

DISEÑO Y SIMULACIÓN DE UN SISTEMA DE CONTROL PREDICTIVO PARA
ADMINISTRAR LA INYECCIÓN DE INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO I

YASSER DAVID GREYEB ORTIZ
DAVID ALBERTO PADILLA TOLOZA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA

2016

DISEÑO Y SIMULACIÓN DE UN SISTEMA DE CONTROL PREDICTIVO PARA
ADMINISTRAR LA INYECCIÓN DE INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO I

YASSER DAVID GREYEB ORTIZ
DAVID ALBERTO PADILLA TOLOZA

Trabajo de grado para optar el título de
Ingeniero Electrónico

Director

ING. JOSÉ JORGE CARREÑO ZAGARRA
MsC. en Ingeniería Electrónica

Codirector

ING. RODOLFO VILLAMIZAR MEJÍA
PhD. Tecnologías de la Información

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA

2016

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	10
1. MARCO TEÓRICO.....	14
1.1. CONTROL PREDICTIVO BASADO EN EL MODELO (MPC).....	14
1.2. REDES NEURONALES ARTIFICIALES	18
1.2.1. Estructura básica de una ANN	19
1.2.2. Entrenamiento de las redes neuronales	22
1.3. SISTEMAS DE INFERENCIA DIFUSA (FIS)	25
1.3.1. Sistemas de inferencia difusa basados en redes (ANFIS)	30
2. PLANTEAMIENTO DEL MODELO.....	32
2.1. PRUEBA IVGTT.....	33
2.2. MODELO MÍNIMO DE BERGMAN	33
2.2.1. Modelo mínimo de glucosa.....	34
2.2.2. Adiciones al modelo mínimo de glucosa	36
2.2.3. Modelo mínimo de insulina.....	37
2.2.4. Modificación al modelo mínimo de insulina	38

2.2.5.	Modelo de la perturbación de glucosa	39
2.2.6.	Acoplamiento de los modelos.....	40
2.3.	LINEALIZACIÓN	42
2.3.1.	Punto de operación	42
2.3.2.	Sistema linealizado.....	44
3.	SIMULACIÓN Y RESULTADOS	45
4.	CONCLUSIONES.....	60
5.	RECOMENDACIONES	62
	BIBLIOGRAFÍA.....	63

RESUMEN

TÍTULO: DISEÑO Y SIMULACIÓN DE UN SISTEMA DE CONTROL PREDICTIVO PARA ADMINISTRAR LA INYECCIÓN DE INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I*

AUTORES: YASSER DAVID GREYEB ORTIZ
DAVID ALBERTO PADILLA TOLOZA**

PALABRAS CLAVE:
CONTROL PREDICTIVO, MPC, BOMBA DE INSULINA, DIABETES MELLITUS TIPO I, LÓGICA DIFUSA, ANFIS

DESCRIPCIÓN:

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica caracterizada principalmente por hiperglicemia. Se origina por la destrucción de las células beta del páncreas lo que conlleva la disminución gradual de la producción de insulina y el descontrol total del mecanismo de regulación de la glucosa en la sangre. El tratamiento de esta enfermedad consiste en recuperar el control del nivel de glucosa plasmática mediante el uso insulina exógena.

El control automático tiene el potencial de permitir a los pacientes diabéticos llevar una vida normal porque releva al paciente de la necesidad de establecer manualmente los tiempos y dosis de insulina a recibir.

En este trabajo se presenta una introducción a los conceptos del control predictivo, redes neuronales y lógica difusa para ser aplicados en el diseño de un sistema de control que calcula la cantidad de insulina de acción rápida que debe inyectarse al paciente. Por medio de la herramienta computacional Simulink se realiza la simulación de dicho sistema de control cuyos elementos constituyentes son el controlador predictivo por modelo (MPC) y el sistema de inferencia difusa que actúa como estimador de la cantidad de glucosa ingerida. Luego se simula el control realizado mediante un PID en condiciones similares para demostrar el alto rendimiento del control MPC en sistemas multivariable sujetos a restricciones. Por último, se hacen algunas observaciones que permitirían mejorar el rendimiento del controlador en trabajos futuros.

* Trabajo de grado.

** Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. Director: MSc. José Jorge Carreño Zagarra.

ABSTRACT

TITLE: DESIGN AND SIMULATION OF A CONTROL SYSTEM FOR MANAGING INSULIN ADMINISTRATION TO TYPE I DIABETICS*

AUTHORS: YASSER DAVID GREYEB ORTIZ
DAVID ALBERTO PADILLA TOLOZA**

KEYWORDS:
PREDICTIVE CONTROL, MPC, INSULIN PUMP, DIABETES MELLITUS TYPE I, FUZZY LOGIC CONTROLLER, ANFIS

DESCRIPTION:

Diabetes mellitus type 1 is a chronic disease mainly characterized by hyperglycemia. It arises due to destruction of pancreatic beta cells that leads to the gradual decrease of insulin production and the total lack of control mechanism regulating blood glucose. Treatment to diabetes consists in controlling blood glucose level by using exogenous insulin.

Automatic control has the potential to allow diabetics to live a normal life because it relieves the patient of the need of manually setting the time and dose of insulin injections.

This paper presents an introduction to the concepts of predictive control, neural networks and fuzzy logic which will then be applied in the design of a control system to calculate the amount of fast-acting insulin to be injected to the patient. Simulation of the control system is performed using the predictive control and fuzzy logic toolboxes of Simulink. Main elements of said control system are the MPC controller and the fuzzy inference system that functions as an estimator of the amount of ingested glucose. Simulation of a PID controller under similar conditions is then carried out to highlight the superior performance of MPC in multivariable control systems subject to constraints. Lastly, some remarks that could improve controller performance in future work are made.

* Bachelor thesis.

** Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. Director: MSc. José Jorge Carreño Zagarra.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas que se caracterizan por provocar altos niveles de glucosa en la sangre, debido a un defecto en la secreción de insulina, que a largo plazo se asocian a daños en varios órganos como ojos, riñones, corazón y vasos. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a la enfermedad que presenta una destrucción de las células β del páncreas que conduce a una deficiencia absoluta en la segregación de insulina¹.

La función de la insulina es anabólica y consiste en aumentar el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El glucagón, una hormona complementaria, se encarga de circular dichos nutrientes y hacerlos llegar al torrente sanguíneo por tanto cumple una función catabólica. Si se segrega insulina en exceso se produce hipoglucemia, que puede provocar convulsiones y coma, entre tanto, la deficiencia en la segregación de insulina es la que produce diabetes mellitus.

Los efectos fisiológicos de esta hormona son de amplio alcance y complejos; para simplificarlos un poco se pueden dividir en acciones rápida, intermedia y tardía, esta denominación corresponde a la velocidad con que afecta el transporte de nutrientes. La acción rápida contribuye a un mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio².

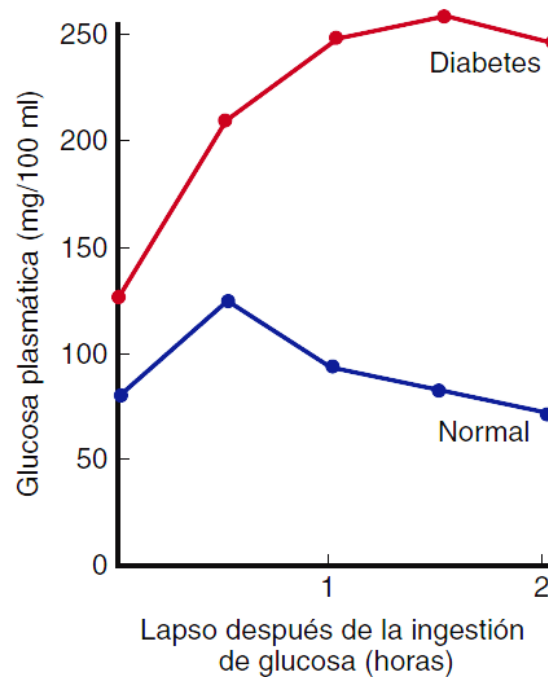
En un paciente con diabetes la glucosa se acumula en el torrente sanguíneo especialmente después de cada comida, la hiperglucemia de un paciente se intensificará y su nivel de glucosa sanguínea retornará a su nivel basal considerablemente más lento que en un paciente sano. Se dice que el afectado

¹ GUÍA DE PRÁCTICA Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba. Vitoria: Guías de Práctica Clínica en el SNS; 2012, cap. 4.

² BARRETT, K.; BARMAN, S.; BOITANO, S. Ganong Fisiología Médica. 23va ed. 2010, cap. 21.

sufre una disminución de la tolerancia a la glucosa puesto que en ausencia de insulina la penetración de glucosa en músculos y en otros tejidos se ve bastante reducida. Más importante aún, la hormona facilita la síntesis del glucógeno almacenado en el hígado e inhibe la producción de glucosa por la glándula.

FIGURA 1. Prueba de tolerancia a la glucosa oral.



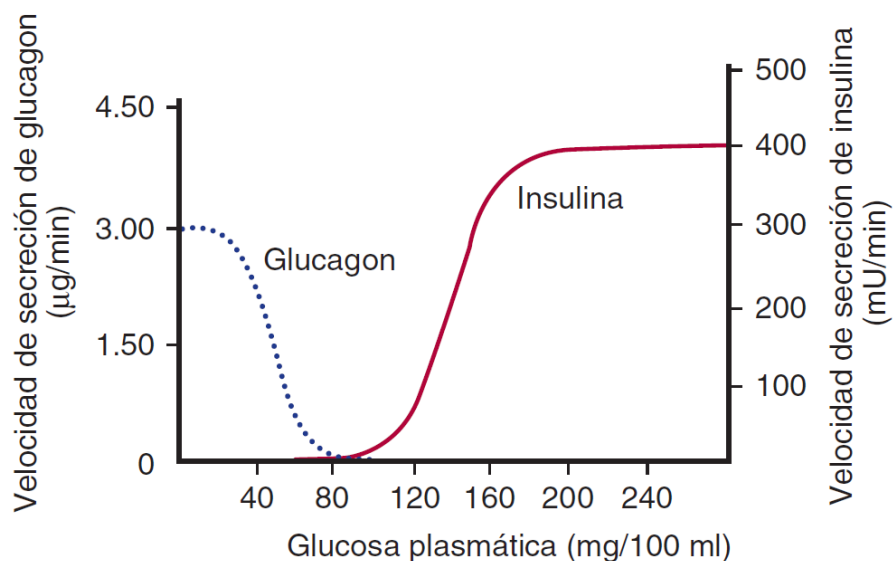
Fuente: BARRETT, K. *et al.*

Para el diagnóstico clínico de la diabetes se usa la respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa oral. En la FIGURA 1 se observa el comportamiento del nivel de glucosa en sangre de un paciente diabético en comparación de un paciente sano después de ingerir 75 g de glucosa en 300 ml de agua. Si el valor sobrepasa los 200 mg/dl después de 2 h se diagnostica la diabetes.

La hiperglucemia, consecuencia de la ausencia de insulina, produce en el diabético deshidratación, acidosis y, en casos extremos, coma y muerte. Mientras que la acidosis puede tratarse con el uso de sustancias alcalinas para combatirla, todas

las anomalías mencionadas se pueden tratar con la administración de insulina de manera que se corrijan los trastornos fundamentales. En contraste, las consecuencias del exceso de insulina son una manifestación directa o indirecta de los efectos que causa la hipoglucemia en el sistema nervioso. Los primeros síntomas que una persona con un bajo nivel de azúcar podría presentar consisten en mareos, palpitaciones y nerviosismo, a niveles más bajos se podrían presentar hambre, confusión y algunas anomalías psíquicas. A niveles incluso menores las consecuencias incluyen coma, crisis convulsivas y la muerte.

FIGURA 2. Cifras medias del aporte de insulina y glucagón desde el páncreas artificial, en diversos valores de glucosa plasmática.



Fuente: BARRETT, K. *et al.*

Por esta razón debe haber mecanismos de compensación para mantener la glucosa en niveles que no perjudiquen de ninguna manera la salud del paciente; en la FIGURA 2 se muestra el aporte que debería generar un páncreas artificial para mantener la concentración glucosa plasmática en un valor ligeramente mayor a 90 mg/dl, valor considerado saludable³.

³ Loc. cit.

Una solución muy conveniente empezó su desarrollo en la década del 1970 con la invención de las bombas de insulina. Aunque su desarrollo las ha llevado a ser un producto muy avanzado, el mercado de las bombas de insulinas aún se encuentra lejos de ser satisfactorio. Por un lado, los riesgos que conlleva administrar una cantidad incorrecta de insulina sugieren la necesidad de utilizar un sistema de tratamiento de lazo cerrado que gestione de manera continua las dosis inyectadas. Por otra parte, se intenta aumentar la flexibilidad de la bomba y disminuir las molestias del paciente si se administran las cantidades correctas de insulina en los momentos precisos⁴.

La elección del tipo de controlador que se use en el sistema de lazo cerrado es de importancia vital puesto que debe cumplir ambos requerimientos lo mejor posible. Una alternativa que ha ganado popularidad es el acercamiento del control predictivo basado en el modelo –MPC, por sus siglas en inglés–. Uno de los motivos que impulsan esta estrategia es lo bien que se adapta a problemas multivariable y a las restricciones inherentes a los sistemas biomédicos. En este trabajo se aplicará una técnica de control MPC al modelo de insulina-glucosa de Bergman a la vez que se usa un sistema de inferencia difusa, FIS, entrenado para estimar el valor de la ingesta de glucosa y ajustar el perfil de referencia correspondientemente.

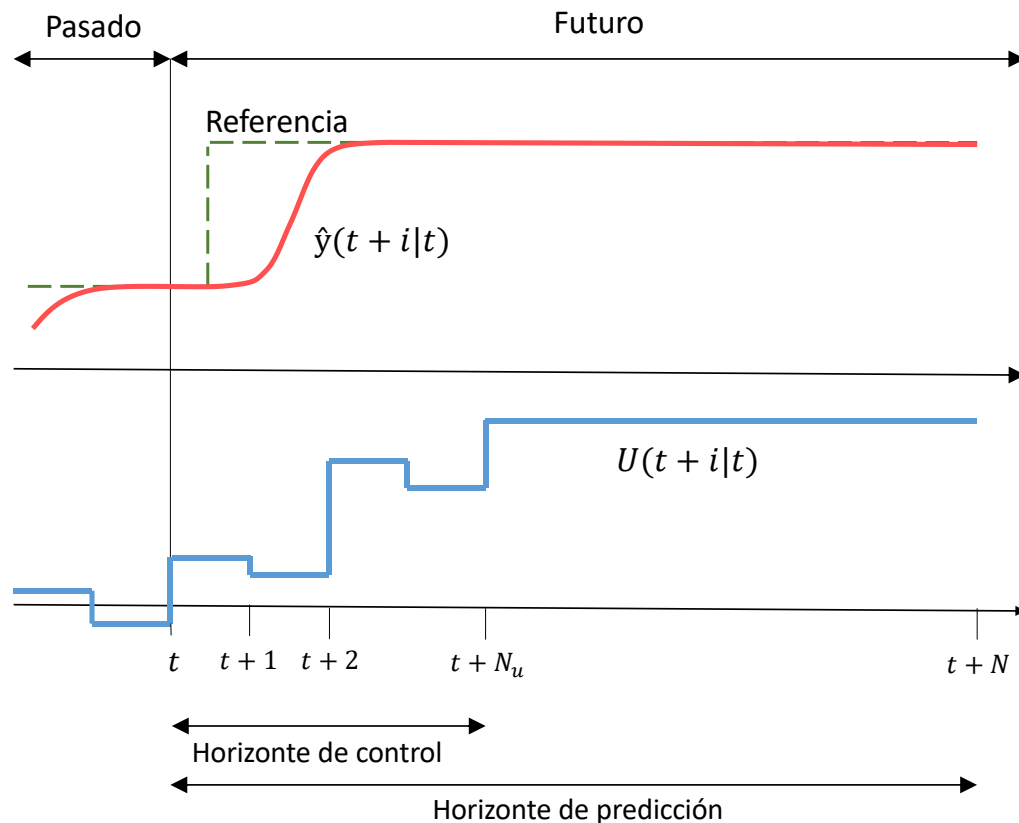
⁴ XU, Zhi, *et al.* An integrated intelligent insulin pump. En *Electronic Packaging Technology, 2006. ICEPT'06. 7th International Conference on.* IEEE, 2006. p. 1-5.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. CONTROL PREDICTIVO BASADO EN EL MODELO (MPC)

El control MPC es una estrategia que integra varios métodos de control moderno como el control óptimo, control de procesos con tiempos muertos, control multivariable y control con restricciones. Debido a esto no consiste en una estrategia de control específica sino aplica varios de estos métodos entorno a ciertas ideas comunes. Los principios clave del control predictivo son, en pocas palabras, el uso de un modelo bien estructurado que permita predecir con cierto grado de exactitud los valores futuros de la salida durante un rango de tiempo u horizonte de predicción,

FIGURA 3. Estrategia de control predictivo.

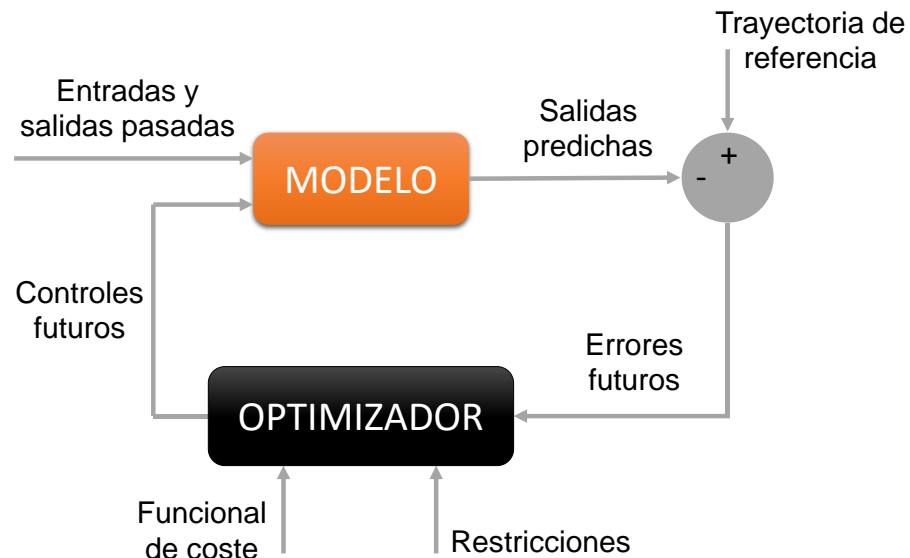


Fuente: RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C.

la optimización de una función objetivo para el cálculo de las señales de control y el empleo una estrategia deslizante de manera que los horizontes de predicción y control se desplazan hacia el futuro a medida que pasa el tiempo⁵. La estrategia de control de este tipo de controladores está representada en la FIGURA 3.

En cada instante de muestreo se calculan las salidas futuras para un determinado horizonte de predicción N haciendo uso del modelo. La nomenclatura usada para referirse a las salidas predichas es $\hat{y}(t + k | t)$; $k = 0 \dots N$ que indica el valor de la variable y en el instante $t + k$, calculado en el instante t . Estas salidas predichas dependen de las entradas y salidas pasadas, y de las señales de control futuras $u(t + k | t)$; $k = 0 \dots N - 1$, o sea, las señales de control que se pretenden calcular.

FIGURA 4. Esquema de un sistema de control predictivo basado en el modelo MPC.



Fuente: RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C. Modificado por los autores.

⁵ RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C. Apuntes de ingeniería de control, análisis y control de sistemas en espacio de estado, identificación de sistemas control adaptativo, control predictivo. Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática. UPV, 2005, cap. 8.

El conjunto de señales de control futuras se calcula a partir de la optimización de una función objetivo cuya forma es, usualmente, un modelo cuadrático de los errores entre la salida predicha y la referencia y un término adicional que incluya el esfuerzo de control. Con esto se busca que el perfil de salida sea lo más cercano posible a la referencia $w(t + k)$. Luego la señal de control $u(t | t)$ es enviada al proceso y las demás señales de control futuras que se calcularon en ese instante de muestreo t son desechadas. A continuación se repite este proceso para el siguiente instante de muestreo partiendo de que el valor $y(t + 1)$ será conocido en ese momento y se hallara $u(t + 1 | t + 1)$ el cual, en principio, será diferente a $u(t + 1 | t)$ ya que se posee nueva información.

Esta estrategia se lleva a cabo usando un esquema como el de la FIGURA 4. Las salidas predichas son halladas a partir de modelo el cual debe ser lo suficientemente preciso como para representar la dinámica del proceso y que las salidas predichas sean fiables, y al mismo tiempo debe ser fácil de usar y comprender. El optimizador usa la información de las salidas predichas, las entradas y las restricciones impuestas al sistema para calcular el valor de la variable manipulada que minimice los criterios de optimización establecidos.

El elemento principal de un controlador MPC es el modelo que representa el sistema a controlar; el uso de dicho modelo en el control MPC viene dado por la necesidad de calcular la salida en instantes futuros. Cada estrategia MPC puede usar una manera distinta de representar el modelo a la que usen los demás, lo importante aquí es que exista una forma de relacionar las salidas con las entradas medibles, algunas de las cuales serán variables manipuladas y otras se pueden considerar como perturbaciones medibles, que pueden ser compensadas por acción *feedforward*. Además, en muchos algoritmos se plantea un modelo para las perturbaciones que sirva para incluir el efecto de las entradas no medibles, el ruido y los errores de modelado.

Acerca del funcional de coste que se buscará optimizar, cada algoritmo de MPC propone un funcional de coste distinto para obtener la ley de control. En general lo que se busca es que la característica de salida futura durante el horizonte de predicción considerado siga una señal de referencia determinada al mismo tiempo que se penaliza el esfuerzo de control que se requiere. La expresión general de la función objetivo será:

$$J(N_1, N_2, N_u) = \sum_{j=N_1}^{N_2} \delta(j) [\hat{y}(t+j|t) - w(t+j)]^2 + \sum_{j=1}^{N_u} \lambda(j) [\Delta u(t+j-1)]^2 \quad (1)$$

En este funcional de coste el primer sumando consiste en el error cuadrático entre la salida predicha y la referencia y el segundo es el esfuerzo de control. Los parámetros N_1 y N_2 equivalen a los horizontes mínimo y máximo de predicción y N_u consiste en el horizonte de control, el cual no necesariamente debe coincidir con N_2 . Los horizontes N_1 y N_2 delimitan el instante de tiempo en el que se desea que la salida siga a la referencia. Para procesos con tiempo muerto d tiene sentido que N_1 sea mayor a dicho tiempo muerto ya que la salida empezaría a cambiar a partir de $t + d$.

Una estrategia para facilitar la obtención de la ley de control consiste en darle una estructura, lo que se plasma en el uso del concepto de horizonte de control N_u , para el cual se asume que no hay variación en las señales de control a partir de cierto intervalo que es menor al horizonte de predicción. Lo que se busca es que las variables manipuladas no evolucionen libremente durante el cálculo de todo el horizonte de control, lo que puede conducir a señales de control de alta frecuencia no deseables y en el peor de los casos generar inestabilidad. Por lo tanto se produce una mejora en el comportamiento general del sistema.

Los coeficientes $\delta(j)$ y $\lambda(j)$ ponderan el comportamiento del control y sus valores pueden ser constantes o exponenciales. En el segundo caso se podría elegir dar más peso a los errores más cercanos o más alejados del instante t según la exponencial crezca o disminuya.

La teoría de control óptimo trata la solución al problema de minimización del funcional de coste para sistemas sin restricciones de una manera analítica y se obtiene una respuesta exacta. En la realidad los procesos que se necesitan controlar tienen restricciones que deben imponerse a las variables controladas y manipuladas, y que hacen que las soluciones provistas por medio de control óptimo no sean las más adecuadas. El trabajo de hallar una señal de control que tenga en cuenta las restricciones del sistema se ha desarrollado muy bien en los algoritmos de MPC.

Cuando el sistema está sujeto a restricciones el problema de control se plantea como *minimizar $J(\mathbf{u})$ sujeto a $\mathbf{R}\mathbf{u} \leq \mathbf{c}$* . Donde \mathbf{u} es un vector con todas las entradas y salidas, \mathbf{R} es una matriz de matrices identidad y \mathbf{c} es un vector con los valores de las restricciones a las señales. Este problema no se puede resolver de manera analítica, y su solución se halla de forma iterativa mediante unos métodos acogidos con el nombre de Programación Cuadrática (QP). El resultado es un grupo de valores $u(t + k|t)$ del cual se aplicará al sistema $u(t|t)$ y el resto se ignora.

1.2. REDES NEURONALES ARTIFICIALES

Las redes neuronales artificiales, ANN, son estructuras computacionales inspiradas en las redes neuronales biológicas del cerebro. La finalidad de su desarrollo consistió en intentar replicar la capacidad de aprendizaje y adaptación que posee el cerebro humano con el fin modelar sistemas altamente no-lineales, diferenciar

características de grupos de datos y ser capaz de clasificarlos, desarrollar inteligencia artificial, entre otros.

Las ANN fueron diseñadas para poseer características propias del cerebro humano y aplicarlas en el análisis de datos. Pueden adquirir conocimiento a partir del estudio o experiencia y de esta manera cambiar su comportamiento en función del entorno, es decir, se les puede entrenar con una serie de datos de entrada y salida para que, más adelante, al recibir nuevas entradas ellas mismas se hayan ajustado para producir salidas consistentes. Debido a su propia estructura y naturaleza, generalizan datos automáticamente y de esta manera hasta cierto punto pueden continuar siendo precisas a pesar de recibir entradas con niveles de ruido. Analizan varias cualidades de un objeto y las usan para diferenciar características de un grupo⁶.

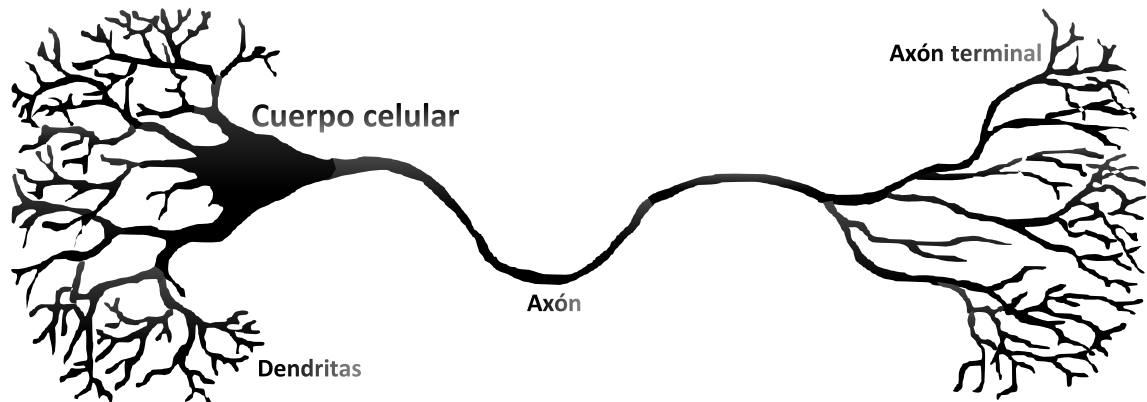
1.2.1. Estructura básica de una ANN Las neuronas son la unidad fundamental del sistema nervioso y particularmente del cerebro. Por sí sola cada neurona no es más que una simple unidad encargada de procesar señales electroquímicas que recibe y transmite a otras neuronas interconectadas a ella en una red gigantesca.

Las señales entran a la neurona por medio de las dendritas que se extienden desde cuerpo celular hacia otras neuronas. Estas entradas se suman en el núcleo del cuerpo celular de la neurona. Algunas entradas tienden a excitar la célula, otras por el contrario la inhiben. Cuando la excitación acumulada es lo suficientemente alta, las neuronas envían una señal a otras neuronas a través del axón. La eficacia de la sinapsis intercelular puede modificarse mientras se efectúa el aprendizaje de la red neuronal⁷.

⁶ OLABE, Xabier Basogain. Redes Neuronales Artificiales y sus Aplicaciones. *Publicaciones de la Escuela de Ingenieros*, 1998, cap. 1.

⁷ *Ibíd.*, cap. 2.

FIGURA 5. Neurona biológica.



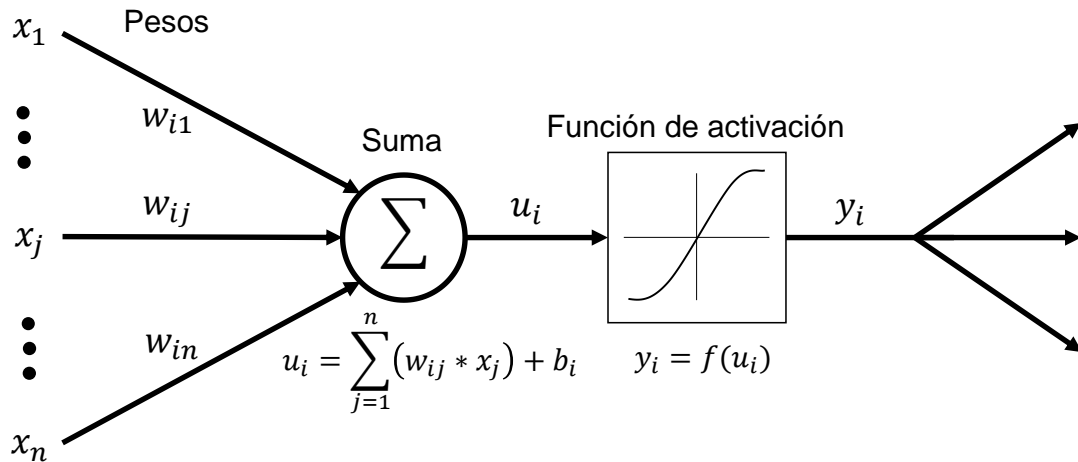
La neurona artificial fue diseñada con el propósito de emular las características del funcionamiento básico de la neurona biológica, así pues, de forma análoga la unidad fundamental de las ANN es neurona artificial. Los dos tipos de neuronas son similares a nivel topológico y sus interconexiones son parecidas pues se intenta imitar el modelo de la sinapsis en una red neuronal artificial. Las entradas de las neuronas artificiales están ponderadas por pesos que se modifican durante el aprendizaje, luego todas estas señales resultantes se suman y suelen ser procesadas por una función de activación f no-lineal para obtener la salida de cada unidad. Dicha salida se puede conectar a la entrada de una o más neuronas y por medio de varias conexiones forman una ANN.

La función de activación de las neuronas artificiales es, por lo general, una función continua que crece de cero a uno en un intervalo deseado. Las funciones de activación más comunes son la función sigmoidea y la tangente hiperbólica siendo la primera la más usada debido algunas propiedades de sus derivadas que facilita el aprendizaje de la red.

Existe un parámetro propio de cada neurona llamado *bias* que tiene igual importancia en el proceso de aprendizaje que los pesos de sus entradas. El *bias* se añade como si fuera una entrada extra con peso igual a 1. Las modificaciones a

este parámetro indican qué tan fácil es para las entradas llevar a uno la salida de la neurona.

FIGURA 6. Neurona artificial.

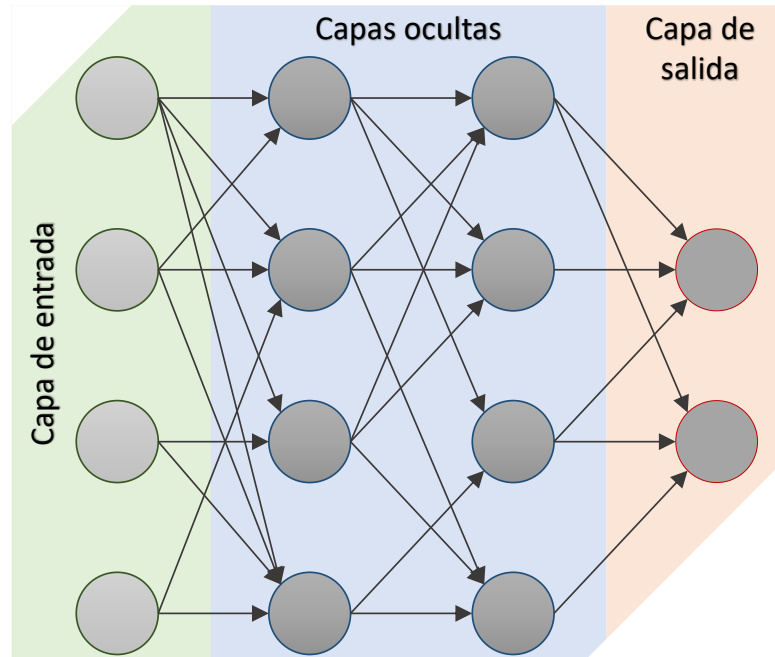


Dependiendo de cómo se interconectan las neuronas de una ANN se pueden obtener diversos resultados durante el aprendizaje ya que la capacidad de cálculo y potencia de estas redes proviene de sus múltiples conexiones. La estructura general de las ANN es la organización de las neuronas en capas. En el proceso de diseño se elige el número de capas necesarias para que la red se ajuste a los datos convenientemente; la cantidad de capas de una red tiene relación estrecha con la complejidad de las relaciones entrada-salida que la red puede emular, no obstante, agregar más capas de neuronas a una red algunas veces puede ser contraproducente porque la red podría asimilar el ruido de las señales usadas durante el entrenamiento en lo que se conoce como sobreentrenamiento. También se debe tener en cuenta que una mayor cantidad de capas representa una mayor carga computacional. Por ello la mejor solución es intentar siempre asignar la cantidad mínima de capas que permitan resolver el problema.

Existen dos capas especiales en casi todas las redes neuronales: la capa de entrada y la capa de salida. La capa de entrada actúa como un *buffer* a las entradas de la

red y contiene tantas neuronas como entradas haya. En la capa de salida cada neurona calcula una salida de la red sumando salidas de las capas anteriores. Entre la de entrada y la de salida están las capas intermedias u ocultas cuyo único objetivo es el cálculo y no están conectadas a ninguna entrada o salida.

FIGURA 7. Esquema general de las capas de una ANN.



La manera en que una capa de la red se conecta con otra es un criterio de clasificación de las ANN, por ejemplo, en las redes neuronales *feedforward* cada capa sólo tiene conexiones entrantes de las capas anteriores a ella y son redes idóneas para ajustarse a funciones, en contraste, las redes neuronales recurrentes (RNN) permiten que una capa tenga entradas provenientes de capas posteriores y tienen buenos resultados resolviendo problemas con retardos y realimentaciones.

1.2.2. Entrenamiento de las redes neuronales Lo que se busca en el entrenamiento es que la red sea capaz de asignar un valor de salida preciso para una entrada determinada durante un proceso en particular. Para conseguirlo, la red

necesita una serie de datos de entrenamiento que le brinden información sobre qué salida proporcionar por cada entrada. Este conjunto de datos se encargara de que los pesos de la red converjan gradualmente hacia los valores que hacen que cada entrada produzca el valor de salida deseado.

Existen dos grupos de algoritmos usados para conseguir este ajuste en los pesos: los algoritmos de aprendizaje supervisado y los de aprendizaje no supervisado. Los primeros emparejan los datos de entrada y salida de entrenamiento y mediante un proceso iterativo cambian los valores de los pesos y los *bias* de la red para disminuir paulatinamente el error en la salida. El aprendizaje no supervisado se refiere a algunas técnicas como aprendizaje evolutivo o algoritmos genéticos que cambian los parámetros de la red y evalúan su desempeño según unos criterios establecidos.

Uno de los métodos de entrenamiento supervisado más fáciles de comprender es conocido como *gradient descent*. *Gradient descent* asume que una función de coste, comúnmente el error cuadrático promedio (MSE), está expresada en términos de todos los parámetros de la red.

$$C(\mathbf{w}, \mathbf{b}) = C(\mathbf{v}) \equiv \frac{1}{2n} \sum_x (y - a)^2 \quad (2)$$

Aquí \mathbf{w} agrupa todos los pesos de la red, \mathbf{b} agrupa todos los *bias*, \mathbf{v} es un vector con todos los parámetros de la red, n es la cantidad de datos de entrenamiento, a son las salidas de la red cuando se pone x en la entrada e y son los valores de salida del entrenamiento. En cada iteración \mathbf{v} cambia una cantidad $\Delta \mathbf{v}$ que produce una variación $\Delta C \approx \nabla C \cdot \Delta \mathbf{v}$ en C . Si se ajusta $\Delta \mathbf{v} = -\eta \nabla C$, entonces $\Delta C \approx -\eta \|\nabla C\|^2$, η es la tasa de aprendizaje de la red. De esta manera garantiza que $\Delta C \leq 0$, o sea, que C va a disminuir. Cuando se alcanza una tolerancia establecida el algoritmo se detiene y ajusta los parámetros a los últimos calculados.

El algoritmo de *backpropagation* permite calcular de manera indirecta el valor del gradiente de C por medio de multiplicaciones entre matrices. *Backpropagation* calcula primero el aporte al MSE que hace cada neurona en la capa de salida. Luego calcula el aporte de cada neurona en la capa anterior y así hasta llegar hasta la primera capa oculta habiendo calculado todos los aportes de cada neurona de la red (δ). Cada valor de ΔC con las siguientes ecuaciones:

$$\delta_j^l = \frac{\partial C}{\partial a_j^l} \sigma'(z_j^l) \quad (3)$$

$$\delta^l = ((\mathbf{w}^{l+1})^T \delta^{l+1}) \odot \sigma'(\mathbf{z}^l) \quad (4)$$

$$\frac{\partial C}{\partial b_j^l} = \delta_j^l \quad (5)$$

$$\frac{\partial C}{\partial w_{jk}^l} = a_k^{l-1} \delta_j^l \quad (6)$$

Donde δ_j^l y b_j^l corresponden al aporte y el *bias* de la j -ésima neurona de la capa l respectivamente, w_{jk}^l indica el peso de la conexión desde la k -ésima neurona de la capa $l - 1$ a la j -ésima neurona de la capa l y a_k^{l-1} es la activación de la k -ésima neurona de la capa $l - 1$ ⁸.

Un problema que se presenta al usar *gradient descent* como método de optimización a los parámetros de la red es que puede quedar atrapado en un mínimo local y nunca cumplir con el objetivo deseado. Es por eso que es común usar una combinación entre *gradient descent* y un algoritmo de estimación de mínimos cuadrados, conformando una técnica conocida como aprendizaje híbrido.

⁸ NIELSEN, Michael A. Neural Networks and Deep Learning. *Determination Press*, 2015, cap. 1-2.

1.3. SISTEMAS DE INFERENCIA DIFUSA (FIS)

A diferencia de la lógica convencional, la lógica difusa permite tratar información que no sea exacta o que posea un alto grado de imprecisión, debido a esto se puede aplicar en procesos altamente complejos cuando no existe un modelo matemático que los describa de forma precisa o de solución simple. Puede usarse cuando ciertas componentes de un sistema son desconocidas o no medibles y cuando el ajuste de una variable podría producir el desajuste de otra.

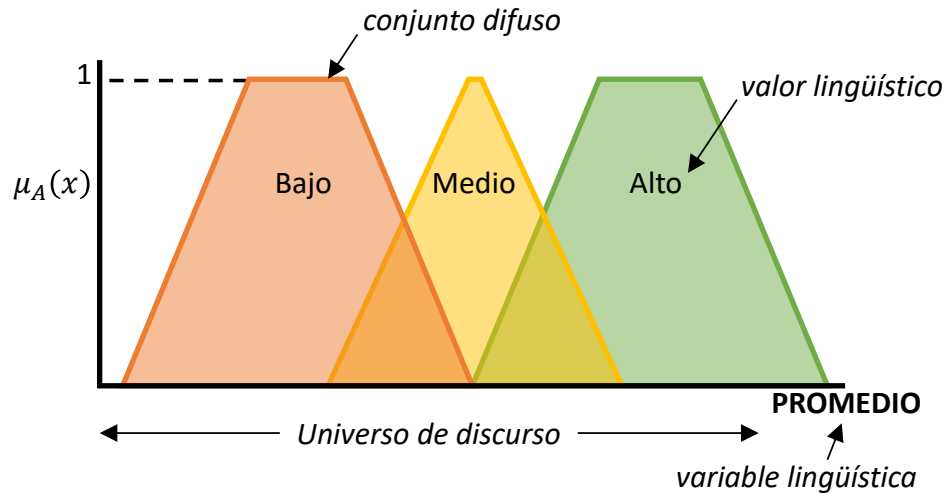
Uno de los pilares de la lógica difusa son los conjuntos difusos, un concepto de conjunto evolucionado a partir de los conjuntos clásicos. Los conjuntos clásicos se pueden definir mediante una función de pertenencia μ_A cuyo valor es 0 o 1 dependiendo de si el objeto pertenece o no al conjunto. No obstante existen conceptos que no poseen límites claros, por ello se vio la necesidad de implementar una variedad diferente de conjuntos que se caracterizan por tener un valor lingüístico asociado que está definido por una palabra, etiqueta lingüística o adjetivo. La función de pertenencia de este tipo de conjunto puede tomar valores que se encuentren dentro del intervalo $[0, 1]$ y la transición entre los valores 0 y 1 no es instantánea como en los conjuntos clásicos sino que cambia de forma gradual. Un conjunto difuso puede definirse por la ecuación:

$$A = \{(x, \mu_A(x)) | x \in U\} \quad (7)$$

Donde U representa el universo de discurso y $\mu_A(x)$ es la función de pertenencia de la variable x . Cuanto más cercano sea $\mu_A(x)$ a 1, mayor será la pertenencia de x al conjunto A , esto se puede observar en la FIGURA 8⁹.

⁹ RAMÍREZ RAMOS, O. Simulación en *simmechanics* de un sistema de control difuso para el robot udlap. 2008. Tesis Doctoral. Tesis profesional, Universidad de las Américas Puebla, Departamento de Computación, Electrónica y Mecatrónica, Cholula, Puebla, México, cap. 3.

FIGURA 8. Ejemplo de conjuntos difusos.



Cualquier tipo de función puede ser válida para definir un conjunto difuso, sin embargo existen un grupo de funciones que son comúnmente usadas gracias a su simplicidad matemática como la triangular, la trapezoidal, la campana gaussiana, sigmoideas, entre otras.

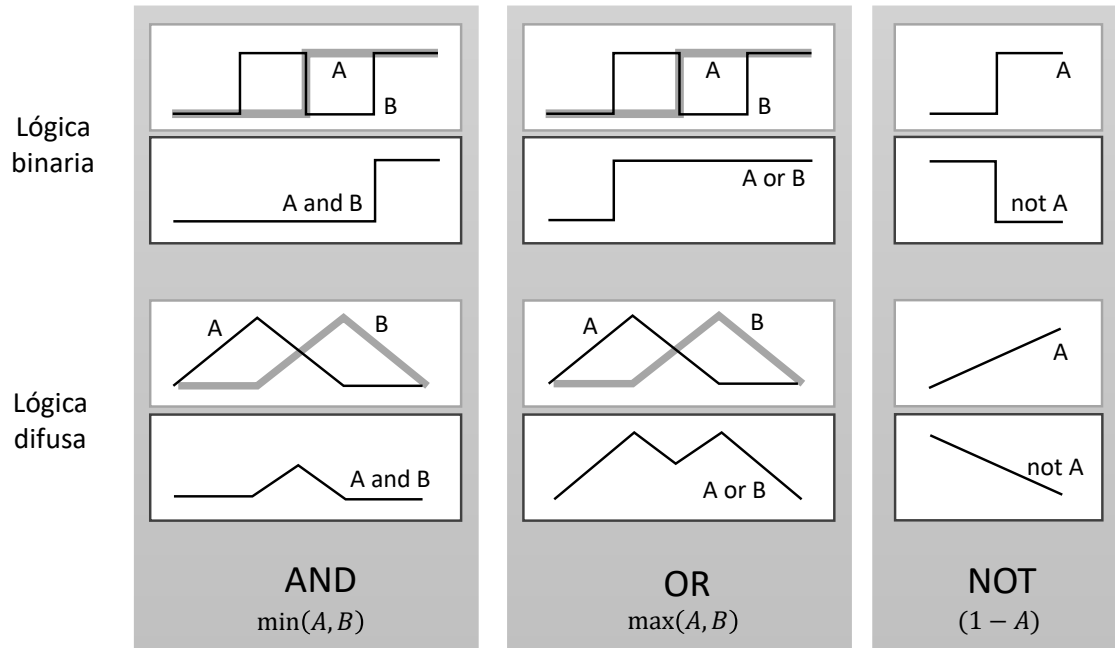
Para que sea posible procesar la información representada en lógica difusa, es necesario saber qué operaciones lógicas se pueden hacer entre las funciones de pertenencia. De manera análoga a la lógica booleana, existen tres operaciones básicas en lógica difusa: OR, AND, NOT. En el caso extremo en que los operandos de estas funciones difusas sean ceros o unos el resultado debe ser el mismo que el de sus homólogas binarias. Hay diferentes implementaciones para esas tres operaciones, las más sencillas y comunes son:

$$A \text{ or } B = \max(A, B) \quad (8)$$

$$A \text{ and } B = \min(A, B) \quad (9)$$

$$\text{not } A = (1 - A) \quad (10)$$

FIGURA 9. Representación visual de las operaciones lógicas básicas.



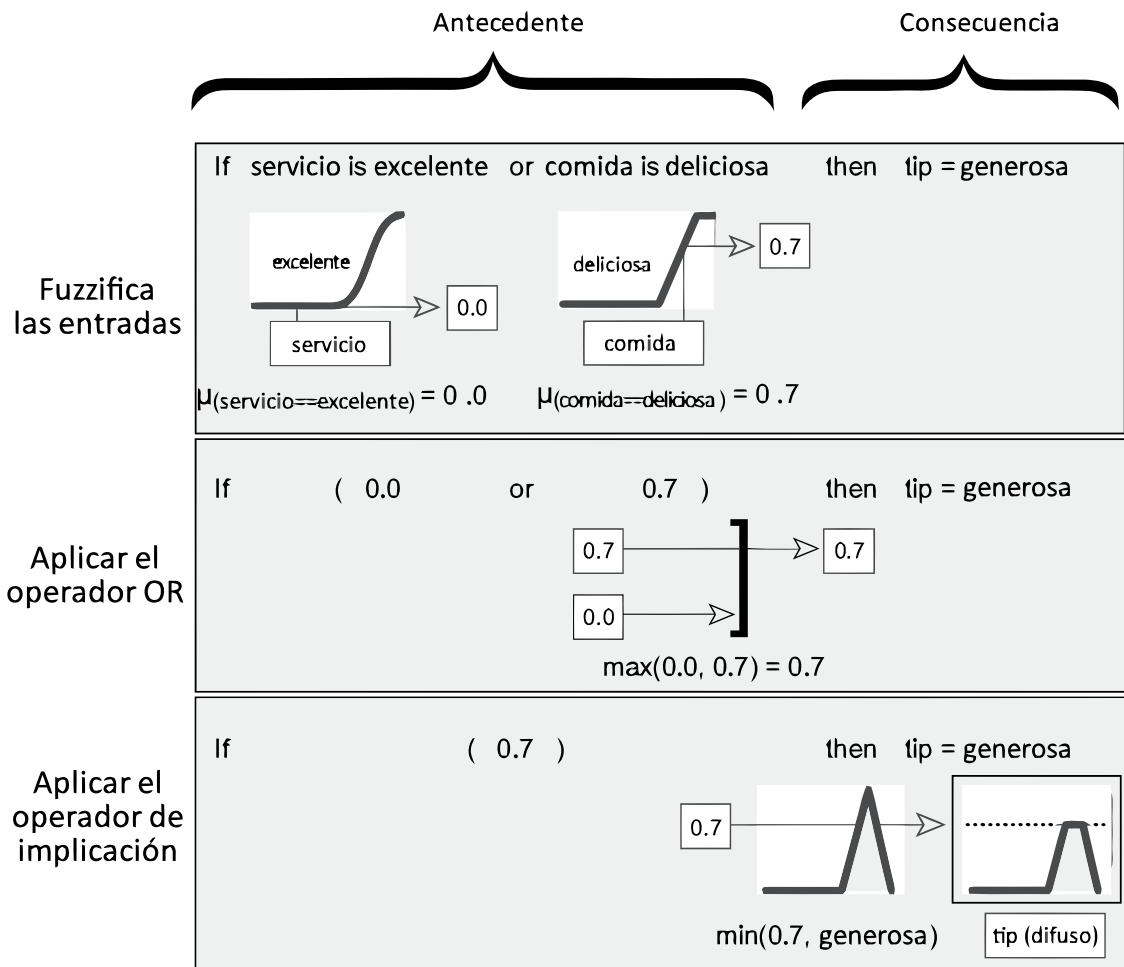
Fuente: Ayuda de MATLAB, Fuzzy Logic Toolbox.

Los conjuntos difusos y las operaciones lógicas son los sujetos y los verbos de la lógica difusa. Para completar la lógica difusa se usan las reglas IF-THEN que permiten la toma de decisiones. La forma general de las reglas IF-THEN es:

$$\text{si } x \text{ es } A \text{ entonces } y \text{ es } B \quad (11)$$

La parte “x es A” es denominada el antecedente de la regla, mientras que “y es B” es su consecuencia. El antecedente puede contener operaciones lógicas, en cuyo caso debe ser resuelto primero para obtener un valor numérico entre 0 y 1. El valor real del antecedente se usa para modificar la función de pertenencia B y obtener el resultado de la regla en un paso denominado *implicación*. La implicación se calcula como una operación AND entre el antecedente y B. La salida de una regla IF-THEN es una de las funciones de pertenencia la salida acotada.

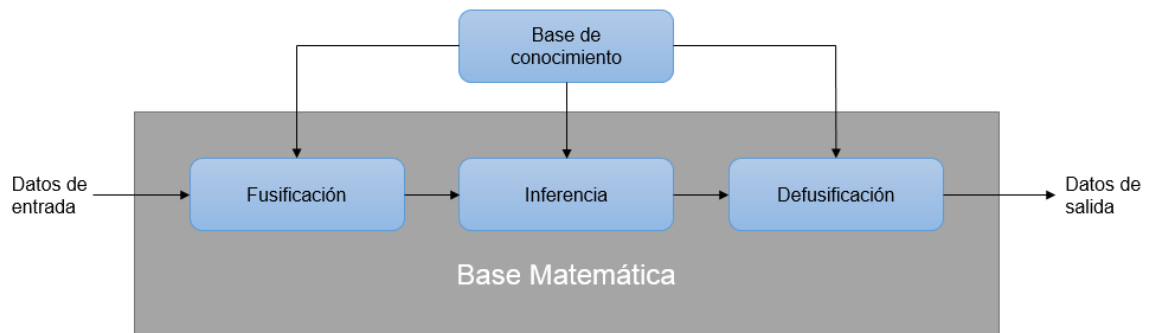
FIGURA 10. Aplicación de una regla IF-THEN.



Fuente: Ayuda de MATLAB, Fuzzy Logic Toolbox.

La inferencia difusa es el proceso que define el mapeo de una entrada dada a una salida usando lógica difusa. Los sistemas de inferencia difusa (FIS) se basan en reemplazar sus datos de entrada con valores de pertenencia para formular una serie de reglas IF-THEN que controlen el sistema. Este tipo de controladores trabaja de forma muy diferente a los convencionales, básicamente usan el conocimiento experto para crear una base de conocimientos que brindara al sistema la capacidad de tomar decisiones sobre las acciones que debe realizar dependiendo de en qué conjunto difuso se sitúe cada entrada. En la FIGURA 11 se muestra la estructura de un FIS.

FIGURA 11. Estructura de un controlador difuso.



Fuente: RAMÍREZ RAMOS, O.

La fusificación convierte valores reales en valores difusos. Aquí es cuando se le asignan los grados de pertenencia a cada variable de entrada en base a los conjuntos difusos previamente definidos.

La base de conocimiento tiene la información asociada con el objetivo del control. En ella se definen las funciones de pertenencia de entradas y salidas, y las reglas lingüísticas que determinaran la toma de decisiones durante el control.

La inferencia es la etapa en que se relacionan los conjuntos difusos de entrada y salida en base a las reglas IF-THEN definidas. Basándose en los valores difusos de las entradas, cada regla producirá un conjunto difuso resultante de la implicación descrita anteriormente entre el valor del antecedente y el conjunto difuso asociado a la salida.

En la defusificación se suman los conjuntos difusos generados en la inferencia y se convierten en valores reales. Este proceso se realiza mediante métodos matemáticos simples como el método del centroide, el método de promedio ponderado y el método de membresía del medio del máximo.

La defusificación descrita en el párrafo anterior corresponde a los FIS tipo Mamdani. Este tipo de FIS es bastante intuitivo, describe el problema de forma explícita y sus reglas son simples de entender y aplicar. En los FIS tipo Sugeno las reglas de inferencia están definidas de manera distinta: la consecuencia no es un conjunto difuso sino una función lineal de las entradas del sistema.

$$\text{si } x \text{ es } A \text{ y } y \text{ es } B \text{ entonces } z = py + qx + r \quad (12)$$

Luego, la salida del FIS se calcula como un promedio ponderado en que el peso de cada regla es el valor de su antecedente. Para N reglas la salida se calcula:

$$\text{Salida} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i z_i}{\sum_{i=1}^N w_i} \quad (13)$$

Aunque el lenguaje de las reglas de los sistemas Sugeno no es tan claro como en los sistemas Mamdani, las técnicas de aprendizaje de redes neuronales se pueden aplicar de manera natural en los primeros dando origen a los sistemas de inferencia difusa basados en redes, *Adaptive Neuro-Fuzzy Inference Systems (ANFIS)*.

1.3.1. Sistemas de inferencia difusa basados en redes (ANFIS) La aplicación de técnicas de aprendizaje a sistemas difusos permite obtener lo mejor de ambos mundos. Por un lado, se aprovecha las características de estabilidad y robustez que brinda la lógica difusa y, por otro, la adaptabilidad de las redes neuronales a problemas complejos. Gracias a las reglas de inferencia los FIS tienen la capacidad de aproximar funciones no lineales, por tanto, los ANFIS pueden ser considerados un tipo de estimador universal.

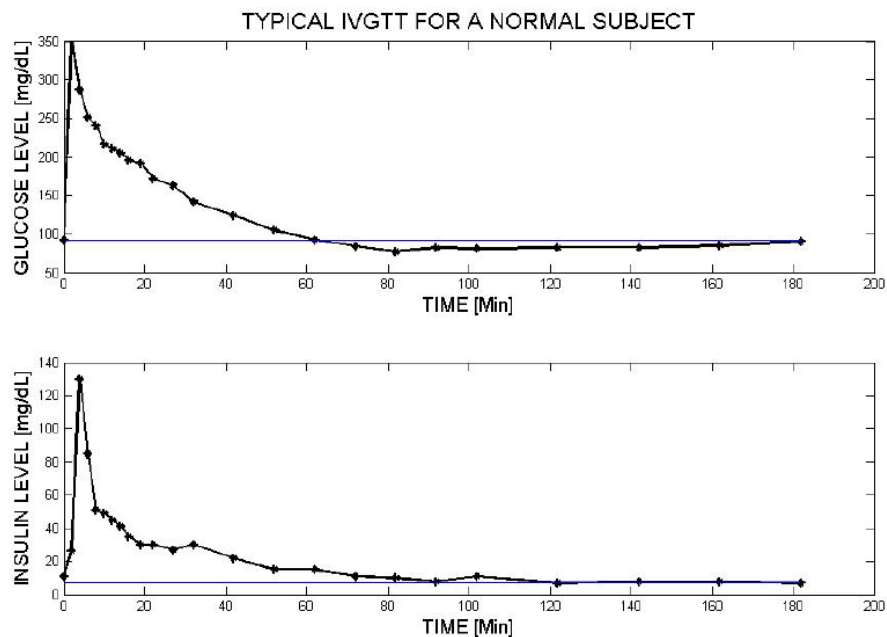
En particular, el método híbrido de aprendizaje se puede aplicar en los FIS de la misma manera que en las redes *feedforward* puesto que se puede usar una técnica

LSE para hallar los parámetros con aporte lineal a la salida de sistema y los demás parámetros se hallan mediante el uso de *backpropagation* del error. De (12) y (13) se identifican los parámetros lineales de un sistema tipo Sugeno como los coeficientes de las entradas p y q , y el valor constante r . Los demás parámetros son los correspondientes a las funciones de pertenencia de la entrada. Evidentemente el número de parámetros a optimizar depende no sólo de la cantidad sino de las funciones de pertenencia elegidas.

2. PLANTEAMIENTO DEL MODELO

Uno de los esfuerzos para encontrar métodos de diagnóstico y tratamiento de la diabetes es diseñar un modelo matemático que describa el sistema glucosa-insulina ya que la diabetes es precisamente un malfuncionamiento de dicho sistema. Los modelos se pueden usar ya sea para diagnosticar o para simular pruebas con diferentes tipos de tratamientos. El modelo mínimo de Bergman, introducido en 1980, es un modelo que describe el sistema glucosa-insulina con muy pocos parámetros¹⁰. Dicho modelo será descrito a continuación.

FIGURA 12. Una IVGTT típica para un paciente sano.



Fuente: PACINI, Giovanni; BERGMAN, Richard N¹¹.

¹⁰ BERGMAN, R. N., *et al.* Minimal modeling, partition analysis and identification of glucose disposal in animals and man. IEEE Transactions on biomedical engineering, 1980, p. 129-135.

¹¹ PACINI, Giovanni; BERGMAN, Richard N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. Computer methods and programs in biomedicine, 1986, vol. 23, no 2, p. 113-122.

2.1. PRUEBA IVGTT

El modelo matemático de Bergman se usa para interpretar los datos obtenidos de la prueba IVGTT (*Intravenous Glucose Tolerance Test*), dicha prueba puede ser utilizada para estimar los valores de la sensibilidad a la insulina, S_I , y la efectividad de la glucosa, S_G , de un paciente.

El procedimiento de la prueba empieza con la inyección intravenosa de un bolo de glucosa con 0.3 g de glucosa por kilogramo de masa corporal del paciente. Varias muestras de sangre son tomadas periódicamente en un lapso de tres horas. Dichas muestras son analizadas y se miden sus niveles de glucosa e insulina.

En la FIGURA 12 se muestran las respuestas de glucosa e insulina en una prueba IVGTT hecha a un paciente sano.

Como puede verse, el nivel de glucosa cae paulatinamente a un nivel ligeramente menor al basal para luego alcanzarlo lentamente. El pico máximo de insulina sucede justo después de la inyección, después su nivel cae hasta un valor un poco mayor al valor basal donde tiene de nuevo un pico y vuelve a descender hasta alcanzar el valor basal.

2.2. MODELO MÍNIMO DE BERGMAN

El modelo mínimo de Bergman es un modelo de un compartimento, o sea, el cuerpo humano es descrito como un depósito con una concentración basal de glucosa e insulina. Este modelo describe dos interacciones que afectan directamente el nivel del azúcar en la sangre. La primera tiene que ver con la forma en que la concentración de glucosa en la sangre reacciona a los cambios en la concentración de insulina. Cuando el nivel de insulina aumenta, se favorece la incorporación de

glucosa de la sangre a las células de forma que, mediante glucólisis, éstas obtengan la energía necesaria en forma de ATP. Por ello, la insulina tiene el efecto de disminuir la concentración de azúcar en la sangre.

La segunda es la reacción automática del nivel de insulina en un paciente sano cuando el nivel de glucosa sanguínea varía, o sea, cuando la persona consume alimentos. Cuando el nivel de azúcar aumenta, la respuesta natural del páncreas es la de producir más insulina con el objetivo de regular la glucosa. Esto se traduce en que un aumento del nivel de glucosa está acompañado de un aumento de la producción de insulina del páncreas.

Cada interacción tiene su modelo y los dos modelos aceptan, respectivamente, los niveles de concentración de insulina y glucosa como entrada. En su forma original, los dos modelos pueden ser usados para interpretar los resultados de las pruebas IVGTT y para poco más, pero con algunas modificaciones también pueden ser usados para describir comidas e inyecciones externas de insulina¹².

2.2.1. Modelo mínimo de glucosa El modelo mínimo de glucosa describe el comportamiento del nivel de concentración de glucosa en la sangre de acuerdo con las mediciones de los niveles de insulina durante el IVGTT. Describe un compartimiento y está dividido en dos partes. La primera describe la captura y eliminación de glucosa; la segunda describe el retardo en la insulina activa I_2 que es la responsable de la captación de glucosa en los tejidos, y la captación y producción en el hígado. El modelo es descrito por las siguientes ecuaciones diferenciales¹³:

¹² FRIIS-JENSEN, Esben. Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism. 2007. Tesis Doctoral. B. Sc. Thesis Technical University of Denmark, 2007.

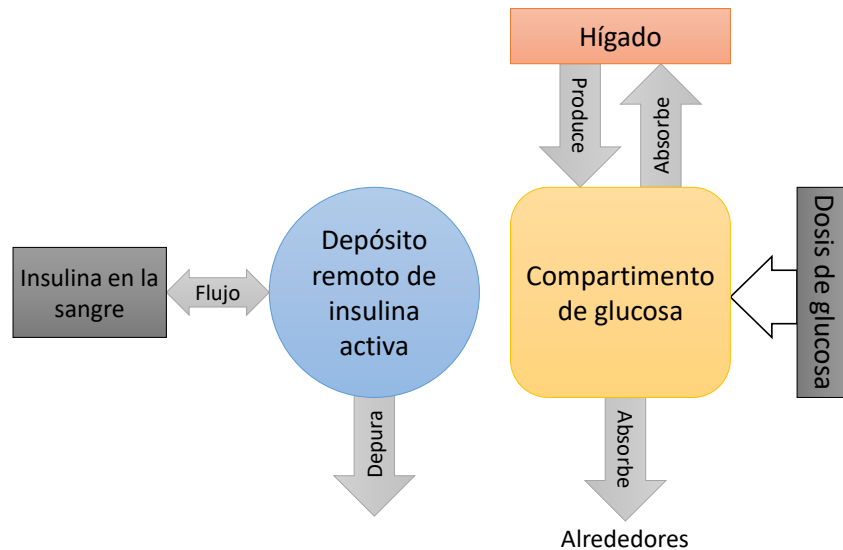
¹³ DE GAETANO, Andrea; ARINO, Ovide. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. Journal of mathematical biology, 2000, vol. 40, no 2, p. 136-168.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b \quad G(0) = G_0 \quad (14)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0 \quad (15)$$

Parámetro	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$G(t)$	[mg/dL]	Concentración de glucosa plasmática.
G_b	[mg/dL]	Valor basal de la concentración de glucosa en la sangre.
$X(t)$	[1/min]	Efecto de la insulina activa.
$I(t)$	[mU/L]	Concentración de insulina en la sangre.
I_b	[mU/L]	Valor basal de la concentración de insulina en la sangre.
p_1	[1/min]	Efectividad de la glucosa.
p_2	[1/min]	Rata de depuración de la insulina activa.
p_3	$\left[\frac{L}{min^2mU}\right]$	Efecto de la insulina para aumentar el depósito de insulina activa.

FIGURA 13. Representación gráfica del modelo mínimo de glucosa.



Fuente: FRIIS-JENSEN, Esben. Modificado por los autores.

La efectividad de la glucosa es definida como la velocidad de aceptación de la glucosa que es independiente de la insulina o como la habilidad de la glucosa para acelerar su propia eliminación.

2.2.2. Adiciones al modelo mínimo de glucosa Hasta ahora, la forma del modelo mínimo de glucosa sólo permite simular los resultados de una prueba IVGTT, por eso, para aumentar su funcionalidad se realizan algunas adiciones al modelo.

Para poder calcular la respuesta del sistema ante un estímulo externo al nivel de glucosa plasmática, por ejemplo una comida, una solución consiste en añadir un miembro a (14) de modo que se convierte en:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b + D(t) \quad (16)$$

$D(t)$ es la velocidad de entrada de glucosa al compartimiento en $\left[\frac{mg}{dL \cdot min}\right]$. La glucosa proviene de la absorción en los intestinos de los alimentos consumidos. Dicha absorción precisa un modelo que represente los tiempos y magnitudes de la perturbación generada. Sobre dicho modelo se discutirá luego.

Cuando se mide el nivel de glucosa plasmática, regularmente se hace a través de la medición de la concentración de glucosa subcutánea. Aunque ambos valores tienden a valores similares en estado estable, durante la regulación de los niveles de glucosa e insulina existe un retardo entre ellos. La siguiente ecuación diferencial es introducida aquí para mostrar ese comportamiento:

$$\frac{dG_{sc}}{dt} = \frac{G(t) - G_{sc}(t)}{5} - R_{utln} \quad G_{sc}(0) = G(0) - 5R_{utln} \quad (17)$$

La ecuación modela un retardo lineal de 5 minutos entre la concentración plasmática y la subcutánea, al tiempo que R_{utiln} , el índice de utilización del tejido, es la diferencia entre sus valores en estado estable¹⁴.

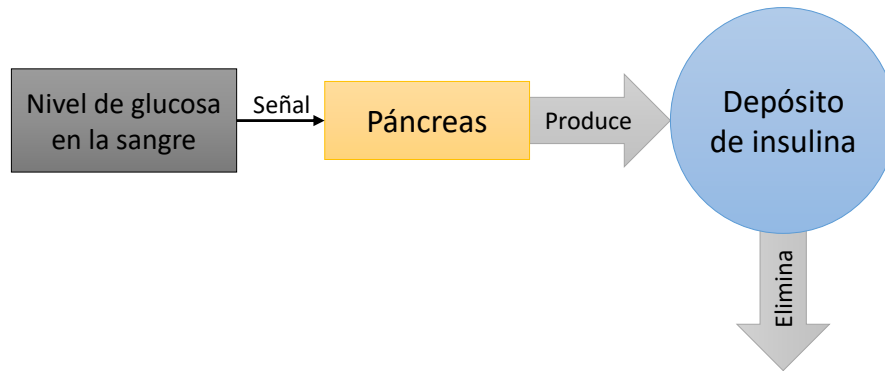
2.2.3. Modelo mínimo de insulina La siguiente ecuación fue desarrollada por Bergman en su trabajo, para describir el comportamiento de la insulina durante una prueba IVGTT:

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6[G(t) - p_5]^+ t - p_4[I(t) - I_b] \quad I(0) = I_0 \quad (18)$$

Parámetro	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$I(t)$	[mU/L]	Concentración de insulina en la sangre.
I_b	[mU/L]	Concentración basal de insulina.
$G(t)$	[mg/dL]	Concentración de glucosa plasmática.
p_4	[1/min]	Efecto de la insulina sobre su disposición.
p_5	[mg/dL]	Umbral para la concentración de glucosa.
p_6	$\left[\frac{mU}{mg \cdot min} \right]$	Efecto del nivel de glucosa.

¹⁴ LYNCH, Sandra M.; BEQUETTE, B. Wayne. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements. En Proceedings of the American Control Conference. 2002. p. 4039-4043.

FIGURA 14. Representación gráfica del modelo mínimo de insulina.



Fuente: FRIIS-JENSEN, Esben. Modificado por los autores.

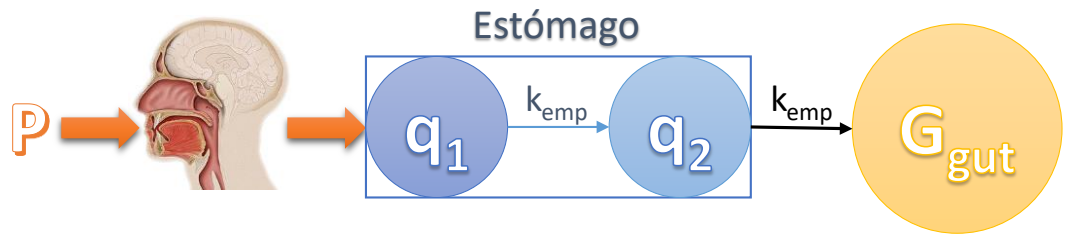
Al igual que el modelo de glucosa, éste modelo de insulina está pensado con la intención de representar los resultados de la prueba IVGTT. Su representación gráfica puede observarse en la FIGURA 14.

2.2.4. Modificación al modelo mínimo de insulina Como se mencionó, el modelo original de insulina está muy ligado a la prueba IVGTT, de modo que para aumentar su utilidad se hace una modificación que permita extender su uso a otros contextos, como por ejemplo la admisión de una entrada externa de insulina y el comportamiento de la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Dicha modificación consiste en cambiar la parte de la respuesta pancreática en (18) por una función $U(t)$, con unidades en mU/min, equivalente a una infusión externa de insulina¹⁵.

$$\frac{dI(t)}{dt} = -p_4 I(t) + \frac{U(t)}{V_I} \quad (19)$$

¹⁵ FRIIS-JENSEN, Esben. *Loc. cit.*

FIGURA 15. Representación gráfica del modelo de la perturbación.



Fuente: FRIIS-JENSEN, Esben. Modificado por los autores.

2.2.5. Modelo de la perturbación de glucosa Existen algunos modelos para interpretar la velocidad de aparición de glucosa en plasma. Lehmann y Deutsch¹⁶ proponen un modelo que asume que el vaciado gástrico sigue una función trapezoidal y que la absorción de glucosa en el intestino tiene un comportamiento lineal. Por otro lado, el modelo de dos compartimientos propuesto por Cobelli obtuvo mejores resultados en la prueba de valor de referencia (Gold Standard) que el modelo de Lehmann y Deutsch¹⁷.

En este trabajo se usa el acercamiento de Cobelli *et al.* con el modelo de dos compartimientos que describe el tránsito de los alimentos a través del estómago como si de dos compartimientos se tratase, cada uno correspondiente a una fase de la digestión (sólida y líquida) y el paso al intestino en donde se efectúa la absorción de la glucosa. El modelo es descrito por las siguientes ecuaciones:

$$\dot{q}_1(t) = -k_{emp}q_1(t) + P\delta(t) \quad (20)$$

$$\dot{q}_2(t) = -k_{emp}(q_2(t) - q_1(t)) \quad (21)$$

$$\dot{G}_{gut}(t) = -k_{abs}G_{gut}(t) + k_{emp}q_2(t) \quad (22)$$

¹⁶ LEHMANN, E. D.; DEUTSCH, T. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering*, 1992, vol. 14, no 3, p. 235-242.

¹⁷ MAN, C. D.; CAMILLERI, Michael; COBELLI, Claudio. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 2006, vol. 53, no 12, p. 2472-2478.

Parámetro	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$q_1(t)$	[mg]	Cantidad de glucosa en fase sólida en el estómago.
k_{emp}	[1/min]	Velocidad de vaciado gástrico.
P	[mg]	Cantidad de glucosa ingerida.
$q_2(t)$	[mg]	Cantidad de glucosa en fase líquida en el estómago.
$G_{gut}(t)$	[mg]	Masa de glucosa en el intestino.
k_{abs}	[1/min]	Rata de absorción intestinal.

2.2.6. Acoplamiento de los modelos Ahora se hará el acoplamiento de los modelos trabajados hasta ahora. Lo primero que se tendrá en cuenta es la manera en que se reemplazará el miembro $D(t)$ en la ecuación del modelo de glucosa modificado.

La velocidad de absorción de glucosa por medio de las paredes intestinales es $RG_{abs} = k_{abs}G_{gut}$ en miligramos por minuto. La incorporación de este término al modelo se hace mediante $D(t) = RG_{abs}/V_I$ ¹⁸.

El modelo del sistema glucosa-insulina que se usará como base para el controlador MPC en este trabajo queda definido como sigue:

$$\dot{G}(t) = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b + \frac{k_{abs}G_{gut}(t)}{V_I} \quad (23)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad (24)$$

$$\dot{I}(t) = -p_4I(t) + \frac{U(t)}{V_I} \quad (25)$$

$$\dot{q}_1(t) = -k_{emp}q_1(t) + P\delta(t) \quad (26)$$

¹⁸ LYNCH, Sandra M.; BEQUETTE, B. Wayne. *Loc. cit.*

$$\dot{q}_2(t) = -k_{emp}(q_2(t) - q_1(t)) \quad (27)$$

$$\dot{G}_{gut}(t) = -k_{abs}G_{gut}(t) + k_{emp}q_2(t) \quad (28)$$

$$\dot{G}_{sc}(t) = \frac{G(t) - G_{sc}(t)}{5} - R_{utln} \quad (29)$$

Sólo resta definir el valor de las constantes y coeficientes del modelo. En el estudio hecho por Lynch *et al.* usaron ajuste por mínimos cuadrados para hacer coincidir los niveles de concentración de glucosa plasmática y subcutánea de un paciente con diabetes mellitus tipo I al modelo de Sorensen no lineal de 19 estados, el resultado fueron los valores de p_1 , p_2 y p_3 . Los valores de todas las constantes son:

$$G_b = 200 \text{ mg/dL}$$

$$I_b = 0 \text{ mU/L}$$

$$p_1 = 0.028735 \text{ min}^{-1}$$

$$p_2 = 0.028344 \text{ min}^{-1}$$

$$p_3 = 5.035 \times 10^{-5} \frac{L}{\text{min}^2 \cdot \text{mU}}$$

$$p_4 = 5/54 \text{ min}^{-1}$$

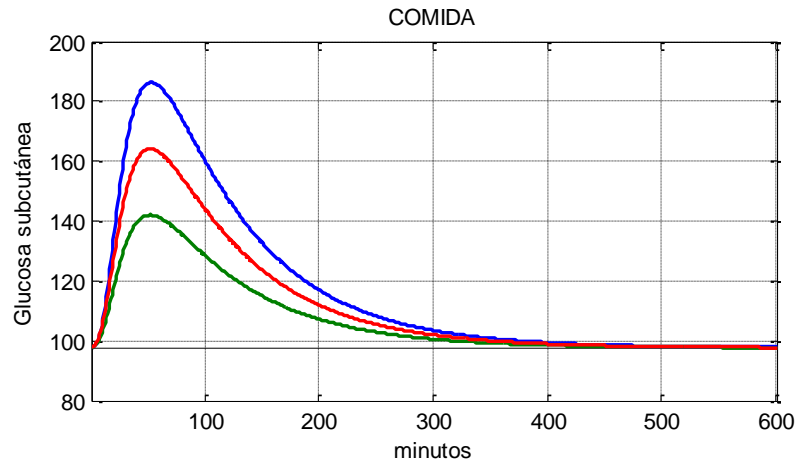
$$k_{abs} = 0.012 \text{ min}^{-1}$$

$$k_{emp} = 0.18 \text{ min}^{-1}$$

$$V_I = 12 \text{ L}$$

$$R_{utln} = 0.47 \frac{\text{mg}}{\text{dL} \cdot \text{min}}$$

FIGURA 16. Respuesta del nivel de concentración de glucosa subcutánea al estímulo de una perturbación de una comida mientras se inyecta una cantidad de insulina basal.



En la FIGURA 16 se muestra la respuesta del sistema a la perturbación de una comida. La gráfica azul corresponde a la respuesta que se obtiene de ingerir una comida con carga glucémica de 8 g, la roja a 7 g y la verde a 6 g. La entrada de insulina se mantiene en un valor constante que regule la concentración de glucosa a un valor de 97.65 mg/dL. De no ser así, la concentración aumentaría hasta el valor basal (200 mg/dL).

2.3. LINEALIZACIÓN

En esta sección se linealiza el modelo acoplado para poder realizar la implementación del algoritmo de control MPC.

2.3.1. Punto de operación Cuando una persona sana se encuentra en estado de ayuno su páncreas produce la insulina necesaria para mantener la concentración sanguínea de dicha hormona en un valor basal mayor que cero. En ese estado,

tanto la concentración de glucosa e insulina se mantienen constantes siempre y cuando no se perturbe el sistema.

Teniendo en cuenta lo anterior, se elige un punto de operación para la linealización del sistema con un valor de concentración de glucosa cercano al nivel regular de un individuo sano y la perturbación de glucosa en cero.

$$G_{op} = 100 \text{ mg/dL} \qquad P = 0 \text{ mg}$$

Los demás valores se obtienen de resolver el siguiente sistema de ecuaciones:

$$0 = -(p_1 + X_{op})G_{op} + p_1G_b + \frac{k_{abs}G_{gut_{op}}}{V_l}$$

$$0 = -p_2X_{op} + p_3(I_{op} - I_b)$$

$$0 = -p_4I_{op} + \frac{U_{op}}{V_l}$$

$$0 = -k_{emp}q_{1_{op}}$$

$$0 = -k_{emp}(q_{2_{op}} - q_{1_{op}})$$

$$0 = -k_{abs}G_{gut_{op}} + k_{emp}q_{2_{op}}$$

$$0 = \frac{G_{op} - G_{sc_{op}}}{5} - R_{utln}$$

Se obtienen los resultados:

$$X_{op} = 0.028735 \text{ min}^{-1}$$

$$I_{op} = 16.18 \frac{\text{mU}}{\text{L}}$$

$$q_{1_{op}} = q_{2_{op}} = G_{gut_{op}} = 0 \text{ mg}$$

$$G_{sc_{op}} = 97.65 \frac{\text{mg}}{\text{dL}}$$

$$U_{op} = 17.97 \frac{\text{mU}}{\text{min}}$$

El punto de operación hallado satisface las ecuaciones planteadas y las condiciones fisiológicas de un paciente en ayunas. Específicamente se observa que la cantidad

basal de insulina inyectada es aproximadamente 1 U/h, valor similar al secretado por el páncreas de un paciente sano en condición de ayuno.

2.3.2. Sistema linealizado Una vez identificado el punto de operación, se emplea la expansión por series de Taylor al sistema alrededor de ese punto e ignoraron los términos de orden mayor que uno. El resultado de la linearización queda expresado de la siguiente manera:

$$\Delta\dot{G}(t) = -(p_1 + X_{op})\Delta G(t) - G_{op}\Delta X(t) + \frac{k_{abs}G_{gut}(t)}{V_I} \quad (30)$$

$$\Delta\dot{X}(t) = -p_2\Delta X(t) + p_3\Delta I(t) \quad (31)$$

$$\Delta\dot{I}(t) = -p_4\Delta I(t) + \frac{\Delta U(t)}{V_I} \quad (32)$$

$$\dot{q}_1(t) = -k_{emp}q_1(t) + P\delta(t) \quad (33)$$

$$\dot{q}_2(t) = -k_{emp}(q_2(t) - q_1(t)) \quad (34)$$

$$\dot{G}_{gut}(t) = -k_{abs}G_{gut}(t) + k_{emp}q_2(t) \quad (35)$$

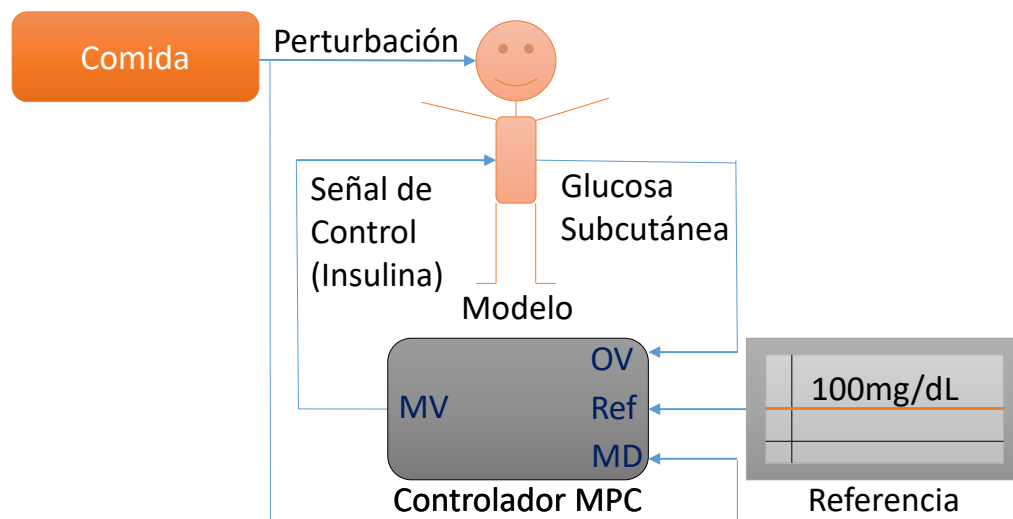
$$\Delta\dot{G}_{sc}(t) = \frac{\Delta G(t) - \Delta G_{sc}(t)}{5} \quad (36)$$

3. SIMULACIÓN Y RESULTADOS

A. Control del modelo no lineal

Haciendo uso del modelo de Bergman aumentado se valida el desempeño del controlador MPC diseñado a partir del modelo linealizado. Para hacerlo, se configura un sistema de control con la salida del modelo de Bergman conectada a la salida observada del MPC. La variable manipulada del controlador, i.e. la señal de insulina, se dispone en una de las entradas del modelo y la perturbación se conecta tanto a las entradas correspondientes tanto del modelo como del controlador. La referencia se fija, en principio, en 97.65 mg/dL y la señal de perturbación medida se compuso de tres pulsos de igual tamaño cada uno establecido en los horarios típicos del desayuno, almuerzo y cena respectivamente; el tamaño del pulso corresponde a la carga glucémica de la comida. De esta manera se simula un día completo en la vida del paciente en el que se recopila información gráfica y numérica del comportamiento general de la señal de control en ese periodo de tiempo.

FIGURA 17. Esquema del sistema simulado usando el modelo de Bergman aumentado y una referencia constante.



Durante el proceso de diseño el periodo de muestreo asignado al controlador fue de un minuto para que coincidiese con el periodo de muestreo del modelo de Bergman aumentado.

Al controlador MPC se le establecieron los siguientes parámetros:

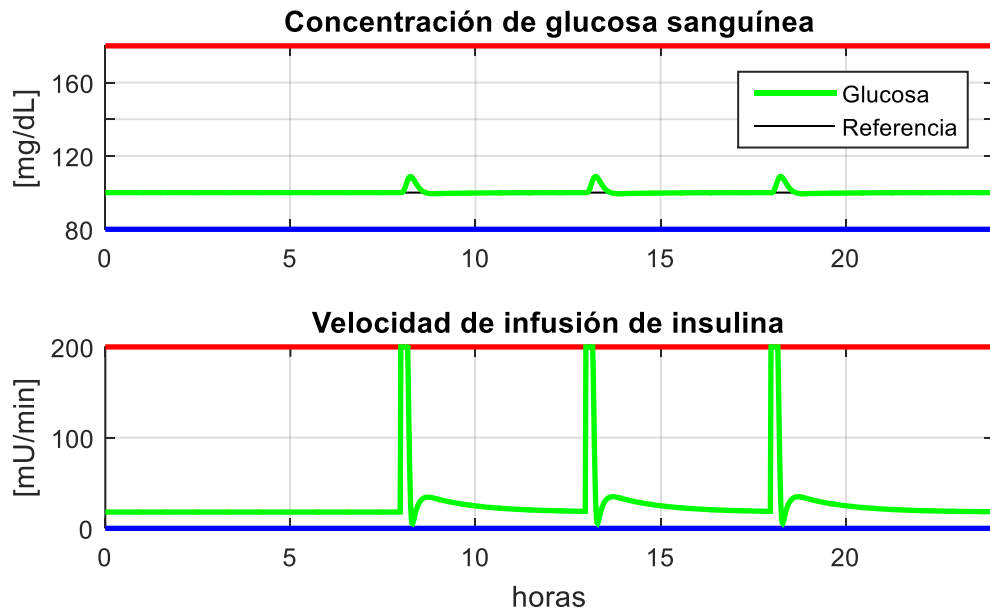
SEÑALES	
Variable manipulada (MV):	Insulina inyectada
Perturbación medida (MD):	Carga glucémica
Salida observada (MO):	Glucosa subcutánea
RESTRICCIONES	
$0 < MV < 200 \text{ mU/min}$	
$80 < MO < 180 \text{ mg/dL}$	
HORIZONTES	
Predicción:	60 minutos
Control:	2 minutos

Las restricciones impuestas son inherentes al sistema. Por un lado, la cantidad de insulina inyectada no debe superar las 400 mU/min por ningún motivo puesto que se pondría en riesgo la vida del paciente¹⁹, el valor elegido de 200 mU/min cumple con ese límite y se ajusta a la capacidad de una bomba de insulina comercial. Por otra parte, los límites de la concentración de glucosa sanguínea se determinaron usando los valores extremos de la prueba IVGTT.

En cuanto a los valores de los horizontes del controlador MPC, el horizonte de predicción se asigna buscando que la ventana de predicción encierre todo el transitorio de la señal de glucosa generado por la perturbación, un poco más de 40 minutos. Un horizonte de predicción amplio permite al controlador optimizar la respuesta del sistema con mucha anterioridad y reaccionar más rápido para

¹⁹ BARRETT, K.; BARMAN, S.; BOITANO, S. Ganong Fisiología Médica. 23va ed. 2010, cap. 21.

FIGURA 18. Gráficas de la simulación del control MPC sobre el modelo no lineal con referencia de glucosa constante.



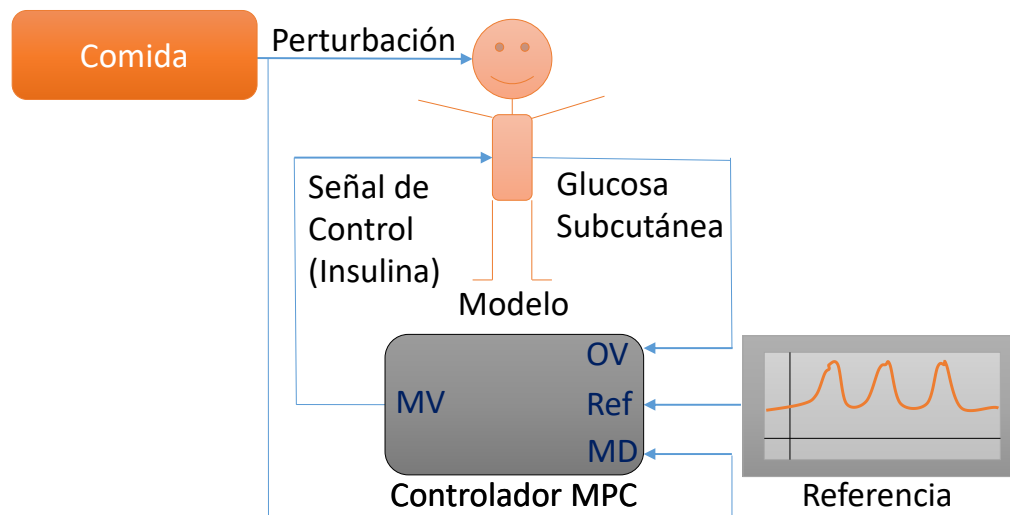
minimizar el error a la salida pero a medida que se aumenta el horizonte, también lo hace la carga computacional de la simulación. Además, se obtienen resultados indeseados si el horizonte de predicción es muy grande y el modelo de la perturbación usado en el MPC no es lo suficientemente representativo de la misma.

El horizonte de control tiene un efecto evidente en el comportamiento del controlador. Si el modelo de la planta es muy bueno, un horizonte amplio permite minimizar mejor el error en la salida, en cualquier otro caso menos acciones de control generaran un control más estable. Hay que tener en cuenta que para esta simulación el controlador tiene conocimiento de la señal de perturbación, por lo tanto un horizonte de control de dos minutos es suficiente para generar una respuesta satisfactoria.

En las gráficas de este capítulo, los resultados de simulación se representan con líneas verdes y las referencias con una línea negra. En la FIGURA 18 se observa que el MPC actúa eficientemente como regulador de la concentración de glucosa

plasmática y es capaz de mantenerla cerca del valor de la referencia. La cantidad de insulina inyectada en el día es aproximadamente igual a 38.2 U, un valor aceptable teniendo en cuenta que la segregación de insulina en el páncreas normalmente se acerca a las 40 U por día con tres comidas diarias²⁰. Sin embargo, las variaciones bruscas en la velocidad de inyección de insulina son indeseadas puesto que pueden generar molestias innecesarias al paciente, y además un sistema regulador no emula de manera realista las funciones endocrinas del páncreas.

FIGURA 19. Esquema del sistema simulado usando el modelo de Bergman aumentado y la señal de referencia descrita.



Teniendo en cuenta que el cuerpo humano tiene una respuesta natural a los cambios de glucosa y el objetivo es imitar este comportamiento de forma precisa, se considera usar una referencia dinámica, disminuyendo la rata de inyección de insulina en cada perturbación puesto que el control no deberá llevar el perfil de glucosa a 97.65 mg/dL inmediatamente. Con ello se espera que el perfil de referencia de glucosa sea similar a la de una prueba de tolerancia a la glucosa en un paciente normal. La respuesta de la concentración de glucosa a una prueba

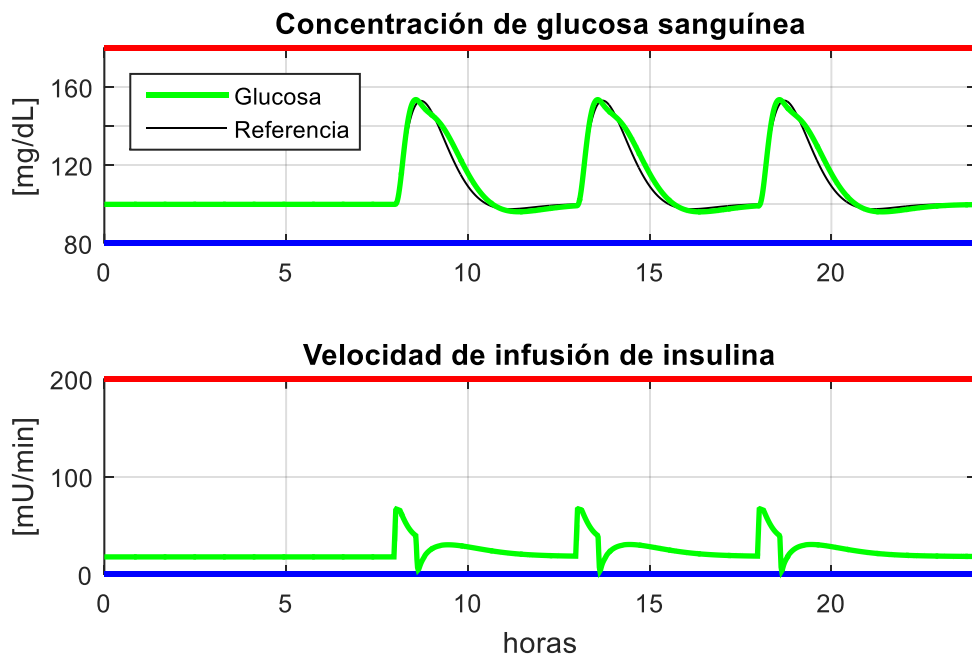
²⁰ Loc. cit.

IVGTT en una persona sana se describe, *grosso modo*, mediante el siguiente sistema de segundo orden:

$$H(s) = \frac{3.51}{s^2 + 0.042s + 0.0009} \quad (37)$$

En la FIGURA 19 se muestra un esquema implementando la referencia dinámica basada en la prueba IVGTT, para este nuevo sistema el horizonte de control se incrementó de 2 a 3 minutos con el fin de mejorar la precisión en la respuesta ya que ahora esta debe seguir una curva y el horizonte de predicción se estableció en 170 minutos porque el transitorio de glucosa ahora dura aproximadamente 3 horas. La respuesta obtenida en la simulación se muestra en la FIGURA 20. Como se había previsto, la rata de inyección de insulina ya no tiene variaciones tan amplias como en la anterior simulación y la cantidad total de insulina inyectada en el día se redujo a 33.8 U.

FIGURA 20. Gráficas de la simulación del control MPC sobre el modelo no lineal con la referencia variable.

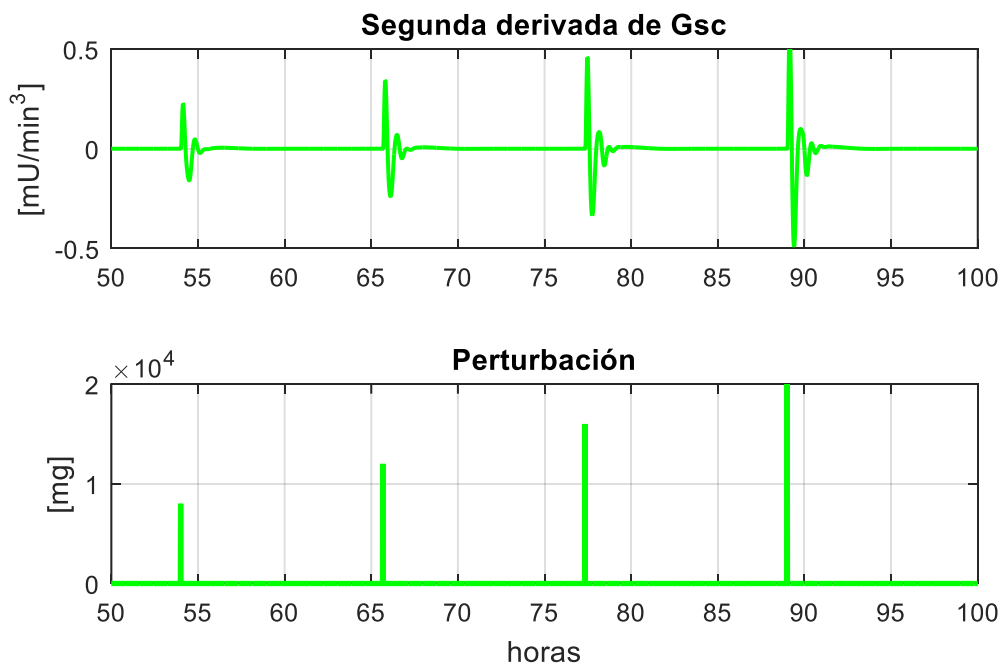


B. Implementación del estimador

Una de las fortalezas del control MPC consiste en tener en cuenta la perturbación medida en los cálculos de la señal de control. En la simulación anterior la señal de ingesta de glucosa fue una entrada directa tanto al modelo como al MPC de forma que el controlador generó las señales de control conociendo el valor real de la perturbación que debía regular. No obstante, en la implementación del sistema propuesto no es posible medir de manera directa la carga glucémica de los alimentos consumidos por el paciente por ende se añade un sistema de inferencia difusa que actúe como estimador de la ingesta de glucosa.

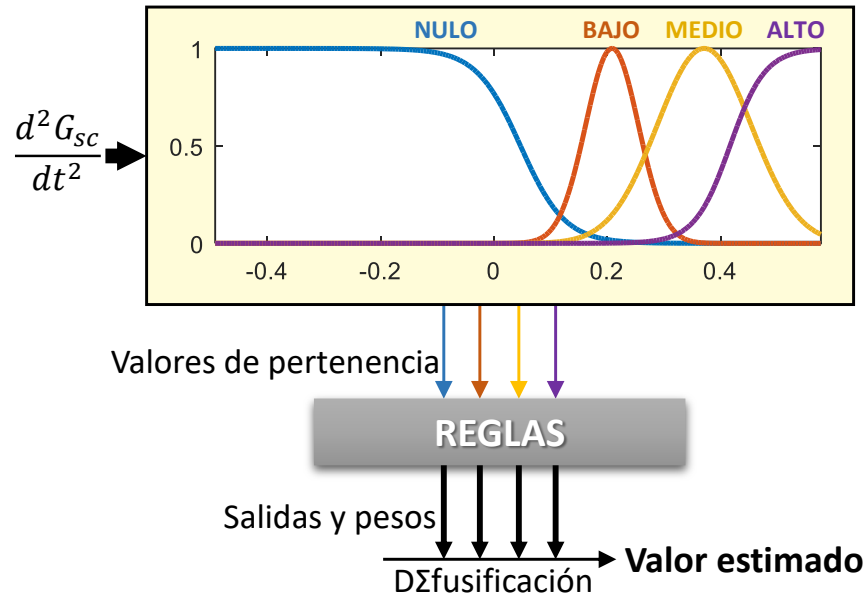
El objetivo es generar una señal que permita aproximar la cantidad de glucosa consumida por el paciente a partir de la medición de la concentración de glucosa subcutánea. Se identificó una posible relación entre la aceleración de la concentración de glucosa, o sea, su segunda derivada y la magnitud de la

FIGURA 21. Gráficas de la aceleración de la concentración de glucosa y la perturbación.



perturbación: a mayor consumo de glucosa, mayor es la aceleración de G_{sc} . La FIGURA 21 muestra las señales que soportan la idea de que el estimador puede inferir el valor de la perturbación a partir de aceleración de G_{sc} .

FIGURA 22. Esquema del sistema de inferencia usado para estimar la perturbación.



Entonces la salida del FIS, representada con la letra y , debe ser proporcional a su entrada, \ddot{G}_{sc} , y al mismo tiempo debe atenuar los picos en la señal de aceleración que no corresponden a consumo de alimentos. Se planteó el sistema FIS de la FIGURA 22 con las siguientes reglas tipo Sugeno:

- if \ddot{G}_{sc} is NULO then $y = 0$*
- if \ddot{G}_{sc} is BAJO then $y = 200$*
- if \ddot{G}_{sc} is MEDIO then $y = 300$*
- if \ddot{G}_{sc} is ALTO then $y = 400$*

Nótese el uso de funciones de pertenencia gaussianas y sigmoideas para la fusificación de la entrada. La función gaussiana tiene la forma:

$$\mu_g(x) = e^{-\frac{(x-c)^2}{2\sigma^2}} \quad (38)$$

Y sus parámetros son σ y c . La función sigmoidea usada fue:

$$\mu_s(x) = \frac{1}{1 + e^{-a(x-d)}} \quad (39)$$

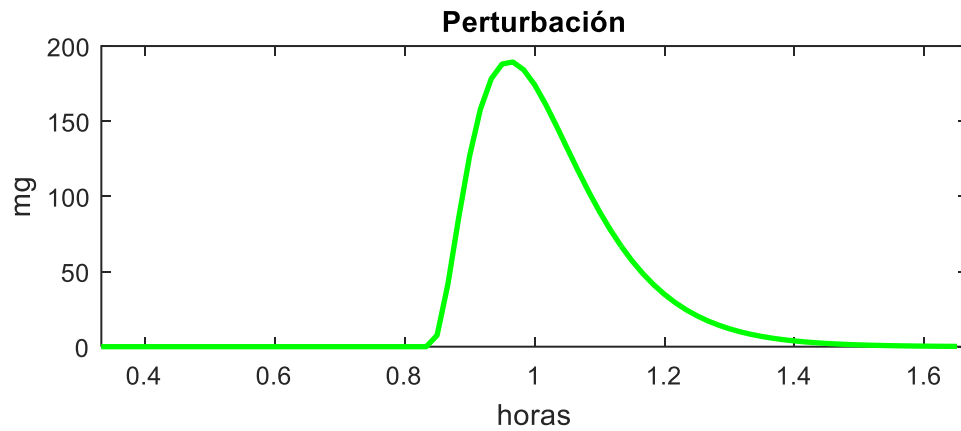
Y sus parámetros son a y d . Los valores de los parámetros de las funciones de pertenencia y los valores de salida de las reglas establecidas son los objetos de aprendizaje del sistema FIS.

Con la estructura del controlador difuso ya definida, el siguiente paso consiste en proveer entradas y salidas coherentes para que, por medio de un entrenamiento basado en redes neuronales, se ajusten los parámetros de las funciones de pertenencia y las reglas del FIS correctamente. Las entradas del FIS se obtuvieron directamente de la simulación derivando dos veces la salida del modelo. Las salidas del FIS se obtuvieron a partir de la señal de perturbación original pasándola por un filtro de segundo orden con respuesta críticamente amortiguada definido por:

$$H(s) = \frac{0.0352}{(s + 0.33)^2} \quad (40)$$

La aplicación de dicho filtro responde a la necesidad de proveer una salida que facilite ajustar las señales de salida del estimador difuso durante el entrenamiento sin comprometer la calidad del control sobre el sistema. Su diseño es el resultado de realizar pruebas al controlador MPC buscando una señal cuya amplitud y

FIGURA 23. Forma de la perturbación usada para entrenar el estimador difuso.



duración le permitan responder apropiadamente. La forma de la salida del FIS se puede observar en la FIGURA 23.

FIGURA 24. Interfaz para el entrenamiento de sistemas FIS en MATLAB.

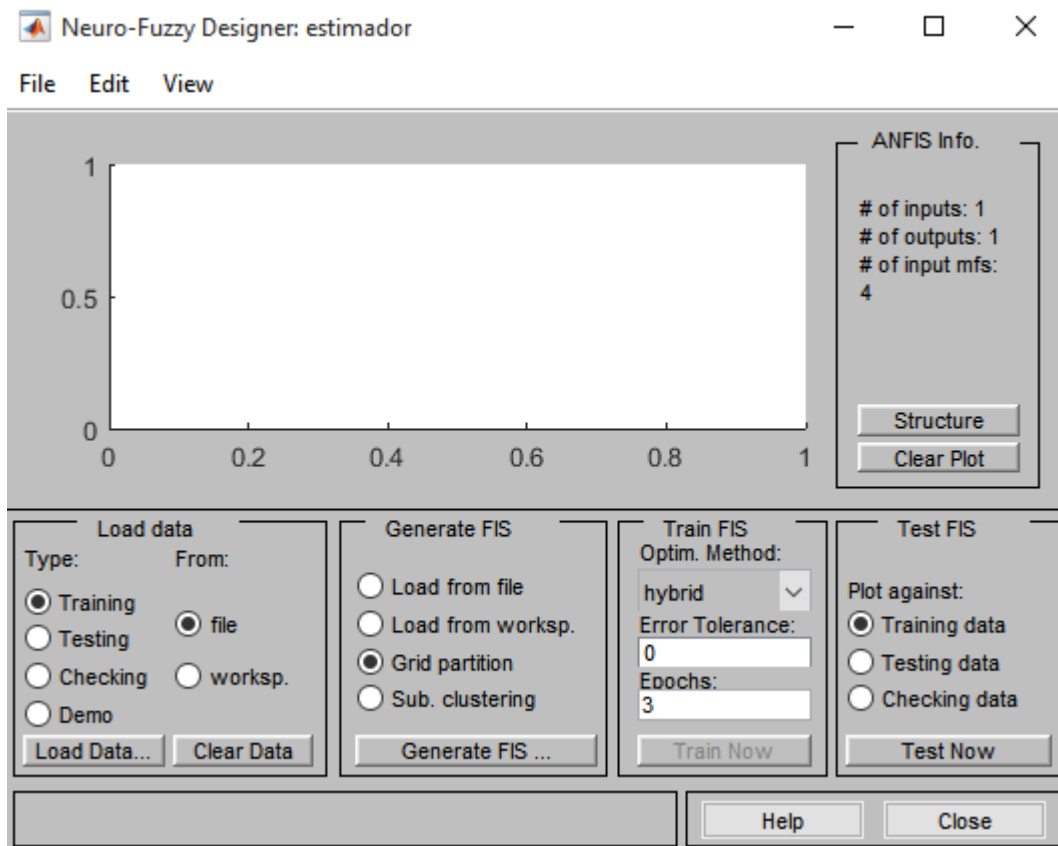
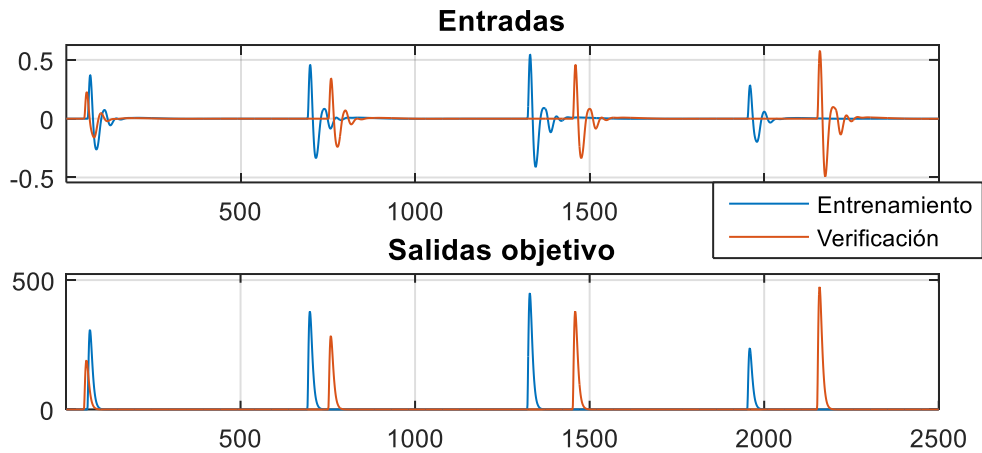


FIGURA 25. Datos de entrenamiento y de verificación para el sistema FIS.



El entrenamiento para determinar los valores de los parámetros del sistema difuso se agilizó gracias al uso de las herramientas gráficas de MATLAB para el diseño y entrenamiento de FIS.

La interfaz mostrada en la FIGURA 24 permite realizar las siguientes operaciones: cargar los datos para el entrenamiento del FIS, generar la estructura del FIS automáticamente o cargar una existente, elegir el método de entrenamiento del FIS (*backpropagation* o híbrido) y probar la precisión del entrenamiento con los datos de verificación.

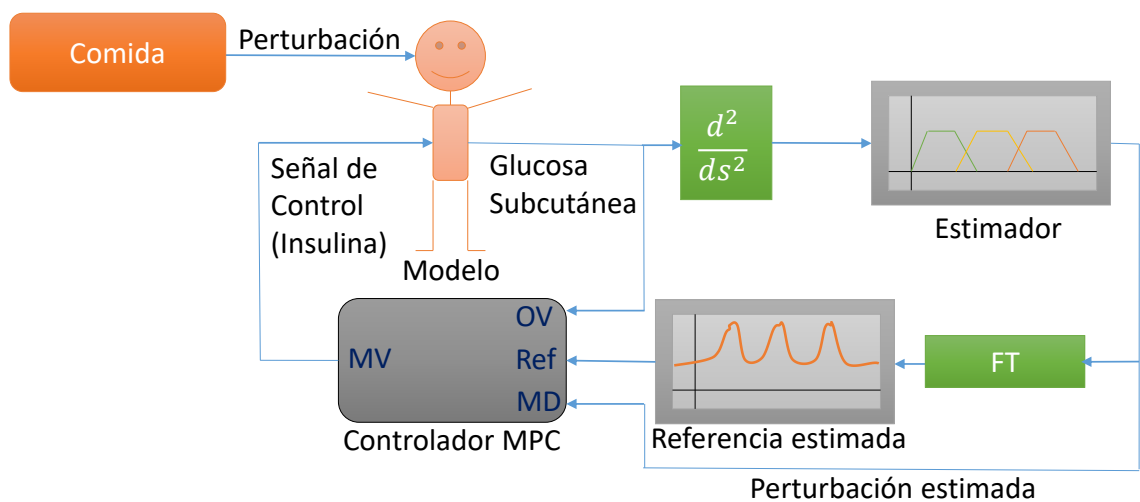
Los datos de entrenamiento se ingresaron como una matriz de dimensiones 2800×2 en que la primera columna correspondió a la entrada y la segunda a la salida objetivo. Similarmente, los datos de verificación se ingresaron como una matriz de 2600×2 . Los datos están graficados en la FIGURA 25. Los parámetros adaptados son los siguientes.

Funciones de pertenencia para la entrada		
Nulo	Sigmoidea	$a = -25.6$ $d = 0.04661$
Bajo	Gaussiana	$\sigma = 0.04665$ $c = 0.2081$
Medio	Gaussiana	$\sigma = 0.08292$ $c = 0.3707$
Alto	Sigmoidea	$a = -32.2$ $d = 0.4162$

Funciones de pertenencia para la salida		
Cero	Constante	0
Bajo	Constante	211.6
Medio	Constante	296.5
Alto	Constante	467.3

El error promedio de ajuste fue de 15.12 con los datos de entrenamiento y de 15.95 con los datos de verificación.

FIGURA 26. Esquema del sistema de control con el estimador de la perturbación integrado.

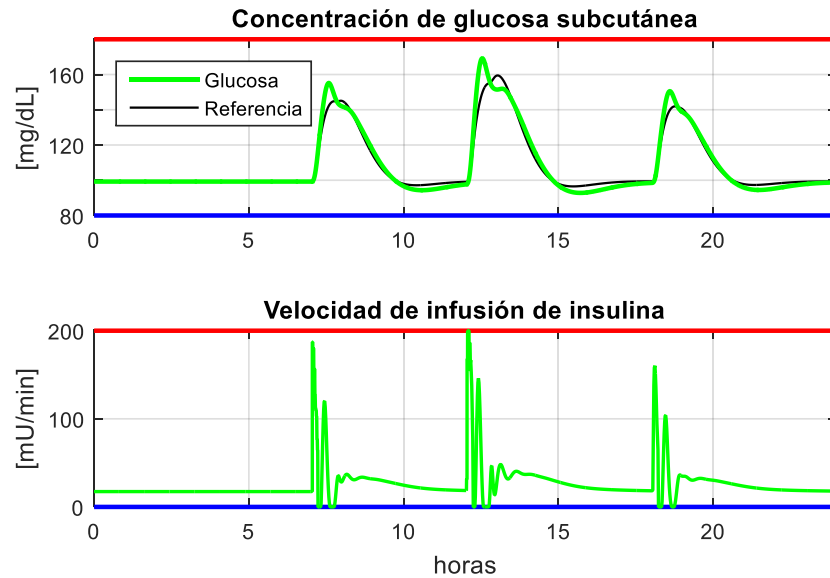


El sistema FIS quedó completamente definido y adaptado a los datos provistos y como estimador de la perturbación de comida es satisfactorio puesto que el error de ajuste fue relativamente pequeño. En la FIGURA 26 está representado el sistema de control con el estimador de la perturbación integrado con el controlador y el modelo de la planta.

El montaje del sistema para su simulación y verificación se hizo en Simulink. Una vez dispuesto el estimador de la referencia se hicieron de nuevo modificaciones en los parámetros del controlador para mejorar la respuesta del modelo y acercar la concentración de glucosa a la referencia estimada. Los nuevos horizontes de predicción y de control y los pesos de la función de coste definidos son los siguientes:

HORIZONTES	
Predicción:	180 minutos
Control:	16 minutos
PESOS	
MV:	0
Cambio de MV:	0.1
Error en la salida:	1

FIGURA 27. Gráficas de la simulación del sistema de control con estimador la referencia.

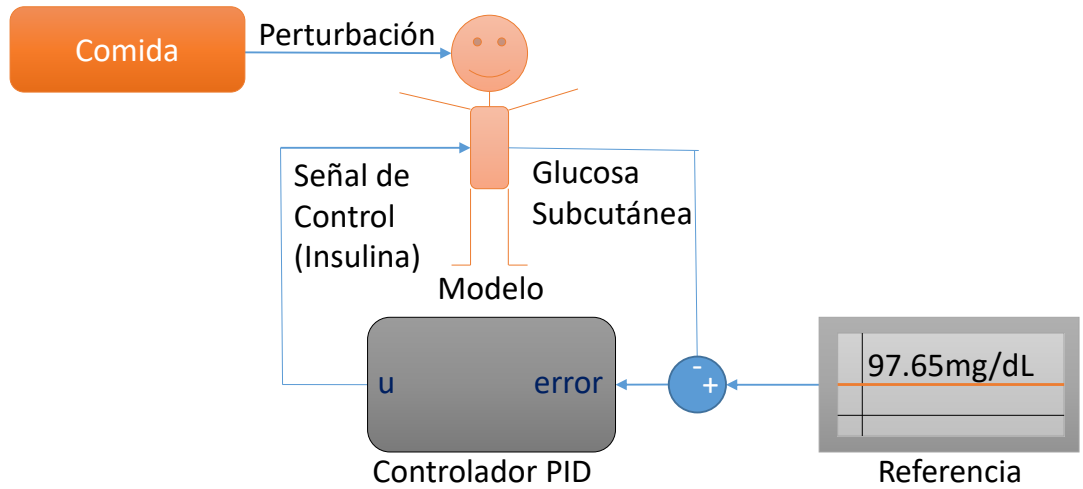


En la FIGURA 27 se muestra los resultados de la simulación de un día en la vida del paciente en que consume tres comidas a las horas habituales. A las 8 A.M. consume el desayuno con una carga glucémica de 12 g, a las 12 P.M. come el almuerzo con una carga glucémica de 17 g y a las 6 P.M. come una cena con carga glucémica de 10 g. La cantidad total de insulina inyectada en 24 horas es igual a 37.67 unidades.

C. Control con un PID sintonizado

Se sintonizó un controlador PID en Simulink para comparar su desempeño con el del controlador MPC. El esquema de control usado se muestra en la FIGURA 28.

FIGURA 28. Esquema usado para implementar el control PID.

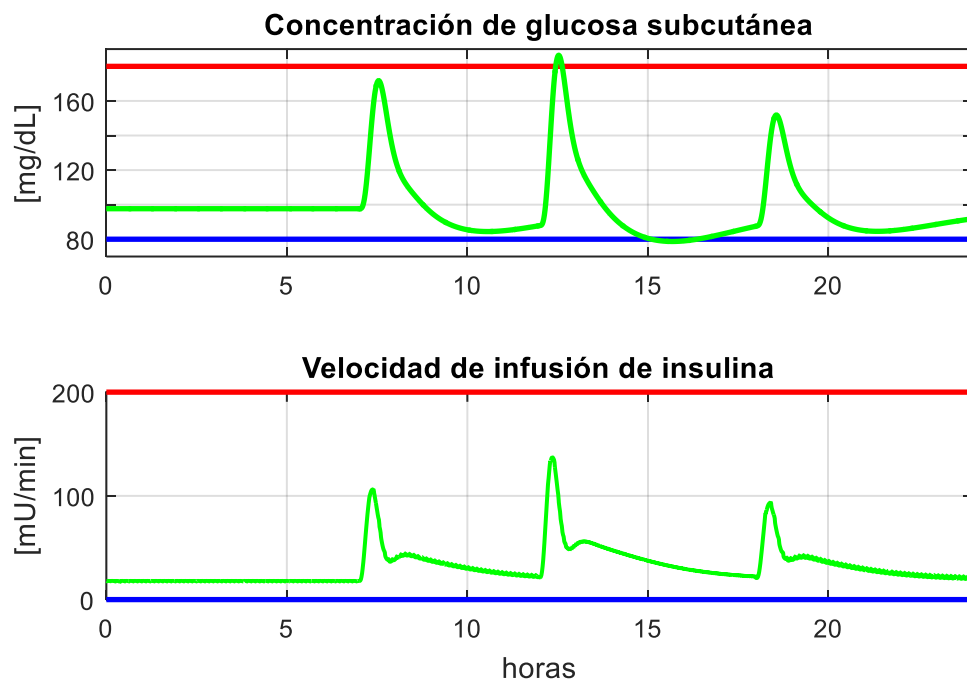


La sintonización se llevó a cabo mediante la herramienta *Tune* del bloque *PID Controller* de Simulink. La tarea fue conseguir que la respuesta del modelo se pareciera a la respuesta natural de la concentración de glucosa de un paciente sano o que se aproximase a la señal de referencia descrita para el controlador MPC. La función de transferencia del controlador resultante fue:

$$H_{PID}(s) = P + \frac{I}{s} + D \frac{N}{1 + \frac{N}{s}} \quad (41)$$

Con $P = 0.6426$, $I = 7.67 \times 10^{-3}$, $D = 13.36$ y $N = 3.727$.

FIGURA 29. Resultado de la simulación del sistema con el controlador PID.



La respuesta del sistema con el controlador PID a la misma perturbación aplicada para el controlador MPC se muestra en la FIGURA 29.

La cantidad total de insulina suministrada al paciente en el lapso de 24 horas es 44.98 unidades.

4. CONCLUSIONES

- La estrategia de control predictivo simulada resolvió de manera satisfactoria el problema de regular la concentración de glucosa plasmática de un paciente diabético porque permitió obtener una respuesta de glucosa similar a la de una persona sana. Este resultado tiene el potencial de ejercer un alto impacto positivo en la calidad de vida del paciente al ofrecerle una mayor autonomía y reducir las molestias de monitorear manualmente sus hábitos alimenticios y las cantidades de insulina inyectada.
- La eficiencia del control aplicado se midió en dos indicadores: cantidad de insulina inyectada al día y nivel basal de insulina administrada. El sistema de control propuesto inyecta 37.67 unidades de insulina al paciente en un día en que éste consuma las tres comidas regulares, mientras que el páncreas de una persona sana segrega aproximadamente 40 unidades de insulina al día bajo las mismas condiciones. El nivel basal de insulina administrada fue de 17.98 mU/min, aproximadamente 1 U/h. Como ambos valores están en el rango deseado los resultados fueron considerados exitosos.
- En comparación, los resultados obtenidos con el control PID son de menor calidad a los del MPC. Si bien la insulina basal tiene el mismo valor, la cantidad de insulina inyectada fue de 44.98 unidades. Además, la respuesta de glucosa obtenida con el PID tuvo picos más altos de lo recomendable y tiempos más largos de establecimiento llegando a superponerse las respuestas de dos perturbaciones.
- Por último, la capacidad del control predictivo de recibir información acerca de la perturbación al modelo le brindó al sistema la posibilidad de adaptarse a la dieta del paciente. No obstante, no se tiene manera exacta de realizar la medición de

la cantidad de glucosa que consume la persona en cada comida así que ésta permanece como una perturbación no medible. La implementación de un observador neuro-difuso capaz de estimar la carga glucémica de la comida ingerida otorgó al sistema dos ventajas cruciales: se pasó al MPC el valor aproximado de la perturbación y se pudo establecer un perfil de referencia diferente para cada comida para mejorar el control como quedó establecido en el capítulo anterior.

5. RECOMENDACIONES

- Como trabajo futuro, se propone el simular un esquema de control como el propuesto en este documento usando un modelo más completo del sistema insulina-glucosa que el Modelo mínimo de Bergman, con el fin de obtener una medición más realista del tiempo de cálculo de cada acción de control.
- La capacidad del MPC de calcular la señal de control usando información de la referencia a seguir no se usa en todo su potencial. Esto se debe a la limitación de la *toolbox* de MATLAB que no permite introducir información de las referencias futuras o del modelo usado para calcularlas. Si se programase desde cero un controlador MPC se podría tener en cuenta ésta característica y usarla para aumentar la eficiencia del control.
- El controlador diseñado, aun cuando efectivo, está limitado a funcionar bien con un solo paciente. Esto se debe a que cada persona genera resultados ligeramente diferentes en la prueba IVGTT y se modela con valores diferentes en la sensibilidad a la insulina y la efectividad de la glucosa. Esas incertidumbres en los parámetros pueden ser tenidos en cuenta en el diseño de la alternativa robusta al MPC, conocida como MPC mín-max.

BIBLIOGRAFÍA

BARRETT, K.; BARMAN, S.; BOITANO, S. Ganong Fisiología Médica. 23va ed. 2010.

BEQUETTE, B. Wayne. Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Annual reviews in control*, 2012, vol. 36, no 2, p. 255-266.

FRIIS-JENSEN, Esben. Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism. 2007. Tesis Doctoral. B. Sc. Thesis Technical University of Denmark, 2007.

GUÍA DE PRÁCTICA Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba. Vitoria: Guías de Práctica Clínica en el SNS; 2012.

JANG, Jyh-Shing Roger. ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, 1993, vol. 23, no 3, p. 665-685.

LYNCH, Sandra M.; BEQUETTE, B. Wayne. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements. En *Proceedings of the American Control Conference*. 2002. p. 4039-4043.

MAN, C. D.; CAMILLERI, Michael; COBELLI, Claudio. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 2006, vol. 53, no 12, p. 2472-2478.

NIELSEN, Michael A. Neural Networks and Deep Learning. *Determination Press*, 2015.

OLABE, Xabier Basogain. Redes Neuronales Artificiales y sus Aplicaciones. *Publicaciones de la Escuela de Ingenieros*, 1998.

PARKER, R. S., et al. Model predictive control for infusion pump insulin delivery. En Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 1996. p. 1822-1823.

RAMÍREZ RAMOS, O. Simulación en simmechanics de un sistema de control difuso para el robot udlap. 2008. Tesis Doctoral. Tesis profesional, Universidad de las Américas Puebla, Departamento de Computación, Electrónica y Mecatrónica, Cholula, Puebla, México.

RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C. Apuntes de ingeniería de control, análisis y control de sistemas en espacio de estado, identificación de sistemas control adaptativo, control predictivo. Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática. UPV, 2005.

STEIL, G. M., et al. Modeling insulin action for development of a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes technology & therapeutics*, 2005, vol. 7, no 1, p. 94-108.