



REGULACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES  
DIABÉTICOS TIPO 1 BASADA EN MÚLTIPLES BOLOS  
DE INSULINA E INFORMACIÓN LIMITADA

Fabiola Campos Cornejo

Director de Tesis: Dr. Daniel Ulises Campos Delgado

Tesis para obtener el grado de maestría en:

INGENIERÍA ELÉCTRICA

ESPECIALIDAD EN CONTROL AUTOMÁTICO

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Ingeniería

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Agosto 2009



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

“REGULACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1  
BASADA EN MÚLTIPLES BOLOS DE INSULINA E INFORMACIÓN LIMITADA”

Presenta: Fabiola Campos Cornejo

Comité evaluador:

---

Dr. Daniel Ulises Campos Delgado, Director de Tesis

---

Dra. Nancy Visairo Cruz

---

Dr. Javier González Contreras

---

Dr. Jorge Alberto Morales Saldaña



**A LA ING. FABIOLA CAMPOS CORNEJO  
P R E S E N T E. –**

En atención a su solicitud de Tema y Temario, presentada por el **Dr. Daniel Ulises Campos Delgado**, Asesor de la Tesis que desarrollará Usted, con el objeto de obtener el Grado de **Maestría en Ingeniería Eléctrica**. Me es grato comunicarle que en la Sesión de Consejo Técnico Consultivo celebrada el día 22 de enero del presente año, fue aprobado el Tema y Temario propuesto:

**TEMARIO:**

**“REGULACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO I  
BASADA EN MÚLTIPLES BOLOS DE INSULINA E INFORMACIÓN  
LIMITADA”**

1. Introducción.
2. Modelado matemático de un paciente diabético tipo 1.
3. Estrategia de dosificación de insulina.
4. Evaluación del algoritmo de dosificación de insulina.
5. Conclusiones.  
Apéndices.  
Bibliografía.

**“MODOS ET CUNCTARUM RERUM MENSURAS AUDEBO”**

**A T E N T A M E N T E**

  
  
**ING. ARMANDO VIRAMONTES ALBANA**  
**DIRECTOR** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
DIRECCION



**FACULTAD  
DE INGENIERÍA**

Av. Manuel Nava 8  
Zona Universitaria • CP 78290  
San Luis Potosí, S.L.P.  
tel. (444) 826 2330 al39  
fax (444) 826 2336  
www.uaslp.mx

ˆbcb

*A mis padres*  
*Arturo y Ma. Francisca*

## RESUMEN

El tratamiento con insulina externa es fundamental para mantener condiciones euglicémicas en un paciente diabético tipo 1. En este contexto, el presente trabajo aborda el problema de la regulación en la concentración de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1 bajo un esquema que contempla múltiples inyecciones diarias de insulina (MID), donde se utiliza una estrategia de control iterativa para actualizar las dosis en la terapia del paciente. Para el control glucémico se utilizan dos tipos de insulina: glargina como insulina de acción lenta y lispro como insulina de acción rápida. La información clave para el diseño del controlador es la sensibilidad del paciente a esta hormona (insulina), la cual es una relación entre los bolos de insulina (información de entrada) y las mediciones de glucosa resultantes (información de salida) tomando como base una terapia pre-escrita. Utilizando esta información, la sensibilidad se calcula como una aproximación mediante el método de mínimos cuadrados. La robustez del algoritmo se evalúa mediante perturbaciones aleatorias o cambiantes en el tiempo de parámetros específicos, lo que permite caracterizar la variabilidad entre diferentes pacientes. Esta evaluación permitió verificar que el algoritmo de dosificación iterativo es capaz de ajustarse, tanto a ingestas con cambios en el contenido de carbohidratos y tiempo de inicio, como a variabilidad interna en la respuesta del paciente.

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco el apoyo que he recibido de mis padres y familia en este trayecto, su cariño y palabras de aliento han sido invaluable. Al director de mi trabajo de tesis, Daniel Ulises Campos Delgado, por su asesoramiento y guía los cuales fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto. A mis compañeros de generación, en especial a Octavio Vega por su compañía y constante estímulo.

Agradezco al cuerpo académico en el Posgrado de Ingeniería Eléctrica por darme la oportunidad de cursar la maestría en su programa y brindarme las herramientas para desarrollarme profesionalmente. También agradezco el apoyo económico que me otorgó CONACYT mediante su programa de becas y al proyecto UC-MEXUS 200771223.

# Índice general

Índice general	IX
Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XIII
Nomenclatura	XV
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Estado del arte . . . . .	3
1.1.1. Modelado matemático de la interacción glucosa-insulina . . . . .	3
1.1.2. Desarrollo de algoritmos de dosificación . . . . .	5
1.2. Descripción del trabajo . . . . .	6
<b>2. MODELADO MATEMÁTICO DE UN PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1</b>	<b>9</b>
2.1. Modelo glucosa-insulina . . . . .	10
2.2. Modelo de absorción gástrica . . . . .	13
2.3. Modelo de absorción subcutánea de insulina . . . . .	13
2.3.1. Flujo de insulina exógena . . . . .	15
2.3.2. Evolución concentración-tiempo de la insulina . . . . .	17
<b>3. ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN DE INSULINA</b>	<b>21</b>
3.1. Metodología <i>run-to-run</i> . . . . .	25
3.2. Matriz de sensibilidad . . . . .	29
3.2.1. Caso 1: Metodología de mínimos cuadrados . . . . .	31
3.2.2. Caso 2: Metodología de mínimos cuadrados recursivos . . . . .	33

<b>4. EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE DOSIFICACIÓN DE INSULINA</b>	<b>37</b>
4.1. Evaluación en simulación del Caso 1	38
4.1.1. Escenario 1	39
4.1.2. Escenario 2	42
4.1.3. Escenario 3	44
4.1.4. Evaluación de robustez para el caso 1	46
4.2. Evaluación en simulación del Caso 2	48
4.2.1. Escenario 3	49
4.2.2. Evaluación de robustez	49
4.3. Variabilidad intra-paciente	50
4.3.1. Caso 1	52
4.3.2. Caso 2	53
4.3.3. Evaluación de robustez	53
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>57</b>
5.1. Conclusiones del trabajo de investigación	58
5.2. Trabajo futuro	59
<b>A. ECUACIONES METABOLICAS</b>	<b>61</b>
A.1. Modelo glucosa-insulina	61
A.2. Modelo de absorción gástrica	62
<b>B. PUNTO DE EQUILIBRIO DEL SISTEMA GLUCOSA-INSULINA</b>	<b>63</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>66</b>

# Índice de figuras

2.1. Modelo de un paciente diabético . . . . .	10
2.2. Esquema de los subsistemas de glucosa e insulina . . . . .	11
2.3. Diagrama a bloques del modelo de absorción subcutánea de insulina . . . . .	15
2.4. Flujo de insulina a través de las corazas del modelo de absorción . . . . .	15
2.5. Concentración de insulina en plasma después de una inyección de 10 <i>UI</i> . . . . .	19
3.1. Perfiles de insulina y glucosa en personas sin diabetes . . . . .	22
3.2. Formulación 1: Protocolo de mediciones y bolos de insulina en un día . . . . .	24
3.3. Formulación 2: Protocolo de mediciones y bolos de insulina en un día . . . . .	25
3.4. Diagrama a bloques del algoritmo nominal de control <i>run-to-run</i> . . . . .	31
3.5. Diagrama a bloques en lazo cerrado para el Caso 1 . . . . .	32
3.6. Diagrama a bloques del algoritmo de control <i>run-to-run</i> adaptivo . . . . .	34
3.7. Diagrama a bloques en lazo cerrado para el Caso 2 . . . . .	36
4.1. Contenido en carbohidratos en la dieta del paciente en el Escenario 1 . . . . .	40
4.2. Caso 1: Resultados para la Formulación 1, Escenario 1 . . . . .	41
4.3. Caso 1: Resultados para la Formulación 2, Escenario 1 . . . . .	41
4.4. Contenido en carbohidratos en la dieta del paciente en el Escenario 2 y 3 . . . . .	42
4.5. Caso 1: Resultados para la Formulación 1, Escenario 2 . . . . .	43
4.6. Caso 1: Resultados para la Formulación 2, Escenario 2 . . . . .	43
4.7. Concentración de glucosa en 10 pacientes <i>in silico</i> con parámetros distintos . . . . .	44
4.8. Caso 1: Resultados para la Formulación 1, Escenario 3 . . . . .	45
4.9. Caso 1: Resultados para la Formulación 2, Escenario 3 . . . . .	46
4.10. Caso 2: Resultados para la Formulación 1, Escenario 3 . . . . .	49

4.11. Concentración de glucosa en 10 pacientes <i>in silico</i> con variabilidad intrapaciente. . . . .	52
4.12. Resultados para el Caso 1 considerando variabilidad intra-paciente . . . . .	53
4.13. Resultados para el Caso 2 considerando variabilidad intra-paciente . . . . .	54

# Índice de tablas

2.1. Parámetros del modelo glucosa-insulina . . . . .	12
2.2. Parámetros del modelo de absorción gástrica . . . . .	14
2.3. Característica subcutánea de los diferentes tipos de insulina . . . . .	14
2.4. Parámetros del modelo para diferentes tipos de insulina . . . . .	17
2.5. Parámetros del modelo concentración-tiempo de insulina . . . . .	18
4.1. Caso 1: Parámetros de desempeño en 30 pacientes . . . . .	47
4.2. Caso 2: Parámetros de desempeño en 30 pacientes . . . . .	50
4.3. Parámetros de desempeño en 30 pacientes con variabilidad intra-paciente . . . . .	54



# Nomenclatura

## Terminología en el texto

CHO	Carbohidratos
IED	Intervalo euglucémico deseado
MID	Múltiples inyecciones diarias
UID	Unidades de insulina por día

## Modelo glucosa-insulina

$G_p$	Masa de glucosa en tejido de rápido equilibrio ( $mg/kg$ )
$G_t$	Masa de glucosa en tejido de lento equilibrio ( $mg/kg$ )
$G$	Concentración de glucosa en plasma ( $mg/dl$ )
$EGP$	Producción de glucosa endógena ( $mg/kg/min$ )
$R_a$	Tasa de aparición de glucosa en plasma ( $mg/kg/min$ )
$E$	Excreción renal de glucosa ( $mg/kg/min$ )
$U_{ii}$	Utilización de glucosa independiente de insulina ( $mg/kg/min$ )
$U_{id}$	Utilización de glucosa dependiente de insulina ( $mg/kg/min$ )
$V_G$	Volumen de distribución de glucosa ( $dl/kg$ )
$k_1$	Parámetro de tasa ( $min^{-1}$ )

$k_2$	Parámetro de tasa ( $\text{min}^{-1}$ )
$I_p$	Masa de insulina en plasma ( $\text{pmol/kg}$ )
$I_l$	Masa de insulina en el hígado ( $\text{pmol/kg}$ )
$I$	Concentración de insulina en plasma ( $\text{pmol/l}$ )
$V_I$	Volumen de distribución de insulina ( $\text{l/kg}$ )
$m_1$	Parámetro de tasa ( $\text{min}^{-1}$ )
$m_2$	Parámetro de tasa ( $\text{min}^{-1}$ )
$m_4$	Parámetro de tasa ( $\text{min}^{-1}$ )
$I_d$	Señal de insulina retrasada ( $\text{pmol/l}$ )
$k_{p1}$	EGP extrapolada a cero glucosa e insulina ( $\text{mg/kg/min}$ )
$k_{p2}$	Efectividad de glucosa del hígado ( $\text{min}^{-1}$ )
$k_i$	Tasa de retraso entre la señal de insulina y la acción en ésta ( $\text{min}^{-1}$ )
$F_{cns}$	Toma de glucosa por el cerebro y eritrocitos ( $\text{mg/kg/min}$ )
$X$	Insulina en el fluido intersticial ( $\text{pmol/l}$ )
$p_{2U}$	Tasa constante de la acción de insulina en la utilización de glucosa periférica ( $\text{min}^{-1}$ )

## Modelo de absorción gástrica

$Q_{sto1}$	Cantidad de glucosa sólida en el estómago ( $\text{mg}$ )
$Q_{sto2}$	Cantidad de glucosa líquida en el estómago ( $\text{mg}$ )
$Q_{sto}$	Cantidad total de glucosa en el estómago ( $\text{mg}$ )
$Q_{gut}$	Masa de glucosa en el intestino ( $\text{mg}$ )
$k_{gri}$	Tasa de trituración ( $\text{min}^{-1}$ )
$k_{empt}$	Tasa de vaciamiento gástrico ( $\text{min}^{-1}$ )

$k_{abs}$	Tasa constante de absorción intestinal ( $min^{-1}$ )
$f$	Fración de absorción intestinal que aparece en plasma ( <i>adimensional</i> )
$D_o$	Cantidad de glucosa ingerida ( $mg$ )
$R_a$	Tasa de aparición de glucosa en plasma ( $mg/kg/min$ )

## Modelo de absorción subcutánea de insulina

### Flujo de insulina exógena

$I_{ex}$	Flujo de insulina exógena ( $UI/min$ )
$D$	Constante de difusión ( $cm^2/min$ )
$P$	Tasa de producción dimérica ( $min^{-1}$ )
$Q$	Constante de equilibrio ( $ml^2/UI^2$ )
$B_d$	Tasa de absorción constante ( $min^{-1}$ )
$Ch_{max}$	Concentración máxima de insulina hexamérica ( $UI/ml$ )
$\kappa_p$	Factor de proporcionalidad ( $ml/UI \cdot min$ )
$d_b$	Factor de reducción para el estado acotado ( <i>adimensional</i> )

### Evolución concentración-tiempo de la insulina

$i_p$	Concentración de insulina en plasma ( $UI/ml$ )
$i_h$	Concentración de insulina en el hígado ( $UI/ml$ )
$i_p$	Concentración de insulina en el tejido intersticial ( $UI/ml$ )
$m_{01}$	Tasa constante de reducción de insulina en plasma ( $min^{-1}$ )
$m_{21}$	Tasa constante de transferencia de insulina de plasma al hígado ( $min^{-1}$ )
$m_{31}$	Tasa constante de transferencia de insulina de plasma al tejido intersticial ( $min^{-1}$ )
$m_{12}$	Tasa constante de transferencia de insulina del hígado al plasma ( $min^{-1}$ )

$m_{13}$	Tasa constante de transferencia de insulina del tejido intersticial al plasma ( $\text{min}^{-1}$ )
$m_{02}$	Tasa constante de la reducción de insulina en el hígado ( $\text{min}^{-1}$ )
$BW$	Peso corporal ( $\text{kg}$ )
<i>plasma</i>	Volumen específico del plasma ( $\text{ml}/\text{kg}$ )
<i>hep</i>	Volumen del hígado específico ( $\text{ml}/\text{kg}$ )
<i>inters</i>	Volumen del tejido intersticial específico ( $\text{ml}/\text{kg}$ )

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

La insulina es la hormona principal del anabolismo de los nutrientes derivados de las comidas [1]; después de una ingesta de alimento cerca del 85% de la glucosa consumida entra en circulación al sistema. La concentración creciente de glucosa en las arterias estimula la secreción de insulina. Alrededor de la mitad de la insulina secretada es extraída por el hígado, lo cual indica la inhibición de la liberación de glucosa hepática (reservas de glucosa). La insulina no extraída entra en la circulación de todo el sistema, donde estimula el consumo de glucosa, principalmente por los músculos, permitiendo un cambio de producción de glucosa endógena a glucosa exógena, y se facilita una entrada continua de glucosa en la circulación del sistema. Mientras la entrada de glucosa de la dieta disminuye con la absorción de los carbohidratos derivados de los alimentos, la glucosa de la sangre disminuye así como la secreción y la concentración de insulina. Cuando la glucosa en la sangre alcanza o incluso cae ligeramente por debajo de los niveles de concentración basal, la producción de la glucosa hepática es de nuevo aumentada por la disminución de insulina en la sangre.

La diabetes mellitus se caracteriza por deficiencia de la hormona insulina o resistencia a ella, por consecuencia, un paciente con diabetes mellitus sufre de aumento de los niveles de glucosa en la sangre (signo clínico conocido como hiperglucemia). Este padecimiento se ha vuelto cada vez más frecuente con el estilo de vida actual; según datos reportados por la Federación Mexicana de Diabetes (FMD), cerca del 11% de la población mexicana padece algún tipo de diabetes, situación que tiende agravarse debido a que cerca del 50% de las personas con diabetes no están conscientes de que la padecen [2]. A nivel mundial, cerca de 246 millones de personas son afectados por esta enfermedad

y los pronósticos indican que esta cifra crecerá hasta alcanzar los 330 millones en el año 2025 [2].

Una diabetes sin control adecuado tendrá serias consecuencias en el individuo; contar con elevadas concentraciones de glucosa en la sangre daña algunos órganos, provocando enfermedades como retinopatía, neuropatía, nefropatía y arteriosclerosis entre otras [1].

La diabetes mellitus abarca un amplio espectro clínico. La mayoría de los casos de diabetes pueden clasificarse en dos categorías según [1]:

- **Diabetes tipo 1**, en la cual, se presenta una deficiencia absoluta de secreción de insulina.
- **Diabetes tipo 2**, en la cual, se presenta una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta inadecuada de secreción compensatoria de insulina.

Cabe mencionar que la Diabetes tipo 2 tiene mayor número de incidencia con cerca del 90% de casos diagnosticados, generalmente a edad adulta. Debido a que el paciente sigue produciendo insulina, el padecimiento puede ser controlado con ayuda de dietas, ejercicio rutinario y fármacos orales que ayudan a estimular la producción y secreción de insulina.

Por otro lado, aunque la diabetes tipo 1 está en el 5 y 10% de todos los casos diagnosticados de diabetes, sus riesgos inmediatos y tratamiento adecuado (el cual requiere estrictamente de infusiones de insulina exógena) precisan rápido reconocimiento, diagnóstico y manejo.

A manera de reproducir la liberación de insulina del páncreas, las personas diabéticas son sometidas a terapias de infusión de insulina; las cuales combinan diferentes tipos de preparaciones y variados regímenes de dosificación. Estas terapias pueden usar bombas de infusión o inyecciones (bolos subcutáneos).

Un estudio realizado en 1993 por el grupo DCCT [3] (por sus siglas en inglés; *Diabetes Control and Complications Trial*) mostró que una terapia intensiva con múltiples infusiones de insulina al día reduce el riesgo en un 50-75% de padecer enfermedades relacionadas a la diabetes.

La cantidad de insulina  $I_i$  a suministrar en una terapia depende estrictamente del paciente (peso

y sensibilidad a la hormona) y su rutina diaria (hábitos alimenticios, rutinas de ejercicio, estrés, etc.) [4]. Generalmente, los médicos inician un tratamiento de insulina con una dosificación estándar para la dieta del paciente, éstas se van ajustando conforme avanza el expediente clínico del paciente [5], lo cual hace lenta la convergencia a los niveles óptimos de insulina para cada paciente.

Por otro lado, uno de los riesgos al iniciar un tratamiento con insulina es una sobredosificación de esta hormona, lo cual puede provocar el decremento de la concentración de glucosa [4], niveles abajo de  $50 \text{ mg/dl}$  (hipoglucemia) dañan principalmente al cerebro a corto plazo, pudiendo provocar pérdida de conocimiento, crisis epilépticas y coma diabético entre otros daños.

El problema de la regulación de glucosa en pacientes diabéticos plantea retos importantes, los cuales pueden ser abordados por la Teoría de Control para desarrollar soluciones prácticas que puedan implementarse en sistemas portátiles de apoyo a médicos y pacientes (ver [6] y [7]).

## 1.1. Estado del arte

La investigación que se ha realizado en busca de la mejora de calidad de vida del paciente diabético ha sido muy variada y participan de ella diferentes campos de la ciencia, desde la Biología (en busca de transplantes de células en el páncreas) hasta la Ingeniería (modelado matemático de la interacción glucosa-insulina, desarrollo de sensores y medidores de glucosa, diseño de algoritmos de dosificación de insulina, etc.).

Dentro del trabajo de investigación relacionada al presente proyecto, podemos mencionar dos líneas de la ingeniería: modelado matemático y desarrollo de algoritmos de dosificación. A continuación se describen brevemente algunos de los trabajos más destacados en estas áreas.

### 1.1.1. Modelado matemático de la interacción glucosa-insulina

Entre los trabajos más destacados se encuentra el modelo mínimo desarrollado por Bergman *et al.* en 1981 [8], el modelo lo constituyen tres ecuaciones diferenciales que representan la tasa de cambio de las concentraciones de glucosa, de insulina y la cantidad de glucosa absorbida por el tejido periférico y hepático. Debido a su simplicidad, este modelo ha sido retomado por muchos grupos de

investigación y extendido para compensar algunas de sus deficiencias, algunos de estos trabajos se muestran en [9] y [10].

En 1985, Sorensen desarrolló un modelo basado en 6 compartimientos que describe la interacción fisiológica de la glucosa y la insulina [11]. El modelo trata dichas dinámicas por separado, acoplándolas a través de efectos metabólicos. Este modelo incluye el efecto contraregulatorio del glucagón y se compone de 19 ecuaciones diferenciales, la desventaja de este trabajo es que tiene un punto de equilibrio alrededor de  $180\text{ mg/dl}$ , lo cual no describe verdaderamente la respuesta de un paciente diabético ante la ausencia de insulina.

En 2004, un modelo matemático que representa la relación entrada-salida entre infusión subcutánea de insulina y concentración de glucosa fue presentado por Hovorka *et al.* [12]. El modelo consiste de un subsistema de glucosa (absorción, distribución y desecho), uno de insulina (absorción, distribución y desecho) y otro de acción de insulina (efecto sobre el transporte, desecho y producción endógena de glucosa). El subsistema de glucosa contiene una entrada adicional, la cual representa la absorción gástrica de glucosa debida a las ingestas. El modelo fue construido a partir de trabajo experimental, el cual empleó trazadores de glucosa para determinar la estructura y los valores de parámetros de la dinámica de la glucosa en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Mientras tanto, el modelo desarrollado por Dalla Man *et al.* en 2007 [13] es uno de los trabajos más recientes enfocados a la descripción de la interacción glucosa-insulina. En 2008 fue aprobado por la FDA (por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) como método de validación para algoritmos de dosificación de insulina *in silico* [14], debido a esto, el presente trabajo considera este sistema para la descripción del paciente diabético. El modelo se enfoca en el análisis de 5 procesos metabólicos; cinética de la glucosa, cinética de la insulina, producción endógena de glucosa, utilización de glucosa y excreción renal de glucosa. Los parámetros de éste fueron fijados para que los resultados se ajustaran a una base de datos obtenida a partir de pacientes sujetos a un protocolo de comidas. Una descripción más detallada de este modelo se muestra en el Capítulo 2.

### 1.1.2. Desarrollo de algoritmos de dosificación

Dentro de los trabajos enfocados al desarrollo de algoritmos de dosificación se derivan dos vertientes. La primera se enfoca en la infusión de insulina por medio de inyecciones, bajo este criterio, generalmente las mediciones de concentración de glucosa se realizan de manera intermitente, aunque esta metodología implica que el paciente realice las inyecciones y mediciones de manera manual, la ventaja es su bajo costo. La segunda vertiente considera la infusión de insulina de manera continua mediante una bomba de infusión, para esta forma de dosificación es de suma importancia contar con una medición continua de los niveles de glucosa sanguínea, en esta metodología se considera que los dispositivos de infusión y medición se encuentran adheridos al cuerpo del paciente de tal manera que éste no se involucre en el proceso de control, pero una de las desventajas es el elevado costo.

Las terapias basadas en MID son el método más común en cuanto a regulación de glucosa en pacientes diabéticos, a pesar de esto, en la literatura reciente se encuentran pocos trabajos de esta metodología en comparación a los algoritmos que emplean infusión continua de glucosa. Entre las técnicas que se han utilizado para lograr el objetivo de control se encuentran la teoría clásica de retroalimentación, control predictivo, control robusto y control difuso entre otros [15], [16] y [17].

Campos-Delgado *et al.* propusieron un esquema de doble lazo difuso para la regulación de glucosa en [15] y [19]. Para la retroalimentación se consideran tres mediciones, la arquitectura de este control se basa en dos lazos de control difusos anidados donde la lógica difusa se usa para representar el razonamiento de un médico especializado guiándose de reglas expertas de la forma “si-entonces”. Los resultados de esta estrategia fueron muy favorables, la desventaja de este esquema es la complejidad al momento de la implementación.

Un algoritmo de control auto-ajutable fue propuesto por Campos-Delgado *et al.* [20] y [21], el esquema fue probado en el modelo de Sorensen [11]. Esta estrategia de control no requiere de información previa del modelo y contempla que se cuenta con una medición continua de concentración de glucosa sanguínea, lo cual elevaría el costo del tratamiento. Los resultados fueron favorables aún ante variaciones paramétricas en el modelo glucosa-insulina.

En 2006, Camelia Owens *et al.* [16] utilizaron la estrategia de control *run-to-run* para la regulación

de glucosa mediante ajustes a los bolos de insulina y horario de ingestas, en este caso se consideraron 6 mediciones de glucemia; tres de ellas preprandiales y tres posprandiales. En este trabajo se utiliza el modelo mínimo de Bergman [10] para probar la estrategia *in silico*. La desventaja principal que presenta esta estrategia, es que requiere de una bomba de infusión continua para la dosis de insulina basal.

### 1.2. Descripción del trabajo

El presente trabajo muestra el desarrollo de un algoritmo de control iterativo para la regulación de la concentración de glucosa sanguínea, para esto, se establece un protocolo de horarios de ingestas, inyecciones y mediciones. Se propone un método basado en mínimos cuadrados para la obtención de la sensibilidad del paciente, más aún, se llega a una estrategia de control adaptivo mediante la actualización de la sensibilidad del paciente con mediciones obtenidas para la retroalimentación del control. La estrategia de control se prueba en dos formulaciones que difieren en los horarios de las comidas y el número de mediciones tomadas. Finalmente, la robustez del algoritmo es evaluada mediante variación de parámetros clave de forma constante y variante en el tiempo en el modelo glucosa-insulina; de esta manera, se realiza una validación de la estrategia de control.

El documento está organizado de la siguiente manera; en el Capítulo 2 se presentan los tres sub-modelos que conforman de manera general a un paciente diabético tipo 1, también se definen las constantes de cada uno de estos modelos. Cabe mencionar que en la sección de Nomenclatura se describen las variables que conforman al modelo general.

En el Capítulo 3, se detallan las rutinas que se diseñaron para la terapia del paciente diabético; éstas comprenden horarios y cantidades de ingestas, inyecciones de insulina y mediciones de glucosa. En este trabajo no se contemplaron rutinas de ejercicio (a pesar de que, en la actualidad, son parte fundamental de la terapia en diabéticos), ya que hasta el momento, no hay disponible una descripción matemática de ejercicio físico para el modelo glucosa-insulina utilizado en el presente trabajo. Posterior a esto, se justifica la utilización de la estrategia de control para lograr la regulación de la concentración de glucosa, se detalla la implementación de esta estrategia y la razón por la cual la sensibilidad del paciente es pieza clave para convergencia de ésta.

En el Capítulo 4 se muestran los resultados *in silico* obtenidos para el caso nominal (con los parámetros nominales descritos en el Capítulo 2), con variación en el protocolo de ingestas y variando, aparte de las ingestas, parámetros clave; esta última evaluación puede ayudar a recrear pacientes virtuales con diferentes tolerancias a la glucosa.

Finalmente, en el Capítulo 5 se discuten los resultados obtenidos y se presenta un panorama del trabajo futuro.



## Capítulo 2

# MODELADO MATEMÁTICO DE UN PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1

Contar con un modelo matemático que describa a un paciente diabético contribuye en el estudio de la patofisiología de dicha enfermedad; hasta ahora, las pruebas *in silico* han sido de gran ayuda en el diseño y evaluación de sensores de glucosa y algoritmos para dosificación de insulina, ya que muchas de las pruebas que se pueden realizar mediante la simulación no podrían llevarse a cabo en pacientes diabéticos debido a razones éticas. Otra ventaja es que, contar con ellos, reduce el tiempo que transcurre desde la propuesta de las estrategias a la implementación de ellas.

En general, tres submodelos componen el modelo general de un paciente diabético, uno de ellos describe la interacción glucosa-insulina del sujeto, otro describe el proceso de absorción gástrica de los carbohidratos después de una ingesta de alimentos, y el último describe la absorción subcutánea de insulina después de una inyección. El diagrama de la figura 2.1 muestra la interacción entre los diferentes submodelos.

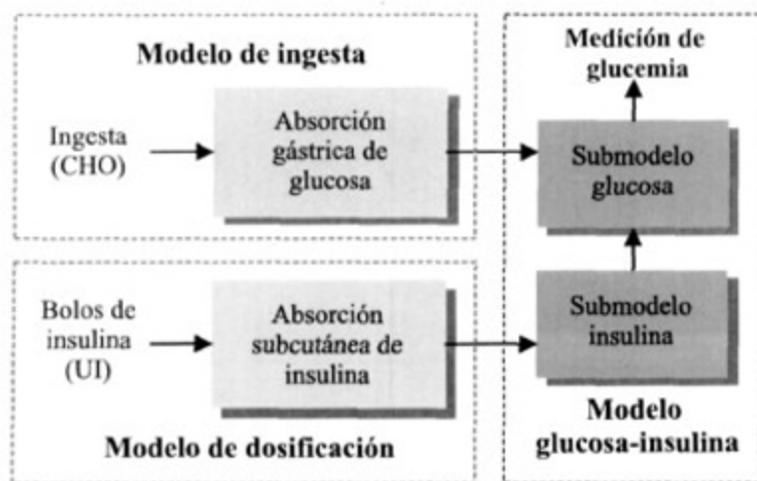


Figura 2.1 Modelo de un paciente diabético

## 2.1. Modelo glucosa-insulina

El modelo matemático desarrollado por Dalla Man *et al.* [13], fue recientemente aprobado por la FDA (por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) como método de validación para algoritmos de dosificación de insulina *in silico* [14] y [23]. Para el desarrollo de éste, primero se modelaron los eventos fisiológicos que ocurren en un cuerpo sano después que ocurre una ingesta de alimento. Los parámetros del modelo fueron fijados a partir de datos clínicos obtenidos para una base de datos, donde todos los pacientes que contribuyeron seguían un protocolo de alimentación (cantidad de comidas y contenido de cada una de ellas). Posteriormente, el trabajo se extendió para describir diabéticos tipo 1 y 2. Las ecuaciones y parámetros presentados en esta sección corresponden a la descripción de un diabético tipo 1 la cual se detalla en [24].

Dos compartimentos son utilizados para describir los efectos de la glucosa e insulina, el diagrama mostrado en la figura 2.2 muestra la forma en que se interconectan estas variables.

### Subsistema de glucosa

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + R_a(t) - U_{ii}(t) + E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad (2.1)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad (2.2)$$

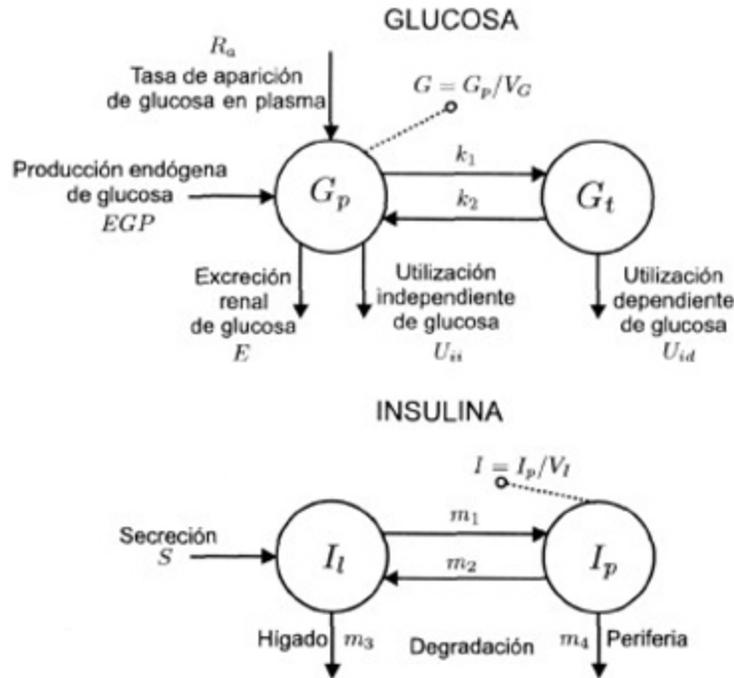


Figura 2.2 Esquema de los subsistemas de glucosa (arriba) e insulina (abajo)

### Subsistema de insulina

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) \quad (2.3)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + I_r(t) \quad (2.4)$$

### Producción de glucosa endógena

$$\dot{I}_1(t) = -k_i \cdot [I_1(t) - I(t)] \quad (2.5)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i \cdot [I_d(t) - I(t)] \quad (2.6)$$

### Utilización de glucosa

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U} I(t) \quad (2.7)$$

La terminología se describe en la sección de Nomenclatura, y algunas ecuaciones de efectos metabólicos se incluyen en el Apéndice A. La salida de este modelo es la concentración de glucosa en plasma ( $mg/dl$ ) y está definida como:

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G} \quad (2.8)$$

Tabla 2.1 Parámetros del modelo glucosa-insulina [13]

Proceso	Parámetro	Valor	Unidades
Cinética de glucosa	$V_C$	1.88	$dl/kg$
	$k_1$	0.065	$min^{-1}$
	$k_2$	0.079	$min^{-1}$
Cinética de insulina	$V_I$	0.05	$l/kg$
	$m_1$	0.190	$min^{-1}$
	$m_2$	0.484	$min^{-1}$
	$m_3$	0.285	$min^{-1}$
	$m_4$	0.194	$min^{-1}$
	$m_5$	0.0304	$min \cdot kg/pmol$
Producción endógena	$m_6$	0.6471	adimensional
	$k_{p1}$	2.70	$mg/kg/min$
	$k_{p2}$	0.0021	$min^{-1}$
	$k_{p3}$	0.009	$mg/kg/min \cdot pmol/l$
	$k_{p4}$	0.0618	$mg/kg/min \cdot pmol/kg$
Utilización	$k_i$	0.0079	$min^{-1}$
	$F_{cns}$	1	$mg/kg/min$
	$V_{m0}$	2.50	$mg/kg/min$
	$V_{mx}$	0.047	$mg/kg/min \cdot pmol/l$
	$K_{m0}$	225.59	$mg/kg$
Excreción renal	$P_{2U}$	0.0331	$min^{-1}$
	$k_{e1}$	0.0005	$min^{-1}$
	$k_{e2}$	339	$mg/kg$

Las entradas del modelo son dos: tasa de absorción de insulina subcutánea  $I_r(t)$  ( $pmol/kg/min$ ) y tasa de aparición de glucosa en plasma debido a una ingesta  $R_a(t)$  ( $mg/kg/min$ ). Los parámetros del modelo glucosa-insulina se detallan en la Tabla 2.1.

## 2.2. Modelo de absorción gástrica

Hay diferentes modelos que describen la absorción gástrica de carbohidratos después de una comida, en el presente trabajo se utiliza el esquema matemático recientemente propuesto por Dalla Man *et al.* [25], este modelo fue corroborado con datos obtenidos de 41 sujetos con diferentes niveles de tolerancia a la glucosa y mostró una mejor descripción de la tasa de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo. La principal diferencia de este modelo ante otros es que la tasa de vaciamiento gástrico no es considerada constante, si no que es una función dependiente de la cantidad total de glucosa en el estómago. Algunas ecuaciones metabólicas son mostradas en el Apéndice A, el modelo es de tercer orden y se describe a continuación:

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D_o \cdot \delta(t) \quad (2.9)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (2.10)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (2.11)$$

donde  $\delta(t)$  representa un impulso unitario en el instante en que inicia una ingesta. La salida de este modelo es la tasa de aparición de glucosa en plasma ( $mg/kg/min$ ), la cual está definida como:

$$R_a(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (2.12)$$

y la entrada es la cantidad de carbohidratos en la ingesta  $D_o$  ( $mg$  de  $CHO$ ). Los parámetros del modelo de absorción gástrica se detallan en la Tabla 2.2.

## 2.3. Modelo de absorción subcutánea de insulina

Las insulinas se clasifican según su acción: rápida, regular, intermedia y prolongada [4], en la Tabla 2.3 se muestran las características de cada una de ellas. El modelo de absorción subcutánea de insulina provee una aproximación de la concentración de insulina presente en el organismo, la cual depende de la cantidad inyectada y del tipo de preparación.

La ventaja del trabajo realizado por C. Tarín *et al.* [26] sobre otros anteriormente desarrollados es que, además de proporcionar descripciones matemáticas para los tipos de insulinas más comunes

Tabla 2.2 Parámetros del modelo de absorción gástrica [25]

Parámetro	Valor	Unidades
$k_{max}$	0.0558	$min^{-1}$
$k_{min}$	0.0080	$min^{-1}$
$k_{abs}$	0.0568	$min^{-1}$
$k_{gri}$	0.0558	$min^{-1}$
$f$	0.90	adimensional
$a$	0.00013	$mg^{-1}$
$b$	0.82	adimensional
$c$	0.00236	$mg^{-1}$
$d$	0.010	adimensional

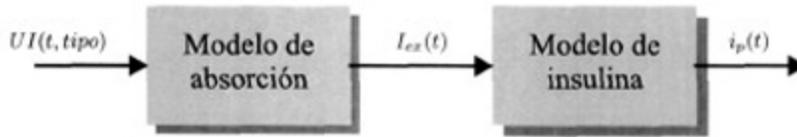
Tabla 2.3 Característica subcutánea de los diferentes tipos de insulina [4] y [5]

Tipo	Acción (hrs)		
	Inicio	Máximo	Duración
<b>Rápida</b>			
<i>Aspart</i>	0.17 – 0.33	1 – 3	3 – 5
<i>Lispro</i>	0.25 – 0.50	0.25 – 0.5	3 – 4
<b>Regular</b>			
<i>Regular</i>	0.5 – 1	2 – 3	3 – 6
<i>Actrapid</i>	0.5 – 1	2 – 4	5 – 7
<b>Intermedia</b>			
<i>NPH</i>	2 – 4	4 – 10	10 – 18
<i>Lenta</i>	3 – 4	4 – 10	16 – 24
<i>Semilenta</i>	1 – 3	2 – 8	12 – 16
<b>Prolongada</b>			
<i>Ultralenta</i>	6 – 10	8 – 24	18 – 30
<i>Glargina</i>	1 – 2	2 – 20	20 – 24

en el mercado, es el primero capaz de reproducir el comportamiento de la insulina glargina.

El modelo es derivado en dos pasos. Primero el flujo de insulina exógena fluye hacia el torrente sanguíneo desde una inyección subcutánea; este modelo incluye la difusión en el sitio de inyección,

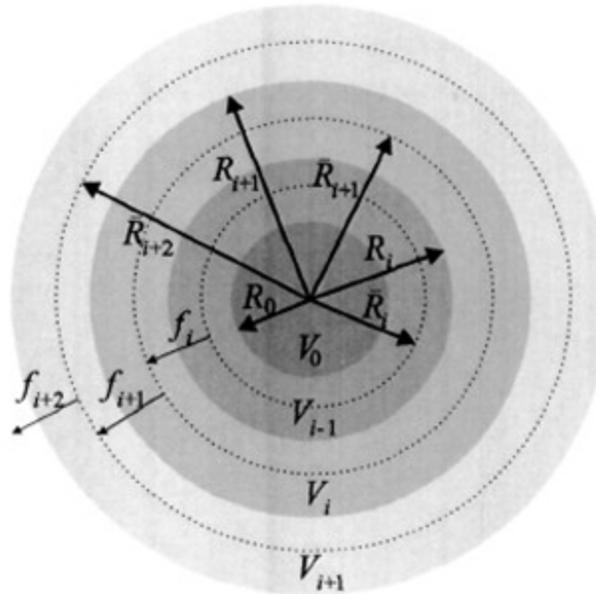
la disociación molecular y la absorción. Después, se describe la evolución concentración-tiempo de insulina en plasma como se muestra en la figura 2.3.



**Figura 2.3** Diagrama a bloques del modelo de absorción subcutánea de insulina

### 2.3.1. Flujo de insulina exógena

En esta descripción se consideran tres diferentes estados de la insulina: hexamérico ( $Ch$ ), dimérico ( $Cd$ ) y acotado ( $Cb$ ), este último sólo se utiliza para el modelado de la insulina glargina [26]. El proceso se describe mediante ecuaciones diferenciales parciales, las cuales, al no tener solución cerrada, se discretizan en tiempo y espacio.



**Figura 2.4** Flujo de insulina a través de las corazas del modelo de absorción

Para la discretización espacial se utiliza una esfera envuelta en corazas; una inyección de insulina llena un volumen  $V_0$  esférico (de radio  $R_0$ ) en el tejido adiposo y éste empieza a difundirse simétricamente hacia las corazas como se muestra en la figura 2.4, donde  $f$  denota el flujo de la insulina;

e. g.  $f_{i+1}$  es el flujo de insulina de la coraza  $i$  hacia la coraza  $i + 1$ .

El orden del sistema depende del número de corazas que se tomen, e. g. para representar la insulina glargina, es necesario un mínimo de 15 corazas [26]. El modelo de absorción de insulina completo, discretizado en tiempo y espacio, se expresa de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 Cd_{i+1}(k+1) = Cd_{i+1}(k) + \Delta t & \left\{ \frac{3D}{R_{i+1}^3 - R_i^3} \right. \\
 & \cdot \left\{ \frac{\bar{R}_{i+1}\bar{R}_{i+2}}{\bar{R}_{i+2} - \bar{R}_{i+1}} (Cd_{i+2}(k) - Cd_{i+1}(k)) \right. \\
 & \left. \left. - \frac{\bar{R}_i\bar{R}_{i+1}}{\bar{R}_{i+1} - \bar{R}_i} (Cd_{i+1}(k) - Cd_i(k)) \right\} \right. \\
 & \left. - P(Q Cd_{i+1}^3(k) - Ch_{i+1}(k)) - B_d Cd_{i+1}(k) \right\} \quad (2.13)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Ch_{i+1}(k+1) = Ch_{i+1}(k) + \Delta t & \left\{ \frac{3D}{R_{i+1}^3 - R_i^3} \right. \\
 & \left\{ \frac{\bar{R}_{i+1}\bar{R}_{i+2}}{\bar{R}_{i+2} - \bar{R}_{i+1}} (Ch_{i+2}(k) - Ch_{i+1}(k)) \right. \\
 & \left. - \frac{\bar{R}_i\bar{R}_{i+1}}{\bar{R}_{i+1} - \bar{R}_i} (Ch_{i+1}(k) - Ch_i(k)) \right\} \\
 & \left. - P(Q Cd_{i+1}^3(k) - Ch_{i+1}(k)) + \kappa_p Cb_{i+1}(k)(Ch_{max} - Ch_{i+1}(k)) \right\} \quad (2.14)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Cb_{i+1}(k+1) = Cb_{i+1}(k) + \Delta t & \left\{ \frac{3d_b D}{R_{i+1}^3 - R_i^3} \right. \\
 & \cdot \left\{ \frac{\bar{R}_{i+1}\bar{R}_{i+2}}{\bar{R}_{i+2} - \bar{R}_{i+1}} (Cb_{i+2}(k) - Cb_{i+1}(k)) \right. \\
 & \left. - \frac{\bar{R}_i\bar{R}_{i+1}}{\bar{R}_{i+1} - \bar{R}_i} (Cb_{i+1}(k) - Cb_i(k)) \right\} \\
 & \left. - \kappa_p Cb_{i+1}(k)(Ch_{max} - Ch_{i+1}(k)) \right\} \quad (2.15)
 \end{aligned}$$

donde  $i$  denota en la  $i$ -ésima coraza. La salida de este modelo es el flujo de insulina exógena en el instante  $k\Delta t$ , el cual se obtiene sumando la cantidad de insulina absorbida en cada coraza para cada paso de integración discreto  $\Delta t$  (en este caso;  $\Delta t = 0.01 \text{ min}$ ).

$$I_{ex}(k) = B_d \sum_{i=0}^{n_c} C_{d,i}(k) V_i \quad (2.16)$$

donde  $n_c$  es el número de corazas.

La condición inicial de este modelo son los bolos de insulina ( $UI$ ) y su concentración, la mayoría de las insulinas comerciales están etiquetadas con “ $U - 100$  insulina”; esto significa que la concentración de esa insulina es de  $100 UI/ml$ , a partir de estos datos se puede obtener el volumen de la esfera inicial  $V_0$ .

Para representar diferentes tipos de insulina se modifican parámetros clave [26], los cuales se muestran en la Tabla 2.4. La tasa de producción dimérica se considera igual para todas las preparaciones de insulina:  $P = 0.5 \text{ min}^{-1}$ .

**Tabla 2.4** Parámetros del modelo para diferentes tipos de insulina [26]

Insulina	$Q$ $\frac{ml^2}{UI^2}$	$D$ $\frac{cm^2}{min}$	$B_d$ $min^{-1}$	$\kappa_p$ $\frac{ml}{UI \cdot min}$	$Ch_{max}$ $\frac{UI}{ml}$	$d_b$ <i>adimensional</i>
Lispro	$4.75 \times 10^{-4}$	$3.36 \times 10^{-4}$	$2.36 \times 10^{-2}$	...	...	...
Actrapid	$1.9 \times 10^{-3}$	$8.4 \times 10^{-5}$	$1.18 \times 10^{-2}$	...	...	...
Semilenta	$7.6 \times 10^{-2}$	$8.4 \times 10^{-5}$	$1.18 \times 10^{-2}$	...	...	...
NPH	3.04	$8.4 \times 10^{-5}$	$1.18 \times 10^{-2}$	...	...	...
Glargina	3.04	$8.4 \times 10^{-5}$	$1.18 \times 10^{-2}$	0.01	15	0.1

### 2.3.2. Evolución concentración-tiempo de la insulina

En general, la evolución concentración-tiempo de insulina exógena se basa en el balance de masas de la sustancias envueltas en el proceso de absorción [26], el modelo es lineal y se expresa de la siguiente manera:

$$\dot{x}_1 = I_{ex}(t) - (m_{01} + m_{21} + m_{31})x_1 + m_{12}x_2 + m_{13}x_3 \quad (2.17)$$

$$\dot{x}_2 = -(m_{02} + m_{12})x_2 + m_{21}x_1 \quad (2.18)$$

$$\dot{x}_3 = -m_{13}x_3 + m_{31}x_1 \quad (2.19)$$

$$i_p = \frac{x_1}{\text{plasma} \cdot BW} \quad (2.20)$$

$$i_h = \frac{x_2}{\text{hep} \cdot BW} \quad (2.21)$$

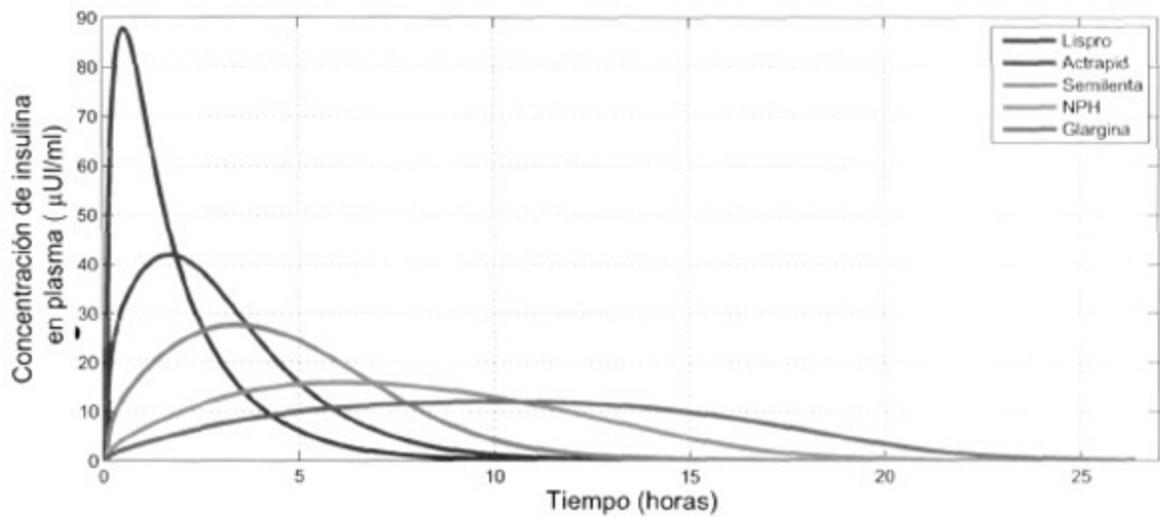
$$i_i = \frac{x_3}{\text{inters} \cdot BW} \quad (2.22)$$

donde  $i_p$ ,  $i_h$  y  $i_i$  representan las concentraciones de insulina en plasma, hígado y tejido intersticial, respectivamente. La entrada a este modelo es  $I_{ex}$  y la salida es  $i_p$  ( $\mu UI/ml$ ), los parámetros de ese modelo se muestran en la Tabla 2.5.

**Tabla 2.5** Parámetros del modelo concentración-tiempo de insulina [26]

Parámetro	Valor	Unidades
$m_{01}$	0.125	$min^{-1}$
$m_{21}$	0.268	$min^{-1}$
$m_{31}$	0.042	$min^{-1}$
$m_{12}$	0.209	$min^{-1}$
$m_{13}$	0.02	$min^{-1}$
$m_{02}$	0.185	$min^{-1}$
<i>plasma</i>	45	$ml/kg$
<i>hep</i>	20	$ml/kg$
<i>inters</i>	100	$ml/kg$

Es importante mencionar que la insulina glargina no se debe mezclar con ningún otro tipo de esta hormona, ya que esto altera sus características; sin embargo es posible inyectarla al mismo tiempo que cualquier otra insulina en una diferente zona del cuerpo [27] y [5]. Finalmente, para las terapias de insulina se asume que las inyecciones a suministrar tienen efecto de adición entre ellas. La figura 2.5 muestra la evolución concentración-tiempo para las diferentes formulaciones de insulina que puede representar el modelo anteriormente descrito, cada una de las curvas se obtiene a partir de definir ciertos parámetros según la Tabla 2.4.



**Figura 2.5** Evolución en el tiempo de la concentración de insulina en plasma después de una infusión subcutánea de 10 *UI*

FMT 4874

## Capítulo 3

# ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN DE INSULINA

Una terapia intensiva de insulina tiene, como propósito principal, emular el comportamiento de un páncreas sano mediante infusiones de insulina externa. En el organismo humano, existen dos tipos de secreción de insulina:

- Secreción de insulina continua (basal)
- Aumento de la secreción de insulina (prandial), controlando incrementos en la glucemia relacionados a la ingesta de alimentos

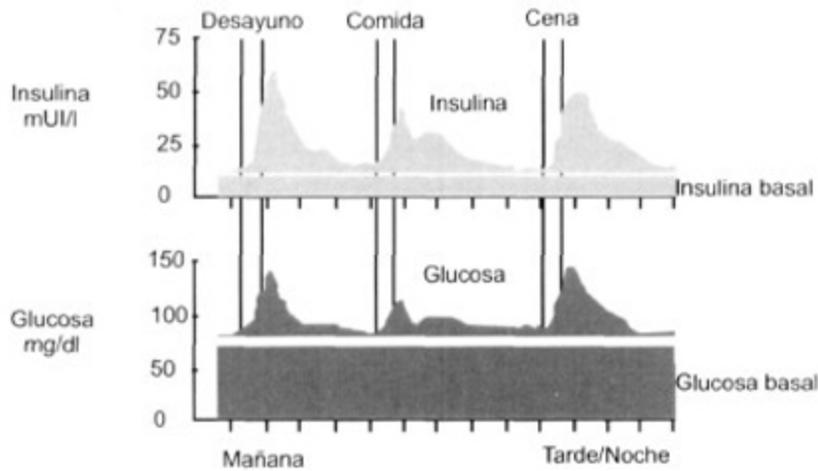
Al no tener capacidad de producir insulina, los regímenes de insulina en pacientes diabéticos tipo 1 incluyen inyecciones múltiples a lo largo del día, que intentan emular los dos tipos de secreción de insulina endógena [4]:

**Insulina prandial:** Se suministran insulinas de absorción rápida en el momento de cada ingesta.

**Insulina basal:** Se inyecta una o dos veces al día insulina de absorción lenta ó se suministra pequeñas dosis de insulina de absorción rápida mediante una bomba de infusión continua.

De esta manera, las estrategias MID contemplan una combinación de insulinas de acción lenta y rápida, de tal forma que se cuente con una concentración constante de insulina entre comidas para la toma de glucosa basal, y una concentración más elevada en los instantes de las comidas, para la toma de glucosa prandial. La Figura 3.1 muestra la liberación de insulina basal y prandial en un

sujeto sano.



**Figura 3.1** Perfiles de insulina y glucosa en personas sin diabetes [5]

Un problema importante a considerar, cuando se inicia un tratamiento de insulina, es que una sobredosificación de esta hormona puede provocar problemas cardíacos como taquicardia, ataque al corazón o incluso coma diabético, debido a bajas concentraciones de glucosa en la sangre (síntoma clínico conocido como hipoglucemia) [1], por lo que, es de suma importancia el cálculo adecuado de la dosis de insulina en una terapia intensiva.

Para el diseño de una estrategia de dosificación es esencial plantear un escenario sobre el cual basarse; una dieta común en México se compone de tres ingestas a lo largo del día: desayuno, comida y cena. Para el presente trabajo se eligió esta configuración. También se contemplaron dos formulaciones que emplean dos infusiones de insulina lenta y tres de rápida (una inyección por cada ingesta, tal como se detalla anteriormente), la diferencia entre ellas es la distribución de dichos bolos de insulina y el número de mediciones que se toman para la retroalimentación del algoritmo de control. El vector  $m_o \in \mathbb{R}_+^3$  representa las ingestas nominales diarias:

$$m_o = \begin{bmatrix} m_b^o & m_l^o & m_d^o \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

donde los subíndices  $b$ ,  $l$  y  $d$  denotan ingesta de desayuno, comida y cena, respectivamente, el instante en que suceden los bolos de insulina y las mediciones de glucemia (concentración de glucosa)

---

dependen de la hora a la que inicia cada una de estas ingestas. El vector  $v_k \in \mathbb{R}_+^5$  representa los bolos diarios de insulina:

$$v_k = \left[ I_b^r \quad I_b^s \quad I_l^r \quad I_d^r \quad I_d^s \right]^T \quad (3.2)$$

los superíndices  $r$  y  $s$  denotan insulina rápida y lenta, respectivamente. Las mediciones de glucemia se representan mediante la variable  $G$ :

- $G_b^1$ : medición justo antes de iniciar desayuno,
- $G_b^2$ : medición 60 minutos después del desayuno,
- $G_l^1$ : medición justo antes de iniciar la comida,
- $G_l^2$ : medición 60 minutos después de la comida,
- $G_d^1$ : medición justo antes de iniciar la cena,
- $G_d^2$ : medición 60 minutos después de la cena.

En la formulación 2 se realiza una medición más que se define como:

- $G_d^3$ : medición 2 horas después de la cena.

A continuación se describen las dos formulaciones estudiadas en el presente trabajo, así como los respectivos vectores con los que se evalúa el desempeño de cada una.

## Formulación 1

La figura 3.2 muestra las mediciones, comidas y bolos de insulina, los cuales están distribuidos de la siguiente manera:

- Desayuno (8 am):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_b^r$ )
  - Bolo de insulina de acción lenta ( $I_b^s$ )
- Comida (2 pm):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_l^r$ )

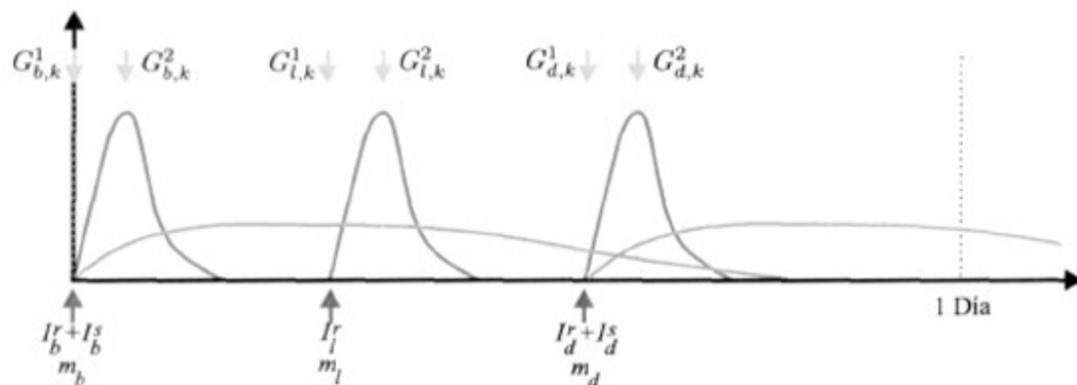


Figura 3.2 Formulación 1: Protocolo de mediciones y bolos de insulina en un día

- Cena (8 pm):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_d^r$ )
  - Bolo de insulina de acción lenta ( $I_d^s$ )

Para evaluar el desempeño de la presente formulación se denota el vector  $\psi_k \in \mathbb{R}_+^5$  el cual se define como:

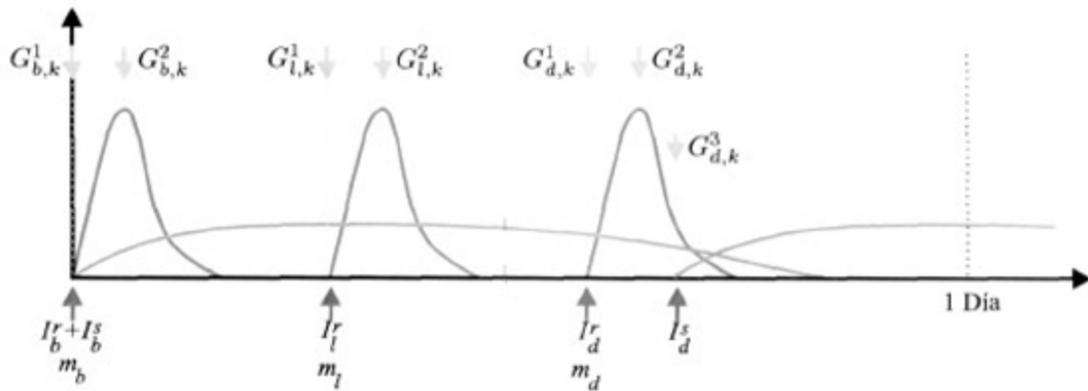
$$\psi_k = \left[ G_{b,k-1}^2 - G_{b,k-1}^1 \quad G_{d,k-1}^1 \quad G_{i,k-1}^2 - G_{i,k-1}^1 \quad G_{d,k-1}^2 - G_{d,k-1}^1 \quad G_{b,k}^1 \right]^T \quad (3.3)$$

A partir de la ecuación (3.3) se puede observar que para evaluar el desempeño de los bolos de insulina lenta se utiliza el incremento en la concentración de glucosa después de una ingesta, y para evaluar el desempeño de los bolos de insulina rápida se utilizan las mediciones de glucemia postprandiales, esto es, el nivel basal. Es importante mencionar que mediante la presente elección de parámetros de desempeño se logra desacoplar los efectos de cada uno de los bolos de insulina diarios.

## Formulación 2

La figura 3.3 muestra las mediciones, comidas y bolos de insulina, los cuales están distribuidos de la siguiente manera:

- Desayuno (7 am):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_b^r$ )



**Figura 3.3** Formulación 2: Protocolo de mediciones y bolos de insulina en un día

- Bolo de insulina de acción lenta ( $I_d^l$ )
- Comida (2 pm):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_l^r$ )
- Cena (9 pm):
  - Bolo de insulina de acción rápida ( $I_r^d$ )
  - Bolo de insulina de acción lenta ( $I_d^l$ ) (dos horas después)

Ahora se denota por  $\psi_k \in \mathbb{R}_+^5$  el vector que evalúa el desempeño diario de la formulación 2:

$$\psi_k = \left[ G_{b,k-1}^2 - G_{b,k-1}^1 \quad G_{d,k-1}^3 \quad G_{i,k-1}^2 - G_{i,k-1}^1 \quad G_{d,k-1}^2 - G_{d,k-1}^1 \quad G_{b,k}^1 \right]^T \quad (3.4)$$

Al igual que en el caso anterior, en la ecuación (3.4) se evalúa el desempeño de los bolos de insulina de acción rápida mediante el incremento de la glucemia después de cada comida, y para la evaluación del desempeño de las insulinas lentas se utilizan las mediciones postprandiales, teniendo como resultado de esta selección, un desacopló en los efectos de cada uno de los bolos de insulina.

### 3.1. Metodología *run-to-run*

La utilización del control *run-to-run* para ayudar en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 1 fue originalmente propuesta por Camelia Owens *et al.* [16]. El algoritmo explota la naturaleza repetitiva del régimen al que se someten los pacientes con este padecimiento; en el transcurso de 24

horas se tiene un patrón cíclico de ingestas, mediciones e inyecciones de insulina. La idea principal al utilizar esta estrategia en la terapia del paciente, es que las dosis de insulina converjan a un valor que dependa del tamaño de la ingesta (cantidad de carbohidratos).

Con el objetivo de establecer las bases matemáticas de esta metodología, primero se define  $\Phi : \mathbb{R}_+^5 \times \mathbb{R}_+^3 \rightarrow \mathbb{R}_+^5$  como un mapeo discreto que describe la respuesta diaria de un paciente diabético tipo 1 bajo comidas prescritas  $m_o$ , donde el protocolo  $v_k$  de insulina es variado para lograr el control glucémico:

$$\psi_k = \Phi(v_k, m_o) \quad (3.5)$$

donde  $k$  representa el incremento diario. Aproximando el mapeo  $\Phi$  alrededor de la condición nominal de insulina  $v_o \in \mathbb{R}_+^5$  a partir de la serie de Taylor, se obtiene:

$$\psi_k = \psi_o + \left. \frac{\partial \Phi}{\partial v_k} \right|_{v_k=v_o} (v_k - v_o) + \dots \quad (3.6)$$

donde la matriz de sensibilidad se define como:

$$S = \left. \frac{\partial \Phi}{\partial v_k} \right|_{v_k=v_o} \quad (3.7)$$

Esta matriz representa la *sensibilidad* de las mediciones de glucosa  $\psi_k$  con respecto a los cambios al protocolo de insulina  $v_k$  cerca de la condición nominal  $v_o$ . Si se toma una aproximación de primer orden en (3.6), se puede reescribir la expresión como:

$$\underbrace{(\psi_k - \psi_o)}_{\hat{\psi}_k} = S \underbrace{(v_k - v_o)}_{\hat{v}_k} \quad (3.8)$$

donde  $\psi_o$  representa la respuesta en el vector de parámetros de desempeño al tener como entrada los bolos nominales  $v_o$ . De esta manera se obtiene una linealización del sistema descrito en (3.5):

$$\hat{\psi}_k = S \hat{v}_k \quad (3.9)$$

En la metodología *run-to-run*, la actualización de los bolos de insulina se lleva a cabo mediante la siguiente expresión:

$$v_{k+1} = v_k + K(\psi^r - \psi_k) \quad (3.10)$$

donde  $K$  es una matriz de ganancias de dimensiones apropiadas y  $\psi^r$  es un vector que contiene los valores de referencia. De la ecuación (3.10) se observa que la actualización de los bolos de insulina depende de la dosis previa, más un factor de corrección que depende del error, el cual se calcula a partir del vector de parámetros de desempeño.

La convergencia local del algoritmo de control *run-to-run* se determina analizando la dinámica del error ( $w_k = \psi^r - \psi_k$ ) en lazo cerrado y ésta puede obtenerse fácilmente mediante las siguientes manipulaciones:

$$\begin{aligned}
 Sv_{k+1} &= Sv_k + SK(\psi^r - \psi_k) \\
 \psi^r - Sv_{k+1} &= \psi^r - (Sv_k + SK(\psi^r - \psi_k)) \\
 \psi^r - \psi_{k+1} &= \psi^r - \psi_k - SK(\psi^r - \psi_k) \\
 w_{k+1} &= w_k - SK w_k \\
 w_{k+1} &= (I - SK)w_k
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

Por lo tanto, para la convergencia del error, los eigenvalores de  $(I - SK)$  deben estar dentro del círculo unitario. Ahora, el intervalo euglucémico (niveles normales de glucosa en la sangre) deseado se obtiene a partir de [1] y es:

$$IED = [80, 130] \text{ mg/dl.} \tag{3.12}$$

De esta manera, el objetivo de control puede ser descrito como la regulación de la concentración de glucosa en el rango euglucémico (3.12), donde el esquema de control *run-to-run* debe ajustar las dosificaciones de insulina  $v_k$  para reducir el error calculado mediante los valores de desempeño del vector  $\psi_k$ . El vector de error  $w_k$  se define como:

$$w_k = \left[ e_k^{r1} \quad e_k^{s1} \quad e_k^{r2} \quad e_k^{r3} \quad e_k^{s2} \right]^T \tag{3.13}$$

donde  $e_k^{rj}$  ( $j = 1, 2, 3$ ) es el error en las dosis de insulina rápida y se define como:

$$e_k^{rj} = \begin{cases} \psi_k - I_{max} \text{ mg/dl}, & \psi_k > I_{max} \text{ mg/dl} \\ 0, & I_{min} \leq \psi_k \leq I_{max} \text{ mg/dl} \\ \psi_k - I_{min} \text{ mg/dl}, & \psi_k < I_{min} \text{ mg/dl} \end{cases} \tag{3.14}$$

al máximo incremento permitido en la concentración de glucosa después de una ingesta de alimentos se le denomina  $I_{max}$  y al mínimo se le denomina  $I_{min}$ . Mientras tanto,  $e_k^{sj}$  ( $j = 1, 2$ ) es el error en las dosis de insulina lenta y se define como:

$$e_k^{sj} = \begin{cases} n_1(\psi_k - 130) \text{ mg/dl}, & \psi_k \geq 180 \text{ mg/dl} \\ \psi_k - 130 \text{ mg/dl}, & 130 < \psi_k < 180 \text{ mg/dl} \\ 0, & \psi_k \in IED \\ \psi_k - 80 \text{ mg/dl}, & 60 < \psi_k < 80 \text{ mg/dl} \\ n_2(\psi_k - 80) \text{ mg/dl}, & \psi_k \leq 60 \text{ mg/dl} \end{cases} \quad (3.15)$$

donde los parámetros  $n_1$  y  $n_2$  representan pesos extras sobre condiciones severas de hipoglucemia e hiperglucemia. Observar que en ambas expresiones de error (3.14) y (3.15), se implementa una zona muerta para permitir un rango de valores sin penalización, y evitar condiciones oscilatorias en la ley de control.

Cabe mencionar que también se puede considerar un término de corrección diario con respecto al error ( $w_k - w_{k-1}$ ), la ecuación de actualización sería la siguiente:

$$v_{k+1} = v_k + K w_k + D(w_k - w_{k-1}) \quad (3.16)$$

es posible agrupar la ecuación (3.16) de la siguiente manera:

$$v_{k+1} = v_k + (K + D)w_k - D w_{k-1}. \quad (3.17)$$

Ahora, sustituyendo la ecuación (3.17) en (3.9) se obtiene la siguiente expresión:

$$\psi_{k+1} = \psi_k + S(K + D) w_k - SD w_{k-1} \quad (3.18)$$

mediante esta relación es posible obtener una descripción en espacio de estado para el error:

$$\begin{bmatrix} w_{k+1} \\ \hat{w}_{k+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} I + S(K + D) & -SD \\ I & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_k \\ \hat{w}_k \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

Denotando el estado extendido como  $x_k = [w_k \hat{w}_k]^T \in \mathbb{R}^{10}$ , (3.19) puede reescribirse como:

$$x_{k+1} = (A_w + B_w K_w)x_k \quad (3.20)$$

para este caso, el sistema convergerá si  $K_w \in \mathbb{R}^{10 \times 10}$  se escoge tal que:

$$|\lambda_i \{A_w + B_w K_w\}| < 1 \quad (3.21)$$

donde  $\lambda_i(\cdot)$  denota los valores propios de la matriz y

$$A_w = \begin{bmatrix} I & 0 \\ I & 0 \end{bmatrix} \quad (3.22)$$

$$B_w = \begin{bmatrix} S & -S \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

$$K_w = \begin{bmatrix} K_{11} & K_{12} \\ K_{21} & K_{22} \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

$$\Rightarrow K + D = K_{11} + K_{21} \quad \& \quad D = K_{12} - K_{22}, \quad (3.25)$$

es importante notar que el par  $(A_w, B_w)$  es controlable y es posible realizar la asignación de polos.

## 3.2. Matriz de sensibilidad

La información clave para la síntesis de la ley de control presentada en (3.10) es la matriz de sensibilidad  $S$ . Para la derivación numérica del algoritmo que calcula esta matriz se usó la perspectiva de mínimos cuadrados [28].

Considere que  $\psi_o$  representa el vector de mediciones de glucosa diario en respuesta al protocolo nominal de insulina  $v_o$ . La matriz  $S$  puede ser calculada sumando pequeñas perturbaciones  $\hat{v}$  a  $v_o$ , y midiendo los correspondientes cambios  $\hat{\psi}$  para  $N$  mediciones. Las derivaciones de insulina en el instante  $k$ ,  $\hat{v}_k$ , se asumen perturbadas por ruido Gaussiano  $\hat{h}_k$ , de esta forma la desviación estimada en las mediciones de glucosa  $\hat{\psi}_k^g$  está dada por:

$$\hat{\psi}_k^g = S(\hat{v}_k + \hat{h}_k). \quad (3.26)$$

Debido a los términos que se escogen para evaluar el desempeño de los bolos de insulina, se puede considerar que la matriz  $S \in \mathbb{R}^{5 \times 5}$  tiene estructura diagonal, esto es, existe desacoplo entre los efectos de los bolos de insulina:

$$S = \begin{bmatrix} k_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & k_6 \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

Ahora se define el vector de parámetros  $\kappa \in \mathbb{R}^5$ :

$$\kappa = [k_1 \ k_2 \ k_3 \ k_4 \ k_5]^T \quad (3.28)$$

y se define también la matriz  $\Lambda_k \in \mathbb{R}^{5 \times 5}$  y  $\phi_k \in \mathbb{R}^{5 \times 5}$

$$\Lambda_k = \begin{bmatrix} \hat{v}_k^1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \hat{v}_k^5 \end{bmatrix}, \quad \phi_k = \begin{bmatrix} \hat{h}_k^1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \hat{h}_k^5 \end{bmatrix}$$

De esta forma (3.26) puede ser escrita de la siguiente manera:

$$\hat{\psi}_k^e = (\Lambda_k + \phi_k)\kappa \quad (3.29)$$

Ahora, el criterio de desempeño para la selección del vector de parámetros  $\kappa$  es:

$$\min_{\kappa} \sum_{k=1}^N \mathcal{E} \left( \|\hat{\psi}_k^e - \hat{\psi}_k\|^2 \right) \quad (3.30)$$

donde  $\mathcal{E}\{\cdot\}$  representa el operador esperanza y  $\|\cdot\|$  denota la norma euclidiana.

La ecuación (3.30) ha sido resuelta considerando 2 casos:

**Caso 1:** (Algoritmo nominal de control *run-to-run*) Se considera que se conoce la información acerca de la sensibilidad del paciente antes de iniciar la terapia; este podría ser el caso de un paciente que lleva al menos 6 meses de tratamiento con insulina y tiene información actualizada sobre su historial de mediciones de glucemia y bolos de insulina inyectados.

**Caso 2:** (Algoritmo de control *run-to-run* adaptivo) Se considera que no se conoce información sobre la sensibilidad del paciente antes del inicio de la terapia; este podría ser el caso de un paciente de recién diagnóstico ó de un sujeto que no tiene disponible su historial.

El caso 1 se resuelve mediante la estrategia de mínimos cuadrados clásica [28], el caso 2 se resuelve con la estrategia de mínimos cuadrados recursivos [28]; el desarrollo de cada uno de ellos se muestra a continuación.

### 3.2.1. Caso 1: Metodología de mínimos cuadrados

En este caso, el cálculo de la sensibilidad se hace sólo en una ocasión con datos recopilados al realizar perturbaciones en el vector de bolos de insulina  $v_k$  y midiendo el resultado en el vector  $\psi_k$  debido a los cambios; tal como se mencionó anteriormente,  $N$  representa el número de mediciones con las que se cuenta.

Un diagrama a bloques general de la estrategia de control en lazo cerrado utilizando esta metodología se muestra en la figura 3.4, cabe mencionar que la etapa del cálculo de los parámetros de sensibilidad no aparece en el esquema ya que se realiza fuera de línea. El diagrama de flujo de la figura 3.5 muestra la metodología a seguir al implementar esta estrategia de control.

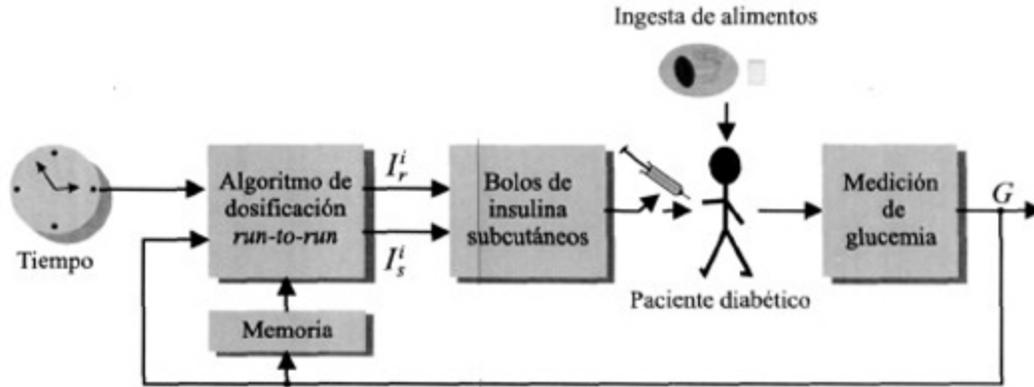


Figura 3.4 Diagrama a bloques del algoritmo nominal de control *run-to-run*

Para el cálculo del vector de parámetros  $\kappa$ , primero se define la función de costo a optimizar:

$$J = \sum_{k=1}^N \mathcal{E} \left( \|\hat{\psi}_k^e - \hat{\psi}_k\|^2 \right) \quad (3.31)$$

desarrollando el cuadrado de la norma euclidiana se obtiene:

$$J = \sum_{k=1}^N \mathcal{E} \left( \kappa^T \Lambda_k^T \Lambda_k \kappa + 2\kappa^T \Lambda_k^T \phi_k \kappa - 2\kappa^T \Lambda_k^T \hat{\psi}_k + \kappa^T \phi_k^T \phi_k \kappa - 2\kappa^T \phi_k^T \hat{\psi}_k + \hat{\psi}_k^T \hat{\psi}_k \right)$$

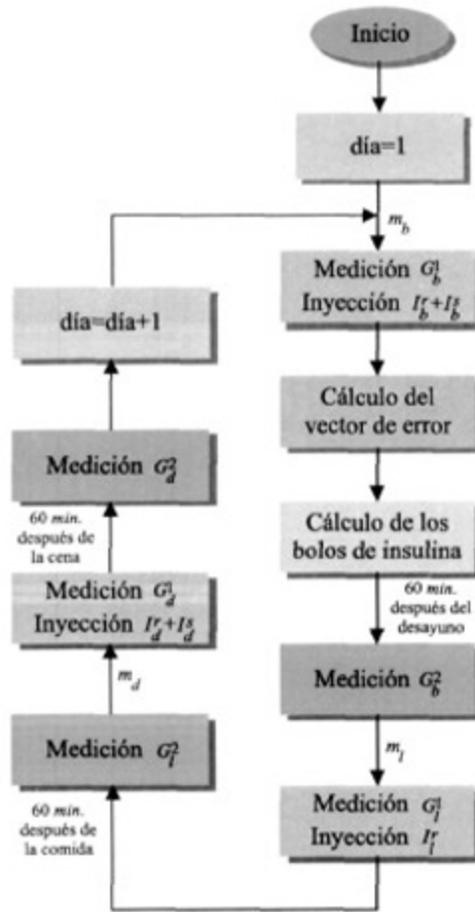


Figura 3.5 Diagrama a bloques en lazo cerrado para el Caso 1

ahora se asumen las siguientes propiedades estadísticas del ruido:

$$\mathcal{E}\{\phi_k\} = 0 \quad \& \quad \mathcal{E}\{\phi_k^T \phi_k\} = \Gamma \in \mathbb{R}^{5 \times 5} \quad \& \quad \Gamma > 0.$$

de esta forma (3.32) puede escribirse como:

$$J = \sum_{k=1}^N \left( \kappa^T \Lambda_k^T \Lambda_k \kappa - 2\kappa^T \Lambda_k^T \hat{\psi}_k + \kappa^T \Gamma \kappa + \hat{\psi}_k^T \hat{\psi}_k \right), \quad (3.32)$$

por lo que la condición para obtener el mínimo en  $\kappa$  es:

$$\frac{\partial J}{\partial \kappa} = \sum_{k=1}^N \left( 2\Lambda_k^T \Lambda_k \kappa - 2\Lambda_k^T \hat{\psi}_k + 2\Lambda^T \kappa \right) \quad (3.33)$$

Si  $\partial J / \partial \kappa = 0$  se obtiene:

$$\kappa = \left\{ \sum_{k=1}^N (\Lambda_k^T \Lambda_k + \Gamma^T) \right\}^{-1} \sum_{k=1}^N \Lambda_k^T \hat{\psi}_k \quad (3.34)$$

También es posible obtener  $\kappa$  mediante el método *pooling* [29], para esto, primero se definen los vectores extendidos:

$$\Psi = \begin{bmatrix} \psi_1 & \dots & \psi_N \end{bmatrix}^T \quad (3.35)$$

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \Lambda_1 & \dots & \Lambda_N \end{bmatrix}^T \quad (3.36)$$

$$\phi = \begin{bmatrix} \phi_1 & \dots & \phi_N \end{bmatrix}^T \quad (3.37)$$

Se asumen las siguientes propiedades estadísticas del ruido:

$$\mathcal{E}\{\phi\} = 0 \quad \& \quad \mathcal{E}\{\phi^T \phi\} = \Pi \in \mathbb{R}^{5 \times 5} \quad \& \quad \Pi > 0.$$

Ahora se define (3.29) con base en los vectores extendidos:

$$\Psi^e = (\Lambda + \phi)\kappa \quad (3.38)$$

y se propone la siguiente función de costo:

$$\min_{\kappa} \mathcal{E}(\|\Psi^e - \Psi\|^2) \quad (3.39)$$

en este caso el vector  $\kappa$  puede ser obtenido de la siguiente manera:

$$\kappa = (\Lambda^T \Lambda + \Pi^T)^{-1} \Lambda^T \Psi. \quad (3.40)$$

Cabe mencionar que los resultados obtenidos para ambas expresiones (3.40) y (3.34) son muy similares.

### 3.2.2. Caso 2: Metodología de mínimos cuadrados recursivos

En este caso, se pretende llegar a un algoritmo para obtener los parámetros deseados en línea, donde las mediciones tomadas para la retroalimentación del control sean utilizadas para actualizar la sensibilidad cada  $M$  días, también se escoge un factor de olvido  $\gamma$ , el cual le resta peso a la

información previa utilizada en la actualización.

Un diagrama a bloques general de la estrategia de control en lazo cerrado utilizando esta metodología es mostrado en la figura 3.6

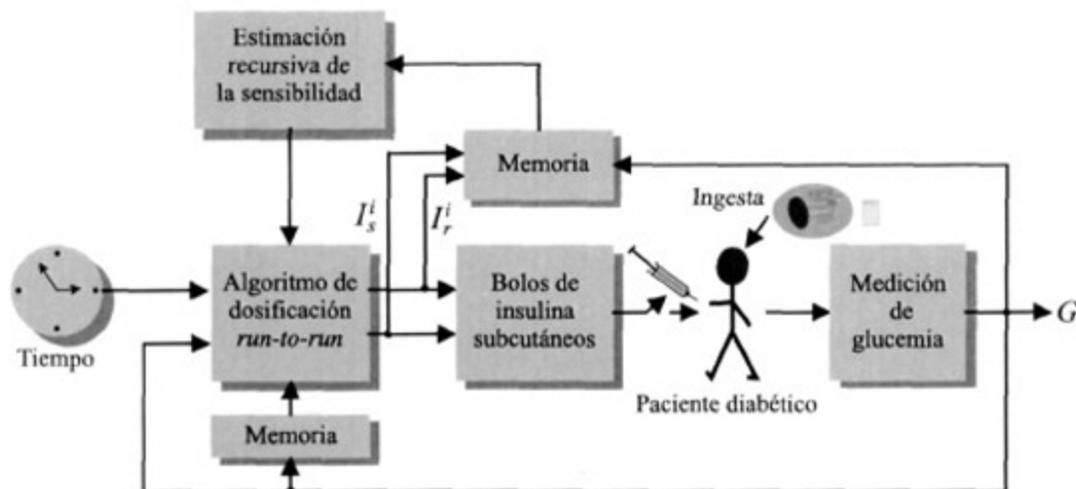


Figura 3.6 Diagrama a bloques del algoritmo de control *run-to-run* adaptivo

La síntesis de este algoritmo puede obtenerse a partir de (3.34), la cual se reescribirá de la siguiente manera:

$$\kappa_m = \underbrace{\left\{ \sum_{k=1}^m \gamma^{m-k} (\Lambda_k^T \Lambda_k) \right\}^{-1}}_{P_m^{-1}} \underbrace{\sum_{k=1}^m \gamma^{m-k} \Lambda_k^T \hat{\psi}_k}_{\eta_m} \quad (3.41)$$

donde  $m$  representa el número de iteración; notar que es posible reescribir  $P_m$  y  $\eta_m$  de la siguiente manera:

$$P_m = \gamma P_{m-1} + \Lambda_m \Lambda_m^T \quad (3.42)$$

$$\eta_m = \gamma \eta_{m-1} + \Lambda_m \hat{\psi}_m \quad (3.43)$$

de esta forma, la estimación del vector de parámetros está dada por:

$$\kappa_m = P_m^{-1} \eta_m \quad (3.44)$$

Aplicando el lema de la inversa de una matriz, es posible conocer la inversa de  $P_m$ :

$$(A + UBV)^{-1} = A^{-1} - A^{-1}(B^{-1} + VA^{-1}U)^{-1}VA^{-1} \quad (3.45)$$

donde  $A$  es invertible

$$P_m^{-1} = \gamma^{-1}P_{m-1}^{-1} - (\gamma^{-2}P_{m-1}^{-1}[\Lambda_m\Lambda_m^T P_{m-1}^{-1}](I + \gamma^{-1}\Lambda_m^T P_{m-1}^{-1}\Lambda_m))^{-1} \quad (3.46)$$

Ahora se define  $\Upsilon_m$

$$\Upsilon_m = (\gamma^{-1}\rho_{m-1}\Lambda_m)(I + \gamma^{-1}\Lambda_m^T\rho_{m-1}\Lambda_m)^{-1} \quad (3.47)$$

donde  $\rho_m = P_m^{-1}$  y también se puede escribir de la siguiente manera:

$$\rho_m = \gamma^{-1}\rho_{m-1} - \gamma^{-1}\Upsilon_m\Lambda_m^T\rho_{m-1} \quad (3.48)$$

notar que  $\Upsilon_m = \rho_m\Lambda_m$ , de esta forma, la estimación del vector de parámetros está dada por:

$$\kappa_m = \kappa_{m-1} + \Upsilon_m[\psi_m - \hat{\Lambda}_m^T\kappa_{m-1}]. \quad (3.49)$$

donde la matriz  $\hat{\Lambda}_m$  y el vector  $\psi_m$  se definen como se muestra a continuación:

$$\hat{\Lambda}_m = \sum_{k=1+(m-1)M}^{m \cdot M} \Lambda_k \quad y \quad \psi_m = \sum_{k=1+(m-1)M}^{m \cdot M} \hat{\psi}_k \quad (3.50)$$

para este caso, la matriz  $\Lambda_k$  se define como la diferencia entre la dosis de insulina suministrada en el día  $k - 1$  y la actual ( $k$ ):

$$\Lambda_k = \begin{bmatrix} v_k^1 - v_{k-1}^1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & v_k^5 - v_{k-1}^5 \end{bmatrix} \quad (3.51)$$

y el vector de parámetros de desempeño  $\hat{\psi}_k$  está dado por la misma diferencia:

$$\hat{\psi}_k = \begin{bmatrix} \psi_k^1 - \psi_{k-1}^1 \\ \vdots \\ \psi_k^5 - \psi_{k-1}^5 \end{bmatrix} \quad (3.52)$$

Es importante mencionar que a partir de (3.49) es posible obtener los parámetros  $\kappa_m$  sin necesidad de guardar la información previa con la excepción de  $\Upsilon_m$ , la cual es una matriz de dimensión  $5 \times 5$ .

El diagrama de flujo de la figura 3.7 muestra la metodología a seguir al implementar esta estrategia para el sistema en lazo cerrado. Es importante mencionar que la actualización de los bolos de insulina se realiza después de la primera medición del día, esto se debe a que se necesita dicha medición para evaluar el desempeño de la insulina lenta de la noche previa.

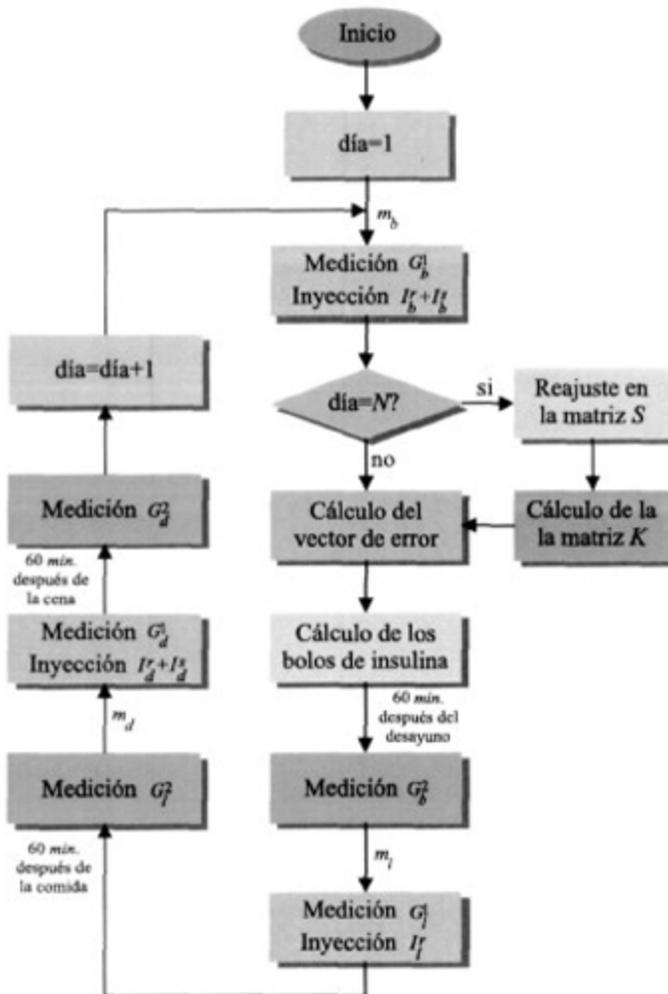


Figura 3.7 Diagrama a bloques en lazo cerrado para el Caso 2

## Capítulo 4

# EVALUACIÓN DEL ALGORITMO DE DOSIFICACIÓN DE INSULINA

En esta sección se presentan los resultados de simulación obtenidos al implementar los algoritmos de control mencionados en el Capítulo 3. Todas las simulaciones fueron realizadas en MATLAB/Simulink<sup>®</sup>.

Es importante hacer notar que existe una gran distancia entre el mundo real y las descripciones obtenidas a partir de un modelo matemático por medio de simulación. Aún así, éste permite estudiar aspectos de interés bajo ciertas circunstancias. En este sentido, es esencial mencionar que todas las simulaciones presentadas han sido realizadas asumiendo un paciente diabético de  $75 \pm 1 \text{ kg}$  de peso. También se asume que el sujeto se encuentra estable, esto es, no presenta ninguna de las complicaciones relacionadas a la diabetes (alguna de ellas mencionadas en el Capítulo 1), o si padece alguna, está controlada, y se considera que el paciente no se somete a rutinas de ejercicio como parte de su tratamiento. Las consideraciones anteriores se deben a que el modelo matemático del paciente diabético utilizado en la presente investigación se ha validado tomando en cuenta los anteriores puntos (ver [13] y [24]).

Una ración de carbohidratos consiste en 15 gramos por porción. La mayoría de los adultos necesitan de 3 a 5 raciones (45 a 75 gramos) de carbohidratos en cada comida (desayuno, comida y cena), aunque el requerimiento en el contenido puede variar dependiendo del sexo, edad y actividad física del paciente [30]. En base a esta información y tomando en cuenta una dieta común en México, el perfil de ingestas nominal escogido para la simulación contempla la comida como la ingesta con mayor contenido en carbohidratos:

- **Desayuno:** 50 g (CHO)
- **Comida:** 80 g (CHO)
- **Cena:** 60 g (CHO)

### 4.1. Evaluación en simulación del Caso 1

Para la evaluación del caso 1 se consideraron tres posibles escenarios, los cuales se describen a continuación:

**Escenario 1:** La simulación se realiza con los parámetros e ingestas ( $m_o$ ) nominales.

**Escenario 2:** Para la simulación se realiza una variación aleatoria en el contenido de carbohidratos y tiempo de inicio de cada ingesta.

**Escenario 3:** Se conserva la variación aleatoria en los elementos mencionados en el Escenario 2 y también se varían parámetros del modelo glucosa-insulina.

Los detalles de cada evaluación se describen en las subsecciones siguientes. Cada uno de estos escenarios fue simulado por un total de 40 días. El tratamiento con insulina se inicia con dosis pequeñas para evitar complicaciones de hipoglucemia [5]; el valor inicial de insulina para cada dosis prandial es de 2 UI y para las dosis basales es de 8 UI, con estos valores se define el vector nominal insulinas  $v_o$ :

$$v_o = \left[ 2 \quad 8 \quad 2 \quad 2 \quad 8 \right]^T \text{ UI} \quad (4.1)$$

las simulaciones comienzan con la condición inicial para la concentración de glucosa sanguínea en 180 mg/dl, este valor se encuentra arriba del IED mostrado en la ecuación 3.12 y puede representar

la glucemia en un paciente con escaso control.

Para la obtención de la matriz de sensibilidad en ambas formulaciones, se realizaron variaciones aleatorias de  $\pm 0.25$  *UI* a cada uno de los bolos en el vector nominal de insulinas  $v_0$  a lo largo de 52 simulaciones en lazo abierto, esto es,  $N = 52$ . Los datos se obtuvieron después del séptimo día de cada simulación para evitar información errónea debido a la respuesta transitoria.

La matriz de sensibilidad calculada mediante (3.40) para la formulación 1 es:

$$S_1 = \begin{bmatrix} -3.0259 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -2.6706 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2.7425 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -3.0459 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -3.0374 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

y la matriz de sensibilidad para la formulación 2 es:

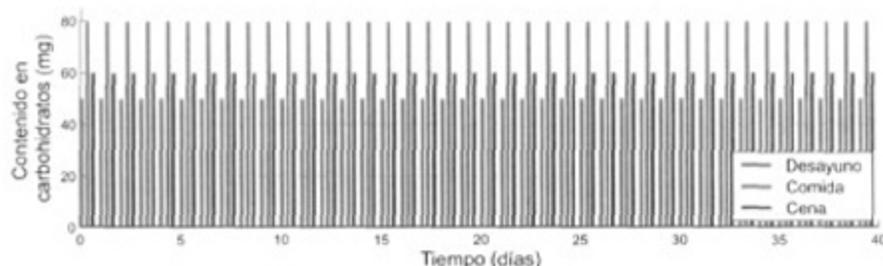
$$S_2 = \begin{bmatrix} -3.2166 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -3.2166 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2.5855 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -2.9854 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2.2996 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

Para la evaluación de cada uno de los escenarios planteados es importante mencionar que, según [14], se recomienda inyectar de 0.3 a 0.5 *UI/kg* por día (con el fin de otorgar una cantidad similar a la liberación de insulina de un páncreas sano), esto es, considerando un paciente de 75 *kg* el promedio de unidades de insulina por día suministradas se encontrará dentro del intervalo:

$$UID = [22.5, 37.5] \text{ UI}. \quad (4.4)$$

#### 4.1.1. Escenario 1

La figura 4.1 muestra el perfil de ingestas constante para los 40 días de simulación, este escenario fue probado con las dos formulaciones presentadas en el Capítulo 3.



**Figura 4.1** Contenido en carbohidratos en la dieta del paciente en el Escenario 1

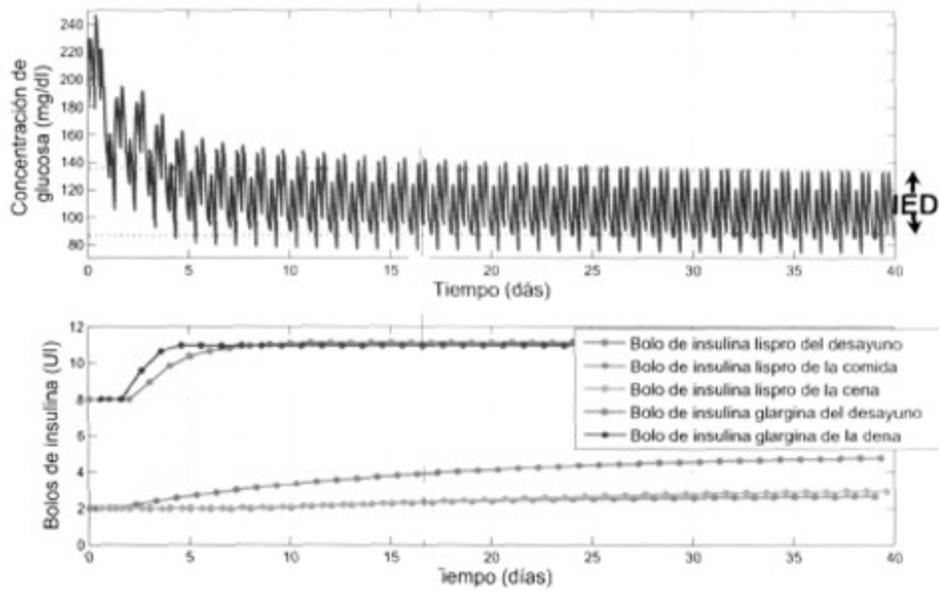
Cabe mencionar que en esta simulación no se representa de manera real la dieta de un sujeto; aunque lo común es que un paciente diabético siga un esquema predeterminado de cantidad de carbohidratos para cada comida, es imposible ingerir la misma cantidad de éstos todos los días.

## Formulación 1

Los resultados de la simulación del Escenario 1 para la formulación 1 son mostrados en la figura 4.2; en la parte de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea, la cual converge a los niveles euglucémicos deseados, en la parte inferior se puede observar los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de control, en esta gráfica, así como en la mayoría de los casos presentados en el presente trabajo, se puede observar que las insulinas de acción lenta convergen más rápido que las insulinas de acción rápida ya que éstas son usadas para ajustar el nivel de glucemia basal, el cual no depende de las ingestas. La cantidad total de insulina suministrada en un día en estado estable fue de 31.2 *UI* la cual se encuentra dentro del intervalo (4.4).

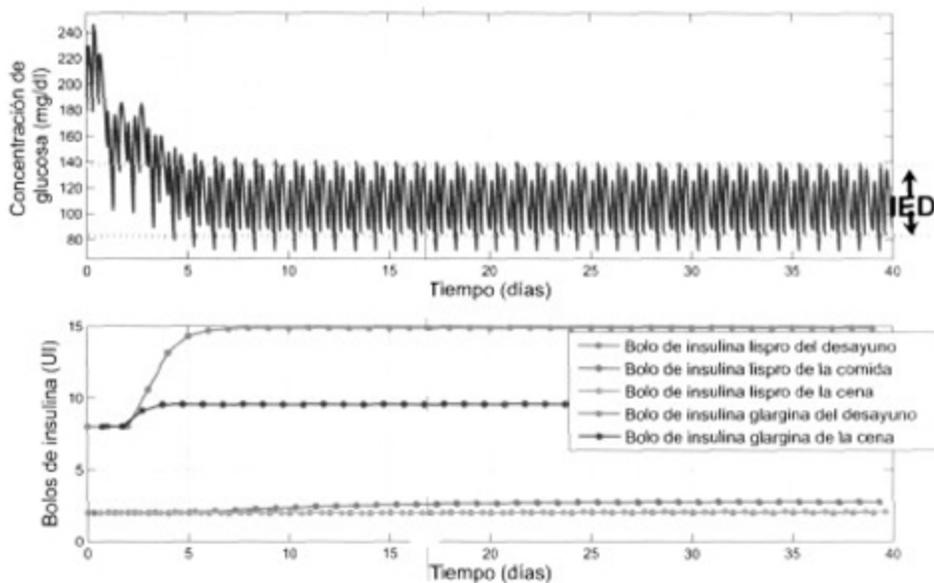
## Formulación 2

Los resultados de la simulación del Escenario 1 para la formulación 2 son mostrados en la figura 4.3; en la parte de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea, la cual converge a los niveles euglucémicos deseados, en la parte inferior se puede observar los bolos de insulina prescritos por el control, al igual que en la formulación 1; los bolos de insulina de acción lenta convergen más rápido que los bolos de acción rápida. También se observa que el bolo de insulina glargina del desayuno crece hasta 15 *UI*, este se encuentra muy por encima de los valores calculados en la formulación 1, tal incremento se debe al periodo que transcurre antes de que se suministre el próximo bolo de insulina lenta el cual es de 16 horas. La cantidad total de insulina suministrada en un día



**Figura 4.2** Formulación 1, Escenario 1: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

en estado estable fue de 31.2 *UI*, este valor es muy similar al obtenido para la formulación 1.



**Figura 4.3** Formulación 2, Escenario 1: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

### 4.1.2. Escenario 2

Este escenario muestra un patrón más real en cuanto al protocolo de ingestas, el rango de variación para el contenido de carbohidratos es del  $\pm 15\%$  del valor nominal ( $m_j = (1 + \epsilon)m_j^o$ , donde  $j = b, l, d$  y  $\epsilon$  es un valor aleatorio dentro del intervalo  $[-0.15, 0.15]$ ) y  $\pm 15 \text{ min}$  del tiempo de inicio de cada ingesta. La figura 4.4 muestra el perfil variable para los 40 días de simulación, este escenario variable se conserva para el resto de las pruebas mostradas en este capítulo.

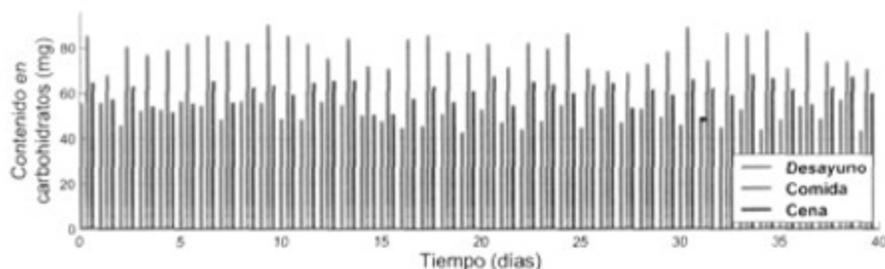


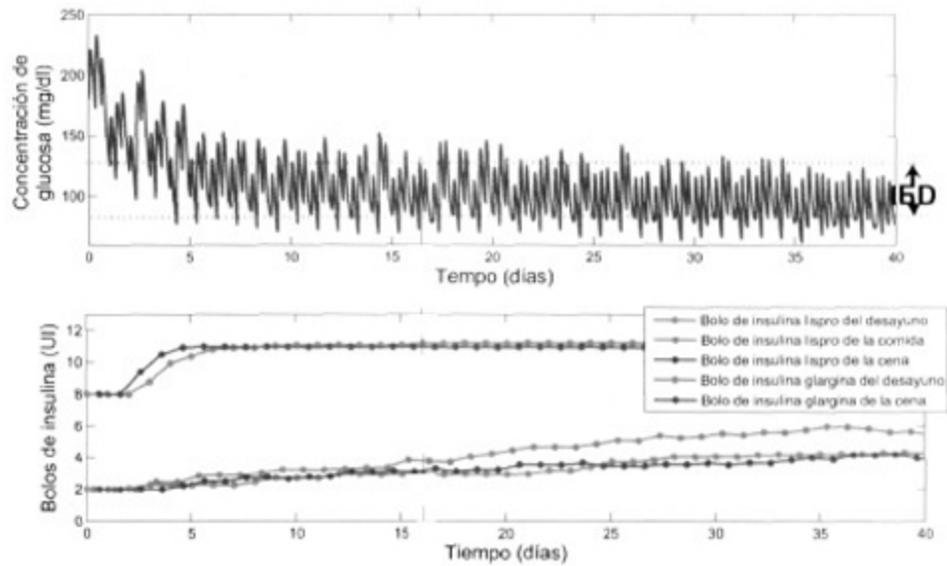
Figura 4.4 Contenido en carbohidratos en la dieta del paciente en el Escenario 2 y 3

### Formulación 1

Los resultados de la simulación del Escenario 2 para la formulación 1 son mostrados en la figura 4.5; en la parte de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea, la cual presenta concentraciones no tóxicas antes del décimo día, en la parte inferior se puede observar los bolos de insulina prescritos por el control, de esta figura se puede observar que, en comparación con el caso nominal, los bolos de insulina de acción rápida crecen más y no alcanzan un estado estable; esto es debido a las variaciones en el contenido en carbohidratos ya que el suministro de este tipo de insulina depende estrictamente del tamaño de la ingesta.

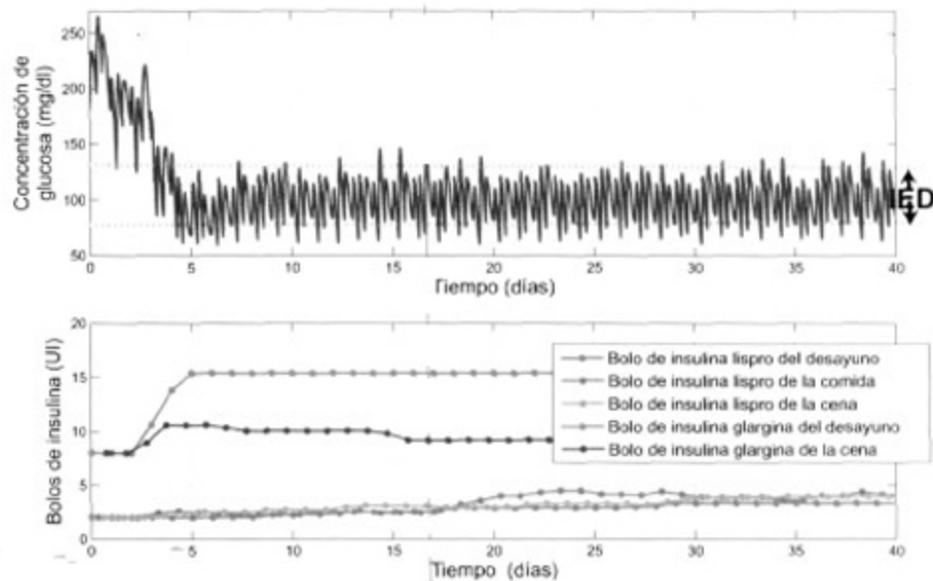
### Formulación 2

Los resultados de la simulación del Escenario 2 para la formulación 2 son mostrados en la figura 4.6; en la parte de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea, la cual se encuentra en un rango aceptable a partir del séptimo día, en la parte inferior se pueden observar los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de control. De manera recurrente utilizando la Formulación 2, el bolo de insulina de acción lenta del desayuno alcanza las 15 UI, también en la gráfica se puede



**Figura 4.5** Formulación 1, Escenario 2: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

observar un reajuste en el bolo de insulina lenta de la cena después del día 15.



**Figura 4.6** Formulación 2, Escenario 2: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

## 4.1.3. Escenario 3

El perfil de ingestas para este escenario es similar al mostrado en la figura 4.4. La razón por la cual se perturban los parámetros del modelo glucosa-insulina es que, a partir de esta evaluación, es posible caracterizar la variabilidad entre pacientes; teniendo así la respuesta de diferentes sujetos diabéticos *in silico*.

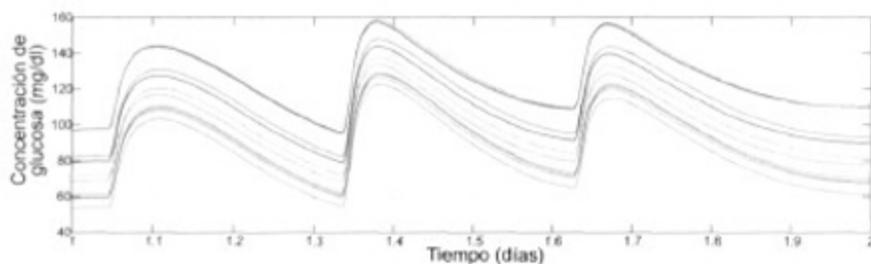
Se buscó variar aquellos parámetros que tienen mayor impacto sobre el punto de equilibrio del sistema (la derivación de éste se encuentra en el Apéndice B), de esta forma, los siguientes términos fueron escogidos:

**Producción de glucosa endógena:**  $k_{p1}$

**Utilización de Glucosa:**  $V_{m0}$ ,  $K_{m0}$ ,  $F_{cns}$

**Excreción renal de glucosa:**  $k_{e1}$

El rango de variabilidad fue escogido de tal forma que coincida con los resultados mostrados en [13]. Los parámetros relacionados con la utilización y excreción renal de glucosa fueron variados aleatoriamente en un  $\pm 15\%$  de su valor nominal y el parámetro relacionado con la producción de glucosa endógena en un  $\pm 10\%$  de su valor nominal, esto debido a que su impacto en la concentración de glucosa sanguínea es mayor.



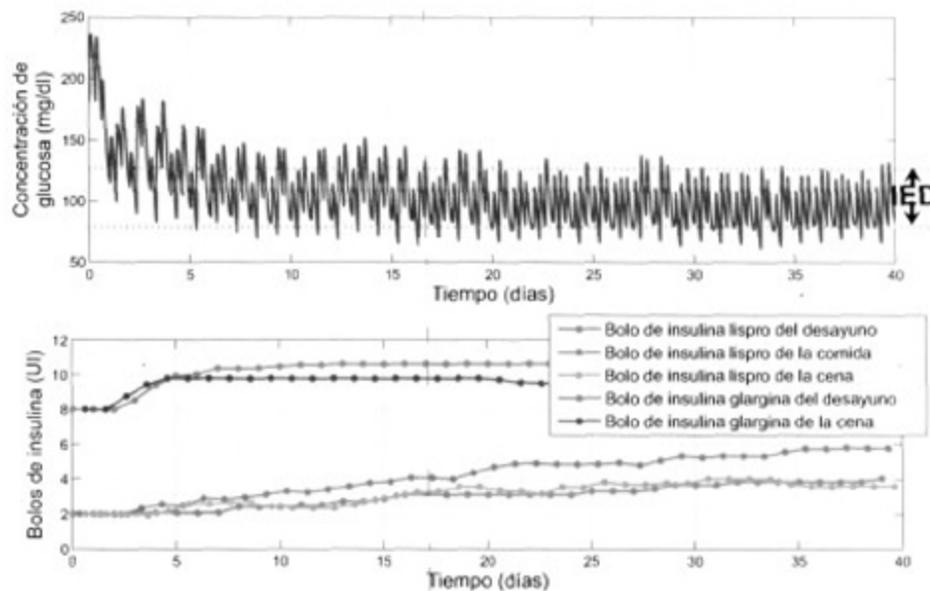
**Figura 4.7** Concentración de glucosa en 10 pacientes *in silico* con parámetros distintos

La figura 4.7 muestra la respuesta de 10 simulaciones implementando la variación paramétrica anteriormente mencionada; los bolos de insulina y la cantidad de carbohidratos para cada ingesta

se fijaron constantes (valores nominales) para una mejor apreciación del efecto en la concentración de glucosa debido a esta variación.

## Formulación 1

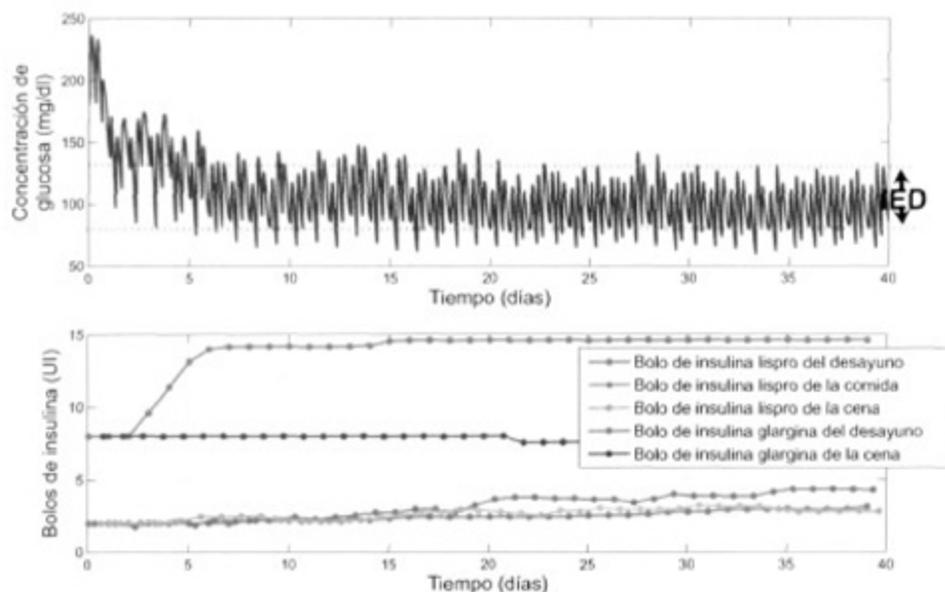
Los resultados de la simulación del Escenario 3 para la formulación 1 se muestran en la figura 4.8; en la parte de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea a lo largo de los 40 días de simulación, en la parte inferior se pueden observar los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de dosificación, en la figura se puede observar un buen nivel glucémico a partir de décimo día de la simulación.



**Figura 4.8** Formulación 1, Escenario 3: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

## Formulación 2

Los resultados de la simulación del Escenario 3 para la formulación 2 son mostrados en la figura 4.9; en la parte superior se muestra la concentración de glucosa sanguínea, en la parte inferior se puede observar los bolos de insulina prescritos por el control.



**Figura 4.9** Formulación 2, Escenario 3: (Caso 1) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

#### 4.1.4. Evaluación de robustez para el caso 1

Para evaluar al comportamiento de la estrategia de control se realizaron 30 simulaciones de cada escenario, excepto el Escenario 1, el cual no representa un caso real en cuanto a la terapia de un paciente diabético. Para comparar cada formulación en este ejercicio, se escogen 6 parámetros: peor caso de hiperglucemia (PHIPER), peor caso de hipoglucemia (PHIPO), promedio de concentración de glucosa en cada simulación (PCG), promedio de concentración máxima de glucosa (PCMAX), promedio de concentración mínima de glucosa (PCMIN), promedio de unidades de insulina por día (PUI) y  $\text{std}$  es la desviación estándar. Los resultados de la Tabla 4.1 se obtuvieron a partir del octavo día de simulación, esto es, después de la respuesta transitoria.

Dentro de las metas clínicas referentes al control de glucemia del tratamiento de un paciente diabético en [31] se destacan dos:

- Pico de glucosa en la sangre después de los alimentos menor a  $180 \text{ mg/dl}$
- Glucosa en la sangre antes de los alimentos dentro de  $[70, 100] \text{ mg/dl}$

En general, es posible decir que las dos formulaciones para ambos casos cumplen con la primera meta clínica, el peor caso de hiperglucemia que se presentó fue de  $167.6 \text{ mg/dl}$ , el cual se encuen-

**Tabla 4.1** Caso 1: Parámetros de desempeño en 30 pacientes con variabilidad en cantidad de CHO y horario de comidas (Escenario 2), y parámetros distintos entre cada sujeto (Escenario 3).

	Escenario 2		Escenario 3	
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 1	Formulación 2
PHIPER	167.6 <i>mg/dl</i>	161.2 <i>mg/dl</i>	163.6 <i>mg/dl</i>	151.7 <i>mg/dl</i>
PHIPO	61.2 <i>mg/dl</i>	60.4 <i>mg/dl</i>	62.1 <i>mg/dl</i>	58 <i>mg/dl</i>
PCG	102.9 <i>mg/dl</i>	102.1 <i>mg/dl</i>	102.2 <i>mg/dl</i>	98.2 <i>mg/dl</i>
std(PCG)	1.6 <i>mg/dl</i>	1.8 <i>mg/dl</i>	1.9 <i>mg/dl</i>	2.7 <i>mg/dl</i>
PCMAX	154.3 <i>mg/dl</i>	150.5 <i>mg/dl</i>	154.3 <i>mg/dl</i>	144.8 <i>mg/dl</i>
std(PCMAX)	5.1 <i>mg/dl</i>	5.7 <i>mg/dl</i>	3 <i>mg/dl</i>	4.1 <i>mg/dl</i>
PCMIN	64.1 <i>mg/dl</i>	64.1 <i>mg/dl</i>	65.3 <i>mg/dl</i>	60 <i>mg/dl</i>
std(PCMIN)	1.3 <i>mg/dl</i>	1.7 <i>mg/dl</i>	3.2 <i>mg/dl</i>	4.2 <i>mg/dl</i>
PUI	34.2 <i>UI</i>	34.8 <i>UI</i>	33.9 <i>UI</i>	42.9 <i>UI</i>
std(PUI)	3.2 <i>UI</i>	3.1 <i>UI</i>	3.2 <i>UI</i>	5.1 <i>UI</i>

tra por debajo del límite a partir del cual se consideran tóxicos los niveles de glucosa en la sangre (180 *mg/dl*).

En cuanto a los casos de hipoglucemia se puede comentar que no existe un valor exacto a partir del cual se presentan los síntomas ([1], [31] y [19]), esto es debido a que los pacientes están habituados a mantener glucemias de hasta por arriba de 300 *mg/dl*, de tal manera que son muy sensibles a decrementos en la concentración de glucosa (en pacientes de recién diagnóstico). Debido a esto, para evitar síntomas como fatiga y mareos, la segunda meta clínica sugiere un mínimo de glucemia de (70 *mg/dl*) aunque no sea de riesgo. La mayoría de la literatura presente coincide en que una situación de riesgo se puede presentar con una concentración menor o igual a 50 *mg/dl*.

Bajo el criterio anterior, también es posible decir que la estrategia de control diseñada ha logrado el objetivo de control para ambas formulaciones, aunque es importante recalcar que la formulación 1 presentó mejor comportamiento. En la formulación 2 se obtuvieron concentraciones de glucosa más cercanas a una hipoglucemia en el Escenario 3 (58 *mg/dl*). El promedio de insulina diaria

suministrada siempre permaneció dentro del intervalo (4.4) y la desviación estándar fue más pequeña para la formulación 1 en todos los escenarios.

## 4.2. Evaluación en simulación del Caso 2

Para la evaluación del caso 2 se empleó la formulación 1 ya que se obtuvieron mejores resultados con ella. El vector inicial de bolos de insulina para este caso se fijó como:

$$v_0 = \begin{bmatrix} 2.5 & 8 & 2.5 & 2.5 & 8 \end{bmatrix}^T UI \quad (4.5)$$

La sensibilidad inicial es la que se presenta en la ecuación (4.6).

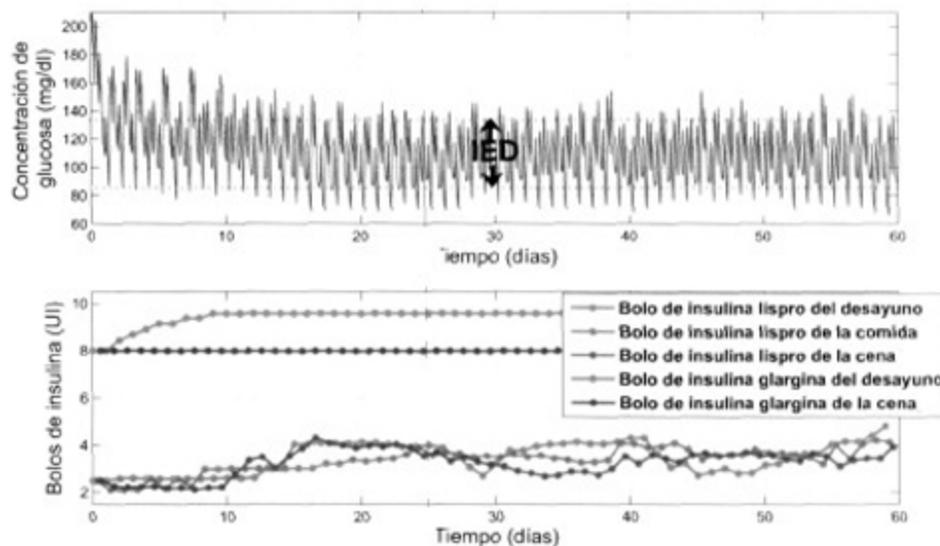
$$S_3 = \begin{bmatrix} -5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -7 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -7 \end{bmatrix} \quad (4.6)$$

los valores de (4.6) se fijaron asumiendo que el paciente virtual tiene una alta sensibilidad a la insulina, de tal forma que en lazo cerrado las actualizaciones diarias al vector de insulinas  $v_k$  sean pequeñas, esto es, se desea empezar el tratamiento suministrando bolos reducidos de insulina para evitar hipoglucemias, cabe mencionar que generalmente de esta forma inician las terapias tradicionales de los pacientes.

Para la evaluación del presente caso se retomó el Escenario 3, el cual fue descrito en la sección 4.1. Este esquema fue simulado por un total de 60 días debido a la estructura del control más lenta; la primera actualización de la matriz de sensibilidad se realiza al día décimo de la simulación; esto con el fin de evitar utilizar información de los primeros días ya que la respuesta transitoria puede agregar información errónea al cálculo de los parámetros. La actualización de la sensibilidad se realiza cada 5 días ( $N = 5$ ) y la condición inicial para la concentración de glucosa sanguínea es  $180 \text{ mg/dl}$ . Los resultados para este esquema se muestran a continuación.

### 4.2.1. Escenario 3

Los resultado de simulación para este caso se muestran en la figura 4.10, en la gráfica de arriba se muestra la concentración de glucosa sanguínea a lo largo de los 60 días de simulación, abajo se muestran los bolos prescritos por el control, en esta gráfica es posible observar que los incrementos en los bolos de insulina de los primeros 10 días son pequeños, esto es debido a que la primera actualización de la sensibilidad se realiza al décimo día, también se observa que, en comparación con las gráficas presentadas en el caso 1, en el presente escenario se presenta aún más variabilidad en los bolos de insulina lenta debido a las actualizaciones en la matriz de sensibilidad.



**Figura 4.10** Escenario 3: (Caso 2) en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina

### 4.2.2. Evaluación de robustez

Para evaluar al comportamiento de la estrategia de control se realizaron 30 simulaciones del presente esquema. Para este ejercicio, se utilizaron los parámetros anteriormente descritos en la sección 4.1.4. Los resultados de la Tabla 4.2 se obtuvieron a partir del día 20 de la simulación, esto es, después de la segunda actualización de los parámetros de sensibilidad.

Este escenario muestra buen desempeño; aunque el peor caso de hipoglucemia es más elevado que el de los casos presentados hasta ahora, jamás cruza por el rango de  $60 \text{ mg/dl}$ . Las desviaciones

**Tabla 4.2** Caso 2: Parámetros de desempeño en 30 pacientes con variabilidad en cantidad de CHO y horario de comidas, y parámetros distintos entre cada sujeto (Escenario 3).

	Escenario 3
PHIPER	171.9 <i>mg/dl</i>
PHIPO	62.2 <i>mg/dl</i>
PCG	107.6 <i>mg/dl</i>
std(PCG)	3.7 <i>mg/dl</i>
PCMAX	161.8 <i>mg/dl</i>
std(PCMAX)	5.1 <i>mg/dl</i>
PCMIN	68.2 <i>mg/dl</i>
std(PCMIN)	2.3 <i>mg/dl</i>
PUI	31.4 <i>UI</i>
std(PUI)	7 <i>UI</i>

estándar presentadas también son mas grandes que en el Caso 1, en especial en el promedio de insulina por día, aún así, se encuentran en un rango aceptable, esto se debe a las actualizaciones en la matriz de sensibilidad. En general se puede decir que logra buen control glucémico con un promedio de insulina por día de 31.4 *UI*, el cual se encuentra dentro del rango (4.4).

### 4.3. Variabilidad intra-paciente

La simulación de algunas pruebas clínicas se ha convertido en una parte importante para el desarrollo de medicamentos, su correcta utilización y su aprobación en pacientes, entre las ventajas que podemos encontrar al utilizar escenarios virtuales se encuentran el costo, el consumo de tiempo y la reducción de la pruebas en humanos. Debido a esto, es de suma importancia que el escenario virtual sea lo más cercano posible al real.

En el caso de un paciente diabético, una simulación debe representar la interacción entre el paciente virtual, un esquema de mediciones, el controlador, y los bolos de insulina. Este sistema en la

vida real está sujeto a diferentes cambios.

En un caso real, no sólo existe variabilidad en los parámetros entre pacientes, existen diferentes parámetros que para un solo sujeto no permanecerán constantes a lo largo de un día; estos cambios en los parámetros los pueden provocar diferentes factores, tales como estado de ánimo, actividad física o estrés.

En [32], se propone modelar esta variabilidad intra-paciente del sistema real implementando oscilaciones sinusoidales en los parámetros del modelo glucosa-insulina, esto incluye oscilaciones rápidas (de periodo de 3 horas) y lentas (de periodo de 24 horas) en combinación con baja y alta amplitud (de 5% del valor nominal al 30%). También se propone variar la fase aleatoriamente mediante una distribución uniforme para cada parámetro.

Para evaluar el comportamiento de las estrategias de control diseñadas en presencia de variabilidad intra-paciente, fueron simulados un total de 60 días. En especial, los dos casos presentados en el Capítulo 3 son estudiados:

Caso 1: Algoritmo nominal de control *run-to-run*. La matriz de sensibilidad utilizada para esta estrategia es mostrada en la ecuación (4.2).

Caso 2: Algoritmo de control *run-to-run* adaptivo. La matriz de sensibilidad inicial utilizada para esta estrategia es mostrada en la ecuación (4.6).

Los parámetros variados corresponden a los descritos en la sección 4.1.3, cada uno de ellos con una amplitud aleatoria de  $\pm 15\%$ , el periodo se fijó en 24 horas para los parámetros  $k_{p1}$  y  $k_e1$ ; para los parámetros  $V_{m0}$ ,  $K_{m0}$  y  $F_{cns}$  el periodo es de 8 horas. También se varió la fase aleatoriamente mediante una distribución uniforme para cada parámetro, tal como se mencionó anteriormente. La expresión para cada uno de ellos se muestra a continuación:

$$k_{p1}(t) = k_{p1} \left( 1 + \alpha_1 \text{sen} \left\{ \frac{2\pi}{24 \cdot 60} t + \phi_1 \right\} \right) \quad (4.7)$$

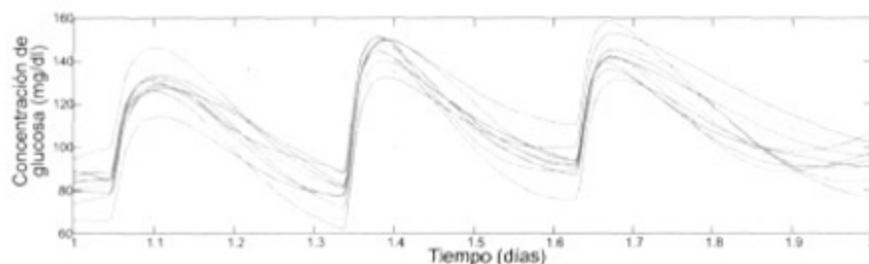
$$k_{e1}(t) = k_{e1} \left( 1 + \alpha_2 \text{sen} \left\{ \frac{2\pi}{24 \cdot 60} t + \phi_2 \right\} \right) \quad (4.8)$$

$$V_{m0}(t) = V_{m0} \left( 1 + \alpha_3 \text{sen} \left\{ \frac{2\pi}{8 \cdot 60} t + \phi_3 \right\} \right) \quad (4.9)$$

$$K_{m0}(t) = K_{m0} \left( 1 + \alpha_4 \text{sen} \left\{ \frac{2\pi}{8 \cdot 60} t + \phi_4 \right\} \right) \quad (4.10)$$

$$F_{cns}(t) = F_{cns} \left( 1 + \alpha_5 \text{sen} \left\{ \frac{2\pi}{8 \cdot 60} t + \phi_5 \right\} \right) \quad (4.11)$$

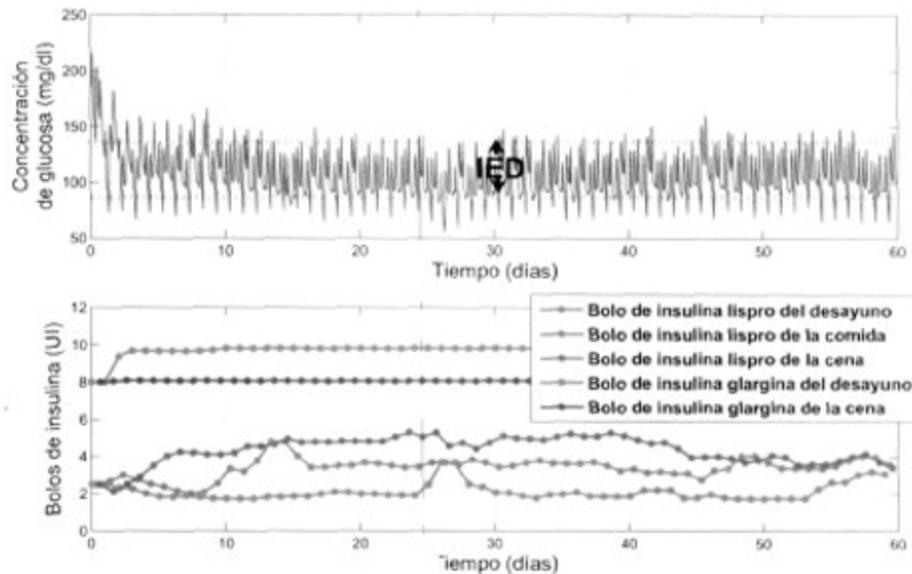
donde  $\alpha_n$  ( $n = 1 \dots 5$ ) representa un valor aleatorio dentro del intervalo  $[-0.15, 0.15]$  y  $\phi_n$  es la fase aleatoria, la cual se encuentra en el intervalo  $[0, 2\pi]$ , los rangos de variación fueron escogidos de forma que se obtenga la variabilidad en la respuesta del modelo glucosa-insulina reportados en [13]. La figura 4.11 muestra la concentración de glucosa en 10 pacientes con variabilidad intra-paciente, la gráfica fue obtenida en lazo abierto con los valores de ingestas y bolos de insulina nominales para apreciar el efecto de la variación de parámetros.



**Figura 4.11** Concentración de glucosa en 10 pacientes *in silico* con variabilidad intrapaciente.

### 4.3.1. Caso 1

La figura 4.12 muestra los resultados de simulación para el caso 1, en ésta se puede observar la concentración de glucosa sanguínea a lo largo de los 60 días de simulación en la parte superior y en la parte inferior se observan los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de control. La convergencia en este caso es más rápida pero, como se puede observar en la figura, esta estrategia es más susceptible a presentar concentraciones cercanas a hipoglucemia.



**Figura 4.12** Caso 1 con variabilidad intra-paciente: en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de dosificación

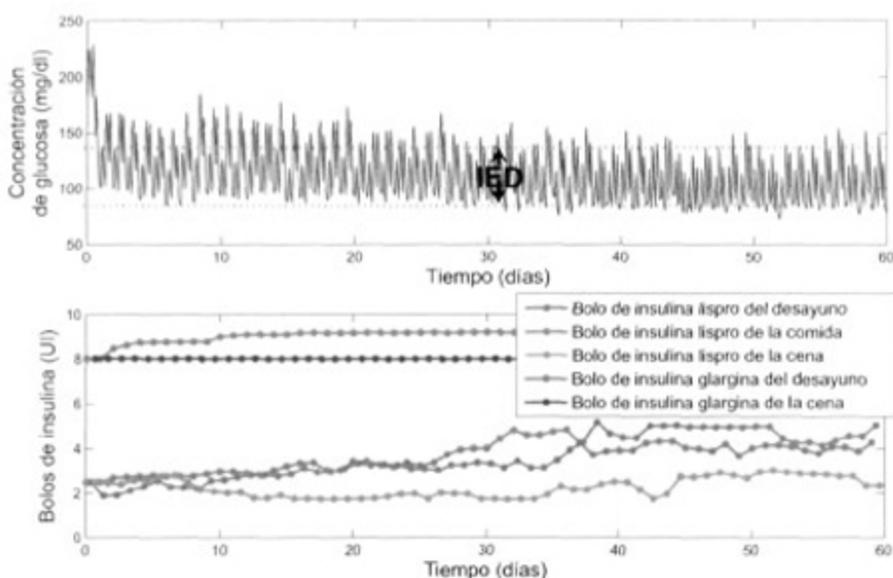
#### 4.3.2. Caso 2

La figura 4.13 muestra los resultados de simulación para el caso 2, en ésta se puede observar la concentración de glucosa sanguínea a lo largo de los 60 días de simulación en la parte superior, y en la parte inferior se observa los bolos de insulina prescritos por el control. Es posible observar de esta figura que la convergencia a los niveles deseados es más lenta, a cambio de esto, el comportamiento ante decrementos en la glucemia es muy bueno ya que la concentración de glucosa mínima en esta simulación es de  $75 \text{ mg/dl}$ .

#### 4.3.3. Evaluación de robustez

Para evaluar al comportamiento de la estrategia de control se realizaron 30 simulaciones de cada caso. Durante el proceso de evaluación, se utilizaron los parámetros anteriormente descritos en la sección 4.1.4. Los resultados de la Tabla 4.3 se obtuvieron a partir del día 20 de la simulación, esto es, después de la segunda actualización de los parámetros de sensibilidad en el caso 2.

A partir de la Tabla 4.3 se puede decir que la estructura de control *run-to-run* adaptiva ha tenido mejor respuesta a las variaciones intra-paciente; aunque el peor caso de hipoglucemia se encuentra cerca de  $50 \text{ mg/dl}$ , jamás cruzó este umbral. Ahora, el caso 1 muestra mejor comportamiento ante



**Figura 4.13** Caso 2 con variabilidad intra-paciente: en la gráfica superior se muestra la concentración de glucosa, en la gráfica inferior se muestran los bolos de insulina prescritos por el algoritmo de dosificación

**Tabla 4.3** Evaluación de desempeño en 30 pacientes con variabilidad en la cantidad de CHO y horario de comidas, y parámetros cambiantes en el tiempo en cada sujeto.

	Caso 1	Caso 2
PHIPER	172 mg/dl	177.8 mg/dl
PHIPO	41.8 mg/dl	52.4 mg/dl
PCG	97.9 mg/dl	109.2 mg/dl
std(PCG)	5.7 mg/dl	6.7 mg/dl
PCMAX	154.5 mg/dl	163.2 mg/dl
std(PCMAX)	10 mg/dl	9 mg/dl
PCMIN	61.2 mg/dl	65.2 mg/dl
std(PCMIN)	8 mg/dl	6.7 mg/dl
PUI	36.1 UI	32.6 UI
std(PUI)	8.3 UI	6.1 UI

incrementos en la concentración de glucosa pero no sucede lo mismo ante decrementos; en la Tabla 4.3 se observa que el peor caso de hipoglucemia rebasa los  $50 \text{ mg/dl}$ , lo cual ya se considera una situación de alto riesgo. En cuanto a la cantidad de insulina suministrada por día, es importante notar que en ambos casos se encuentra dentro del intervalo presentado en (4.4).



## Capítulo 5

# CONCLUSIONES

Si bien es cierto que existen muchas tendencias en cuanto a terapias con insulina en pacientes diabéticos tipo 1, algunas de ellas se encuentran en etapa de desarrollo; tal es el caso del páncreas artificial, otras más, como el tratamiento con insulina inhalada, han sido rechazadas por el público en general debido diversas razones; una de ellas consiste en que sólo se aprovecha un 10% de la insulina que se suministra bajo este método, lo cual hace el costo del tratamiento aún mayor.

Por estos motivos, en la presente investigación, se ha abordado el problema de dosificación de insulina en pacientes diabéticos, donde los algoritmos de control implementados ajustan de manera automática los bolos de insulina a suministrar para una convergencia más rápida a los niveles glucémicos deseados, esto con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

El diseño de dichos algoritmos ha sido basado en la estrategia MID, la cual ha tenido gran aceptación no sólo por su bajo costo. Además, hoy en día se cuenta con diferentes tipos de plumas (jeringas especiales para el suministro de insulina en pacientes diabéticos) que hacen más portable al medicamento y menos dolorosa la inyección de éste.

## 5.1. Conclusiones del trabajo de investigación

En general, es posible decir que las estrategias de control propuestas en el presente trabajo han tenido buen desempeño. Los dos algoritmos de control diseñados se han probado bajo diferentes niveles de variabilidad, tratando de emular un escenario real.

En la estrategia nominal de control *run-to-run* (caso 1) la matriz de sensibilidad se obtiene fuera de línea y es probada con dos formulaciones, las cuales difieren en el número de mediciones que se toman para la retroalimentación del algoritmo de control y su horario. Bajo este esquema se evaluaron 3 escenarios, donde el tercer escenario representa de manera más real un paciente diabético. Estos resultados fueron publicados en dos congresos internacionales [33] y [34]. Ambas formulaciones han logrado el objetivo de control en un promedio de 10 días, a pesar de esto, la formulación 1 presentó mejor comportamiento en cuanto a decrementos en la concentración de glucosa (ver tabla 4.1). La razón de esto, es que la formulación 2 está diseñada para dietas que contienen mayor contenido de carbohidratos en la cena, lo que sucede comúnmente en países anglosajones y europeos.

Para la implementación de la estrategia de control *run-to-run* adaptiva se contemplan parámetros de sensibilidad elevados al principio de la simulación, para que el cambio en los bolos de insulina sea pequeño al inicio de la terapia (Escenario 2); por lo que, la convergencia del algoritmo de control es más lenta. Sin embargo, los resultados mostrados en la tabla 4.2 muestran un buen desempeño de esta estrategia; en donde se puede observar que, a pesar de la convergencia lenta, el peor caso de hipoglucemia jamás sobrepasó el límite de  $62\text{ mg/dl}$ , estos resultados fueron publicados en un congreso internacional [35].

La variación intra-paciente se ha probado con ambos algoritmos de control, la tabla 4.3 muestra los resultados obtenidos para los casos evaluados. Cabe mencionar que en el primer caso sucedieron tres escenarios de hipoglucemia ( $< 50\text{ mg/dl}$ ), siendo el valor de  $41.8\text{ mg/dl}$  el peor caso de ellos. El caso 2 presentó mejor comportamiento ante decrementos en la glucemia; la concentración de glucosa mínima a lo largo de las 30 simulaciones fue  $52.4\text{ mg/dl}$ , aunque éste es un valor cercano al límite de hipoglucemia, solo cruzó en una ocasión el valor de  $60\text{ mg/dl}$ . En general, el promedio de la concentración de glucosa mínima en este caso se encontró en  $65.2\text{ mg/dl}$ .

A partir de estos resultados podemos argumentar que es posible extender el algoritmo de dosificación *run-to-run* a un esquema MDI con dos tipos de insulina. Además que una ventaja de este algoritmo es que no necesita información de las ingestas del paciente, y es entonces capaz de ajustar de manera iterativa las dosificaciones de insulina para lograr el control euglicémico. Finalmente, el algoritmo *run-to-run* puede implementarse bajo una estructura adaptiva, logrando evitar la dependencia por completo de la información de la sensibilidad al protocolo de insulina; mostrando un buen desempeño a través de un evaluación bajo variaciones constantes y cambiantes en el tiempo de los parámetros del paciente, lo que permite visualizar una siguiente etapa de pruebas clínicas.

## 5.2. Trabajo futuro

Existen muchas vertientes que se pueden derivar a partir del presente trabajo de tesis. Antes de considerar implementar las estrategias de control diseñadas, sería conveniente estudiar la posibilidad de incluir en la dinámica del control un algoritmo capaz de predecir hipoglucemias en base a los bolos de insulina prescritos e información de las ingestas. Ésto sería de gran ayuda en el desempeño del algoritmo de control, ya que, como se mencionó en el capítulo 3, un episodio de hipoglucemia puede provocar incluso hasta coma diabético

Por otro lado, se buscará incluir los efectos del ejercicio físico en el modelo del paciente diabético para probar las estrategias de control. Esto ayudaría a emular escenarios aún más reales ya que, en la actualidad, las terapias de los sujetos diabéticos incluyen rutinas de ejercicio debido a los efectos favorables en la salud de los pacientes.

Por último, debido a que las terapias MID requieren la intervención del paciente en la aplicación de los bolos de insulina y la obtención de las mediciones, se propone la programación del algoritmo de control en un dispositivo portátil al cual el sujeto tenga fácil acceso (celular, palm, ipod, etc.), de tal forma que el paciente pueda ingresar sus mediciones de glucemia a éste y obtenga los bolos de insulina que deberá inyectarse en el siguiente día.



## Apéndice A

# ECUACIONES METABÓLICAS

### A.1. Modelo glucosa-insulina

Producción de glucosa endógena

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t) \quad (\text{A.1})$$

Excreción renal de glucosa

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}], & G_p(t) > k_{e2} \\ 0, & G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Utilización de glucosa dependiente de insulina

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (\text{A.3})$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \quad (\text{A.4})$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} \quad (\text{A.5})$$

Utilización de glucosa independiente de insulina

$$U_{\bar{u}}(t) = F_{cns} \quad (\text{A.6})$$

**Concentración de insulina en plasma**

$$I(t) = \frac{I_p}{V_I} \tag{A.7}$$

**A.2. Modelo de absorción gástrica****Tasa constante de vaciamiento gástrico**

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{\tanh(A(Q_{sto} - b \cdot D_o)) - \tanh(B(Q_{sto} - c \cdot D_o))\} \tag{A.8}$$

$$A = \frac{5}{2 \cdot D_o \cdot (1 - b)} \tag{A.9}$$

$$B = \frac{5}{2 \cdot D_o \cdot c} \tag{A.10}$$

**Cantidad de glucosa en el estómago**

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \tag{A.11}$$

## Apéndice B

# PUNTO DE EQUILIBRIO DEL SISTEMA GLUCOSA-INSULINA

Para la derivación del punto de equilibrio del modelo glucosa-insulina, primero se igualan a cero las derivadas de los estados y las entradas, el sistema de ecuaciones resultante es el siguiente:

$$0 = EGP - U_{ii} + E - k_1G_p + k_2G_t \quad (\text{B.1})$$

$$0 = -U_{id} + k_1G_p - k_2G_t \quad (\text{B.2})$$

$$0 = -(m_1 + m_3)I_t + m_2I_p \quad (\text{B.3})$$

$$0 = -(m_2 + m_4)I_p + m_1I_t \quad (\text{B.4})$$

$$0 = -k_i(I_1 - I) \quad (\text{B.5})$$

$$0 = -k_i(I_d - I_1) \quad (\text{B.6})$$

$$0 = -p_{2U}X + p_{2U}I \quad (\text{B.7})$$

A partir de las ecuaciones (B.3), (B.4), (B.5), (B.6) y (B.7) se obtiene:

$$I_t = 0 \quad (\text{B.8})$$

$$I_p = 0 \quad (\text{B.9})$$

$$I_1 = 0 \quad (\text{B.10})$$

$$I_d = 0 \quad (\text{B.11})$$

$$X = 0 \quad (\text{B.12})$$

Ahora, las ecuaciones (B.1) y (B.2) se pueden escribir de la siguiente manera:

$$0 = k_{p1} - k_{p2}G_p - F_{cns} + E - k_1G_p + k_2G_t \quad (\text{B.13})$$

$$0 = k_1G_p - k_2G_t + \frac{V_{m0}G_t}{K_{m0} + G_t} \quad (\text{B.14})$$

de la ecuación (B.14) se obtiene la siguiente expresión:

$$G_p = \frac{-G_t[V_{m0} - k_2(K_{m0} + G_t)]}{k_1(K_{m0} + G_t)} \quad (\text{B.15})$$

sustituyendo la expresión mostrada en (B.15) en la ecuación (B.13) es posible encontrar la solución para  $G_t$  la cual está dada por:

$$G_t = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \quad (\text{B.16})$$

Para los valores de las constantes  $a$ ,  $b$  y  $c$  en (B.16) se consideran dos casos:

a) Para  $G_p > k_{e2}$

$$a = k_2(k_{e1} - k_{p2}) \quad (\text{B.17})$$

$$b = V_{m0}(k_{p2} - k_{e1} + k_1) + K_{m0}k_2(k_{e1} - k_{p2}) + k_1(k_{p1} - F_{cns} - k_{e1}k_{e2}) \quad (\text{B.18})$$

$$c = k_1k_{m0}(k_{p1} - F_{cns} - k_{e1}k_{e2}) \quad (\text{B.19})$$

b) Para  $G_p \leq k_{e2}$

$$a = -k_2k_{p2} \quad (\text{B.20})$$

$$b = k_1(k_{p1} - F_{cns} + V_{m0}) + k_{p2}(V_{m0} - k_2k_{m0}) \quad (\text{B.21})$$

$$c = k_1k_{m0}(k_{p1} - F_{cns}) \quad (\text{B.22})$$

---

en estado basal, se cumple el caso a, esto es,  $G_p > k_{c2}$  (esto se puede comprobar a partir de sustituir los resultados de los casos a y b para la ecuación B.16 en la ecuación B.15 para obtener el valor de  $G_p$ ).



# Bibliografía

- [1] Bruce W. Bode, editor. *Medical management of type 1 diabetes*. American Diabetes Association, 2004.
- [2] Federación mexicana de diabetes [en línea]. Disponible en: <http://www.fndiabetes.org>.
- [3] DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329:977–986, 1993.
- [4] Harold E. Lebovitz, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association, 1998.
- [5] P. K. Morales, C. Álvarez, F. Lavallo, et al. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Revista Mexicana de Cardiología*, 18:57–86, 2007.
- [6] R. S. Parker, F. J. Doyle, y N. A. Peppas. The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 20:65–73, 2001.
- [7] R. Bellazzi, G. Nucci, y C. Cobelli. The subcutaneous route to insulin-dependent diabetes therapy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 20:54–64, 2001.
- [8] R. N. Bergman, L. S. Phillips, y C. Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *Journal of Clinical Investigation*, 68:1456–1467, 1981.
- [9] P. Dua, F. J. Doyle, y E. N. Pistikopoulos. Model-based blood glucose control for type 1 diabetes via parametric programming. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53:1478–1491, 2006.
- [10] G. Pillonetto, A. Caumo, y C. Cobelli. Insulin sensitivity index also accounting for insulin action dynamics: importance in diabetes. En *6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*, Reims, Francia, Septiembre 2006.

- [11] J. T. Sorensen. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Tesis Doctoral, Departamento de Ingeniería Química, MIT, 1985.
- [12] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, y R. H. Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal and endogenous production during IVGTT. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 282:992–1007, 2002.
- [13] C. D. Man, R. A. Rizza, y C. Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54:1740–1749, 2007.
- [14] The JDRF emerging technologies E-Newsletter No.7 [en línea]. Disponible en: <http://www.jdrf.org/artificialpancreas>.
- [15] D. U. Campos-Delgado, R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, y A. Gordillo-Moscoso. Knowledge-based controllers for blood glucose regulation in type 1 diabetic patients by subcutaneous route. En *International Symposium on Intelligent Control*, Houston, Texas, Octubre 2003.
- [16] C. Owens, F. Zisser, L. Jovanovic, B. Srinivasan, D. Bonvin, y F. J. Doyle. Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with type 1 diabetes mellitus. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53:996–1005, 2006.
- [17] R. S. Parker, F. J. Doyle III, y N. A. Peppas. The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag*, 20:65–73, Febrero 2001.
- [18] Z. Trajanoski, W. Regittnig, y P. Wach. Neural predictive controller for closed-loop control of glucose using the subcutaneous route: a simulation study. *Chemical Engineering and Processing*, 5:1727–1730, 1997.
- [19] M. Hernández-Ordoñez y D. U. Campos-Delgado. Modeling light and moderate exercise in type 1 diabetic patients with glycogen depletion and replenishment. En *6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*, Reims, Francia, Septiembre 2006.
- [20] D. U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernández-Ordoñez, y A. Gordillo-Moscoso. Self-tuning insulin adjustment algorithm for type 1 diabetic patients based on multi-doses regime. En *International Symposium on Robotics and Automation*, Querétaro, México, Agosto 2004.

- 
- [21] D. U. Campos-Delgado, M. Hernández-Ordoñez, y R. Femat. Self-tuning insulin adjustment algorithm for type 1 diabetic patients based on multi-doses regime. En *16th IFAC World Congress*, Praga, Republica Checa, Julio 2005.
- [22] W. García-Gabín, J. Vehí, J. Bondia, C. Tarín, y R. Calm. Robust sliding mode closed-loop glucose control with meal compensation in type 1 diabetes mellitus. En *Proceedings of the 17<sup>th</sup> IFAC World Congress*, Seúl, Corea, Julio 2008.
- [23] M. J. Friedrich. Artificial pancreas may soon be a reality. *The Journal of the American Medical Association*, 301:1525–1527, 2009.
- [24] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, y C. Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: An in silico trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6:804–812, 2007.
- [25] C. D. Man, M. Camilleri, y C. Cobelli. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53:2472–2478, 2006.
- [26] C. Tarín, J. Picó, J. Bondia, y H.-J. Pfliegerer. Comprehensive pharmacokinetic model of insulin galgine and other insulin formulations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52:1994–2005, 2005.
- [27] Guideline for management of postmeal glucose [en línea]. Disponible en: <http://www.idf.org>.
- [28] D. Simon, editor. *Optimal state estimation: Kalman, H-infinity and Nonlinear Approaches*. Wiley-Interscience, 2006.
- [29] Sakellariou J.S. y Fassois S.D. A functional pooling framework for the identification of systems under multiple operating conditions. En *Conference on Control and Automation*, Atenas, Junio 2007.
- [30] L. Drago, A. Gonzalez, y M. Molitch editores. La diabetes y la nutrición: carbohidratos [en línea]. Disponible en: <http://www.hormone.org>.
- [31] M. J. Fowler. Diabetes treatment, part 1: diet and exercise. *Clinical diabetes*, 25:105–109, 2007.
- [32] L. J. Chassin, M. E. Wilinska, y R. Hovorka. Evaluation of glucose controllers in virtual environment: methodology and sample application. *Artificial Intelligence in Medicine*, 32:171–181, 2004.

- [33] D. U. Campos-Delgado, E. Dassau, F. Campos-Cornejo, O. Vega-Hernández, H. Zisser, L. Jovanovic, y F. J. Doyle. Dual insulin therapy, application of run-to-run control: a simulation study. En *Diabetes Technology Meeting*, Bethesda, Maryland, Noviembre 2008.
- [34] E. Dassau, D. U. Campos-Delgado, F. Campos-Cornejo, D. Espinoza-Trejo, H. Zisser, L. Jovanovic, y F. J. Doyle. Dual insulin therapy, robustness evaluation of a run-to-run control strategy. En *Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*, Atenas Grecia, Febrero 2009.
- [35] F. Campos-Cornejo, D. U. Campos-Delgado, y O. Vega-Hernández. Algoritmo de dosificación de insulina auto-ajustable para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1. En *Pan American Health Care Exchanges*, México DF, Marzo 2009.
- [36] D. U. Campos-Delgado, F. Campos-Cornejo, y M. Hernández-Ordóñez. Extension of the run-to-run control to multi-boluses shemes. En *IEEE International Conference on Control Applications*, San Antonio, Texas, Septiembre 2008.