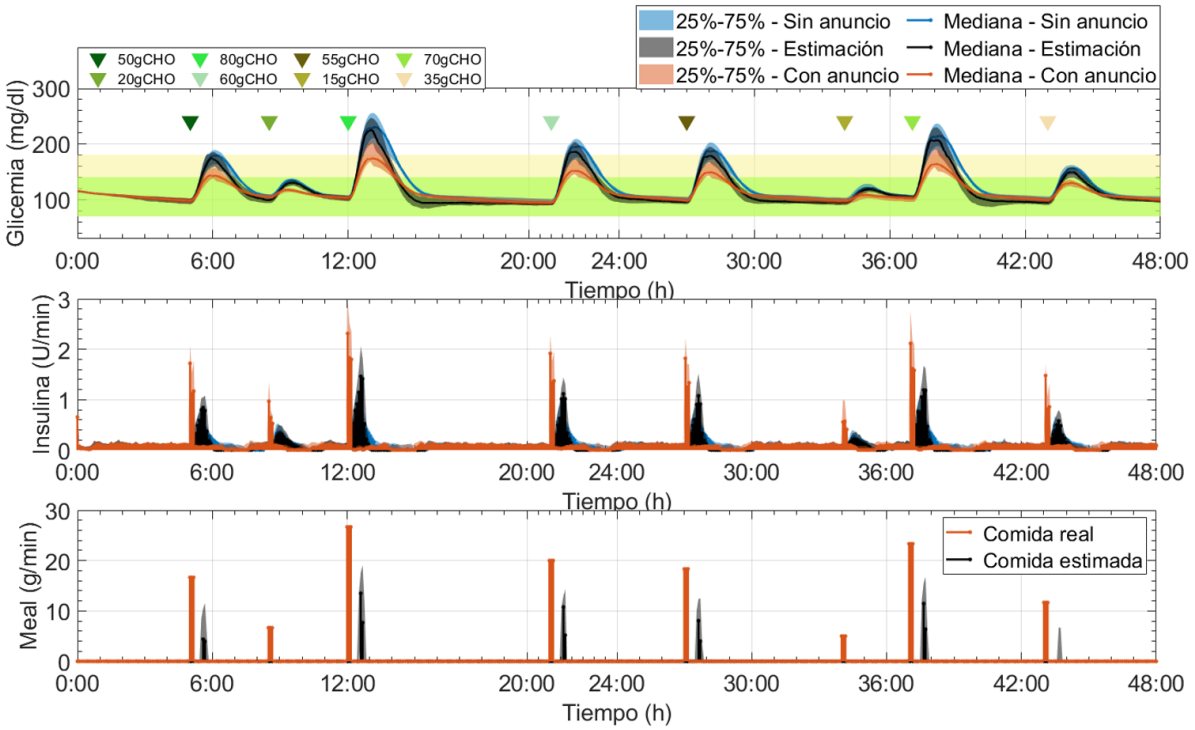

Figura 9-8: Resultados poblacionales de la implementación de esquemas de control acoplando la estimación de comidas. En esta se puede visualizar la distribución los resultados poblacionales con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando la estimación de las comidas (negro).

A continuación se muestran los resultados en términos de los índices de estimación para cada paciente (Tabla **9-4**). Al observar las métricas, se puede concluir que en promedio, la sensibilidad de la estimación es de 66.6 %, indicando que se dejaron aproximadamente 2.7 comidas sin ser detectadas y un promedio de 0.6 Falsos Positivos por día. Las comidas detectadas fueron anunciadas en promedio 37.6 minutos después del inicio de la comida real (TG). Respecto a la mágnitud de carbohidratos de las estimaciones, se tiene un APE de 51 %, indicando que en promedio, las comidas estimadas tenían una magnitud de 51 % la magnitud de la comida real asociada, lo cual es un resultado esperado debido a la sintonización realizada para atenuar el efecto del restraso en el controlador.
Al comparar con trabajos similares, se puede observar por ejemplo, en [19], al implementar la estrategia GRID, los autores obtuvieron una sensibilidad de 65 %, un retraso promedio de 42 minutos y un promedio de 0.6 FP por día. Luego, al implementar un Filtro de Kalman para la estimación de la diferencia planta / modelo, obtuvieron sensibilidad del 57 % con

Tabla 9-4: Meal estimation performance statistics with measurement noise

Paciente	TP	FN	FP	$Sen[\%]$	$APE_{avg}[\%]$	$TG_{avg}[min]$
1	$6{,}3 \pm 0{,}7$	$1{,}7 \pm 0{,}8$	$1{,}1 \pm 0{,}6$	$78{,}7 \pm 8{,}4$	$19{,}7 \pm 18{,}0$	$40{,}6 \pm 7{,}4$
2	$4{,}9 \pm 0{,}7$	$3{,}1 \pm 0{,}8$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$61{,}2 \pm 9{,}2$	$31{,}5 \pm 6{,}9$	$38{,}5 \pm 3{,}8$
3	$4{,}2 \pm 1{,}5$	$3{,}8 \pm 1{,}5$	$0{,}4 \pm 0{,}7$	$52{,}5 \pm 18{,}4$	$30{,}3 \pm 20{,}9$	$39{,}2 \pm 7{,}3$
4	$6{,}1 \pm 1{,}1$	$1{,}9 \pm 1{,}1$	$3{,}1 \pm 1{,}6$	$76{,}2 \pm 13{,}8$	$68{,}6 \pm 16{,}0$	$36{,}2 \pm 6{,}7$
5	$5{,}1 \pm 1{,}3$	$2{,}9 \pm 1{,}3$	$0{,}1 \pm 0{,}3$	$63{,}7 \pm 16{,}1$	$75{,}8 \pm 7{,}8$	$40{,}2 \pm 5{,}0$
6	$5{,}2 \pm 1{,}1$	$2{,}8 \pm 1{,}2$	$0{,}6 \pm 0{,}7$	$65{,}0 \pm 14{,}2$	$49{,}6 \pm 17{,}8$	$35{,}3 \pm 4{,}2$
7	$5{,}6 \pm 1{,}0$	$2{,}4 \pm 1{,}0$	$0{,}2 \pm 0{,}4$	$70{,}0 \pm 12{,}1$	$45{,}3 \pm 14{,}3$	$37{,}4 \pm 4{,}5$
8	$4{,}2 \pm 1{,}1$	$3{,}8 \pm 1{,}2$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$52{,}5 \pm 14{,}2$	$82{,}5 \pm 3{,}8$	$38{,}0 \pm 4{,}3$
9	$6{,}1 \pm 0{,}7$	$1{,}9 \pm 0{,}8$	$2{,}5 \pm 1{,}8$	$76{,}2 \pm 9{,}2$	$62{,}6 \pm 15{,}1$	$35{,}3 \pm 5{,}5$
10	$5{,}6 \pm 1{,}2$	$2{,}4 \pm 1{,}2$	$4{,}2 \pm 1{,}8$	$70{,}0 \pm 14{,}7$	$47{,}6 \pm 22{,}6$	$36{,}2 \pm 7{,}7$
Mediana	$5{,}3 \pm 1{,}2$	$2{,}7 \pm 1{,}3$	$1{,}2 \pm 1{,}7$	$66{,}6 \pm 15{,}6$	$51{,}0 \pm 24{,}9$	$37{,}6 \pm 6{,}1$

restraso promedio de 45 minutos y 0.6 FP por día, mostrando un desempeño de estimación similar a la estrategia implementada.
En [45], los autores realizan múltiples sintonizaciones de su estimador. Una de estas alcanzando alta sensibilidad (93 %) y bajos Falsos Positivos (0 FP/día), estimador que supera considerablemente al presentado aquí.

Luego, se procede a evaluar el efecto de las estimaciones sobre el desempeño del control, resultados que pueden visualizarse en la Tabla **9-5**. Con base en estos se puede observar como la BG media en el caso con estimación de comida (115.8 mg/dl) es más cercana al escenario con anuncio de comidas que al escenario sin anuncio. Por otro lado, se puede observar como el esquema detección y estimación de alimentos genera la posibilidad de reducir los episodios de hiperglicemia y aumentar el tiempo en normoglicemia respecto al caso sin anuncio de comidas.

Al comparar con estudios similares, como el realizado en [51], donde se los sujetos permanecieron 2.2 % del tiempo en la región de hipoglicemia y 13.3 % en hiperglicemia, el esquema aquí probado muestra mejoras en el desempeño. Por otro lado, los resultados obtenidos en [19] muestran que los niveles de BG sujetos estuvieron en promedio 0 % del tiempo en hipoglicemia y 28.4 % del tiempo en hiperglicemia. En [34], cuando se implementa el esquema de estimación de comidas, obtienen que los sujetos permanecieron en promedio 0 % del tiempo en hipoglicemia y 28.4 % en hiperglicemia, aunque la comparación directa de los algoritmos es compleja debido a las diferencias en las condiciones de simulación y los pacientes evaluados.

Tabla 9-5: Comparación del desempeño del control de glucosa en sangre usando los tres escenarios diferentes de anucio de comidas

	Sin anuncio	Con anuncio	Estimación
BG media (mg/dl)	$123,5 \pm 4,6$	$114,7 \pm 6,5$	$115,8 \pm 4,1$
DV (mg/dl)	$31,2 \pm 10,4$	$19,0 \pm 9,4$	$29,6 \pm 9,4$
CV (%)	$26,1 \pm 7,9$	$17,2 \pm 8,2$	$26,1 \pm 6,2$
Porcentaje de tiempo de BG en rango (%)			
$< 54mg/dl$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$
$< 70mg/dl$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$
$70 - 140mg/dl$	$77,8 \pm 4,9$	$89,1 \pm 6,7$	$82,4 \pm 5,3$
$70 - 180mg/dl$	$90,9 \pm 7,3$	$100,0 \pm 3,1$	$94,1 \pm 6,4$
$> 180mg/dl$	$9,1 \pm 7,3$	$0{,}0 \pm 3,1$	$5,6 \pm 7,0$
$> 250mg/dl$	$0{,}0 \pm 0,7$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$
Número de eventos			
$< 54mg/dl$	0(0)	0(0)	0(0)
$< 70mg/dl$	0(0)	0(0)	0(0)
$> 180mg/dl$	5(3)	0(2)	4(3)
$> 250mg/dl$	0(1)	0(0)	0(0)

10 Estrategia de separación de perturbaciones en pacientes de DMT1

En implementaciones de esquemas de control, es necesario considerar las diferentes perturbaciones que se pueden presentar y su efecto en el sistema. Por ejemplo, en el capítulo anterior se buscó identificar las perturbaciones causadas por entradas desconocidas representadas por el consumo de alimentos en pacientes de DMT1 y realimentar esta información al sistema de control para mejorar su desempeño en esos casos. Otro tipo de perturbaciones que es importante tener en cuenta son las causadas por variaciones paramétricas del sistema real, causando diferencias entre la planta y el modelo que afectan el comportamiento del sistema de control implementado.

Hasta el momento se han desarrollado algunas estrategias capaces de considerar variaciones planta-modelo causadas por las diferentes perturbaciones, por ejemplo, la estrategia de control con eliminación de *offset* expuesta en (3-8). En el presente capítulo se propone una metodología para separar las perturbaciones causadas por el consumo de alimentos (entrada desconocida) y las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano de la insulina (variaciones paramétricas) en pacientes de DMT1, buscando mejorar el desempeño del sistema de control sin necesidad de la intervención del paciente para realizar el anuncio de las comidas que consume, logrando así, estar un paso más cerca a la implementación de un páncreas artificial completamente automático.

10.1. Perturbaciones en pacientes de DMT1

Como se expuso anteriormente, en el presente se busca considerar y desarrollar alrededor de dos tipos principales de perturbaciones que pueden darse en la aplicación del control orientado a páncreas artificial, estos son:

Consumo de alimentos: Cuando el paciente consume alimentos, el sistema sufre una diferencia entre la planta y el modelo debido a la entrada de carbohidratos, que en el contexto

del control, corresponde a una entrada que no fue tenida en cuenta para el cálculo del esfuerzo de control.

Ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina: La sensibilidad que tiene un paciente a la insulina indica la capacidad que tiene la insulina de estimular el consumo de glucosa e impedir la producción de la misma. A mayor sensibilidad a la insulina, menor cantidad de esta se requiere para reducir la glucemia, por otro lado, a menor sensibilidad a la insulina, mayor es la cantidad de esta requerida para regular la glucemia [38, 39].

Los estudios realizados en [39] exponen que la sensibilidad de un paciente a la insulina sufre variaciones a lo largo del día de forma relativamente consistente en periodos de 24 horas, lo que se conoce como ciclo circadiano de la insulina. En términos del control del sistema, esta variación en la sensibilidad a la insulina implica que el esfuerzo de control calculado por el controlador puede no ser suficiente para regular la salida del sistema en algunos casos o puede ser demasiado efectiva en otros, causando que dicho esfuerzo de control lleve a la salida por fuera de los umbrales de seguridad, en el caso del DMT1, puede hacer que el controlador cause episodios de hiperglucemia o hipoglucemia indeseados al paciente.

Para representar las variaciones causadas por el ciclo circadiano de la insulina en las simulaciones, se modifican tres de los parámetros del sistema real (9-2) a lo largo del día siguiendo la siguiente función, como se propone en [93]:

$$\theta_i(t) = \theta_i^* \left(1 + 0{,}3 sin\left(\frac{2\pi}{1400}t + 2\pi RND\right)\right) \tag{10-1}$$

donde θ_i^* con $i = 1, 2, 6$ corresponde al valor nominal de los valores identificados para cada sujeto virtual y que están relacionados con la autorregulación hepática, la sensibilidad a la insulina y la producción endógena de glucosa, mientras que RND es un número aleatorio uniformemente generado entre 0 y 1 [93].

10.2. Perturbación completa como composición de perturbaciones independientes

Al implementar las perturbaciones causadas por el consumo de alimentos y el ciclo circadiano de la insulina en una simulación y en la misma estimar la diferencia planta-modelo utilizando la estimación de estados extendidos explicada en (3-7), se puede obtener una representación

visual de las perturbaciones del sistema, la cual puede verse en la Figura **10-1**. Al detallar esta figura y teniendo en cuenta lo explicado en este capítulo, es posible notar que la señal de perturbación total (d) es una composición de dos señales, las perturbaciones causadas por los alimentos (d_r) y las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano (d_v), como puede observarse en la Figura **10-2**, al separar estas perturbaciones, es posible identificar ciertas características de las señales, pero la que resulta de mayor interés para el presente es la velocidad en la que ocurren los cambios en las perturbaciones, las que son causadas por las comidas son rápidas a comparación de las causadas por el ciclo circadiano. Finalmente, es posible concluir que la perturbación total es una superposición de una señal de alta frecuencia (d_r) y una señal de baja frecuencia (d_v).

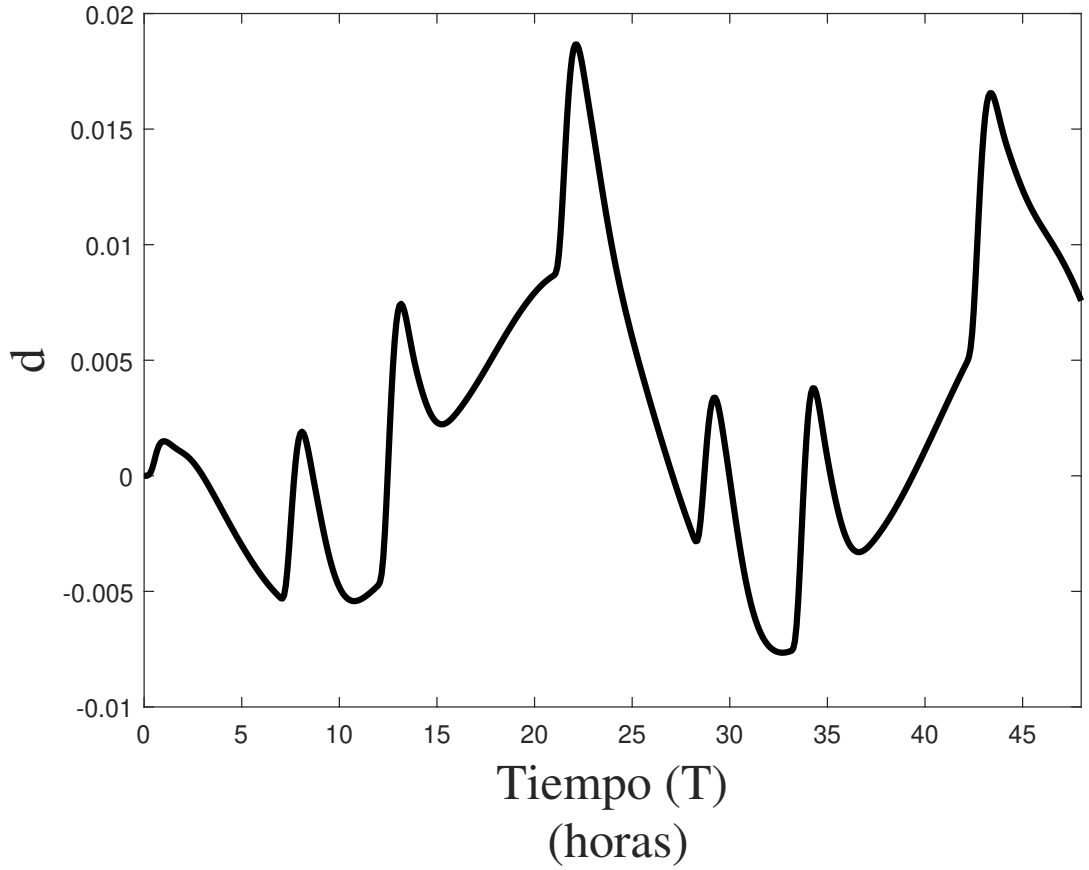

Figura 10-1: Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por consumo de alimentos y por el ciclo circadiano de la insulina en conjunto.

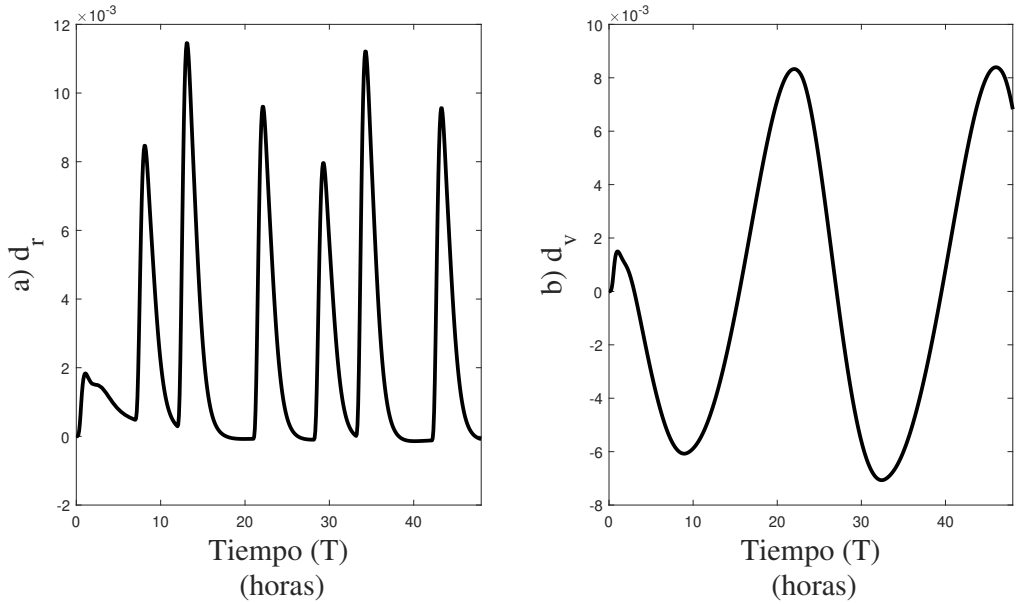

Figura 10-2: a) Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por el consumo de alimentos y b) Estimación diferencia planta-modelo considerando perturbaciones causadas por el ciclo circadiano de la insulina.

10.3. Esquema para separación de perturbaciones

Al tratar las perturbaciones totales como la superposición de señales de alta y baja frecuencia, es posible empezar a generar ideas para realizar la separación de estas a partir de su procesamiento. En la presente sección se propone un esquema de estimación de estados que aprovecha las propiedades frecuenciales de las señales para realizar la separación de las perturbaciones en línea a partir del esquema de estimación de estados extendido y perturbación constante ($\dot{d} = 0$) expuesto en (9-2) y el método de estimación de entradas desconocidas basado en la estructura de un PID (9-8).

Inicialmente, se profundiza en como la información suministrada al esquema de estimación de estados extendidos afecta a la estimación de la perturbación obtenida. Si el modelo base que se utiliza para estimación no recibe ninguna información de las perturbaciones:

$$x(\tau_{k+1}) \quad = \quad Ax(\tau_k) + Bu(\tau_k) + E, \quad x(0) = x_0, k \in \mathbf{N}, \tag{10-2}$$

la perturbación estimada contiene información de las perturbaciones por alimentos y por el ciclo circadiano ($\hat{d} = \hat{d}_r + \hat{d}_v$) y se espera que tenga la forma mostrada en la Figura **10-1**.

Un segundo caso se presenta cuando el modelo base para la estimación recibe información sobre los alimentos:

$$x(\tau_{k+1}) \quad = \quad Ax(\tau_k) + Bu(\tau_k) + B_r r(\tau_k) + E, \quad x(0) = x_0, k \in \mathbf{N}, \tag{10-3}$$

este caso se conoce como el modelo con anuncio de comidas, como el modelo recibe el valor de los alimentos, el estimador puede considerar su efecto en la evolución del sistema, entonces las perturbaciones estimadas terminan siendo únicamente causadas por el ciclo circadiano ($\hat{d} = \hat{d}_v$) y tendrían la forma mostrada en la Figura **10-2** (b).

Finalmente, suponga que de alguna forma es posible conocer el valor de las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano y esta información es alimentada al modelo base para la estimación:

$$x(\tau_{k+1}) \quad = \quad Ax(\tau_k) + Bu(\tau_k) + B_d d(\tau_k) + E, \quad x(0) = x0, k \in \mathbf{N}, \tag{10-4}$$

como es de esperar, al recibir la información de esta perturbación, el estimador puede considerar su efecto en la evolución del sistema y la perturbación estimada finalmente es la causada por los alimentos ($\hat{d} = \hat{d}_r$) y tendría la forma mostrada en la Figura **10-2** (a).

Teniendo en cuenta esto, la estructura de estimación que se propone integra dos estimadores en paralelo, el primer estimador funciona a alta frecuencia, este recibe información sobre las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano ($\hat{d}_v$) y realiza la estimación de las perturbaciones causadas por los alimentos ($\hat{d}_r$), con base en esta estimación, se utiliza el esquema de estimación de entradas desconocidas para estimar las comidas (en este caso, en lugar de usar $e(t) = y(t) - \hat{y}(t)$, la estimación de comidas se realiza con la estimación de la perturbación causada por los alimentos $\hat{d}_r$), ($\hat{r}$). Por otro lado, el segundo estimador funciona a baja frecuencia, este recibe información sobre las perturbaciones causadas por los alimentos (estimación de comidas, $\hat{r}$) y la usa para realizar la estimación de las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano ($\hat{d}_v$) y las realimenta al primer estimador. La diferencia en la frecuencia de funcionamiento de los estimadores indica el tiempo de actualización de la estimación, para esta aplicación, el estimador de alta frecuencia estima la perturbación causada por los alimentos ($\hat{d}_v$) y la respectiva comida estimada ($\hat{r}$) cada 5 minutos, equivalente al tiempo de muestreo propio del sistema considerado como se mostró en el capítulo anterior, mientras que el estimador de baja frecuencia actualiza la estimación de la perturbación causada

por el ciclo circadiano ($\hat{d}_v$) cada 30 minutos. Otra consideración es que el estado estimado en el estimador de alta frecuencia $\hat{x}$ es el utilizado en el sistema de control. El proceso de estimación puede resumirse con el siguiente esquema:

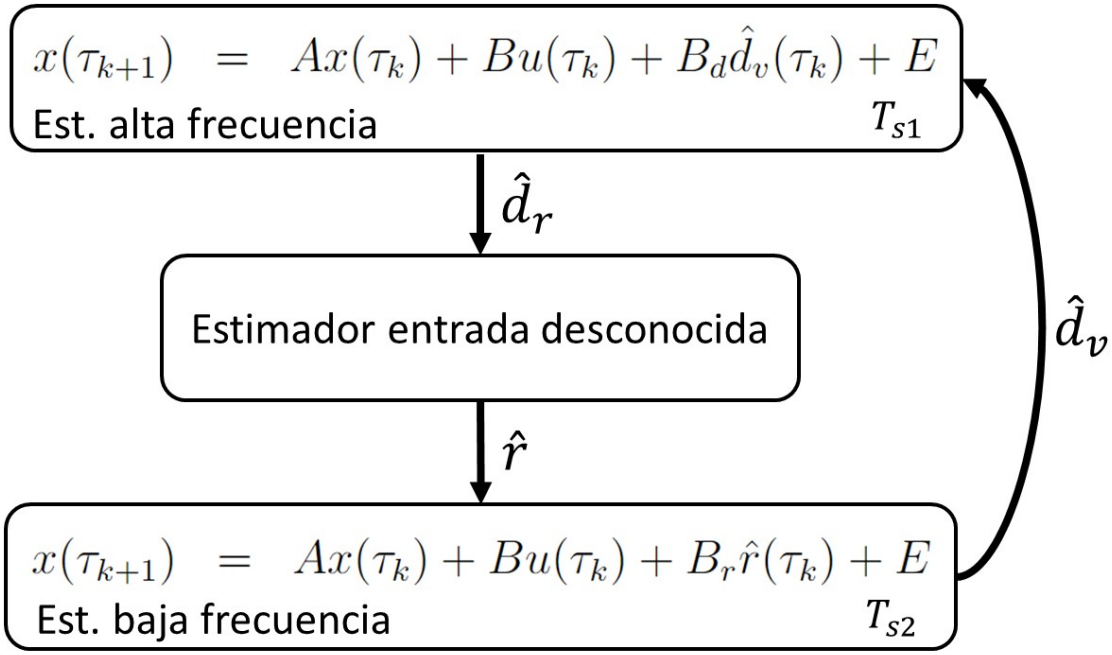

Figura 10-3: Esquema de estimación y separación de perturbaciones. Ilustración del flujo de la información en el esquema de separación y estimador de perturbaciones. T_s1 representa el periodo de actualización de la estimación de alta frecuencia (5 minutos) y T_s2 el periodo de actualización de la estimación de baja frecuencia (30 minutos).

10.4. Implementación estimación y separación de perturbaciones e integración con sistema de control

Para fines de simulación, se mantienen las mismas condiciones y parámetros establecidos en el capítulo anterior, las únicas diferencias están reflejadas en las comidas consideradas, las cuales son expuestas en la Tabla **10-1** y son aplicadas cada día simulado, también se diferencia por la consideración de variaciones paramétricas del modelo debido al ciclo circadiano descritas en (10-1). Otra diferencia se encuentra en el proceso de estimación de estados, pues se implementa el esquema para la estimación y separación de perturbaciones descrito

Comida	Magnitud [g]	Tiempo [h]
1	50	7:00
2	70	12:00
3	60	21:00
4	50	28:00
5	70	33:00
6	60	42:00

Tabla 10-1: Información alimentos consumidos simulados

en la sección anterior. La última diferencia importante de describir es la integración de las estimaciones realizadas con el esquema de control, proceso que se describe más adelante en esta sección.

10.4.1. Estimación de perturbaciones

Al aplicar el esquema de estimación descrito en la Sección **10.3** es posible obtener la estimación de las perturbaciones causadas por los alimentos ($\hat{d}_r$) y las causadas por el ciclo circadiano ($\hat{d}_v$), resultados mostrados en la Figura **10-4**.

En estos resultados se puede verificar el aislamiento de las señales y cierta similaridad con las perturbaciones separadas mostradas en la Figura **10-2**. Por otro lado, es posible notar ciertas imperfecciones en la separación de las perturbaciones, pues en d_r se puede notar cierta influencia del ciclo circadiano y en la estimación de d_v se evidencian picos causados por los alimentos. Otro resultado interesante de verificar es la comparación de la composición de las perturbaciones obtenidas en la Figura **10-4** con la perturbación original compuesta de la Figura **10-1**, resultados que pueden visualizarse en la Figura **10-5**

A partir de resultados mostrados en la Figura **10-5** puede concluirse que, aunque la estimación de la perturbación total a partir de la combinación de las perturbaciones por comidas y por ciclo circadiano no son perfectas, se logra obtener información suficiente de las perturbaciones individuales y de la perturbación compuesta para obtener beneficios al momento de integrar la información obtenida con un esquema de control.

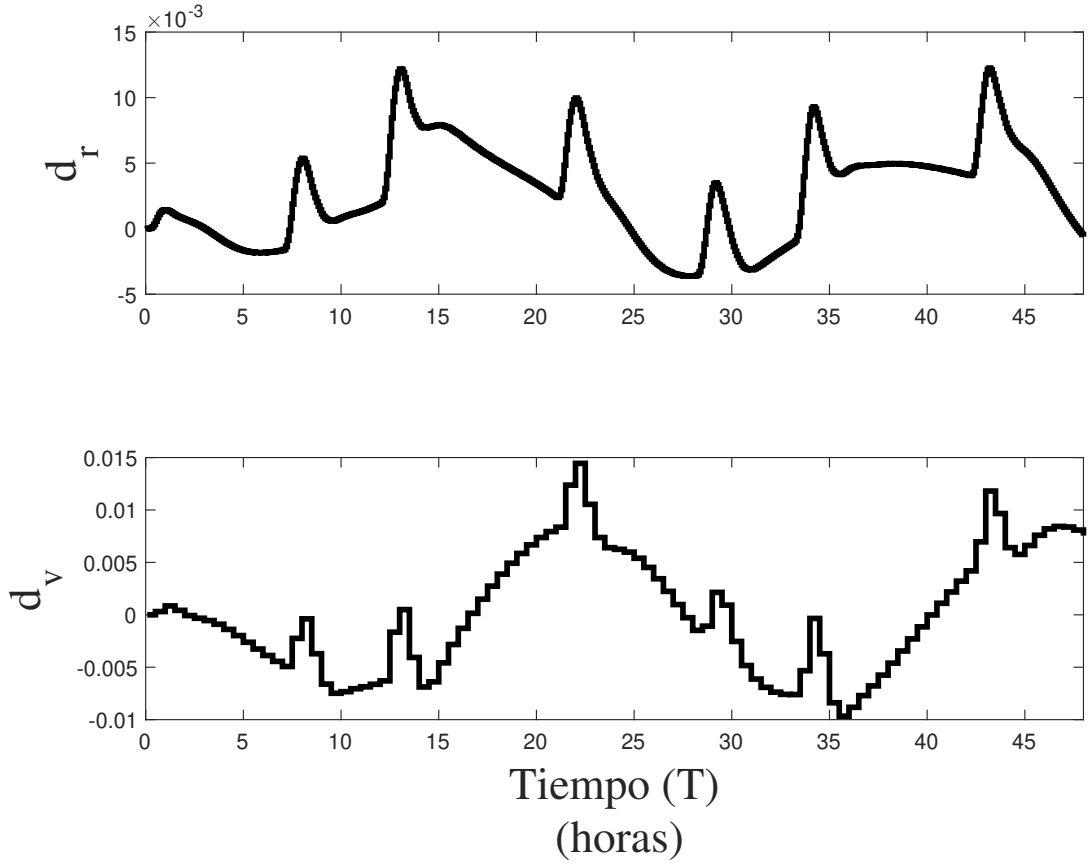

Figura 10-4: Resultados separación y estimación de perturbaciones causadas por los alimentos y por ciclo circadiano aplicando esquema de la Figura **10-3**.

10.4.2. Integración separación y estimación de perturbaciones con esquema de control para pacientes de DMT1.

Antes de profundizar en la integración de los esquemas, es probable que, hasta este punto, el lector se pregunte Â¿Por qué aplicar toda esta maquinaria? Â¿Por qué no utilizar la estrategia iZMPC-AV-OF descrita en 3-8 aplicada a sistemas lineales manejando la perturbación total? O mejor aún Â¿Por qué no utilizar la estrategia iZMPC-AV-OF con anuncio de comidas y así solo se maneja la perturbación debido al ciclo circadiano? En síntesis Â¿Cuál es el valor que aporta este esquema de estimación?

Inicialmente, considere el problema que contiene únicamente perturbaciones por alimentos. Para este caso se puede aplicar el anuncio de comidas por parte del paciente, pero como se explicó en el capítulo anterior, este es un proceso propenso al error humano, pues es posible que el paciente no estime bien la cantidad de carbohidratos en sus alimentos o que

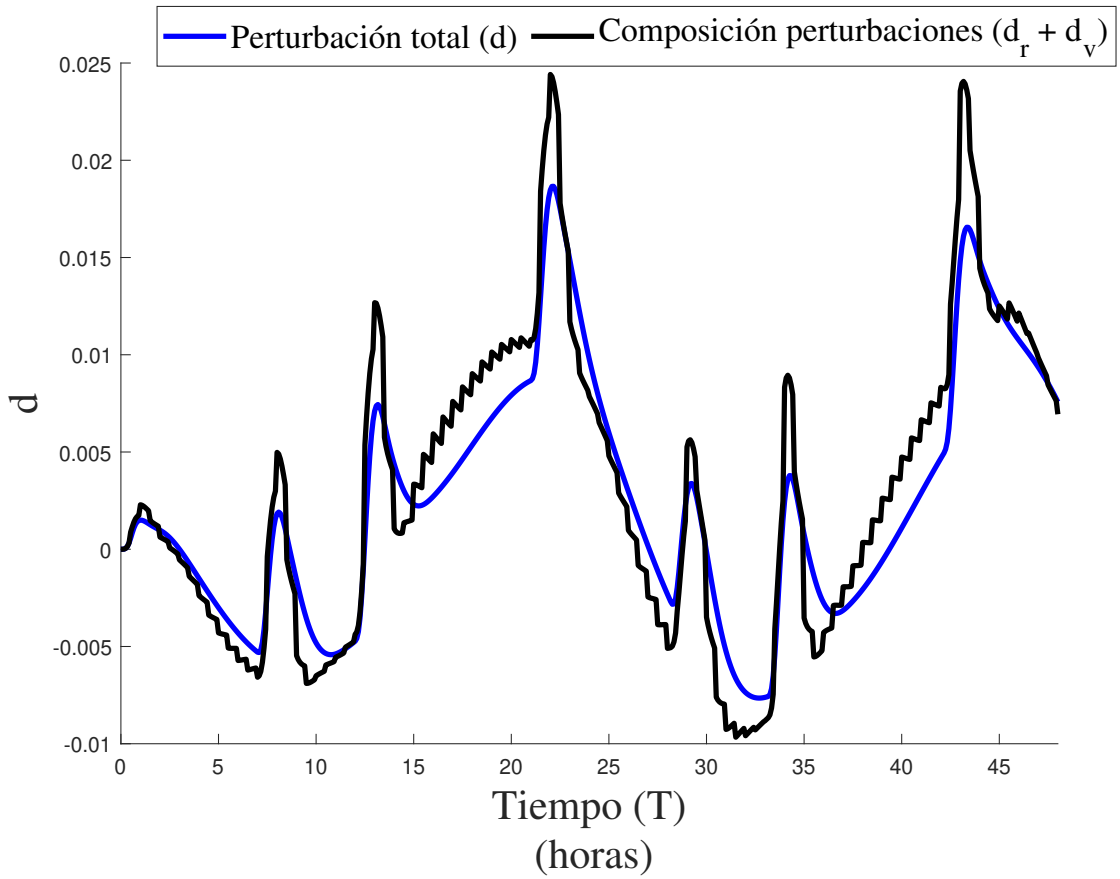

Figura 10-5: Comparación entre la perturbación total de la Figura **10-1** y la composición de las estimaciones de la Figura **10-4**.

directamente, olvide hacer el anuncio de las comidas, por lo cual se descarta el anuncio de comidas. Ante esto, se puede utilizar la estimación de entradas desconocidas propuesta en el capítulo anterior, brindando cierta automatización de este proceso, el problema surge cuando se consideran las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano pues, la estimación de comidas considera variación planta-modelo $\hat{d} \geq 0$ como base para estimar las comidas, pero como se puede notar en la Figura **10-1**, la magnitud de las perturbaciones por las comidas es alterada por las perturbaciones dado el ciclo circadiano, esto causaría sobre-estimaciones o sub-estimaciones de los alimentos afectando negativamente el comportamiento del controlador, generando episodios de hipoglucemia o hiperglucemia no deseados.

Siguiente a esto, considere la aplicación de un esquema de control iZMPC-AV-OF como el descrito en (3-8) aplicado a sistemas lineales sin avisos de comidas y considerando la perturbación completa **10-1**. Aunque dicho esquema de control ofrece cierta robustez ante las diferentes perturbaciones, al no diferenciarlas y no darles diferentes prioridades, el esquema de control pierde potencial de mejorar su desempeño, o incluso, como se muestra a continua-

ción, puede llegar a ser insuficiente para regular correctamente las diferentes perturbaciones presentes en la estimación realizada.

Así, el esquema de separación y estimación de perturbaciones, junto con el esquema de control que se describe a continuación, busca aprovechar los beneficios del control iZMPC-AV-OF lineal y de la estimación de alimentos para lograr así, un sistema integrado que sea robusto a perturbaciones por entradas desconocidas y a perturbaciones por variaciones paramétricas, asignando diferentes prioridades a cada una y manteniendo un proceso automático sin necesidad de participación del paciente.

El esquema integrado para el control y la estimación propuesto es resumido en el diagrama de la Figura **10-6**.

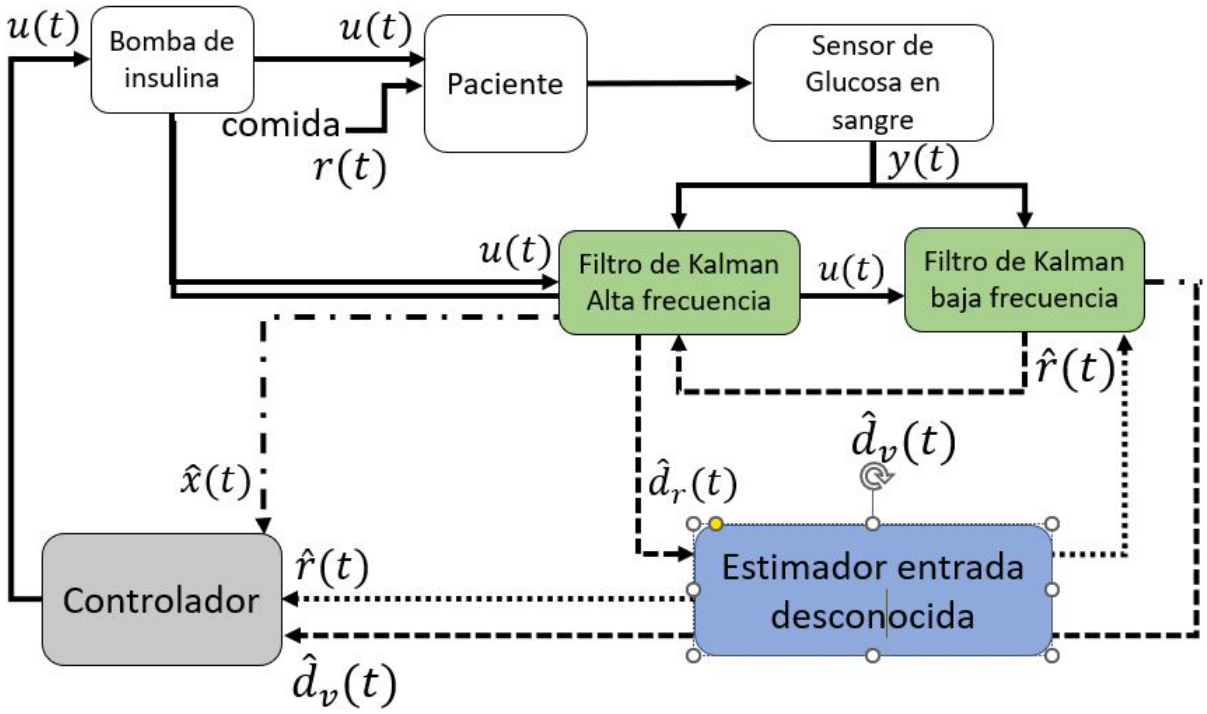

Figura 10-6: Esquema de control de glucosa propuesto con integración de separación y estimación de perturbaciones y estimación de comidas.

A continuación, se profundiza en cada módulo del esquema propuesto en la Figura **10-6**.

Modelo:

Se utiliza el modelo (9-1) como base para el diseño de los estimadores y el controlador en cuestión.

Filtro de Kalman - Alta frecuencia:

El Filtro de Kalman de alta frecuencia es el encargado de estimar las perturbaciones causadas por los alimentos y el estado para el controlador. La estimación es actualizada cada 5 minutos. Este Filtro toma como base el modelo (9-1) y procede a generar un modelo extendido (10-5), considerando perturbaciones constantes y variaciones paramétricas estimadas $\hat{d}_v$ y sin tener en cuenta los alimentos:

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= Ax(t) + E, & x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, \\
x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k) + B_d \hat{d}_v(\tau_k) + B_d d_r(\tau_k), & k \in \mathbf{N}, \\
\dot{d}_r(t) &= 0, & d_r(0) = d_{r0}, \\
y(\tau_k) &= Cx(\tau_k) + C_d d_r(\tau_k), & t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N},
\end{aligned} \tag{10-5}$$

El modelo extendido puede escribirse de la forma:

$$\begin{aligned}
\tilde{x}^\bullet(k+1) &= \tilde{A}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k) + \tilde{B}_d^\bullet u_v^\bullet(k) + \tilde{E}^\bullet,\ \tilde{x}^\bullet(0) = \tilde{x}(\tau_0), \\
\tilde{y}^\bullet(k) &= \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k),
\end{aligned} \tag{10-6}$$

donde $\tilde{x}^\bullet = \begin{bmatrix} x^\bullet \\ d_r^\bullet \end{bmatrix}$ representa el estado aumentado, $u_v^\bullet = \begin{bmatrix} u \\ \hat{d}_v \end{bmatrix}$ representa las entradas aumentadas, y las matrices aumentadas $\tilde{A}^\bullet = \begin{bmatrix} A^\bullet & B_d^\bullet \\ 0 & I_d \end{bmatrix}$, $\tilde{B}_d^\bullet = \begin{bmatrix} B^\bullet \\ B_d^\bullet \end{bmatrix}$, $\tilde{E}^\bullet = \begin{bmatrix} E^\bullet \\ 0 \end{bmatrix}$, $\tilde{C}^\bullet = \begin{bmatrix} C & C_d \end{bmatrix}$ y $B_d^\bullet = \int_0^{T_s} e^{As} ds B_d$ y las matrices internas son el resultado de la discretización expuesta en (2-19).

Una vez obtenido el modelo extendido, el Filtro de Kalman se implementa de la misma forma propuesta en (9-11), permitiendo obtener estimaciones del estado y de la perturbación por comidas.

Filtro de Kalman - Baja frecuencia:

El Filtro de Kalman de baja frecuencia es el encargado de estimar las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina. La estimación es actualizada cada 30 minutos. Este Filtro toma como base el modelo (9-1) y procede a generar un modelo extendido (10-7), considerando perturbaciones constantes y comidas estimadas $\hat{r}$:

$$\begin{array}{lll} \dot{x}(t) & = Ax(t) + B_r\hat{r}(\tau_k) + E, & x(0) = x_0,\ t \neq \tau_k, k \in \mathbb{N}, \\ x(\tau_k^+) & = x(\tau_k) + B_u u(\tau_k) + B_d d_v(\tau_k), & k \in \mathbf{N}, \\ \dot{d}_v(t) & = 0, & d_v(0) = d_{v0}, \\ y(\tau_k) & = Cx(\tau_k) + C_d d_v(\tau_k), & t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \end{array} \tag{10-7}$$

El modelo extendido puede escribirse de la forma:

$$\begin{array}{ll} \tilde{x}^\bullet(k+1) & = \tilde{A}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k) + \tilde{B}_r^\bullet u_r^\bullet(k) + \tilde{E}^\bullet,\ \tilde{x}^\bullet(0) = \tilde{x}(\tau_0), \\ \tilde{y}^\bullet(k) & = \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k), \end{array} \tag{10-8}$$

donde $\tilde{x}^\bullet = \begin{bmatrix} x^\bullet \\ d_v^\bullet \end{bmatrix}$ representa el estado aumentado, $u_r^\bullet = \begin{bmatrix} u \\ \hat{r} \end{bmatrix}$ representa las entradas aumentadas, y las matrices aumentadas $\tilde{A}^\bullet = \begin{bmatrix} A^\bullet & B_d^\bullet \\ 0 & I_d \end{bmatrix}$, $\tilde{B}_r^\bullet = \begin{bmatrix} B^\bullet \\ B_r^\bullet \end{bmatrix}$, $\tilde{E}^\bullet = \begin{bmatrix} E^\bullet \\ 0 \end{bmatrix}$, $\tilde{C}^\bullet = \begin{bmatrix} C & C_d \end{bmatrix}$ y $B_d^\bullet = \int_0^{T_s} e^{As} ds B_d$ y las matrices internas son el resultado de la discretización expuesta en (2-19).

Una vez obtenido el modelo extendido, el Filtro de Kalman se implementa de la misma forma propuesta en (9-11), permitiendo obtener estimaciones de la perturbación causada por el ciclo circadiano de la insulina.

Estimación entrada desconocida

La estimación de la entrada desconocida se realiza de la misma forma propuesta en el capítulo anterior.

Procesamiento señal estimada $\hat{r}$

El propósito de este esquema no es obtener una aproximación de la comida real, sino buscar mejorar el desempeño del sistema de control en general en presencia de las diferentes perturbaciones, teniendo esto en cuenta, la señal estimada $\hat{r}$ únicamente es procesada para verificar que su valor sea positivo o cero ($\hat{r} \geq 0$).

Controlador:

El esquema de control que se implementa es una variación del esquema de control iZMPC-AV-OF expresado en (3-8), modificado para recibir las estimaciones de las comidas ($\hat{r}$) y las

estimaciones de las perturbaciones por el ciclo circadiano ($\hat{d}_v$), además de la estimación del estado:

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
s.t. \; & x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k), \quad r^\bullet(k) = \hat{r}(k), \quad d_v^\bullet(k) = \hat{d}_v^\bullet(k) \\
& \tilde{x}^\bullet(k+j+1) = \tilde{A}^\bullet(k)\tilde{x}^\bullet(k+j) + \tilde{B}_r^\bullet u_r^\bullet(k+j) + \tilde{E}^\bullet(k), \\
& \tilde{y}^\bullet(k+j) = \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k+j), \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet(k)x_a + B^\bullet u_a + B_r^\bullet r^\bullet(k) + B_d^\bullet d_v^\bullet(k) + E^\bullet(k).
\end{aligned}
\tag{10-9}
$$

10.5. Aplicación esquema completo de control - separación y estimación de perturbaciones - estimación entradas desconocidas

Las condiciones para la simulación son las mismas a las establecidas en la sección **9.5.1**, las únicas modificaciones que se consideran son en las comidas, las cuales se rigen por lo explicado en la Tabla **10-1**, además de la implementación de variaciones paramétricas en el sistema real para representar el ciclo circadiano de la insulina.

Para realizar comparaciones del esquema propuesto, se toman en cuenta las siguientes estructuras de control. Inicialmente se tiene el controlador (10-10), el cual corresponde a un controlador iZMPC-AV-OF con la restricción $r^\bullet(k) = r(k)$, la cual indica que se le está haciendo el anuncio perfecto de las comidas. Este esquema de control servirá como la referencia del mejor desempeño posible.

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
s.t. \; & x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k), \quad r^\bullet(k) = r(k), \quad d^\bullet(k) = \hat{d}^\bullet(k) \\
& \tilde{x}^\bullet(k+j+1) = \tilde{A}^\bullet(k)\tilde{x}^\bullet(k+j) + \tilde{B}_r^\bullet u_r^\bullet(k+j) + \tilde{E}^\bullet(k), \\
& \tilde{y}^\bullet(k+j) = \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k+j), \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet(k)x_a + B^\bullet u_a + B_r^\bullet r^\bullet(k) + B_d^\bullet d_v^\bullet(k) + E^\bullet(k).
\end{aligned}
\tag{10-10}
$$

Por otro lado, se tiene el controlador (10-11), el cual corresponde a un controlador iZMPC-AV-OF con la restricción $r^\bullet(k) = 0$, la cual indica que el controlador no recibe en ningún momento información sobre las comidas. Este esquema de control servirá como la referencia del peor desempeño.

$$
\begin{aligned}
\min_{\mathbf{U},x_a,u_a} \; & V_N = \sum_{j=1}^{H_p} \|x^\bullet(k+j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_a\|_R^2 + P(dist_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}} x_a + dist_{\mathcal{U}_s} u_a) \\
s.t. \; & x^\bullet(k) = \hat{x}^\bullet(k), \quad r^\bullet(k) = 0, \quad d^\bullet(k) = \hat{d}^\bullet(k) \\
& \tilde{x}^\bullet(k+j+1) = \tilde{A}^\bullet(k)\tilde{x}^\bullet(k+j) + \tilde{B}_r^\bullet u_r^\bullet(k+j) + \tilde{E}^\bullet(k), \\
& \tilde{y}^\bullet(k+j) = \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k+j), \\
& x^\bullet(k+H_p) = x_a, \\
& x^\bullet(k+j) \in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \\
& x_a = A^\bullet(k)x_a + B^\bullet u_a + B_r^\bullet r^\bullet(k) + B_d^\bullet d_v^\bullet(k) + E^\bullet(k).
\end{aligned}
\tag{10-11}
$$

Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas, se procede a realizar el análisis poblacional de los resultados, recordando que este consiste en 10 simulaciones de los 10 pacientes, todas bajo la influencia de perturbaciones por alimentos, perturbaciones por ciclo circadiano, además de tener ruido de medición. Los resultados del análisis poblacional se pueden observar en la Figura **10-7**:

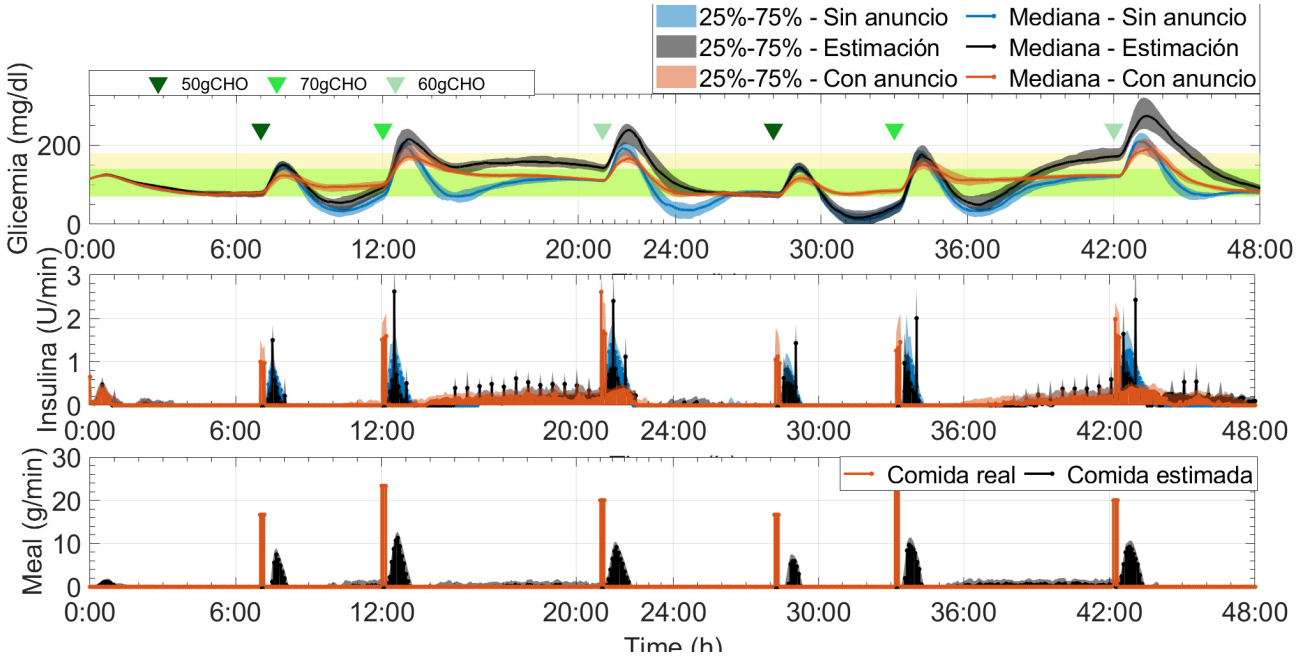

Figura 10-7: Resultados poblacionales de la implementación de esquemas de control acoplando la separación y estimación de perturbaciones y la estimación de comidas. En esta se puede visualizar la distribución los resultados poblacionales con anuncio perfecto de comida (naranja), sin anuncio de comida (azul) y utilizando el esquema propuesto (negro).

A partir de los resultados ilustrados en la Figura **10-7**, se puede observar que el caso con anuncio perfecto de comida (naranja), como se esperaba, tiene el mejor desempeño, generando pocos episodios de hiperglucemia y ningún episodio destacable de hipoglucemia. Por otro lado, al quitar el anuncio de las comidas (azul), se puede notar que aunque el controlador recibe información sobre la estimación completa de la perturbación (similar a la observada en la Figura **10-1**), la acción de control que genera este no es suficiente para compensarla, lo que resulta en múltiples casos de hipoglucemia, significando un riesgo para el paciente en cuestión. Finalmente se observan los resultados obtenidos con el esquema propuesto (negro), visualmente se puede notar que, aunque también tiene casos de hipoglucemia, estos son reducidos en comparación al caso sin aviso de comida, pero la compensación que hace el controlador por las perturbaciones genera un incremento en los casos de hiperglucemia.

Para obtener indicadores más detallados, se plasman resultados sobre los episodios de hipo e hiperglucemia y porcentaje de tiempo en los diferentes rangos de interés en la Tabla **10-2**. En dicha tabla se confirma lo que se mencionó en las conclusiones respecto a los resultados gráficos. Inicialmente se destaca la tendencia de la glucosa a subir al implementar el esquema propuesto, lo que se evidencia en el aumento de la BG media. Por otro lado, se verifica que el esquema propuesto causa tendencia hacia la hiperglucemia, pues muestra mayor porcentaje

de tiempo en la banda $BG > 180mg/dl$, además de demostrar un incremento en el número de casos de hiperglucemia. Finalmente, se destaca la capacidad del esquema propuesto de reducir casi a la mitad el número de eventos de hipoglucemia, además del tiempo en ese rango, reduciendo parcialmente el riesgo del paciente.

Tabla 10-2: Comparación del desempeño del control de glucosa en sangre usando los tres escenarios diferentes de anucio de comidas

	Sin anuncio	Con anuncio	Estimación
BG media (mg/dl)	$92{,}5 \pm 6{,}6$	$109{,}8 \pm 3{,}8$	$120{,}7 \pm 10{,}6$
DV (mg/dl)	$42{,}9 \pm 12{,}4$	$28{,}9 \pm 9{,}4$	$57{,}5 \pm 21{,}6$
CV (%)	$47{,}6 \pm 14{,}1$	$27{,}6 \pm 7{,}9$	$48{,}9 \pm 15{,}0$
Porcentaje de tiempo de BG en rango (%)			
$< 54mg/dl$	$18{,}4 \pm 5{,}8$	$0{,}0 \pm 0{,}9$	$9{,}8 \pm 4{,}5$
$< 70mg/dl$	$28{,}4 \pm 4{,}8$	$5{,}3 \pm 5{,}5$	$16{,}9 \pm 5{,}6$
$70 - 140mg/dl$	$59{,}1 \pm 6{,}3$	$80{,}8 \pm 5{,}5$	$45{,}8 \pm 15{,}1$
$70 - 180mg/dl$	$66{,}6 \pm 5{,}9$	$91{,}2 \pm 9{,}6$	$67{,}0 \pm 18{,}9$
$> 180mg/dl$	$4{,}9 \pm 4{,}7$	$1{,}7 \pm 5{,}3$	$12{,}5 \pm 10{,}9$
$> 250mg/dl$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$0{,}0 \pm 0{,}0$	$2{,}3 \pm 5{,}3$
Número de eventos			
$< 54mg/dl$	4(1)	0(1)	2(2)
$< 70mg/dl$	6(1)	2(2)	4(2)
$> 180mg/dl$	3(3)	2(2)	4(2)
$> 250mg/dl$	0(0)	0(0)	1(2)

11 Conclusiones y recomendaciones

11.1. Conclusiones

Como resultado del trabajo presentado, es posible realizar las siguientes conclusiones:

- Los sistemas no lineales poseen dinámicas y propiedades que pueden considerarse como la generalización de conceptos similares aplicables en sistemas lineales necesarios para el diseño de herramientas basados en ellos, pero su naturaleza requiere de un análisis más en comparación, más riguroso y detallado que en los casos lineales.

- Similarmente, conceptos que se aplica a sistemas continuos pueden extenderse para abordar las dinámicas y características propias de sistemas impulsivos, los cuales son llamativos en el campo de la biomedicina por su capacidad de modelar el efecto de entradas impulsivas, comportamiento que puede compararse con diferentes tratamientos o suministros de medicamentos.

- Se extiende un esquema impulsivo de control predictivo basado en modelo con variables artificiales (iZMPC-AV) y un esquema impulsivo de control predictivo basado en modelo con variables artificiales y eliminación de *offset* (iZMPC-AV-OF) para su implementación en sistemas no lineales utilizando aproximaciones a sistemas lineales en cada paso de tiempo. Se puede observar como estas estrategias presentan ventajas debido a su flexibilidad de implementación y la capacidad de aproximar las dinámicas de sistemas no lineales.

- Se verifica que estas estrategias poseen propiedades de convergencia y atractividad al considerar el cumplimiento de suposiciones relacionadas con las dinámicas y equilibrios de los sistemas no lineales.

- Se implementan las estrategias formuladas en un sistema que representa el tratamiento de cáncer de seno aplicando terapia viral oncolítica y se realizan comparaciones su desempeño con estructuras de control basadas en sistemas lineales, donde se evidencia las ventajas de la aproximación de las dinámicas no lineales debido a una evidente mejoría en el control. También se resaltan los resultados generados por el esquema iZMPC-AV-OF en presencia de variaciones paramétricas del modelo, logrando de forma consistente alcanzar los objetivos de control.

- Similarmente, se aplican las estrategias formuladas en un sistema que representa el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 con dosis de insulina. En las pruebas nominales, se evidencia desempeños similares entre los controladores, la cual se puede atribuir a la poca no linealidad del modelo trabajado. Análogamente al caso de la terapia viral, el esquema iZMPC-AV-OF destaca cuando se consideran variaciones en los parámetros del modelo.
- Se generaliza un esquema y un conjunto de condiciones requeridas en sistemas lineales para el planteamiento de estimadores de entradas desconocidas, entre las que se destaca la necesidad de efectos evidenciables de las entradas desconocidas sobre la salida medible del sistema.
- Se puede examinar como estructuras originalmente diseñadas para controladores pueden implementarse también para realizar estimaciones, en este caso, de entradas desconocidas a sistemas lineales.
- Se aplica el esquema general y se verifican las condiciones para la aplicación de un estimador de entradas desconocidas en un modelo de tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 lineal, con el objetivo de obtener información acerca de alimentos consumidos por pacientes y se observa la capacidad de realizar estos esquemas de realizar estimaciones cercanas a la realidad en situaciones ideales.
- Se demuestra beneficiosa de la implentación de estimadores de comidas en esquemas de control de glucemia, pues se alcanza un funcionamiento autoático que mejora los resultados en comparación de un escenario en el que las comidas no son anunciadas evidenciable en la disminución del tiempo en hiperglucemia.
- Se propone una arquitectura que permite estimar de forma independiente las perturbaciones causadas por entradas desconocidas y las causadas por variaciones paramétricas, la cual se basa en las diferencias frecuenciales entre las señales.
- Se aplica la arquitectura de separación y estimación de perturbaciones en el contexto de pacientes de DMT1, obteniendo aproximaciones de las perturbaciones causadas por el consumo de alimentos y las perturbaciones causadas por el ciclo circadiano de la insulina.
- Mediante resultados numéricos, se verifican los beneficios que puede aportar un esquema de control integrado con una arquitectura de separación y estimación de perturbaciones en el caso de Páncreas artificial para pacientes de DMT1.

11.2. Recomendaciones

Respecto a los esquemas de control para sistemas no lineales se puede proponer:

- El desarrollo de indicadores que califiquen el nivel de no linealidad de un sistema y lograr así cuantificar si hay beneficio en el diseño de esquemas de control no lineales o si con esquemas lineales más sencillos pueden obtenerse resultados similares.
- Se puede extender la metodología de aproximación paso a paso a otros esquemas de control lineales que puedan ofrecer beneficios al implementarse en sistemas no lineales.

Respecto a la estimación de entradas desconocidas, se pueden resaltar algunas recomendaciones o trabajo futuro como:

- Es posible extender la generalización del concepto de estimación de entradas desconocidas al considerar sistemas con múltiples entradas desconocidas.
- Por otro lado, puede explorarse la posibilidad de extender estos esquemas a sistemas no lineales, implementando también aproximaciones en cada paso del tiempo, por lo cual también se hace necesaria la generalización de las condiciones propuestas para que consideren dinámicas y características propias de los sistemas no lineales.
- Se pueden explorar diferentes metodologías y estructuras de estimadores para conseguir separación y estimación de perturbaciones que en conjunto sean más cercanas a la perturbación total.
- Se pueden realizar modificaciones a la estructura de control y el cómo se consideran las perturbaciones en este para mejorar el desempeño de la estrategia.

Bibliografía

[1] Anelone, Anet J. ; Spurgeon, Sarah K.: Prediction of the containment of HIV infection by antiretroviral therapy - A variable structure control approach. En: *IET Systems Biology* 11 (2017), Nr. 1, p. 44–53. – ISSN 17518849

[2] Anelone, Anet J. ; Villa-Tamayo, María F. ; Rivadeneira, Pablo S.: Oncolytic virus therapy benefits from control theory: Oncolytic virus enhanced therapy. En: *Royal Society Open Science* 7 (2020), Nr. 7. – ISBN 0000000183

[3] Atlas, Eran ; Nimri, Revital ; Miller, Shahar ; Grunberg, Eli A. ; Phillip, Moshe: MD-logic artificial pancreas system: A pilot study in adults with type 1 diabetes. En: *Diabetes Care* 33 (2010), Nr. 5, p. 1072–1076. – ISSN 01495992

[4] Batmani, Yazdan: Blood glucose concentration control for type 1 diabetic patients: a non-linear suboptimal approach. En: *IET Systems Biology* 11 (2017), Nr. 4, p. 119–125. – ISSN 17518849

[5] Bergman, R. N. ; Phillips, L. S. ; Cobelli, C.: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and β-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. En: *Journal of Clinical Investigation* 68 (1981), Nr. 6, p. 1456–1467. – ISSN 00219738

[6] Bock, Alain ; François, Grégory ; Gillet, Denis: A therapy parameter-based model for predicting blood glucose concentrations in patients with type 1 diabetes. En: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 118 (2015), feb, Nr. 2, p. 107–123. – ISSN 0169–2607

[7] Chernikova, Oksana S.: An Adaptive Unscented Kalman Filter Approach for State Estimation of Nonlinear Continuous-Discrete System. En: *2018 14th International Scientific-Technical Conference on Actual Problems of Electronic Instrument Engineering, APEIE 2018 - Proceedings* (2018), p. 37–40. ISBN 9781538670545

[8] Choi, Yoonhyuk ; Mok, Sunghoon ; Bang, Hyochoong: Impulsive formation control using orbital energy and angular momentum vector. En: *Acta Astronautica* 67 (2010), Nr. 5-6, p. 613–622. – ISSN 00945765

[9] Cobelli, Claudio ; Man, Chiara D. ; Toffolo, Gianna ; Basu, Rita ; Vella, Adrian ; Rizza, Robert: The oral minimal model method. En: *Diabetes* 63 (2014), Nr. 4, p. 1203–1213. – ISSN 00121797

[10] Cong, Tran H. ; Kim, Young J. ; Lim, Myo T.: Hybrid Extended Kalman Filter-based localization with a highly accurate odometry model of a mobile robot. En: *2008 International Conference on Control, Automation and Systems, ICCAS 2008* (2008), p. 738–743. ISBN 9788995003893

[11] Dalla Man, Chiara ; Rizza, Robert A. ; Cobelli, Claudio: Meal simulation model of the glucose-insulin system. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (2007), Nr. 10, p. 1740–1749. – ISSN 00189294

[12] D'Jorge, A. ; Anderson, A. L. ; Ferramosca, A. ; González, A. H. ; Actis, Marcelo: On stability of nonzero set-point for non linear impulsive control systems. En: *arXiv* (2020), p. 1–16. – ISSN 23318422

[13] Ellingsen, Christian ; Dassau, Eyal ; Zisser, Howard ; Grosman, Benyamin ; Percival, Matthew W. ; Jovanovič, Lois ; Doyle, Francis J.: Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: An implementation of model predictive control with insulin on board. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 3 (2009), Nr. 3, p. 536–544. – ISSN 19322968

[14] Fisher, Michael E. *A Semiclosed-Loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetics*. 1991

[15] Godoy, J. L. ; Sereno, J. E. ; Rivadeneira, P. S.: Meal detection and carbohydrate estimation based on a feedback scheme with application to the artificial pancreas. En: *Biomedical Signal Processing and Control* 68 (2021), jul, p. 102715. – ISSN 1746–8094

[16] Goradel, Nasser H. ; Mohajel, Nasir ; Malekshahi, Ziba V. ; Jahangiri, Samira ; Najafi, Masoud ; Farhood, Bagher ; Mortezaee, Keywan ; Negahdari, Babak ; Arashkia, Arash: Oncolytic adenovirus: A tool for cancer therapy in combination with other therapeutic approaches. En: *Journal of Cellular Physiology* 234 (2019), Nr. 6, p. 8636–8646. – ISSN 10974652

[17] Grosman, Benyamin ; Dassau, Eyal ; Zisser, Howard C. ; Jovanovič, Lois ; Doyle, Francis J.: Zone model predictive control: A strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 4 (2010), Nr. 4, p. 961–975. – ISSN 19322968

[18] Hartnell, Sara ; Fuchs, Julia ; Boughton, Charlotte K. ; Hovorka, Roman: Closed loop technology: a practical guide. En: *Practical Diabetes* 38 (2021), jul, Nr. 4, p. 33–39. – ISSN 2047–2897

[19] Harvey, Rebecca A. ; Dassau, Eyal ; Zisser, Howard ; Seborg, Dale E. ; Doyle, Francis J.: Design of the glucose rate increase detector: A meal detection module for the health monitoring system. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 8 (2014), Nr. 2, p. 307–320. – ISSN 19322968

[20] Hovorka, Roman ; Allen, Janet M. ; Elleri, Daniela ; Chassin, Ludovic J. ; Harris, Julie ; Xing, Dongyuan ; Kollman, Craig ; Hovorka, Tomas ; Larsen, Anne Mette F. ; Nodale, Marianna ; De Palma, Alessandra ; Wilinska, Malgorzata E. ; Acerini, Carlo L. ; Dunger, David B.: Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. En: *The Lancet* 375 (2010), Nr. 9716, p. 743–751. – ISSN 01406736

[21] Hoyos, J. D. ; Villa-Tamayo, M. F. ; Builes-Montano, C. E. ; Ramirez-Rincon, A. ; Godoy, J. L. ; Garcia-Tirado, J. ; Rivadeneira, P. S.: Identifiability of Control-Oriented Glucose-Insulin Linear Models: Review and Analysis. En: *IEEE Access* 9 (2021), Nr. Mdi, p. 69173–69188. – ISSN 21693536

[22] Institute, National C. *Breast Cancer - Patient Version.* https://www.cancer.gov/types/breast

[23] Institute, National C. *Breast Cancer Treatment.* https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq

[24] Institute, National C. *Cancer Staging.* https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging

[25] Institute, National C. *What Is Cancer?* https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

[26] Jenner, Adrianne L. ; Kim, Peter S. ; Frascoli, Federico: Oncolytic virotherapy for tumours following a Gompertz growth law. En: *Journal of Theoretical Biology* 480 (2019), p. 129–140. – ISSN 10958541

[27] Jenner, Adrianne L. ; Yun, Chae O. ; Kim, Peter S. ; Coster, Adelle C.: Mathematical Modelling of the Interaction Between Cancer Cells and an Oncolytic Virus: Insights into the Effects of Treatment Protocols. En: *Bulletin of Mathematical Biology* 80 (2018), Nr. 6, p. 1615–1629. – ISSN 15229602

[28] Kandepu, Rambabu ; Foss, Bjarne ; Imsland, Lars: Applying the unscented Kalman filter for nonlinear state estimation. En: *Journal of Process Control* 18 (2008), Nr. 7-8, p. 753–768. – ISSN 09591524

[29] Kasper, Dennis L. ; Braunwald, Eugene ; Faucy, Antony S. ; Hauser, Stephen L. ; Longo, Dan L. ; Jameson, J. L. ; McGraw-hill (Ed.): *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York, 2006. – ISBN 9780333227794

[30] Kim, Pyung H. ; Sohn, Joo H. ; Choi, Joung W. ; Jung, Yukyung ; Kim, Sung W. ; Haam, Seungjoo ; Yun, Chae O.: Active targeting and safety profile of PEG-modified adenovirus conjugated with herceptin. En: *Biomaterials* 32 (2011), Nr. 9, p. 2314–2326. – ISSN 01429612

[31] Kölle, Konstanze ; Biester, Torben ; Christiansen, Sverre ; Fougner, Anders L. ; Stavdahl, Øyvind: Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1. En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24 (2020), Nr. 2, p. 594–602. – ISSN 21682208

[32] Limon, Daniel ; Ferramosca, Antonio ; Alvarado, Ignacio ; Alamo, Teodoro: Nonlinear MPC for Tracking Piece-Wise Constant Reference Signals. En: *IEEE Transactions on Automatic Control* 63 (2018), Nr. 11, p. 3735–3750. – ISSN 15582523

[33] Magdelaine, Nicolas ; Chaillous, Lucy ; Guilhem, Isabelle ; Poirier, Jean Y. ; Krempf, Michel ; Moog, Claude H. ; Le Carpentier, Eric: A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 62 (2015), Nr. 6, p. 1546–1552. – ISSN 15582531

[34] Mahmoudi, Zeinab ; Boiroux, Dimitri ; Cameron, Faye ; Poulsen, Niels K. ; Bequette, B. W. ; Jørgensen, John B. *An automated meal detector and bolus calculator in combination with closed-loop blood glucose control.* 2018

[35] Mauseth, Richard ; Hirsch, Irl B. ; Bollyky, Jennifer ; Kircher, Robert ; Matheson, Don ; Sanda, Srinath ; Greenbaum, Carla. *Use of a "fuzzy logicçontroller in a closed-loop artificial pancreas.* 2013

[36] Mayne, D. Q. ; Rawlings, J. B. ; Rao, C. V. ; Scokaert, P. O.: Constrained model predictive control: Stability and optimality. En: *Automatica* 36 (2000), Nr. 6, p. 789–814. – ISSN 00051098

[37] Mayne, David Q.: Model predictive control: Recent developments and future promise. En: *Automatica* 50 (2014), Nr. 12, p. 2967–2986. – ISSN 00051098

[38] Moscoso-Vasquez, Marcela ; Colmegna, Patricio ; Rosales, Nicolas ; Garelli, Fabricio ; Sanchez-Pena, Ricardo: Control-Oriented Model with Intra-Patient Variations for an Artificial Pancreas. En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24 (2020), Nr. 9, p. 2681–2689. – ISSN 21682208

[39] Moscoso-Vasquez, Marcela ; Colmegna, Patricio ; Sanchez-Pena, Ricardo S.: Intra-Patient dynamic variations in type 1 diabetes: A review. En: *2016 IEEE Conference on Control Applications, CCA 2016* (2016), p. 416–421. ISBN 9781509007554

[40] Nath, Anirudh ; Deb, Dipankar ; Dey, Rajeeb ; Das, Sipon: Blood glucose regulation in type 1 diabetic patients: An adaptive parametric compensation control-based approach. En: *IET Systems Biology* 12 (2018), Nr. 5, p. 219–225. – ISSN 17518849

[41] Pannocchia, Gabriele ; Gabiccini, Marco ; Artoni, Alessio: Offset-free MPC explained: Novelties, subtleties, and applications. En: *IFAC-PapersOnLine* 48 (2015), Nr. 23, p. 342–351. – ISSN 24058963

[42] Papadakis, Maxine A. ; McPhee, Stephen J. ; Rabow, Michael W.: *Diagnostico Clinico y Tratamiento*. 2017. – ISBN 9786071514103

[43] Powers, Alvin C. ; D'Alessio, David ; McGraw-hill (Ed.): *Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. 12. 12. New York, 2012. – ISBN 9701057392

[44] Prakash, J. ; Patwardhan, Sachin C. ; Shah, Sirish L.: State estimation and nonlinear predictive control of autonomous hybrid system using derivative free state estimators. En: *Journal of Process Control* 20 (2010), Nr. 7, p. 787–799. – ISSN 09591524

[45] Ramkissoon, Charrise M. ; Herrero, Pau ; Bondia, Jorge ; Vehi, Josep: Unannounced meals in the artificial pancreas: Detection using continuous glucose monitoring. En: *Sensors (Switzerland)* 18 (2018), Nr. 3, p. 1–18. – ISSN 14248220

[46] Rawlings, J.B. ; Meadows, E.S. ; Muske, K.R.: Nonlinear Model Predictive Control: A Tutorial and Survey. En: *IFAC Proceedings Volumes* 27 (1994), Nr. 2, p. 185–197. – ISSN 14746670

[47] Rivadeneira, P. S. ; Moog, C. H.: Impulsive control of single-input nonlinear systems with application to HIV dynamics. En: *Applied Mathematics and Computation* 218 (2012), Nr. 17, p. 8462–8474. – ISSN 00963003

[48] Rivadeneira, Pablo S. ; Ferramosca, Antonio ; González, Alejandro H.: Control Strategies for Nonzero Set-Point Regulation of Linear Impulsive Systems. En: *IEEE Transactions on Automatic Control* 63 (2018), Nr. 9, p. 2994–3001. – ISSN 15582523

[49] Rivadeneira, Pablo S. ; Moog, Claude H.: Observability criteria for impulsive control systems with applications to biomedical engineering processes. En: *Automatica* 55 (2015), p. 125–131. – ISSN 00051098

[50] SA, Brown ; BP, Kovatchev ; D, Raghinaru ; JW, Lum ; BA, Buckingham ; YC, Kudva ; LM, Laffel ; CJ, Levy ; JE, Pinsker ; RP, Wadwa ; E, Dassau ; FJ, Doyle ; SM, Anderson ; MM, Church ; V, Dadlani ; L, Ekhlaspour ; GP, Forlenza ; E, Isganaitis ; DW, Lam ; C, Kollman ; RW, Beck ; IDCL, Trial Research G. *Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes*. 2020

[51] Samadi, Sediqeh ; Turksoy, Kamuran ; Hajizadeh, Iman ; Feng, Jianyuan ; Sevil, Mert ; Cinar, Ali: Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data. En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 21 (2017), Nr. 3, p. 619–627. – ISSN 21682194

[52] Society, American C. *Alcohol Use and Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/alcohol-use-and-cancer.html

[53] Society, American C. *American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html

[54] Society, American C. *Bacteria that Can Lead to Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/infections-that-can-lead-to-cancer/bacteria.html

[55] Society, American C. *Breast Biopsy*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy.html

[56] Society, American C. *Breast Cancer Grades*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html

[57] Society, American C. *Breast Cancer HER2 Status*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html

[58] Society, American C. *Breast Cancer Hormone Receptor Status*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html

[59] Society, American C. *Breast Cancer Stages*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html

[60] Society, American C. *Breast MRI*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-mri-scans.html

[61] Society, American C. *Breast Ultrasound*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-ultrasound.html

[62] Society, American C. *Cancer Staging*. https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/staging.html

[63] Society, American C. *Chemotherapy for Breast Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html

[64] Society, American C. *Diet and Physical Activity: What's the Cancer Connection?* https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/diet-and-physical-activity.html

[65] Society, American C. *Do X-rays and Gamma Rays Cause Cancer?* https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/x-rays-gamma-rays/do-xrays-and-gamma-rays-cause-cancer.html

[66] Society, American C. *Does Body Weight Affect Cancer Risk?* https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/body-weight-and-cancer-risk/effects.html

[67] Society, American C. *Family Cancer Syndromes.* https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/family-cancer-syndromes.html

[68] Society, American C. *Harmful Chemicals in Tobacco Products.* https://www.cancer.org/about-us.html

[69] Society, American C. *Hormone Therapy for Breast Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html

[70] Society, American C. *How Common Is Breast Cancer?* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html

[71] Society, American C. *Immunotherapy for Breast Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/immunotherapy.html

[72] Society, American C. *Inflammatory Breast Cancer -American Cancer Society.* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer/inflammatory-breast-cancer.html

[73] Society, American C. *Lymph Nodes and Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lymph-nodes-and-cancer.html

[74] Society, American C. *Parasites that Can Lead to Cancer.* https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/infections-that-can-lead-to-cancer/parasites.html

[75] Society, American C. *Radiation for Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html

[76] Society, American C. *Radon and Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/radon.html

[77] Society, American C. *Surgery for Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer.html

[78] Society, American C. *Targeted Drug Therapy for Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html

[79] Society, American C. *Types of Breast Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html

[80] Society, American C. *Ultraviolet (UV) Radiation*. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/uv-radiation.html

[81] Society, American C. *Viruses that Can Lead to Cancer*. https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/infections-that-can-lead-to-cancer/viruses.html

[82] Society, American C. *What Is Breast Cancer?* https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html

[83] Society, American C. *What Is Cancer?* https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html

[84] Steil, Garry M. ; Rebrin, Kerstin ; Darwin, Christine ; Hariri, Farzam ; Saad, Mohammed F.: Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. En: *Diabetes* 55 (2006), Nr. 12, p. 3344–3350. – ISSN 00121797

[85] Straka, OndÅ™ej ; Duník, JindÅ™ich ; Šimandl, Miroslav: Automatica Unscented Kalman filter with advanced adaptation of. En: *Automatica* 50 (2014), Nr. 10, p. 2657–2664. – ISSN 0005–1098

[86] Sun, Jitao: Impulsive control of a new chaotic system. En: *Mathematics and Computers in Simulation* 64 (2004), Nr. 6, p. 669–677. – ISSN 0378–4754

[87] Tang, Liu ; Chang, Shwu J. ; Chen, Ching J. ; Liu, Jen T.: Non-invasive blood glucose monitoring technology: A review. En: *Sensors (Switzerland)* 20 (2020), Nr. 23, p. 1–32. – ISSN 14248220

[88] Villa-tamayo, Maria F.: *Compensación del efecto de variaciones fisiolóficas en la glucemia de pacientes diabéticos tipo 1 utilizando control predictivo con entradas impulsivas.*, Universidad Nacional de Colombia, Tesis de Magisten en Ingeniería - Automatización industrial, 2021

[89] Villa-Tamayo, Maria F. ; Anelone, Anet J. ; Rivadeneira, Pablo S.: Tumor Reduction Using Oncolytic Viruses under an Impulsive Nonlinear Estimation and Predictive Control Scheme. En: *IEEE Control Systems Letters* 5 (2021), Nr. 5, p. 1705–1710. – ISSN 24751456

[90] Villa-Tamayo, María F. ; Caicedo, Michelle A. ; Rivadeneira, Pablo S.: Offset-free MPC strategy for nonzero regulation of linear impulsive systems. En: *ISA Transactions* 101 (2020), p. 91–101. – ISSN 00190578

[91] Villa Tamayo, María F. ; Caicedo Alvarez, Michelle A. ; Rivadeneira, Pablo S.: Handling Parameter Variations during the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: In Silico Results. En: *Mathematical Problems in Engineering* 2019 (2019). – ISSN 15635147

[92] Villa Tamayo, María F. ; Caicedo Alvarez, Michelle A. ; Rivadeneira, Pablo S.: Handling Parameter Variations during the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus: In Silico Results. En: *Mathematical Problems in Engineering* 2019 (2019). – ISSN 15635147

[93] Villa-Tamayo, María F. ; García-Jaramillo, Maira ; León-Vargas, Fabian ; Rivadeneira, Pablo S.: Interval Safety Layer Coupled With an Impulsive MPC for Artificial Pancreas to Handle Intrapatient Variability. En: *Frontiers in Endocrinology* 13 (2022), Nr. February, p. 1–13. – ISSN 16642392

[94] Xiong, Binyu ; Zhang, Huajun ; Deng, Xiangtian ; Tang, Jinrui: State of charge estimation based on sliding mode observer for vanadium redox flow battery. En: *IEEE Power and Energy Society General Meeting* 2018-January (2018), Nr. 4, p. 1–5. – ISBN 9781538622124

[95] Yu, Hengguo ; Zhong, Shouming ; Agarwal, Ravi P.: Mathematics analysis and chaos in an ecological model with an impulsive control strategy. En: *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 16 (2011), Nr. 2, p. 776–786. – ISSN 10075704

[96] Zhao, Linhui ; Liu, Zhiyuan ; Chen, Hong: Vehicle state and friction force estimation using nonlinear observer strategies. En: *Proceedings of the 27th Chinese Control Conference, CCC* 2 (2008), Nr. 2, p. 667–671. ISBN 9787900719706