

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA

ANÁLISIS NO LINEAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA EN
SANGRE

INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR EN LA MODALIDAD DE:
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO BIOMÉDICO**

PRESENTA:
RAÚL ROBLES ARCE

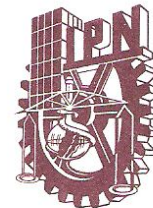
DIRECTOR INTERNO: Dr. Agustín Ignacio Cabrera Llanos

México, D. F. Mayo 2009



SECRETARÍA
DE
EDUCACIÓN PÚBLICA

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA



México., D. F., a 31 de octubre de 2008.
Of. No. SA-UPIBI-1446/08

RAÚL ROBLES ARCE
7º SEMESTRE DE LA CARRERA DE
INGENIERÍA BIOMÉDICA
Presente.

Comunico a usted, que como resultado de la evaluación del Comité de Proyecto Terminal, con esta fecha queda registrado su proyecto terminal en la modalidad de **“PROYECTO DE INVESTIGACIÓN”** denominada **“ANÁLISIS NO LINEAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA EN SANGRE”** bajo la dirección interna Dr. Agustín Ignacio Cabrera Llanos.

De cumplir con las condiciones que abajo se indican, será acreditada la opción curricular de titulación. Asimismo me permito recordarle que el trabajo experimental deberá concluir en el octavo semestre y entregar el informe técnico final, de conformidad con los lineamientos que para tal fin establezca el Comité mencionado.

CONDICIONES

1. Permanecer en la misma opción y actividad en el Proyecto Terminal I, II, III.
2. Obtener una calificación igual o superior a 8.0 en Proyecto Terminal I, Proyecto Terminal II y Proyecto Terminal III.
3. Cumplir con el 90% de asistencia a las actividades asignadas.
4. Cumplir con los demás requisitos que se fijan en el programa de estudios de la asignatura.

ATENTAMENTE.
“LA TÉCNICA AL SERVICIO DE LA PATRIA”


ING. YESICA MA. DOMÍNGUEZ GALICIA,
SUBDIRECTORA ACADÉMICA.



c.c.p. Departamento de Control Escolar.

DEDICATORIAS

A todos los que hacen posible este sueño, a las personas que creyeron en mí y me apoyaron en todo lo posible, a todos ustedes les corresponde este logro y espero que se sientan orgullosos, porque yo me siento orgulloso de ustedes.

A la vida, por enseñarme que cada día es una bendición.

A mi madre, por su amor y cuidado.

A mi padre, por su consejo y regaño.

A mis hermanos, por su apoyo en todo momento.

A Beczalia, por su amor y compañía.

A mis compañeros de la cueva, por su consejo y motivación, en especial a ti Alonso.

Al Dr. Agustín Ignacio Cabrera Llanos, por su confianza y por hacerme crecer como persona.

Atte.: Raúl Robles Arce

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por ser una familia única, donde aprendí a vivir y a valorar lo que la vida nos da día a día.

Al Dr. Agustín Ignacio Cabrera Llanos, por involucrarme en el mundo de la investigación, por creer en mí y por hacer posible este trabajo.

A mis compañeros de clase, por los momentos de diversión y desesperación que pasamos juntos.

A mi niña hermosa, por todo lo que hemos vivido y viviremos.

A mis evaluadores, por su paciencia y por el tiempo brindado a mi trabajo.

A todos ¡¡¡muchas gracias!!!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Diabetes Mellitus.....	1
1.1.1 Clasificación.....	1
1.1.2 Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus.....	2
1.1.3 Importancia a Nivel Mundial.....	2
1.1.4 Diabetes Mellitus tipo I.....	2
1.1.5 Cuadro Clínico.....	3
1.1.6 Fisiopatología.....	4
1.1.7 Tratamiento.....	4
1.1.8 Mecanismo de Acción de la Insulina en el Organismo.....	4
1.1.9 Reacciones Adversas de la Insulina.....	6
1.1.10 Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo I.....	6
1.2 SISTEMAS NO LINEALES.....	7
1.2.1 Redes Neuronales Artificiales.....	9
1.2.2 Modelo de la Neurona Artificial.....	11
1.2.3 La Función de Activación $\varphi(\bullet)$	12
1.2.4 Estructuras de las Redes Neuronales Artificiales.....	14
1.2.5 Redes Neuronales Recurrentes.....	17
1.2.6 Modos Deslizantes.....	18
2. JUSTIFICACIÓN.....	20
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo General.....	21
3.2 Objetivos Particulares.....	21
4. METODOLOGÍA.....	22
4.1 Modelos Matemáticos.....	22
4.2 Procedimiento 1. Sistema Identificador de Estados no Lineales por RND: Entrenamiento.....	27
4.2.1 Algoritmo de Adaptación del Identificador basado en RND.....	28
4.2.2 Cota Superior del Proceso de Identificación.....	29
4.3 Procedimiento 2. Observador de Estados no lineales mediante RND y MD.....	29
4.3.1 Algoritmo de Adaptación del Observador no Lineal.....	30
4.4 Procedimiento 3. Control no Lineal.....	31
4.4.1 Control por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes.....	33

4.5 Selección de los Parámetros libres de la RND.....	34
4.5.1 Selección de los Parámetros libres de la RND para el Modelo de R.D. Hernández.....	34
4.5.2 Selección de los Parámetros libres de la RND para el Modelo Mínimo de Bergman.....	35
4.5.3 Selección de los Parámetros libres de la RND para el Modelo de Bergman Modificado.....	36
4.5.4 Prueba de Observabilidad para el Modelo de R.D. Hernández.....	37
4.5.5 Prueba de Observabilidad para el Modelo Mínimo de Bergman.....	38
4.5.6 Prueba de Observabilidad para el Modelo de Berman Modificado.....	38
4.5.7 Prueba de Controlabilidad para el Modelo de Berman Modificado.....	39
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
5.1 Estimación de las variables del Modelo de R.D. Hernández.....	40
5.2 Estimación de las variables del Modelo Mínimo de Bergman.....	43
5.3 Estimación de las variables del Modelo de Bergman Modificado.....	46
5.4 Resultados del Control por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes.....	49
6. CONCLUSIONES.....	52
7. RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS EN EL FUTURO.....	53
8. BIBLIOGRAFÍA.....	54
9. ANEXOS. Productos de Investigación.....	56
10. APÉNDICES.....	61
10.1 APÉNDICE 1. Solución de la Ecuación de Lyapunov.....	61
10.2 APÉNDICE 2. Prueba de la Función de Lyapunov para las RND.....	62
10.3 APÉNDICE 3. Teoría de Estabilidad de Lyapunov.....	67
10.3.1 Teoría de Estabilidad de Lyapunov.....	67
10.3.2 Matriz definida Positiva.....	68
10.3.3 Función definida Positiva.....	68
10.3.4 Función definida Negativa.....	69
10.3.5 Funciones de Lyapunov.....	69
10.3.6 Método Indirecto de Lyapunov.....	69
10.3.7 Método Directo de Lyapunov.....	70
10.3.8 Sistemas Autónomos.....	71

ANÁLISIS NO LINEAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA EN SANGRE

Raúl Robles Arce, Agustín Ignacio Cabrera Llanos*, Adán Alonso Peña Orea

Unidad Profesional Interdisciplinaria, Departamento de Bioelectrónica, México D.F., Teléfono: 57296000 ext. .56355, email: acabrerall@ipn.mx

Palabras clave: Control por Hamilton Jacobi y Modos deslizantes, Diabetes Mellitus Tipo I, Red Neuronal Diferencial

Introducción. La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica en la que se presenta un estado de hiperglucemia crónica sostenida por factores genéticos y exógenos que a menudo actúan conjuntamente. Se caracteriza por un coexistente trastorno global del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Particularmente, la DM tipo I (dependiente de insulina), define a un grupo de personas que necesitan la administración exógena de insulina para prevenir un estado de hiperglucemia (>126 mg/dL) y así tratar de mantener sus niveles de glucosa en sangre dentro de un rango normal (70-105 mg/dL). A pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos no existe una cura para esta enfermedad, por lo que solo queda la opción de tratarla de por vida procurando mantener los niveles de glucosa lo más estables posibles, en el caso particular de la DM tipo I el tratamiento consiste en la infusión exógena de insulina, presentándose comúnmente problemas de hiperglucemia e hipoglucemia generados por la incorrecta dosificación de insulina tanto en cantidades como en horarios. Actualmente no existen dosificadores de insulina que determinen la cantidad a suministrar cuando esta sea necesaria, por esta razón se propone el planteamiento matemático del diseño de una bomba de infusión de insulina basada en Redes Neuronales Diferenciales (RND), capaz de determinar la cantidad de insulina a dosificar.

Metodología. El proceso de dosificación de insulina será determinado por medio de un controlador basado en el algoritmo de Hamilton Jacobi y Modos Deslizantes (HJMD). El diseño del controlador se da en tres etapas: Proceso de Identificación, Proceso de Estimación y Proceso de control. Por cuestiones prácticas al no contar con un individuo de prueba, se simula la dinámica de la glucosa e insulina en sangre empleando un modelo matemático, que funcionara como un paciente virtual.

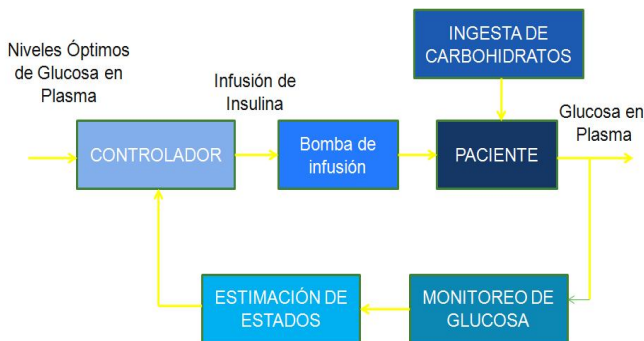
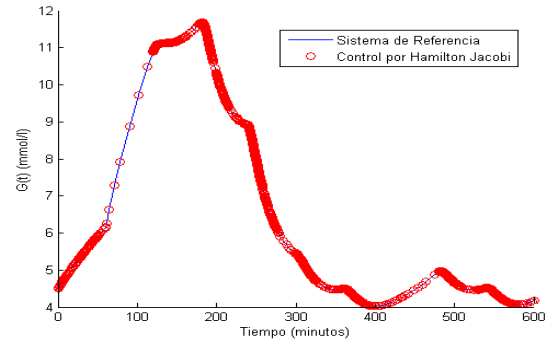


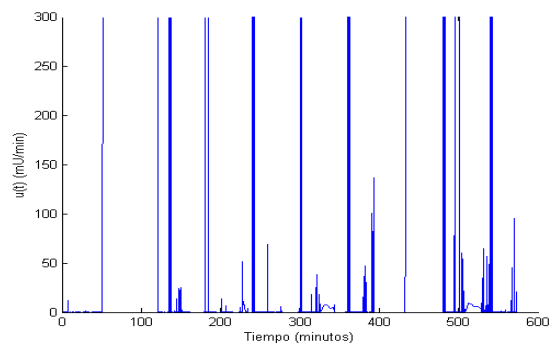
Diagrama a bloques de los procesos necesarios para la determinación de insulina a dosificar.

Resultados y discusión. Se simularon tres modelos matemáticos que describen la dinámica de glucosa e insulina en sangre, de los cuales solo se eligió el que mejor se adaptaba a las necesidades de la creación de un paciente virtual, a partir del modelo elegido se creo un sistema de referencia que describiera los valores normales

de glucosa en sangre, a partir de esto se genero la cantidad de insulina a dosificar para lograr alcanzar estos valores.



Nivel de glucosa en sangre deseado en un paciente con DM tipo I.



Dosificación de insulina generada por el controlador basado en Hamilton Jacobi y Modos Deslizantes.

La dosificación de insulina generada por el algoritmo de control, representa la dosificación de insulina a través del tiempo resaltando el hecho de que la dosis es continua, es decir, en el momento en que se presente un incremento de glucosa se le suministra una dosis proporcional de insulina, de tal forma que se mantenga regulada la concentración de glucosa en sangre en valores normales, en este caso se mantiene en un rango de 70-90 mg/dL (4-5 mmol/L).

Conclusiones y perspectivas. La técnica (HJMD) ha mostrado buenos resultados para el proceso de control de sistemas biológicos como la Diabetes Mellitus tipo I, logrando implementar un algoritmo matemático que establece las bases para generar un sistema físico que sea capaz de suministrar la dosificación adecuada de insulina al paciente.

Referencias.

1. A. Poznyak, E. Sanchez and Wen Yu, Differential Neural Networks for Robust Nonlinear Control (Identification, State Estimation and Trajectory Tracking).
2. Robles Arce R., Peña Orea A., Cabrera Llanos I. Control of Blood Glucose Concentration in Type-I Diabetic Patients Applying Advanced Control Techniques. Congreso Internacional de Investigación en Ingeniería Eléctrica y Electrónica. 2008.
3. Robles Arce R., Peña Orea A., Cabrera Llanos I. Estudio de modelos de Diabetes Mellitus por medio de un neuro observador diferencial. Congreso Nacional de la Asociación de México de Control Automático. 2008.

GLOSARIO

Antígenos HLA: Son proteínas que están presentes en las membranas celulares de casi todas las células nucleadas del organismo. Son los principales antígenos de histocompatibilidad utilizados en el reconocimiento tisular. Es decir, tienen una misión fundamental a la hora de diferenciar lo propio de lo ajeno.

Caja Negra: Aquel elemento que es estudiado desde el punto de vista de las entradas que recibe y las salidas o respuestas que produce, sin tener en cuenta su funcionamiento interno y sin conocer el modelo matemático.

Célula Beta: Son un tipo de células del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans. Sintetizan y segregan la insulina, una hormona que controla los niveles de glucosa en la sangre.

Hiperglucemia: Cantidad excesiva de glucosa en la sangre, mayor a 126 mg/dL. Etimológicamente *hyper-* en griego significa "demasiado"; *-glyc-* en griego significa "dulce"; *-emia* significa "de la sangre". Es el hallazgo básico en todos los tipos de Diabetes Mellitus, cuando no está controlada o en sus inicios.

Hipoglucemia: Es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50 ó 60 mg/dL. Se suele denominar shock insulínico, cuando se produce una pérdida del conocimiento.

Insulina: Es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos. Es segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor inactivo (proinsulina), el cual pasa al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los hidratos de carbono. Su déficit provoca la Diabetes Mellitus y su exceso provoca hiperinsulinismo con hipoglucemia.

Insulinitis: Infiltración inflamatoria por células mono nucleadas, linfocitos y macrófagos del páncreas.

Polidipsia: Aumento anormal de la sed y que puede llevar al paciente a ingerir grandes cantidades de fluidos, habitualmente agua.

Polifagia: Aumento anormal de la necesidad de comer que puede deberse bien a ciertos trastornos psicológicos o a alteraciones de tipo hormonal.

Poliuria: Emisión de un volumen de orina superior al esperado. Se define como un volumen superior a 2,5 litros en 24 horas para adultos y superior a 2-2,5 litros/24 horas para niños.

Neurona: Tipo de células del sistema nervioso cuya principal característica es la excitabilidad de su membrana plasmática; están especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso (en forma de potencial de acción) entre ellas o con otros tipos celulares.

Red Neuronal Artificial: Son un paradigma de aprendizaje y procesamiento automático inspirado en la forma en que funciona el sistema nervioso de los animales. Se trata de un sistema de interconexión de neuronas en una red que colabora para producir un estímulo de salida. Es un modelo matemático que describe las redes neuronales biológicas.

Sistema Dinámico: Es un sistema complejo que presenta un cambio o evolución de su estado en un tiempo, el comportamiento en dicho estado se puede caracterizar determinando los límites del sistema, los elementos y sus relaciones; de esta forma se puede elaborar modelos que buscan representar la estructura del mismo sistema.

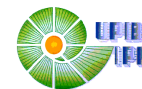
RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Índice de Figuras

Figura 1-1. Habitantes con Diabetes Mellitus tipo I y II en el año 2000 y habitantes con esta enfermedad en 2030.....	2
Figura 1-2. Esquema general de la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo I.....	4
Figura 1-3. Interacción del sistema insulina-glucosa en un individuo.....	7
Figura 1-4. Estructura básica de una neurona.....	9
Figura 1-5. Modelo básico de la Red Neuronal Artificial.....	11
Figura 1-6. Función sigmoide.....	14
Figura 1-7. Estructuras de las RNA.....	16
Figura 1-8. Red Neuronal de Tiempo Continuo Hopfield.....	17
Figura 4-1. Diagrama a Bloques del Proceso de Control.....	33
Figura 5-1. Estados estimados – Modelo R.D. Hernández.....	41
Figura 5-2. Índice de desempeño para el Modelo R.D. Hernández.....	42
Figura 5-3. Entradas (a) insulina exógena, (b) ingesta de carbohidratos.....	43
Figura 5-4. Estados estimados – Modelo Mínimo de Bergman.....	45
Figura 5-5. Índice de desempeño para el Modelo Mínimo de Bergman.....	45
Figura 5-6. Entradas (a) insulina exógena, (b) ingesta de carbohidratos.....	46
Figura 5-7. Estados estimados – Modelo de Bergman Modificado.....	48
Figura 5-8. Índice de desempeño para el Modelo de Bergman Modificado.....	48
Figura 5-9. Sistema de Referencia – Modelo de Bergman Modificado.....	50
Figura 5-10. Índice de desempeño del controlador por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes.....	51
Figura 5-11. Dosificación de Insulina generada por el algoritmo de Hamilton Jacobi con modos deslizantes.....	51

Índice de Tablas

Tabla 1.1. Funciones de activación.....	13
Tabla 4.1. Constantes del Modelo de R.D. Hernández.....	23
Tabla 4.2. Constantes del Modelo Mínimo de Bergman.....	24
Tabla 4.3 Constantes del Modelo de Bergman Modificado.....	25



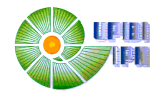
1. INTRODUCCIÓN

1.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de desordenes caracterizado por hiperglucemia (>126 mg/dL). La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha definido como un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica con cambios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y las proteínas, resultado de un defecto de la secreción y/o la acción de la insulina, que contribuye al desarrollo de complicaciones macro vasculares, micro vasculares y neuropatías [1]. Es una de las principales causas de mortalidad en México y el mundo.

1.1.1 Clasificación

1. **Diabetes Mellitus tipo I.** Caracterizada por destrucción de la célula beta, que habitualmente lleva a déficit absoluto de insulina, dos formas: Diabetes Mellitus Autoinmune. La destrucción de la célula beta resulta de un proceso autoinmune. Diabetes Mellitus idiopática.
2. **Diabetes Mellitus tipo II.** Producida por diferentes grados de resistencia a la acción periférica de la insulina asociados a una disminución en su secreción a nivel pancreático.
3. **Otros tipos específicos:**
 - Defectos genéticos de la función de la célula beta: MODY 1 (cromosoma 20), MODY 2 (cromosoma 7), MODY 3 (cromosoma 12).
 - Defectos genéticos de la acción de la insulina: insulinoresistencia tipo A.
 - Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, fibrosis quística, neoplasias).
 - Endocrinopatías (acromegalia, Sínd. Cushing, feocromocitoma).
 - Inducida por drogas (glucocorticoides, diazóxido, interferón alfa).
 - Formas poco frecuentes de formas autoinmunes de diabetes (Sínd. de Stiff-man, anticuerpos anti-receptores de insulina).
4. **Diabetes Gestacional** [2].



1.1.2 Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus

Para el diagnóstico de diabetes se requiere uno de los siguientes criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA):

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable) con concentraciones de glucemia ≥ 200 mg/dl (con independencia de la ingestión previa de alimentos).
2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl en 2 ocasiones (en ausencia de ingestión calórica en 8 horas previas). Los valores normales van desde 70-105 mg/dL.
3. Glucosa plasmática a las 2 h del test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl, en 2 ocasiones [3].

1.1.3 Importancia a Nivel Mundial

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que afecta a la población a nivel mundial, sin importar edad, sexo o raza, y que se encuentra en constante crecimiento, en la Figura 1-1 se muestra la población que padece Diabetes Mellitus tipo I y Diabetes Mellitus Tipo II a nivel mundial [4].

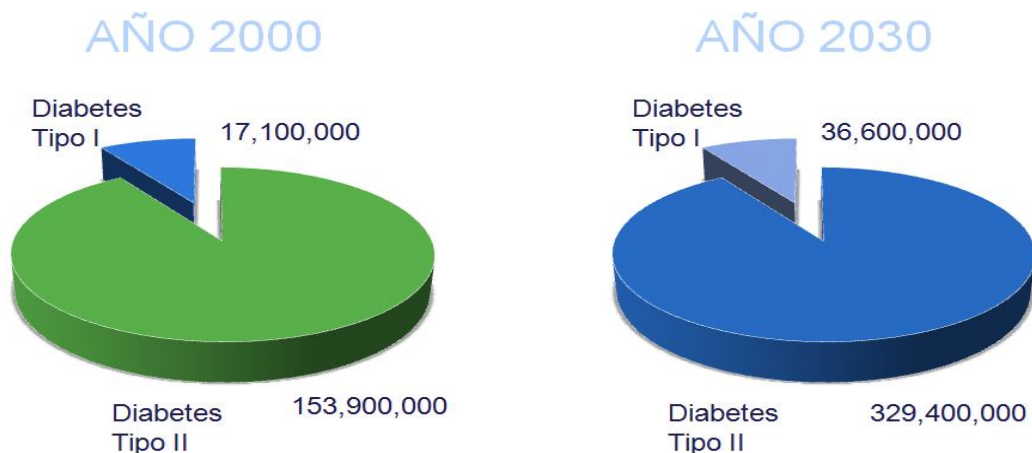
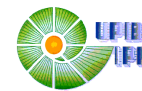


Figura 1-1. Habitantes con Diabetes Mellitus tipo I y 2 en el año 2000 y habitantes con esta enfermedad en 2030.

1.1.4 Diabetes Mellitus tipo I

La Diabetes Mellitus tipo I es consecuencia de la destrucción progresiva de las células beta pancreáticas, generalmente por mecanismo autoinmune, produciendo un descenso de la insulina circulante asociado a un aumento de hormonas contra reguladoras. Esto



conduce a un incremento de la liberación de glucosa hepática que, sumado al deterioro en la utilización periférica de glucosa, da como resultado la aparición de hiperglucemia e hiperosmolaridad. Al no existir suficiente insulina circulante, las células no pueden utilizar la glucosa para obtener energía por lo que se estimula la proteólisis y la lipólisis, con aumento de cuerpos cetónicos en sangre y orina (betahidroxibutirato y acetoacetato) provocando aparición de cetonemia y acidosis metabólica. La presencia de hiperglucemia y acidosis metabólica produce a su vez diuresis osmótica, conduciendo a deshidratación y pérdida de electrolitos, con aparición de cetoacidosis diabética (CAD). La evolución hacia CAD es muy variable, desde sólo unos pocos días (sobre todo en niños pequeños) hasta varios meses.

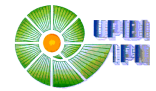
De lo expuesto anteriormente se deduce que las formas de presentación clínica de la Diabetes Mellitus tipo I sean también muy amplias: desde hallazgos casuales en analíticas, pasando por síntomas sutiles como aparición de enuresis en un niño continente, hallazgo de candidiasis genital en una niña prepuberal, pérdida de peso, dolor abdominal, vómitos, irritabilidad, mal rendimiento escolar, infecciones cutáneas persistentes, hasta llegar a la clínica clásica con: polidipsia, poliuria, disminución de peso, astenia, anorexia o polifagia, hiperventilación, deshidratación severa, alteración de consciencia, convulsiones, coma.

Principalmente se presenta en jóvenes y ocasionalmente en adultos, generalmente antes de los 30 años [5].

1.1.5 Cuadro Clínico

Los parámetros que se presentan en la Diabetes Mellitus tipo I son los siguientes [5]:

- ❖ Se presenta en menores de 30 años.
- ❖ Tiene un inicio brusco
- ❖ Puede iniciar la enfermedad con manifestaciones de cetoacidosis diabética.
- ❖ Poliuria.
- ❖ Polidipsia.
- ❖ Polifagia.
- ❖ Pérdida de peso.



1.1.6 Fisiopatología

En la Figura 1-2 se muestra la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo I [5].

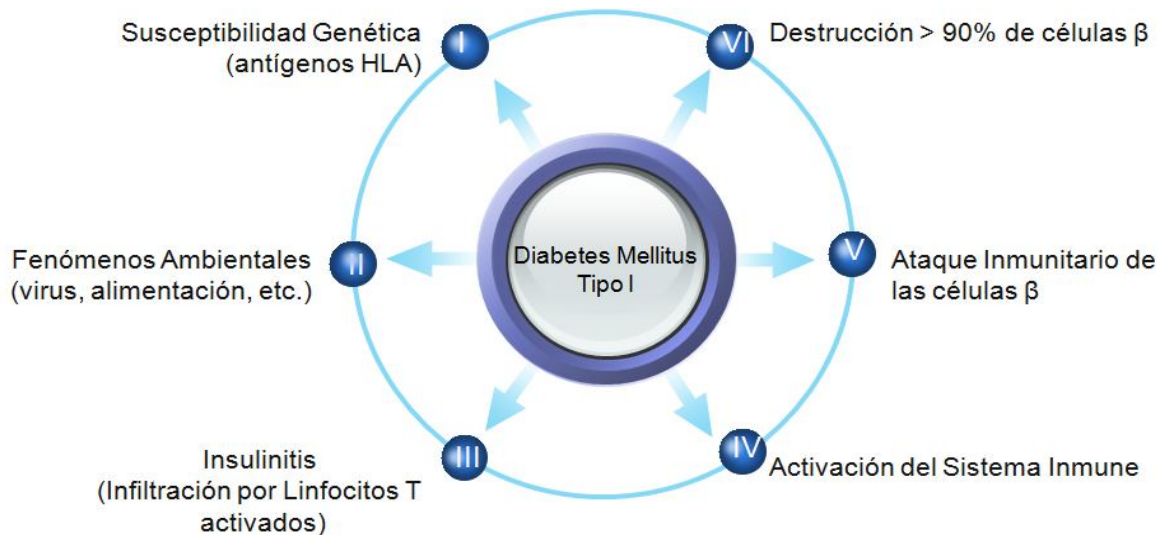


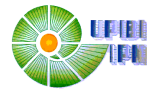
Figura 1-2. Esquema general de la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo I.

1.1.7 Tratamiento

El tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo I generalmente se basa en tres puntos importantes, cuyo objetivo es mejorar la utilización de glucosa y otros nutrientes en los tejidos y mejorar los niveles de glucemia sin perturbar el estilo de vida del paciente, estos puntos son: 1) una dieta balanceada, 2) el suministro exógeno de insulina y 3) ingesta de carbohidratos. El tratamiento debe ser personalizado ya que cada persona posee un metabolismo diferente, el médico es el encargado de evaluar las necesidades de cada paciente y con base en esto diseñar el tratamiento más adecuado [5].

1.1.8 Mecanismo de Acción de la Insulina en el Organismo

Como los receptores de otras hormonas proteicas, los receptores para insulina están en la membrana plasmática. El receptor para insulina es una glicoproteína de cuatro subunidades. Tiene dos subunidades alfa y dos subunidades beta unidas por uniones disulfuro. Las cadenas alfa son enteramente extracelulares mientras que las beta son extracelulares, transcelulares (membrana) e intracelulares.



La insulina se une a la porción N-terminal de la subunidad alfa y al hacerlo ocasiona un cambio conformacional de la subunidad beta, cambio que estimula la actividad la actividad quinasa del receptor.

El receptor es una tirosinquinasa. En otras palabras, funciona como una enzima que transfiere grupos fosfato desde el ATP (adenosin trifosfato) hacia los residuos tirosina en las proteínas blanco intracelulares.

La unión de la insulina a las subunidades causa que las subunidades beta se fosforilicen a si mismas (autofosforilación en 6 residuos de tirosina), activando de éste modo la actividad catalítica del receptor. El receptor activado, luego fosforila un numero de proteínas intracelulares las que alteran a su turno la actividad, generando respuesta biológica.

La glucosa es liberada desde la dieta como almidón o sacarosa por hidrólisis dentro del intestino delgado y luego absorbida hacia la sangre.

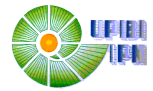
Elevadas concentraciones de glucosa en sangre liberan insulina y la insulina actúa sobre las células para estimular la captación, utilización y almacenamiento de glucosa.

Los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa varían dependiendo del órgano efector:

La insulina facilita la entrada de glucosa en el músculo, en la grasa y en otros tejidos. El único mecanismo por el cual las células pueden tomar la glucosa es por difusión facilitada a través de los transportadores de hexosas.

En muchos tejidos, el músculo como primer ejemplo, el mayor transportador de glucosa es llamado GLUT4, que está disponible en la membrana a través de la acción de la insulina.

En ausencia de insulina, el transportador de glucosa GLUT4 está presente en vesículas citoplasmáticas, donde ellos son inútiles para el transporte de glucosa. La unión de la insulina con el receptor específico conduce rápidamente a la fusión de aquellas vesículas y a la inserción de los transportadores de glucosa dando a la célula la habilidad suficiente para tomar la glucosa extracelular. Cuando los niveles de insulina en sangre disminuyen



los receptores no se hallan ocupados y los transportadores de glucosa son reciclados en el citoplasma.

Hay sin embargo tejidos en los que no se requiere de insulina para incorporación de glucosa, como el cerebro y el hígado. Esto es a causa que estas células (nerviosa y hepática) no usan GLUT4 para importar glucosa sino que usan otros transportes no insulino dependientes [2].

1.1.9 Reacciones Adversas de la Insulina

La principal y más frecuente es la hipoglucemia debida a un exceso, tanto absoluto como relativo, de la insulina administrada. Se entiende por exceso relativo el debido a un cambio en los hábitos del paciente que desequilibra la relación dosis de insulina/glucemia previamente establecida; por ejemplo, exceso de ejercicio, retraso en la comida o reducción calórica.

Para evitar la hipoglucemia, es preciso educar al diabético sobre las necesidades y acciones de la insulina, y alertarlo sobre los síntomas característicos. Con los preparados de acción rápida y corta predominan los síntomas de hiperactividad vegetativa, tanto simpática como parasimpática (sudor, temblor, taquicardia, palpitaciones, náuseas y sensación de hambre), que puede llegar a convulsiones y coma, mientras que con los de acción mantenida predominan los síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC): confusión mental, comportamientos extraños y coma.

Pueden aparecer reacciones lipodistróficas en forma de atrofia o hipertrofia en el tejido celular subcutáneo de los sitios de inyección, pero ya no son corrientes con las modernas insulinas. En muchos diabéticos con hiperglucemia o cetoacidosis grave que se controlan con insulina aparece algún grado de edema, meteorismo y visión borrosa. Esto se relaciona con el aumento de peso, el edema generalmente desaparece sólo en el transcurso de varios días a una semana, a menos que haya enfermedad cardiaca o renal [1].

1.1.10 Complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo I

Una de las complicaciones a largo plazo más frecuente y grave es el conjunto de las angiopatías derivadas de la aterosclerosis, que pueden ocasionar claudicación intermitente, gangrena, enfermedad coronaria e ictus, y hemorragias internas. Las

alteraciones a nivel micro vascular afectan al corazón (miocardiopatías), ojos (retinopatías, que pueden conducir a la ceguera), riñones (nefropatías) y sistema nervioso (neuropatías) [3].

1.2 SISTEMAS NO LINEALES

La dinámica de interacción del sistema insulina-glucosa en un individuo, es una dinámica no lineal. La interacción entre los factores de entrada y salida se muestran en la Figura 1-3. El esquema general de la Figura 1-3 esta relacionado con:

1. Estados del sistema:

$$x_t := (x_{1,t}, \dots, x_{n,t})^T \quad (1.1)$$

$$x_t \in \mathbb{R}^n \quad (1.2)$$

2. Acciones de control:

$$u_t := (u_{1,t}, \dots, u_{k,t})^T \quad (1.3)$$

3. Información susceptible de medición (salidas):

$$y_t := (y_{1,t}, \dots, y_{m,t})^T \quad (1.4)$$

4. Ruido y perturbaciones no controlables (entradas no controlables):

$$\xi_{x,t}, \text{ perturbaciones de la dinámica del sistema} \quad (1.5)$$

$$\eta_{y,t} \text{ perturbaciones de los datos de medición}$$

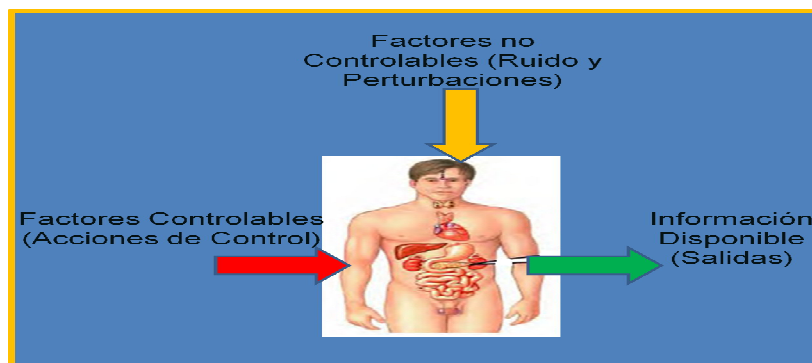
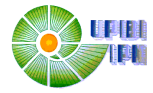


Figura 1-3. Interacción del sistema insulina-glucosa en un individuo.



Los modelos matemáticos utilizados para describir la interacción insulina-glucosa (que se presentarán posteriormente) pueden ser generalizados en un sentido matemático como un sistema no lineal continuo en el tiempo con salida medible descrita por la siguiente Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x_t, t) + \xi_t, \quad x_t|_{t=0} \text{ conocida} \\ y_t &= Cx_t + \eta_t \end{aligned} \tag{1.6}$$

Con

$$\begin{aligned} x_t &\in \mathbb{R}^n, y_t \in \mathbb{R}^m, t \geq 0 \\ C &\in \mathbb{R}^{m \times n}, \xi_t \in \mathbb{R}^{n \times 1} \text{ y } \eta_t \in \mathbb{R}^{m \times 1} \\ \|Cx_t\| &> \|\eta_t\| \end{aligned}$$

Donde $x_t \in \mathbb{R}^n$ es el vector de estados en $t \geq 0$, $y_t \in \mathbb{R}^m$ es la salida correspondiente, disponible en cualquier tiempo, $C \in \mathbb{R}^{m \times n}$ es la matriz de transformación del estado a la salida, $\xi_{x,t}$ y $\eta_{y,t}$ es el ruido en la dinámica de los estados y a la salida respectivamente.

Para ciertas aplicaciones prácticas se considera que el vector de estados x_t pertenece en todo momento a un conjunto compacto X (incluso en presencia de ruido) el cual tiene en general un sentido físico concreto.

Para estimar los estados del sistema descrito por (1.6) se requiere del diseño de una función vectorial $\frac{d\hat{x}}{dt} = \hat{x}_t(y_t) \in \mathbb{R}^n$ que dependa únicamente de la salida disponible y_t y que se mantenga próxima al valor real (pero no medible) de x_t . La medida de proximidad depende de las características de la dinámica del estado así como de los efectos del ruido. La mayoría de los observadores de estados resuelven este problema presentando esta función como una EDO dada por:

$$\frac{d}{dt} \hat{x}_t = F(\hat{x}_t, y_t, t), \quad \hat{x}_t|_{t=0} \text{ conocida} \tag{1.7}$$

En el caso del conocimiento de que el estado x_t pertenece a cierto conjunto compacto X el estado estimado \hat{x}_t debe pertenecer al mismo conjunto, esto es:

$$\hat{x}_t \in X \quad (1.8)$$

De hecho, si el estado estimado es usado para la construcción de algún controlador, por ejemplo $u_t = K\hat{x}_t$, entonces cualquier cambio en el signo de \hat{x}_t puede provocar un efecto significativo de inestabilidad de la dinámica en lazo cerrado.

1.2.1 Redes Neuronales Artificiales

La alternativa matemática que se propone en este trabajo para el desarrollo de un controlador de glucosa en sangre, es resolver la falta de información en la estructura dinámica del sistema (insulina-glucosa), ya que esta es incompleta, es decir, el único estado susceptible de medición es la concentración de glucosa en sangre. Lo anterior es consecuencia de la falta de un sensor apropiado para medir la concentración de insulina en sangre, por lo tanto, se hace necesaria la estimación de este estado para de esta forma poder diseñar un dosificador de insulina que nos permita mantener estable la concentración de glucosa en sangre.

Esta limitación se resuelve utilizando los sistemas no lineales basados en Redes Neuronales Diferenciales (RND). Los conceptos que se exponen a continuación son importantes para entender esta técnica.

Las redes neuronales están inspiradas por el modelaje de las redes neuronales reales en el cerebro humano. Así, los elementos que se encargan de procesar la información son llamadas neuronas artificiales, o simplemente neuronas. La estructura de una neurona se puede describir por tres partes, un cuerpo celular o soma, que se caracteriza por contener al núcleo de la célula. El axón que es la conexión cilíndrica sencilla y larga, el cual se extiende del cuerpo de la célula y lleva los impulsos eléctricos a otras neuronas, cada final de un axón se conecta a una ramificación estándar muy fina. Cada terminación tiene un bulbo llamado sinapsis, donde la red neuronal induce a las neuronas vecinas.

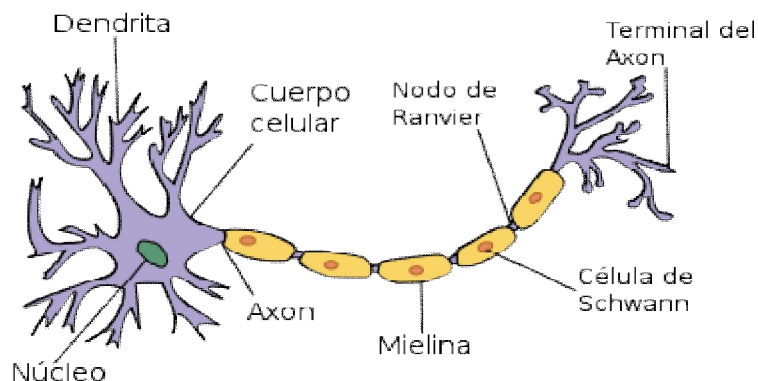
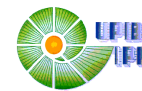


Figura 1-4. Estructura básica de una neurona.



Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) son sistemas de información inspirados en las redes neuronales biológicas imitando estas dos características principales [6]:

1. *La adquisición del conocimiento se efectúa a través de un proceso de aprendizaje.*
2. *La conectividad entre las neuronas (unidades básicas de procesamiento de información) llamadas pesos sinápticos son empleadas para guardar este conocimiento.*

Una característica importante es que una RNA puede ser considerada como una caja negra (o dispositivo de caja negra) que acepta entradas y produce salidas [7].

Las operaciones que pueden realizarse con una RNA se tienen las siguientes:

- a) **Clasificación.** Un conjunto de datos (patrón) de entradas es procesado por la RNA y ésta produce una clase representativa de salida.
- b) **Reconocimiento de patrones.** Un conjunto de datos de entrada es procesado por la RNA y ésta produce el patrón correspondiente de salida.
- c) **Complementación de patrones.** Un conjunto de datos incompleto es procesado por la RNA y ésta reproduce un patrón de salida (reconstruyendo) la información faltante.
- d) **Elimina el ruido.** Un conjunto de datos de entrada alterado con ruido es procesado por la RNA y ésta elimina parte o en el mejor de los casos el total del ruido entregando a la salida por el patrón de entrada filtrado.
- e) **Optimización.** Un conjunto de datos representando los valores iniciales de un problema de optimización son considerados en el patrón de entrada de la RNA y ésta produce un conjunto de variables que representa la solución del problema.
- f) **Control.** Un conjunto de datos representando el valor del estado de un controlador y la respuesta deseada es presentada a la entrada de la RNA y ésta produce como salida la secuencia de comandos adecuada que producirá la respuesta deseada.

Existen diferentes tipos de RNA (estáticas, recurrentes, dinámicas, competitivas, etc.) [8], [9],[10],[11].

1.2.2 Modelo de la Neurona Artificial

La neurona es la unidad fundamental para la operación de la RNA y debe de cumplir con las siguientes características básicas:

1. La neurona requiere sólo información local. Toda la información necesaria para que la neurona produzca un valor de salida está presente a la entrada y no necesita ninguna otra información sobre los valores en la red.
2. La neurona produce un sólo valor de salida. Este valor se propaga hacia otras neuronas o hacia la salida de la red [12].

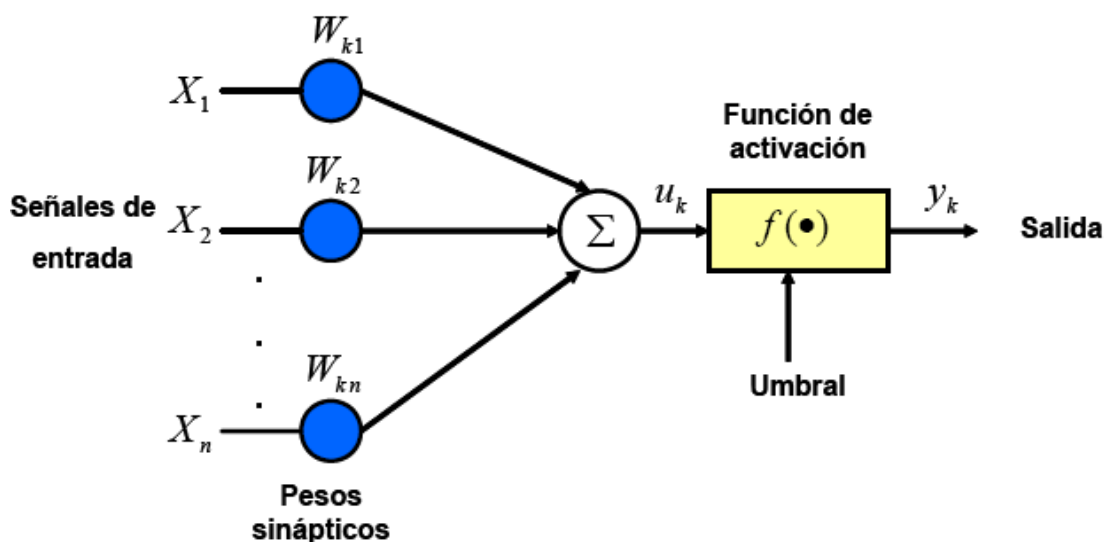
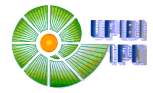


Figura 1-5. Modelo básico de la Red Neuronal Artificial.

En la Figura 1-5 se muestra un modelo básico de una neurona artificial, en este modelo tradicional destacan tres elementos:

1. Una función de suma, para adicionar los componentes de las señales de entrada, $[X_1, X_2, \dots, X_n]^T$, multiplicados por su respectivo peso sináptico, W_{k1} .
2. Una función de activación no lineal transformando la salida del sumador en la salida de la neurona, $f(\bullet)$.
3. Un conjunto de conexiones sinápticas con cada elemento caracterizado por su propio peso sináptico.



Siendo posible introducir un umbral externo cuya finalidad es controlar la activación o inhibición de la neurona.

Matemáticamente, la i -ésima neurona puede describirse como:

$$v_i = \sum_{j=1}^n w_{i,j} u_j \quad (1.9)$$
$$y_i = \varphi(v_i - \rho_i)$$

Donde:

v_i j -ésima componente de la entrada.

$w_{i,j} u_j$ es el peso de la conexión de la j -ésima componente de la entrada con la neurona i presentada.

v_i salida del sumador.

ρ_i umbral de activación.

$\varphi(\bullet)$ función de activación no lineal.

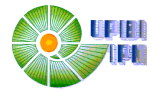
y_i salida de la neurona i .

El esquema puede ser representado de una forma compacta, lo que permite establecer una manipulación de forma eficiente la interconexión de neurona en lo que se conoce como redes, y este esquema se caracteriza por estar formado por los siguientes elementos:

- Nodos de entrada, encargados de suministrar las señales de entrada hacia la neurona.
- Nodo simple, llamado de cómputo.
- Líneas de interconexión entre los nodos de entrada y los nodos de cómputo.

1.2.3 La Función de Activación $\varphi(\bullet)$

La función de activación denotada por $\varphi(\bullet)$ en un mapeo entre un dominio posiblemente no acotado y un rango preestablecido. Dependiendo de su naturaleza puede introducir una no linealidad dentro de la dinámica de la RNA. En la literatura encontramos los tipos de funciones de activación más utilizadas son tres: función de activación tipo umbral,



función de activación lineal por partes y función de tipo sigmoide [13]. Ejemplos de estas funciones son las siguientes:

Tabla 1.1 Funciones de activación

Función	Descripción	Rango
Identidad	$y = x$	$[-\infty, +\infty]$
Escalón	$y = \text{sign}(x)$ $y = H(x)$	$\{-1, +1\}$ $\{0, +1\}$
Lineal a tramos	-1 , si $x < -l$ x , si $+l \leq x \leq -l$ $+1$, si $x > l$	$[-1, +1]$
Sigmoide	$y = \frac{1}{1 + e^{-x}}$ $y = \text{tgh}(x)$	$[0, +1]$ $[-1, +1]$

Es importante mencionar que la gran mayoría de las aplicaciones basadas en las RNA emplean las funciones de activación de tipo sigmoide, la razón es porque presentan un mejor balance entre desempeño lineal y no lineal con cierta suavidad en la transición de valores que pueden obtenerse en la evolución de la función [14], su característica más importante es que la función es diferenciable, esta función se muestra en la Figura 1-6.

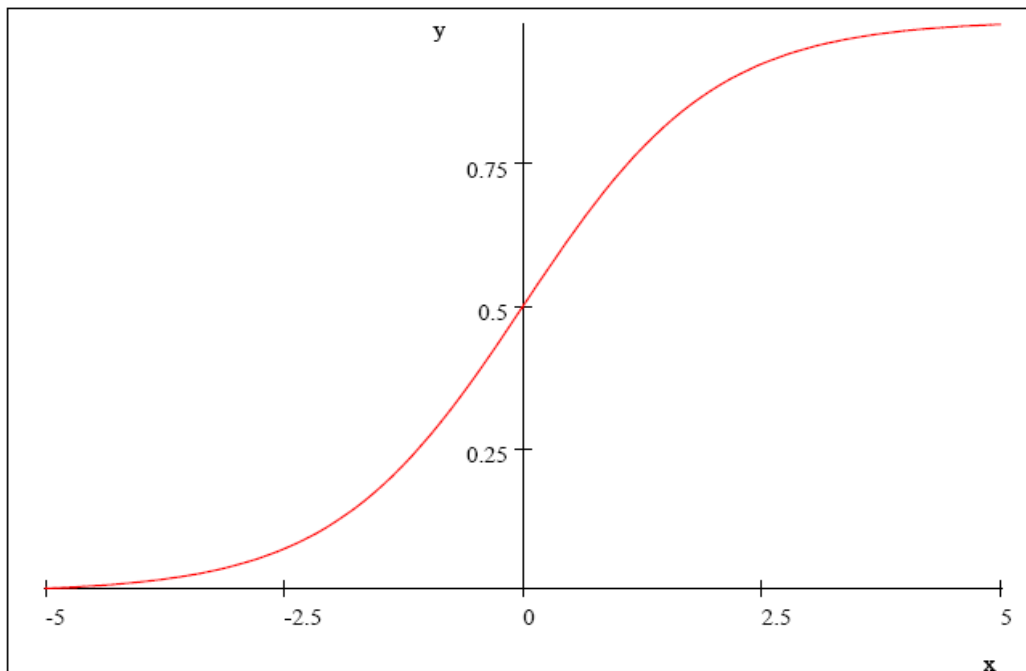
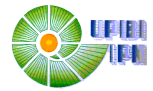
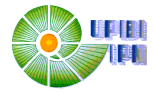


Figura 1-6. Función sigmoide.

1.2.4 Estructuras de las Redes Neuronales Artificiales

La forma en la cual las redes neuronales de una RNA se interconectan determina su estructura y en gran medida se relaciona con su algoritmo de aprendizaje. Se puede definir la siguiente terminología básica con respecto a la topología de las RNA:

- **Capas.** Las RNA se organizan en capas de neuronas. Dentro de una capa, las neuronas son similares en dos aspectos: Las conexiones que alimentan la capa utilizan el mismo tipo de algoritmo de aprendizaje para la activación de sus pesos.
- **Conexiones intracapa e intercapa.** Existen dos tipos de conexiones que se emplean en las RNA: las conexiones intracapa que se refiere a las conexiones de las neuronas en la misma capa y las conexiones intercapa que son conexiones entre neuronas de diferentes capas. Es posible construir redes que tengan los dos tipos de conexiones. Un alto número de conexiones le otorgan a la RNA redundancia, es decir, robustez [#].
- **RNA Feedforward (alimentación hacia adelante) y Feedback (retroalimentación).** Cuando la RNA tiene conexiones que alimentan la información en una sola dirección (de la entrada hacia la salida) sin que exista retroalimentación, pero si la RNA posee cualquier vía de retroalimentación, entendiendo el término retro alimentación como cualquier camino a través de la



RNA que permita que la misma neurona sea visitada por dos veces, entonces se llama RNA Feedback.

- **Redes Feedforward monocapa.** Como su nombre lo indica poseen una sola capa de neuronas. El ejemplo más popular de éste tipo de redes es el perceptrón cuyo ejemplo clásico corresponde al modelo de McCulloch-Pits [13].
- **Redes Feedforward multicapa.** En este tipo de redes se cuenta además de la capa de entrada y de salida con una o varias capas intermedias denominadas capas ocultas. Si cada neurona dentro de cada capa es conectada a cada neurona de la capa adyacente, entonces la RNA se denomina completamente conectada, en caso contrario se denomina parcialmente conectada.
- **Redes de Base Radial.** Este tipo de redes poseen tres capas completamente diferentes:
 - I. La capa de entrada, compuesta de nodos de entrada.
 - II. La capa oculta, con un alto número de nodos, cada uno de éstos produce una transformación no lineal de su entrada, por medio de funciones de base radial que es básicamente una función simétrica con respecto a su valor medio dado. Una descripción más detallada puede consultarse en [15].
 - III. La capa de salida, que es una combinación lineal de las salidas de las neuronas de la capa oculta.
- **Redes Neuronales Recurrentes, Diferenciales o Dinámicas.** La principal diferencia entre las RND y su contra parte estática es que las RND poseen al menos un lazo de retroalimentación. Su descripción se ampliará en la sección correspondiente.

En la Figura 1-7 se presentan tres de estas estructuras de las RNA a) RNA Feedforward, b) Perceptrón multicapa, c) Red base radial.

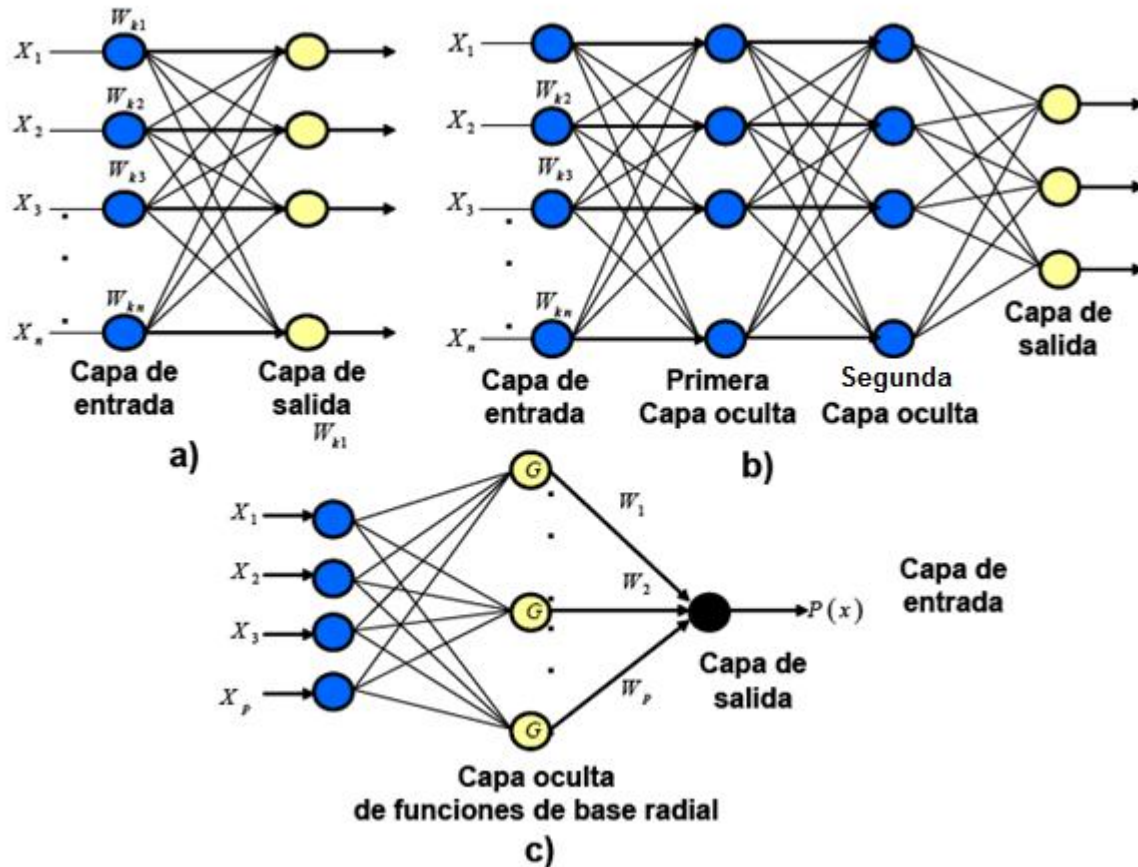


Figura 1-7: Estructuras de las RNA.

La cualidad más importante de la RNA es su capacidad de aprendizaje, en este contexto se entiende el aprendizaje como la forma de actualización del valor de los pesos sinápticos.

El tipo de aprendizaje de la RNA depende de su arquitectura, sin embargo, existe cierta terminología básica válida para todos los tipos de aprendizaje:

- ❖ Aprendizaje supervisado y no supervisado. El aprendizaje supervisado es un proceso que incorpora un maestro interno o información global. El aprendizaje no supervisado la red organiza los datos y determina sus propiedades colectivas.
- ❖ Aprendizaje en línea y fuera de línea. La mayoría de las técnicas pertenecen al caso fuera de línea, en éste, el conjunto patrón de datos es usado completamente para determinar los pesos de la red antes de que ésta sea usada.

Finalmente el objetivo de la red neuronal es mapear un conjunto de entradas con su respectivo conjunto de salida. La red lleva a cabo el mapeo para un primer aprendizaje de

series de ejemplos pasados definiendo la correspondencia de conjuntos de entradas y salidas para el sistema dado. La red entonces aplica lo que ha aprendido a una nueva entrada para producir la salida apropiada.

1.2.5 Redes Neuronales Recurrentes

Las redes neuronales recurrentes o dinámicas, se caracterizan por que presentan en su estructura por lo menos un lazo de retroalimentación. La más importante quizás sea la red neuronal de tiempo continuo Hopfield, la cual puede ser descrita por un circuito eléctrico, Figura 1-8.

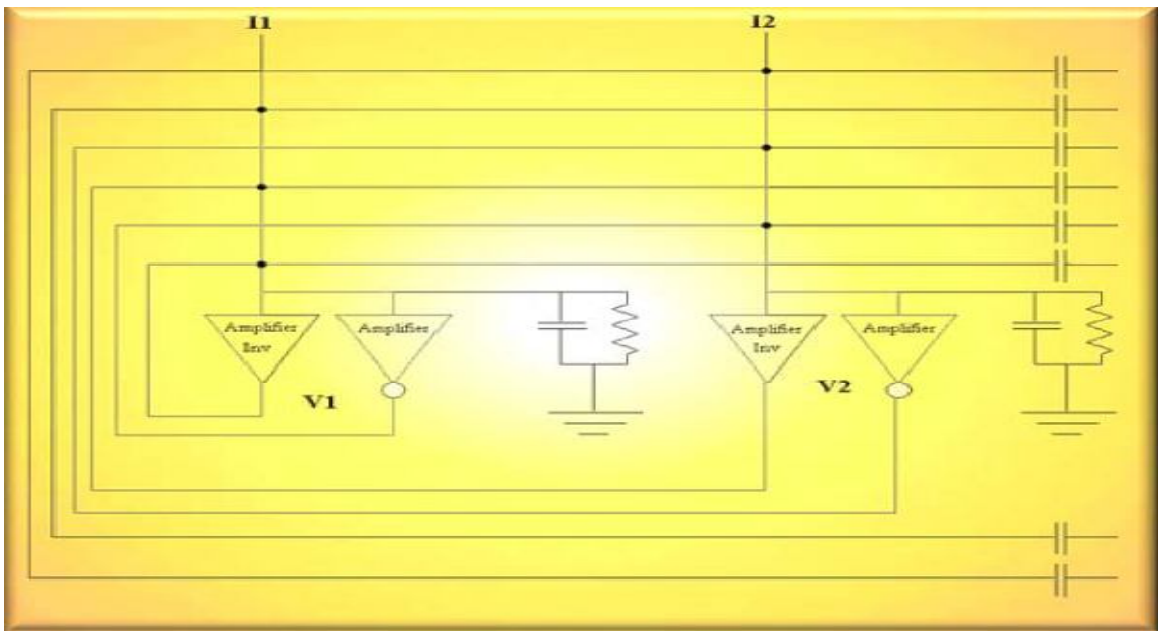


Figura 1-8. Red Neuronal de Tiempo Continuo Hopfield.

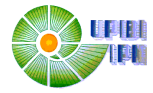
La salida en el i ésimo amplificador es la siguiente:

$$C_i \frac{dv_i}{dt} = \sum_{j=1}^n T_{ij} x_j - \frac{v_i}{R_i} + u_i \quad (1.10)$$

$$= \sum_{j=1}^n T_{ij} \varphi_j(v_j) - \frac{v_i}{R_i} + u_i, \quad x = \varphi_i(v_i), \quad i = 1, \dots, n$$

$$\frac{1}{R_i} = \frac{1}{\rho_i} + \sum_{j=1}^n \frac{1}{R_{ij}}, \quad T_{ij} = \frac{1}{R_{ij}} \quad (1.11)$$

Donde C_i es la capacitancia de entrada de la membrana de la neurona, R_i es la resistencia transmembranal de la neurona, T_{ij} es la conductancia entre neurona j y



neurona i y n es el número de neuronas [16]. Este tipo de red neuronal puede ser visto como un sistema no lineal de estados v_i . Este sistema puede ser escrito con la siguiente ecuación matricial:

$$\frac{dv}{dt} = Av + W_1\varphi(v) + W_2u \quad (1.12)$$

Donde $x = \varphi(v)$, $v^T = (v_1, v_2, \dots, v_i, \dots, v_n)$, $(\varphi(v))^T = (\varphi(v_1), \varphi(v_2), \dots, \varphi(v_i), \dots, \varphi(v_n))$,

$x^T = (x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n)$ y $u^T = (u_1, u_2, \dots, u_i, \dots, u_n)$ y:

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{1}{R_1 C_1} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & -\frac{1}{R_n C_n} \end{pmatrix}, W_1 = \begin{pmatrix} \frac{T_{11}}{C_1} & \dots & T_{1n} \\ \dots & \ddots & \dots \\ \frac{T_{n1}}{C_n} & \dots & \frac{T_{nn}}{C_n} \end{pmatrix}, \text{ y } W_2 = \begin{pmatrix} \frac{1}{C_1} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{1}{C_n} \end{pmatrix}$$

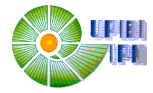
La estructura de la RND, de las cuales trata el siguiente trabajo, surge a partir de una red neuronal de tiempo continuo Hopfield como la que se ha presentado en esta sección.

1.2.6 Modos Deslizantes

Los modos deslizantes son una estrategia de control que emplea discontinuidades de alta velocidad que proveen un significado robusto para el control de sistemas no lineales.

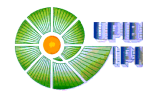
Esencialmente, se emplea un control discontinuo para que la dinámica de los estados de la planta (sus trayectorias) se maneje hacia una superficie de deslizamiento. Esta superficie es llamada superficie de castaño porque el controlador presenta una ganancia de castaño con lo cual maneja a las trayectorias dinámicas del sistema hacia esta superficie. Es posible tener un sistema estable, regulado o con un seguimiento de trayectoria ideal mediante el diseño apropiado de una superficie de deslizamiento.

El enfoque de los Modos Deslizantes (MD) es reconocido como una eficiente herramienta para el diseño de controladores robustos para sistemas complejos cuya dinámica no lineal sea de alto orden y que esté sometido a condiciones de incertidumbre. La investigación en esta área fue iniciada en la Unión Soviética hace aproximadamente 40 años, y el control por MD ha obtenido subsecuentemente mayor atención.



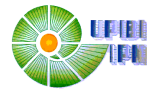
La principal ventaja de los modos deslizantes es la baja sensibilidad a la variación de parámetros del sistema y a sus perturbaciones que son de gran apoyo al no necesitar un modelo matemático exacto que represente la dinámica de un sistema. El control por MD permite el desglose del sistema en general hacia componentes parciales independientes de baja dimensión y, como resultado, reduce la complejidad del diseño de retroalimentación.

Este control también implica que las acciones de control sean funciones discontinuas que pueden ser fácilmente implementadas por convertidores convencionales “*on-off*” como es la función $SIGN(\bullet)$. Debido a estas propiedades, los modos deslizantes han tenido una amplia aplicación en robótica, manejo de la electricidad, mecánica y procesos biológicos [17].



2. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo I es una enfermedad que cada vez afecta a más habitantes en el mundo, que en los últimos años se ha convertido en un serio problema del sector salud. A pesar de los avances científicos y tecnológicos no existe una cura para esta enfermedad, por lo tanto, se recurre a métodos de individualización de tratamientos, los cuales principalmente consisten en que el paciente se dosifique cantidades específicas de insulina durante el resto de su vida para mantener sus niveles de glucosa en sangre lo más estables posibles. El problema derivado de este tratamiento es el poco control que tiene el paciente sobre los horarios y cantidades de dosificación, presentándose generalmente un estado de hipoglucemia en los pacientes. Por lo anterior, se propone una alternativa al tratamiento convencional, la cual consiste en el empleo de algoritmos matemáticos capaces de determinar la dosificación correcta de insulina al paciente cuando este la necesite, previniendo así un posible estado de hipoglucemia y maximizando el nivel de vida del paciente.



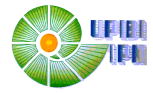
3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Caracterizar los modelos matemáticos más utilizados por la fisiología, que describen interacción del sistema insulina-glucosa; empleando algoritmos de identificación con el fin de lograr una estimación de las variables no medibles físicamente con el fin de emplearlas para desarrollar algoritmos de control de glucosa.

3.2 Objetivos Particulares

- Estimar las variables no medibles del sistema insulina-glucosa empleando Redes Neuronales Diferenciales.
- Seleccionar el modelo matemático que describa mejor la interacción insulina-glucosa en un individuo.
- Establecer las bases teóricas del dosificador de insulina.



4. METODOLOGÍA

En esta sección se detallará la metodología correspondiente, la cual, fue realizada llevando a cabo tres procedimientos, siendo el primero de estos, el proceso de entrenamiento en donde se emplea un identificador no lineal basado en RND. Este primer procedimiento nos permite obtener la selección correcta de los parámetros libres de una RND que es usada como observador no lineal (segundo procedimiento) y que nos da la oportunidad de conocer variables que no son susceptibles a la medición física, en otras palabras, se realiza una medición virtual de los estados que no pueden ser medidos por ningún medio físico. El tercer y último procedimiento es el propio proceso de control que basa su estructura en la técnica de Hamilton Jacobi y Modos Deslizantes (HJMD). Este último proceso determina la estrategia de dosificación de insulina que debe ser suministrada a un paciente con Diabetes Mellitus tipo I con la finalidad de regular sus niveles de glucosa en sangre.

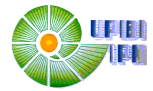
4.1 Modelos Matemáticos

La dinámica de la glucosa en sangre en un paciente con Diabetes Mellitus tipo I y su interacción con la insulina puede ser descrito por un modelo matemático.

Existen diversos modelos que describen la interacción del sistema insulina-glucosa, en este trabajo se seleccionaron tres modelos matemáticos que describen dicha interacción, de los cuales sólo se selecciono un modelo, el cuál se consideró el más adecuado para desarrollar el dosificador de insulina. Dichos modelos se describen a continuación:

I. Modelo de R.D. Hernández

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= a - (b + cR(t)I(t))G(t) \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{d\beta(t)G(t)^2}{(1+R(t))(e+G(t)^2)} - fI(t) - fR(t)I(t) \\ \frac{d\beta}{dt} &= (-g + hG(t) - nG(t)^2)\beta(t) \\ \frac{dR}{dt} &= m(1-R(t)) - kI(t)R(t) - lR(t) \end{aligned} \tag{4.1}$$



Donde $G(t)$ es el cambio de la concentración de glucosa en sangre (mg / dL), $I(t)$ es el cambio de concentración de insulina en sangre ($\mu U / mL$), $\beta(t)$ es el cambio de masa de células $\beta(mg)$, $R(t)$ es el cambio de la fracción de receptores de insulina en la superficie muscular (d^{-1}), las constantes $a, b, c, d, e, f, g, h, n, m, k, l$ se muestran en la Tabla 4.1 [18].

Tabla 4.1. Constantes del Modelo de R.D. Hernández

Constante	Valor	Unidad
a	80	mg / dL
b	1.44	$1 / d$
c	0.85	$mL / \mu U \cdot d$
d	43.2	$\mu U / mL \cdot d \cdot mg$
e	20,000	mg^2 / dL^2
f	216	$1 / d$
g	0.03	$1 / d$
h	0.5727502102e-3	$dL / mg \cdot d$
n	0.2523128680e-5	$dL^2 / mg^2 \cdot d$
m	2.64	$1 / d$
k	0.02	$mL / \mu U \cdot d$
l	0.24	$1 / d$

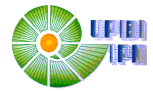
II. Modelo Mínimo de Bergman

$$\frac{dG}{dt} = (P_1 - X(t)G(t)) - P_1G_b + \frac{F_G}{V_G}$$

$$\frac{dX}{dt} = P_2X(t) + P_3(I_1(t) - I_b) \quad (4.2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha \max(0, I_2(t)) - n(I_1(t) - I_b) + \frac{F_I}{V_I}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta\gamma(G(t) - h) - nI_2(t)$$



Donde $G(t)$ es la concentración de glucosa en sangre ($mmol/L$), $I_1(t)$ es la concentración de insulina en sangre ($mmol/L$), $X(t)$ es la insulina en el compartimiento remoto ($mmol/L$), finalmente $I_2(t)$ no presenta significado clínico pero es requerida por razones matemáticas, F_G es el flujo de carbohidratos y F_I es el flujo de insulina exógena, las constantes $P_1, P_2, P_3, G_b, I_b, V_G, V_I, \alpha, \beta, \gamma, h, n$, se muestran en la Tabla 4.2 [19].

Tabla 4.2. Constantes del Modelo Mínimo de Bergman

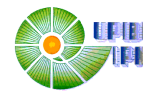
Constante	Valor	Unidad
P_1	$-1.31 \cdot 10^{-2}$	1/min
P_2	$-1.35 \cdot 10^{-2}$	1/min
P_3	$2.90 \cdot 10^{-6}$	$mL / (\min^2 \mu U)$
G_b	80	mg / dL
I_b	17	$\mu U / mL$
V_G	120	dL
V_I	9000	mL
α	1	1/min
β	1	min
γ	$5.36 \cdot 10^{-3}$	$\frac{\mu U}{mL} \frac{dL}{mg} \frac{1}{\min^2}$
h	136	mg / dL
n	0.13	1/min

III. Modelo de Bergman Modificado

$$\frac{dG}{dt} = -p_G G(t) - S_I (G(t) + G_E) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t)}{V_G}$$

$$\frac{dQ}{dt} = -kQ(t) + kI(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\frac{nI(t)}{1 + \alpha_I I(t)} + \frac{u(t)}{V_I}$$
(4.3)



Donde $G(t)$ es la glucosa en sangre por encima de un nivel de equilibrio ($mmol/L$), $Q(t)$ es el efecto de la insulina previamente utilizada (mU/L), $I(t)$ es la insulina en sangre resultante de la entrada exógena de insulina (mU/L), $P(t)$ es la ingesta de carbohidratos, $u(t)$ es la entrada exógena de insulina, las constantes $p_G, V_G, \alpha_G, \alpha_1, G_E, V_I, S_I, k, n$ se muestran en la Tabla 4.3 [20].

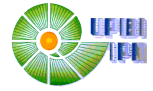
Tabla 4.3. Constantes del Modelo de Bergman Modificado

Constante	Valor	Unidad
p_G	0.01	1/min
V_G	0.19	1/kg
α_G	1/65	L/mU
α_1	0.00171	L/mU
G_E	4	mmol/L
V_I	0.81	1/kg
S_I	0.15	1/(mU · min)
k	0.0198	1/min
n	0.16	1/min

Los modelos matemáticos descritos en (4.1), (4.2) y (4.3) pueden ser generalizados en un sentido matemático como:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x_t &= f(x_t, u_t) + \xi_{1,t} \\ y_t &= Cx_t + \xi_{2,t} \end{aligned} \quad (4.4)$$

Donde $x_t \in \mathfrak{R}^n$ representa el vector de estados, $y_t \in \mathfrak{R}^p$ es una combinación lineal de los elementos de estado que es comúnmente asumida como la salida del sistema, $u_t \in \mathfrak{R}^m$ es el suministro externo de insulina, $C \in \mathfrak{R}^{p \times n}$ es seleccionada como $C := [1, 0, 0, 0]$ para (4.1), $C := [1, 0, 0, 0]$ para (4.2) y $C := [1, 0, 0]$ para (4.3), porque la concentración de



glucosa en sangre es la única variable que puede ser medida por métodos clínicos. Los vectores $\xi_{1,t}$ y $\xi_{2,t}$ representan las perturbaciones acotadas e inmedibles de los estados $\|\xi_{j,t}\|_{\Lambda_{\xi_j}}^2 \leq Y_j, \Lambda_{\xi_j} > 0, j=1,2$ y de la salida, que pueden estar asociadas con las diferentes respuestas médicas de cada paciente y con los errores experimentales en la medición de glucosa. De aquí en adelante se supone que la clase de funciones no lineales en (4.4) satisfacen todas las restricciones asociadas con la existencia de la solución de las ecuaciones diferenciales. Es evidente que el sistema no lineal (4.4) y por lo tanto el modelo matemático de la interacción insulina-glucosa (4.1), (4.2) y (4.3) pueden ser siempre descritos de la forma:

$$\frac{d}{dt}x_t = f_0(x_t, u_t | \Theta) + \tilde{f}_t$$

$$\tilde{f}_t := f(x_t, u_t) - f_0(x_t, u_t | \Theta) + \xi_{1,t}$$

Aquí $f_0(x, u, t | \Theta)$ es definido como “Dinámica Nominal” que puede ser seleccionada de acuerdo a los resultados teóricos de las RND [21] y \tilde{f}_t es un vector llamado “Dinámica no Modelada”. Este vector \tilde{f}_t debe ser minimizado durante el proceso de entrenamiento. De acuerdo con la aproximación por RND, la dinámica nominal es propuesta como:

$$f_0(x, u | \Theta) = A^{(0)}x + W_1^{(0)}\sigma(x) + W_2^{(0)}\varphi(x)u$$

$$\Theta := A^{(0)}, W_1^{(0)}, W_2^{(0)} \in \mathfrak{R}^{n \times n}$$

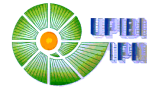
$$W_1^{(0)} \in \mathfrak{R}^{n \times l}, \sigma(\bullet) \in \mathfrak{R}^{l \times 1},$$

$$W_2^{(0)} \in \mathfrak{R}^{n \times s}, \varphi(\bullet) \in \mathfrak{R}^{s \times m}$$

Las funciones vectoriales de activación $\sigma(\bullet) := [\sigma_j(\bullet)]_{j=1,l}^T, \varphi(\bullet) := [\varphi_{jk}(\bullet)]_{j=1,n; k=1,s}^T$ son usualmente diseñadas como componentes escogidos como funciones sigmoïdales:

$$\sigma_i^{-1}(x) := a_{\sigma_i}^{-1} \left(1 + b_{\sigma_i} \exp \left(- \sum_{j=1}^n c_{\sigma_i} x_j \right) \right)$$

$$\varphi_j^{-1}(x) := a_{\varphi_j}^{-1} \left(1 + b_{\varphi_j} \exp \left(- \sum_{j=1}^n c_{\varphi_j} x_j \right) \right)$$



El control admisible dado por u_t se supone descrito como una retroalimentación de estados y está dado por:

$$U^{adm} := \left\{ u = u(\hat{x}) : \|u\|_{\Lambda_u}^2 \leq v_0 + v_1 \|\hat{x}\|_{\Lambda_u}^2 \right\}$$

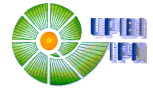
Donde \hat{x} es un estado estimado y la matriz $\Lambda_u > 0$. La identificación nos permite entrenar a nuestro observador y que este funcione con variaciones en la entrada y sin la necesidad de reajustar los parámetros libres de la RND.

4.2 Procedimiento 1. Sistema Identificador de Estados no Lineales por RND: Entrenamiento

Es necesario considerar la dinámica de un paciente con Diabetes Mellitus tipo I y que no ha tenido tratamiento alguno. Empleando la generalización del modelo que describe la interacción insulina-glucosa (4.4) como un generador de datos ($u_t = 0$), se debe asumir que todo el vector de estados es conocido por cualquier método clínico, sin embargo, la estructura exacta del campo vectorial $\bar{f}(x_t, u_t)$ se asume parcialmente conocido. Entonces, una RND será aplicada para obtener la mejor aproximación posible al modelo no lineal usando los datos de entrada salida. La descripción matemática de este tipo de RND está dada por (4.5).

$$\frac{d}{dt} \bar{x}_t = A\bar{x} + W_{1,t}\sigma(\bar{x}) + W_{2,t}\phi(\bar{x})u_t \quad (4.5)$$

Donde $\bar{x}_t \in \mathfrak{R}^n$ es el vector de estados de la RND, $u_t \in \mathfrak{R}^q$ es una acción de control susceptible a medición y acotada, $A \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ es una matriz Hurwitz, $W_{1,t} \in \mathfrak{R}^{n \times k}$ es la matriz de pesos para las retroalimentaciones no lineales de los estados y $W_{2,t} \in \mathfrak{R}^{n \times r}$ es la matriz de los pesos de entrada. El campo vectorial $\sigma(x_t) : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^k$ es diseñado para tener elementos con un comportamiento monótonamente creciente: como funciones sigmoideas. La función $\phi(\bullet)$ es la transformación $\mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^{r \times s}$ la cual está construida por



funciones de activación en cada elemento. La función de entrada $u(\bullet)$ se asume acotada como $\|u_t\|^2 \leq \bar{u}$.

El identificador diseñado requiere del siguiente hecho importante: “Existe una matriz definida positiva Q_0 tal que la ecuación de Riccati (4.6) tiene una solución positiva $P = P^T > 0$, donde las matrices R y Q estas descritas por (4.7).

$$A^T P + PA + PRP + Q = 0 \quad (4.6)$$

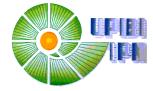
$$\begin{aligned} R &= 2\bar{W}_1 + 2\bar{W}_2 + \Lambda_1^{-1} + \Lambda_2^{-1} \\ Q &= \delta \left(\Lambda_3^{-1} + \Lambda_4^{-1} + \Lambda_5^{-1} + \Lambda_6^{-1} \right) + \\ &\quad \Lambda_\sigma + \bar{u}^2 \Lambda_\varphi + k\delta I_{n \times n} + P_1 + \\ &\quad C^T \left(\Upsilon_2^{-1} \Lambda_7^{-1} \left(\Upsilon_2^{-1} \right)^T - \Lambda_{\xi_2} \right) C + k\delta \theta I_{n \times n} + Q_0 \end{aligned} \quad (4.7)$$

4.2.1 Algoritmo de Adaptación del Identificador basado en RND

Se considera el sistema no lineal (4.4) y al modelo de RND como identificador (4.5) cuyos pesos son ajustados por las siguientes ecuaciones matriciales diferenciales (4.8) [22].

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} W_{1,t} &= -K_1 P \Delta_t \sigma(\bar{x}_t)^T \\ \frac{d}{dt} W_{2,t} &= -K_2 P \Delta_t \gamma(u_t)^T \varphi(\bar{x}_t)^T \\ \Delta_t &:= x_t - \bar{x}_t \\ W_{1,0}, W_{2,0} &\text{ son fijos} \end{aligned} \quad (4.8)$$

Donde K_1 y K_2 son matrices con entradas positivas, $P = P^T > 0$ es la solución a la ecuación algebraica de Riccati dada por (4.6). Entonces la dinámica de los pesos esta acotada: $W_{1,t} \in L_\infty$ y $W_{2,t} \in L_\infty$ convergen a su mejor valor posible, es decir, $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} W_{1,t} = 0$ y



$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} W_{2,t} = 0$. Es posible concluir que el proceso de identificación es asintóticamente consistente, es decir, $\lim_{t \rightarrow \infty} \Delta_t = 0$. El principal elemento para construir la prueba de convergencia en este esquema es mediante la construcción de una función de Lyapunov con la finalidad de obtener las leyes de aprendizaje. Esta es una técnica común en la teoría de control adaptativo. La función de Lyapunov fue seleccionada como:

$$V_t = \Delta_t^T P \Delta_t + tr \left[\tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} \right] + tr \left[\tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} \right]$$

$$\tilde{W}_{j,t} = W_{j,t} - W_{j,0}, j = \overline{1, n}$$

4.2.2 Cota Superior del Proceso de Identificación

Finalmente el resultado de la estabilidad del proceso de identificación es una cota superior [6], la cual queda descrita para el proceso de la siguiente forma:

$$\overline{\lim}_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_{t=0}^T \|\Delta_t\|_p dt \leq \frac{\rho_Q}{\sqrt{k^2 \alpha_{P_1} \alpha_Q \rho_Q + k \sqrt{\alpha_{P_1}}}}$$

$$\alpha_{P_1} = \lambda_{\min} \left(P_1^{-1/2} \left[C^T C + \delta I_{n \times n} \right] P_1^{-1/2} \right)$$

$$\alpha_Q = \lambda_{\min} \left(P_1^{-1/2} Q P_1^{-1/2} \right) > 0$$

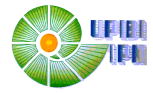
$$\rho_Q = 6\Upsilon_2 + \Upsilon_1 + \Theta + \lambda_{\max} (\Lambda_2) \tilde{\varphi}^{-1} \bar{v}_0$$

$$+ (f_0 + f_2 \nu_0) + 4k \sqrt{n \Upsilon_2} + \lambda_{\max} (\Lambda_U + \Lambda_V) \varphi^+ \bar{v}_0$$

El proceso de identificación fue llevado a cabo sólo una vez, usando la información disponible por el modelo matemático de un paciente enfermo. Este procedimiento genera los valores finales de las matrices de pesos y permite la correcta selección de los parámetros libres de la RND como observador no lineal. Por lo tanto, todo el procedimiento descrito en esta etapa se conoce como el proceso de entrenamiento de la RND [16].

4.3 Procedimiento 2. Observador de Estados no lineales mediante RND Y MD

En general, por cada respuesta de insulina el sistema no lineal, que representa la dinámica del sistema insulina-glucosa, esta descrito por (4.4). El significado de las



variables involucradas en la última ecuación, tienen el mismo significado el cual ha sido involucrado anteriormente. Entonces, se define a una RND como Observador no Lineal (ONL) de la forma (4.9).

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \hat{x}_t &= A^{(0)} \hat{x}_t + W_{1,t} \sigma(\hat{x}) + W_{2,t} \varphi(\hat{x}) u_t + K_1 (y_t - C \hat{x}_t) + K_2 \text{SIGN}(y_t - C \hat{x}_t) \\ \hat{y}_t &= C \hat{x}_t \end{aligned} \quad (4.9)$$

Esta RND como observador no lineal tiene casi la misma estructura que la RND como identificador no lineal, sólo se diferencia por la agregación de dos nuevos términos: K_1 multiplicada por el error de salida, lo que da, de esta manera, la clásica estructura de observador Luenberger y, la K_2 multiplicando al signo del error de salida. La función $\text{SIGN}(\bullet)$ se refiere a (4.10).

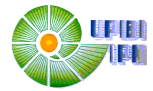
$$\begin{aligned} \text{SIGN}(z) &:= \left(\text{sign}(z_1), \dots, \text{sign}(z_p) \right) \\ \text{sign}(z_i) &:= \begin{cases} 1 & \text{if } z_i > 0 \\ -1 & \text{if } z_i < 0 \\ 0 & \text{if } z_i = 0 \end{cases} \\ & i = 1 \dots p \end{aligned} \quad (4.10)$$

De aquí en adelante se asume que el par (C, A) es observable.

4.3.1 Algoritmo de Adaptación del Observador no Lineal

Este observador no lineal está provisto con sus propias ecuaciones matriciales de leyes de adaptación (aprendizaje) dadas por las ecuaciones diferenciales matriciales (4.11) [21].

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \tilde{W}_{j,t} &= \Phi_{jw} \left(W_{j,t}, \hat{x}_t, y_t, u_t, t \mid W_{j,*}^{(0)} \right) \\ \Phi_{kw}(\bullet) &:= -k_{wj} P_1 N_\delta \left(C e_t + \frac{\Pi_j}{2} N_\delta P_1 \tilde{W}_{k,t} \chi_j \right) \chi_j^T \\ \chi_1 &:= \sigma(\hat{x}_t), \chi_2 := \varphi(\hat{x}_t) u_t, k_{wj} > 0 \\ \Lambda_j, \Pi_j &> 0, \tilde{W}_{j,t} = W_{j,*} - W_{j,t} \end{aligned} \quad (4.11)$$



$$\Pi_j := C^T \Lambda_{\xi_{2,j}} C + \Lambda_{W_j}^{-1}$$

$$N_\delta := (CC^T + \delta I_{n \times n})^{-1}, j = 1, 2$$

Donde $P_1 > 0$ es la solución, si existe, de la ecuación algebraica de Riccati dada por (4.12).

$$P_1 \tilde{A}_1^{(0)*} + (\tilde{A}_1^{(0)*})^T P_1 + P_1 R_1 P_1 + Q_1 = 0$$

$$\tilde{A}_1^{(0)*} = (A^{(0)*} - K_1 C)$$

$$R_1 := \bar{W}_1 + \bar{W}_2 + \Lambda_{\bar{f}}^{-1} + \Lambda_{\xi_1}^{-1} + K_2 \Lambda_{\xi_2}^{-1} K_2^T \quad (4.12)$$

$$Q_1 := l_\sigma \Lambda_\sigma + \Lambda^{-1} + 2\tilde{f}_1 \Lambda_{\bar{f}} +$$

$$\delta^2 (\Lambda_{w_1} + \Lambda_{w_2}) + Q_0, Q_0 > 0$$

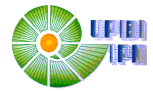
Aquí $A^{(0)*}$ es el mejor valor posible de la matriz $A^{(0)}$. Esta matriz fue obtenida por el proceso de entrenamiento. El observador adaptativo robusto es un estimador de estados más avanzado que el común observador no lineal, que presenta la corrección lineal (tipo Luenberger), debido a que el observador propuesto aquí posee más baja sensibilidad a perturbaciones dentro de una zona con una cota superior de error de estimación. Este observador no lineal fue entrenado con la finalidad de tener una robustez a las variaciones de entrada considerablemente alta, lo cual es necesario para asegurar el proceso de control, sin la necesidad de reajustar drásticamente los parámetros libres de la RND.

4.4 Procedimiento 3. Control no Lineal

En esta sección se presenta el método empleado para encontrar la mejor dosificación de insulina que debe ser suministrada al paciente con el objetivo de regular los niveles de glucosa en sangre. Con este algoritmo es posible simplificar el gasto computacional debido a que solo se utilizan los estados estimados obtenidos con la RND.

El comportamiento de cualquier sistema de control es desplazar a los estados tal que es posible hacer un seguimiento de una señal generada por algún patrón de referencia dado por (4.13).

$$\frac{d}{dt} x_m = f(x_m, t) \quad (4.13)$$



Se considera la siguiente seminorma:

$$|Z|_Q^2 = \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} Z^T(t) Q Z(t) dt$$

Donde $Q = Q^T > 0$. El seguimiento de trayectoria puede ser formulado como una función de minimización (4.14).

$$J_{\min} = \min_{u(t)} J, \quad J = |x_t - x_m|_{Q_c}^2 + |u|_{\tilde{R}_c}^2 \quad (4.14)$$

Entonces, para cualquier $\eta > 0$, se obtiene, por el principio de separación:

$$J \leq (1+\eta) |x_t - \hat{x}|_{Q_c}^2 + (1+\eta^{-1}) |\hat{x} - x_m|_{Q_c}^2 + |u|_{\tilde{R}_c}^2$$

El límite superior del término $|x - \hat{x}|_{Q_c}^2$ ha sido alcanzado por el correspondiente estimador de estados. Seleccionando $\tilde{R}_c = (1+\eta^{-1}) R_c$, se puede formular otra vez la función objetivo a minimizar de control minimizando de ser posible el término (4.15).

$$J = |\hat{x}_t - x_m|_{Q_c}^2 + |u|_{\tilde{R}_c}^2 \quad (4.15)$$

Para este propósito, se define el error de trayectorias como (4.16).

$$\Delta_m = \hat{x} - x_m \quad (4.16)$$

De acuerdo con [23], con la finalidad de llevar a cabo el seguimiento del sistema, la RND, como ONL, es presentada de la forma:

$$\frac{d}{dt} \hat{x}_t = F_0(\hat{x}_t, t) + F_1(\hat{x}_t, t) u(t)$$

En este caso, al considerar la estructura (4.9), se obtiene que:

$$F_0(\hat{x}_t, t) = A^{(0)} \hat{x}_t + W_{1,t} \sigma(\hat{x}_t) + K_1(y_t - C\hat{x}_t) + K_2 \text{SIGN}(y_t - C\hat{x}_t)$$

$$F_1(\hat{x}_t, t) = W_{2,t} \varphi(\hat{x}_t)$$

4.4.1 Control por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes

Para la dinámica deseada y bien conocida de un paciente sano (4.13), el seguimiento de trayectoria es completado por la técnica de Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes descrita por (4.17).

$$u^{HJMD} := -F_1^+(\hat{x}_t, t) \left[F_0(\hat{x}_t, t) - \frac{d}{dt} x_m + \alpha \text{SIGN}(\hat{x}_t - x_m) \right] \quad (4.17)$$

Donde $\alpha > 0$. Este control combina la estructura de Hamilton Jacobi con la robustez de los modos deslizantes con el objetivo de obtener mejores resultados [17].

Finalmente, se muestra en la Figura 4-1, un diagrama a bloques del proceso de control llevado a cabo en este trabajo.

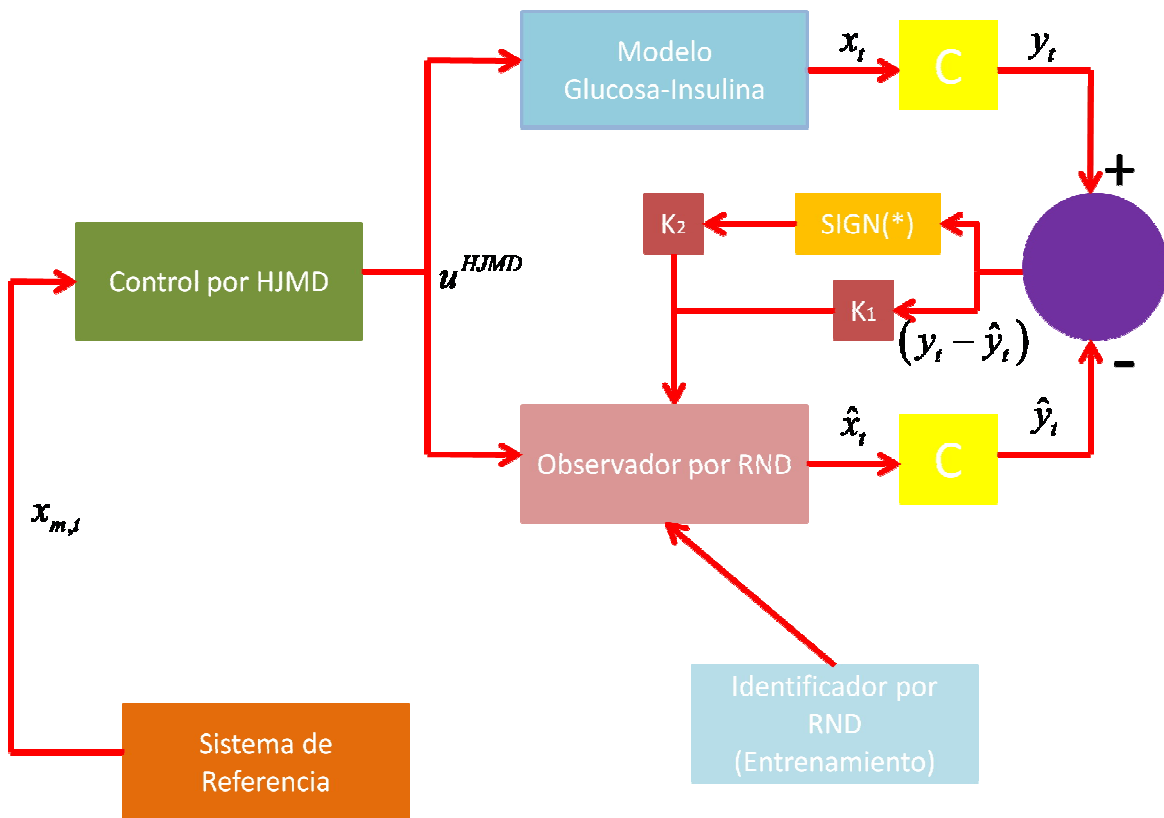
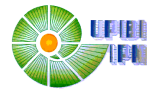


Figura 4-1. Diagrama a Bloques del Proceso de Control.



4.5 Selección de los Parámetros libres de la RND

En esta sección se presenta la selección de los parámetros libres de la RND, así como las pruebas de observabilidad de los modelos matemáticos empleados (4.1), (4.2), (4.3), finalmente se aplica la prueba de controlabilidad al modelo seleccionado para diseñar el dosificador de insulina.

4.5.1 Selección de los Parámetros de la RND para el Modelo de R.D. Hernández

Podemos representar el sistema (4.1) de la siguiente forma:

$$\frac{d}{dt}x = f(x) + g(x)u \quad (4.18)$$

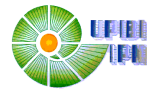
$$\begin{pmatrix} \frac{dG}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \\ \frac{d\beta}{dt} \\ \frac{dR}{dt} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} a - (b + cR(t)I(t))G(t) \\ \frac{d\beta(t)G(t)^2}{(1+R(t))(e+G(t)^2)} - fI(t) - fR(t)I(t) \\ (-g + hG(t) - nG(t)^2)\beta(t) \\ m(1-R(t)) - kI(t)R(t) - lR(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u$$

Ahora para calcular A que es una matriz Hurwitz, sustituimos los valores de la Tabla 1 en (4.1) y aplicamos la siguiente transformación [24] evaluando en $\bar{x}_0 = [82, 12, 850, 0.85]$:

$$A = \frac{df}{d\bar{x}} = \begin{bmatrix} \frac{df_1}{dx_1} & \dots & \frac{df_1}{dx_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{df_n}{dx_1} & \dots & \frac{df_n}{dx_n} \end{bmatrix}_{\bar{x}_0} \quad (4.19)$$

Resolviendo (4.19), la matriz A es:

$$A = \begin{bmatrix} -10.11 & -59.245 & 0 & -836.4 \\ 91.1595 & -399.6 & 5.8754 & -5291.5 \\ 0.1351 & 0 & -7.92 \cdot 10^{-12} & 0 \\ 0 & -0.017 & 0 & -3.12 \end{bmatrix}$$



Ahora para calcular la matriz P se resuelve la ecuación de Riccati (4.6), para esto se proponen las matrices R y Q de la siguiente forma:

$$R = Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad P = \begin{bmatrix} 0.0234 & -0.0027 & 0.0048 & -0.1770 \\ -0.0027 & 0.0016 & -0.0006 & 0.0075 \\ 0.0048 & -0.0006 & 0.9954 & -0.0419 \\ -0.177 & 0.0075 & -0.0419 & 11.9684 \end{bmatrix}$$

Los valores de K_1 y K_2 se propusieron con los siguientes valores:

$$K_1 = 1587$$

$$K_2 = 3450$$

Las condiciones iniciales de los pesos $W_{1,t}$ y $W_{2,t}$ son las siguientes:

$$W_{1,0} = \begin{bmatrix} 4.54 & 5.34 & 5.4 & 2.5 \\ 5.6 & 2.34 & 4.34 & 3.5 \\ 3.4 & 5.4 & 4.5 & 4.6 \\ 2.3 & 4.6 & 5.5 & 2.8 \end{bmatrix} \quad W_{2,0} = \begin{bmatrix} 4.54 & 5.34 & 1.4 & 2.5 \\ 5.6 & 2.34 & 4.34 & 3.5 \\ 3.4 & 5.4 & 4.5 & 4.6 \\ 2.3 & 4.6 & 1.5 & 2.8 \end{bmatrix}$$

Los parámetros propuestos fueron establecidos por un procedimiento de ensayo y error.

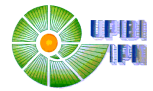
4.5.2 Selección de los Parámetros de la RND para el Modelo de Mínimo de Bergman

En este caso se propuso una matriz Hurwitz con los siguientes valores:

$$A = \begin{bmatrix} -85.68664 & 0.1 & 0.1 \\ 0.1 & -32.7496 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 & -1.11202 \end{bmatrix}$$

Ahora para calcular la matriz P se resuelve la ecuación de Riccati (4.6), para esto se proponen las matrices R y Q de la siguiente forma:

$$R = Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad P = \begin{bmatrix} 0.0058 & 0.000019 & 0.00044 \\ 0.000019 & 0.01526 & 0.001165 \\ 0.000448 & 0.0011656 & 0.38361 \end{bmatrix}$$



Los valores de K_1 y K_2 se propusieron con los siguientes valores:

$$K_1 = 8849$$

$$K_2 = 1954$$

Las condiciones iniciales de los pesos $W_{1,t}$ y $W_{2,t}$ son las siguientes:

$$W_{1,0} = \begin{bmatrix} 0.0025 & 0.003 & 0.0025 \\ 0.0025 & 0.003 & 0.0025 \\ 0.003 & 0.003 & 0.002 \end{bmatrix} \quad W_{2,0} = \begin{bmatrix} 0.002 & 0.003 & 0.0025 \\ 0.002 & 0.003 & 0.0025 \\ 0.002 & 0.003 & 0.0025 \end{bmatrix}$$

Los parámetros propuestos fueron establecidos por un procedimiento de ensayo y error.

4.5.3 Selección de los Parámetros de la RND para el Modelo de Bergman Modificado

Podemos representar el sistema (4.3) de la forma (4.18):

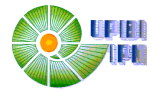
$$\begin{pmatrix} \frac{dG}{dt} \\ \frac{dQ}{dt} \\ \frac{dI}{dt} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} -p_G G(t) - S_I (G(t) + G_E) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} \\ -kQ(t) + kI(t) \\ \frac{nI(t)}{1 + \alpha_I I(t)} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{V_G} \\ 0 \\ \frac{1}{V_I} \end{bmatrix} u$$

Ahora para calcular A que es una matriz Hurwitz, sustituimos los valores de la Tabla 3 en (4.3) aplicando la transformación (4.19) y evaluando en $\bar{x}_0 = [10, 20, 0.1]$:

$$A = \begin{bmatrix} -2.3041 & -1.228 & 0 \\ 0 & -19.8 \cdot 10^{-3} & 19.8 \cdot 10^{-3} \\ 0 & 0 & -0.1599 \end{bmatrix}$$

Ahora para calcular la matriz P se resuelve la ecuación de Riccati (4.6), para esto se proponen las matrices R y Q de la siguiente forma:

$$R = Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad P = \begin{bmatrix} 0.2067 & -0.0707 & -0.0002 \\ -0.0707 & 1.0613 & 0.0101 \\ -0.0002 & 0.0101 & 0.853 \end{bmatrix}$$



Los valores de K_1 y K_2 se propusieron con los siguientes valores:

$$K_1 = 2345$$

$$K_2 = 7652$$

Las condiciones iniciales de los pesos $W_{1,t}$ y $W_{2,t}$ son las siguientes:

$$W_{1,0} = \begin{bmatrix} 0.0038 & 0.00629 & 0.1005 \\ 0.0038 & 0.00635 & 0.1015 \\ 0.0037 & 0.00743 & 0.1189 \end{bmatrix} \quad W_{2,0} = \begin{bmatrix} 0.00032 & 0.1007 & 0.0063 \\ 0.00037 & 0.1189 & 0.00743 \\ 0.00032 & 0.1015 & 0.00635 \end{bmatrix}$$

Los parámetros propuestos fueron establecidos por un procedimiento de ensayo y error.

4.5.4 Prueba de Observabilidad para el Modelo de R.D. Hernández

El sistema es observable si y solo si la matriz de observabilidad es no singular, donde definimos a dicha matriz como [25]:

$$O = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix} \quad (4.20)$$

Donde A y C para el modelo (4.1) son:

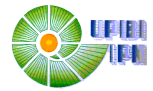
$$A = \begin{bmatrix} -10.11 & -59.245 & 0 & -836.4 \\ 91.1595 & -399.6 & 5.8754 & -5291.5 \\ 0.1351 & 0 & -7.92 \cdot 10^{-12} & 0 \\ 0 & -0.017 & 0 & -3.12 \end{bmatrix}, \quad C = [1 \quad 0 \quad 0 \quad 0]$$

Por lo que (4.20) queda como:

$$O = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ -10.11 & -54.245 & 0 & -836.4 \\ -4840 & 22240 & -320 & 298100 \\ 2080000 & -8630000 & 130000 & -114560000 \end{bmatrix}$$

El determinante de la matriz de observabilidad es:

$$\det O = 2.2134 \cdot 10^9 \neq 0, \text{ por lo que el sistema es observable.}$$



4.5.5 Prueba de Observabilidad para el Modelo Mínimo de Bergman

Resolviendo (4.20) donde A y C para el modelo (4.2) son:

$$A = \begin{bmatrix} -85.68664 & 0.1 & 0.1 \\ 0.1 & -32.7496 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 & -1.11202 \end{bmatrix} \quad C = [1 \ 0 \ 0]$$

Por lo que (4.20) queda como:

$$O = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0.1 & 0.1 & -1.11202 \\ -8.6698 & -3.3761 & 1.2565 \end{bmatrix}$$

El determinante de la matriz de observabilidad es:

$$\det O = 0.5293 \neq 0, \text{ por lo que el sistema es observable.}$$

4.5.6 Prueba de Observabilidad para el Modelo de Bergman Modificado

Resolviendo (4.20) donde A y C para el modelo (4.3) son:

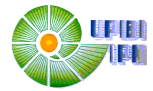
$$A = \begin{bmatrix} -2.3041 & -1.228 & 0 \\ 0 & -19.8 \cdot 10^{-3} & 19.8 \cdot 10^{-3} \\ 0 & 0 & -0.1599 \end{bmatrix} \quad C = [1 \ 0 \ 0]$$

Por lo que (4.20) queda como:

$$O = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -2.3041 & -1.228 & 0 \\ 5.3089 & 2.8537 & -0.0243 \end{bmatrix}$$

El determinante de la matriz de observabilidad es:

$$\det O = 0.0299 \neq 0, \text{ por lo que el sistema es observable.}$$



4.5.7 Prueba de Controlabilidad para el Modelo de Bergman Modificado

Se aplica la prueba de controlabilidad al modelo (4.3) debido a que este fue seleccionado para el desarrollo del dosificador de insulina.

El sistema es controlable si y solo si la matriz de observabilidad es no singular, donde definimos a dicha matriz como [25]:

$$C = [B \quad AB \quad A^2B \quad \dots \quad A^{n-1}B] \quad (4.21)$$

Donde A y B para el modelo (4.3) son:

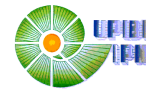
$$A = \begin{bmatrix} -2.3041 & -1.228 & 0 \\ 0 & -19.8 \cdot 10^{-3} & 19.8 \cdot 10^{-3} \\ 0 & 0 & -0.1599 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

Por lo que (4.21) queda como:

$$C = \begin{bmatrix} 1 & -2.3041 & 5.2846 \\ 0 & 0.0198 & -0.0036 \\ 1 & -0.1599 & 0.0256 \end{bmatrix}$$

El determinante de la matriz de observabilidad es:

$$\det C = -0.0965 \neq 0, \text{ por lo que el sistema es controlable.}$$

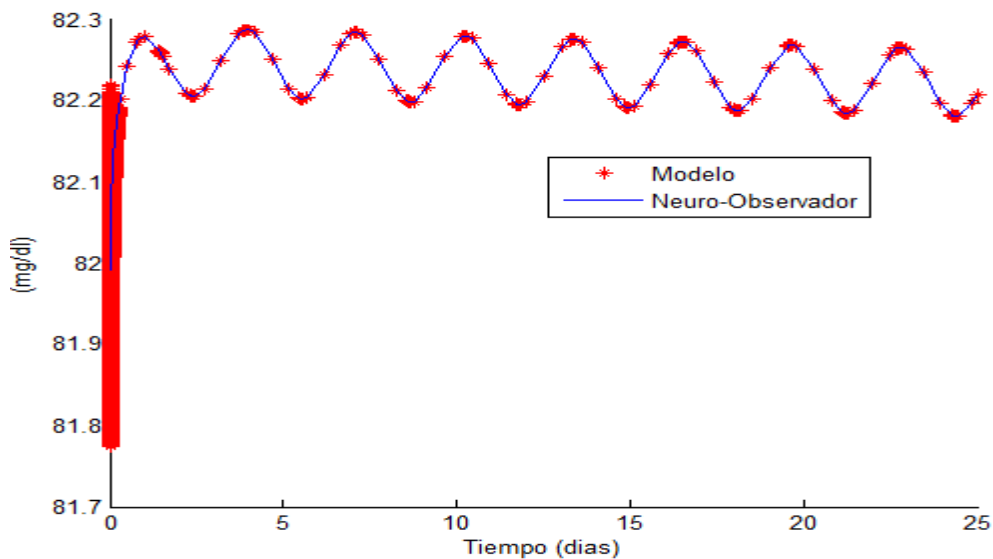


5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

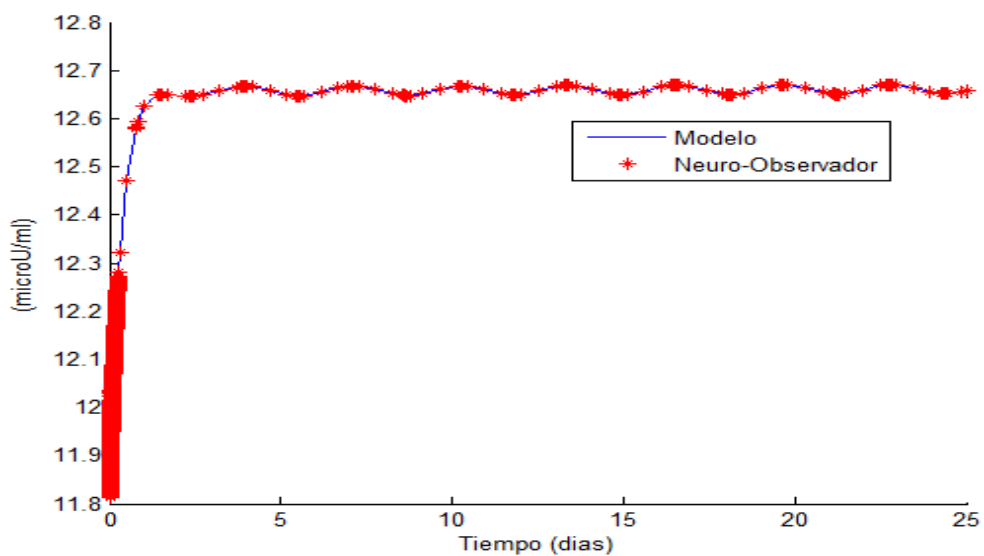
En esta sección se presentan los resultados del proceso de estimación de los modelos utilizados, así también se presenta el resultado del control realizado para la determinación de dosificación de insulina.

5.1 Estimación de las variables del Modelo de R.D. Hernández

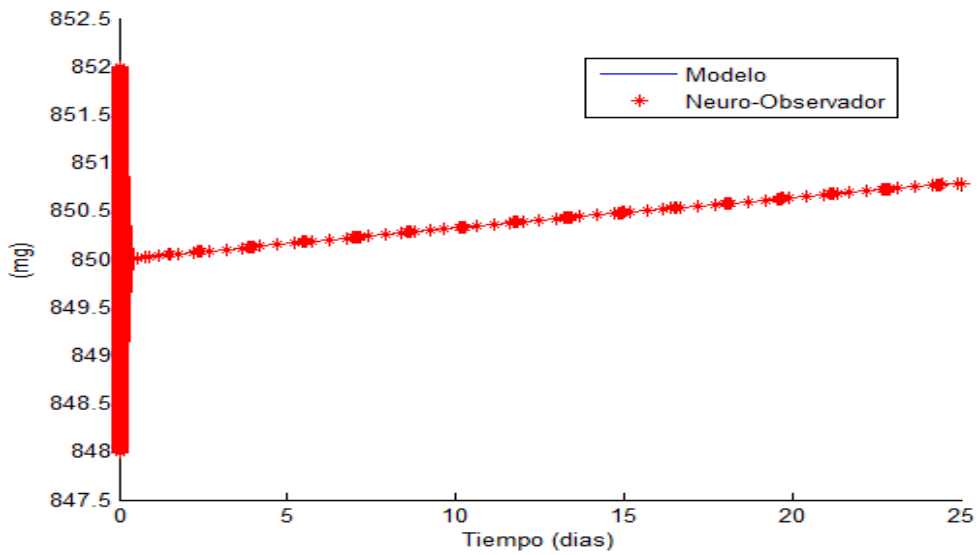
En la Figura 5-1 se muestran los resultados del proceso de estimación para el Modelo de R.D. Hernández.



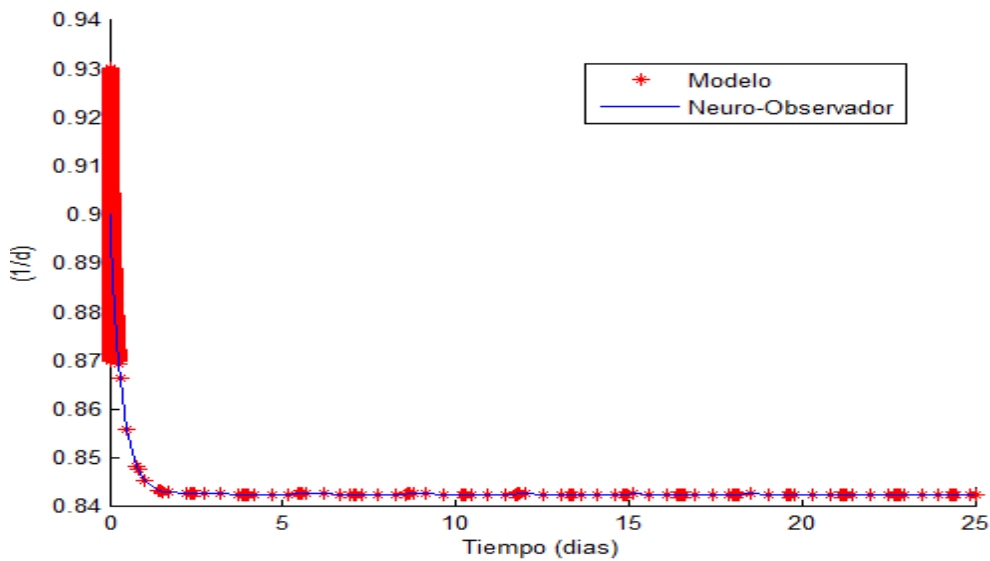
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5-1. Estados estimados – Modelo R.D. Hernández. a) Cambio de la concentración de Glucosa en sangre, b) Cambio de concentración de insulina en sangre, c) Cambio de masa de células β , d) Cambio de la fracción de receptores de insulina en la superficie.

Es importante notar el tiempo de convergencia en el proceso de estimación (cerca de 3 horas), el índice de desempeño en este caso es un indicador eficiente del procedimiento pues muestra la cercanía existente entre los estados y su tiempo de convergencia, como se muestra en la Figura 5-2.

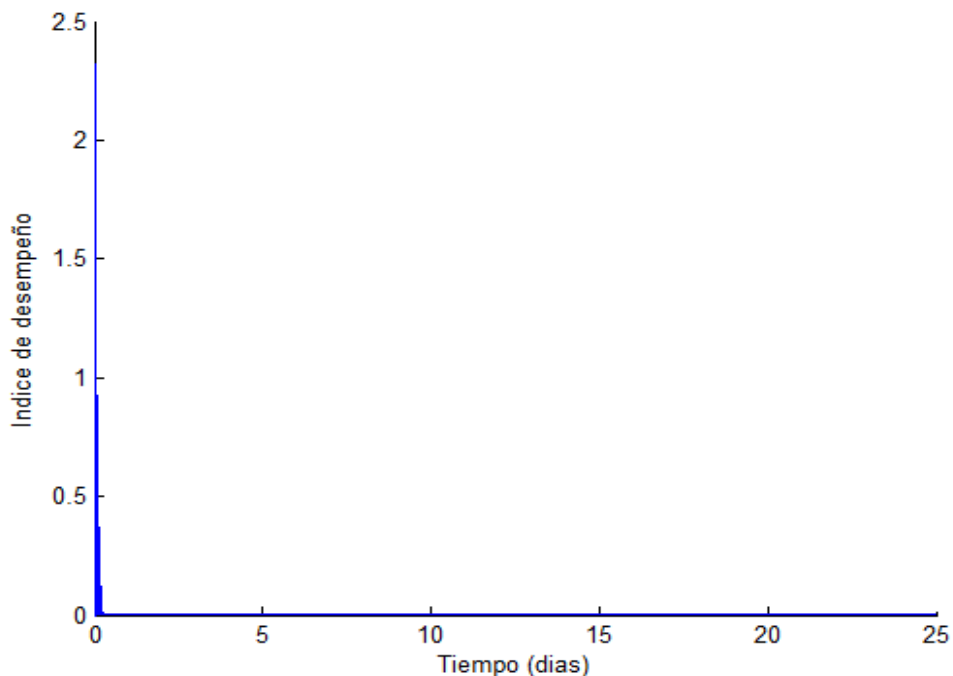
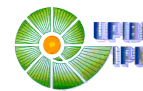
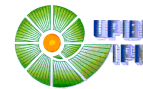


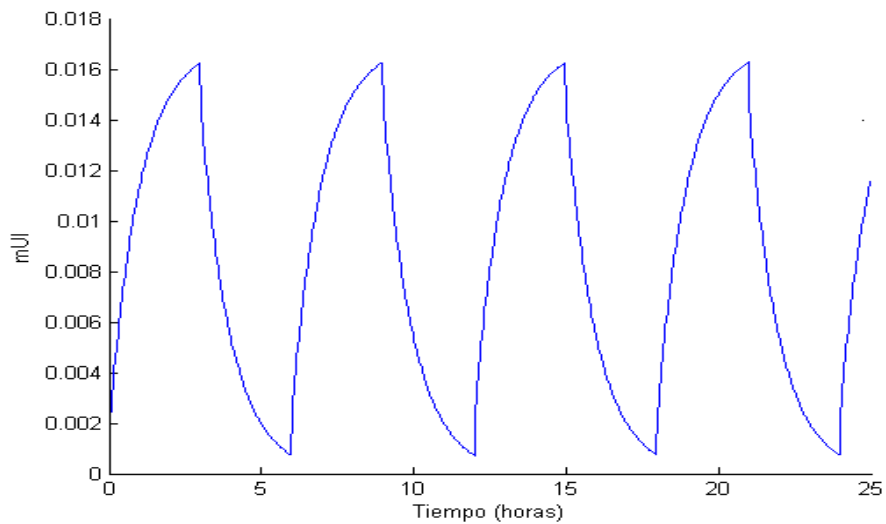
Figura 5-2. Índice de desempeño para el Modelo R.D. Hernández.

Finalmente, este modelo no fue seleccionado para desarrollar el dosificador de insulina, debido a que no se le puede aplicar un control ya que en ningún momento presenta en su estructura matemática una entrada de insulina, por lo que lo podemos considerar como un sistema autónomo. Otra razón por la cual no fue elegido es por que describe variables que no son de nuestro interés y que además no pueden ser modificadas por la acción de un control, como son la masa de células β y el cambio de la fracción de los receptores de insulina en la superficie, ya que estos se ven afectados por otro mecanismo de autoinmunidad y no pueden ser corregidos por acción de la insulina.

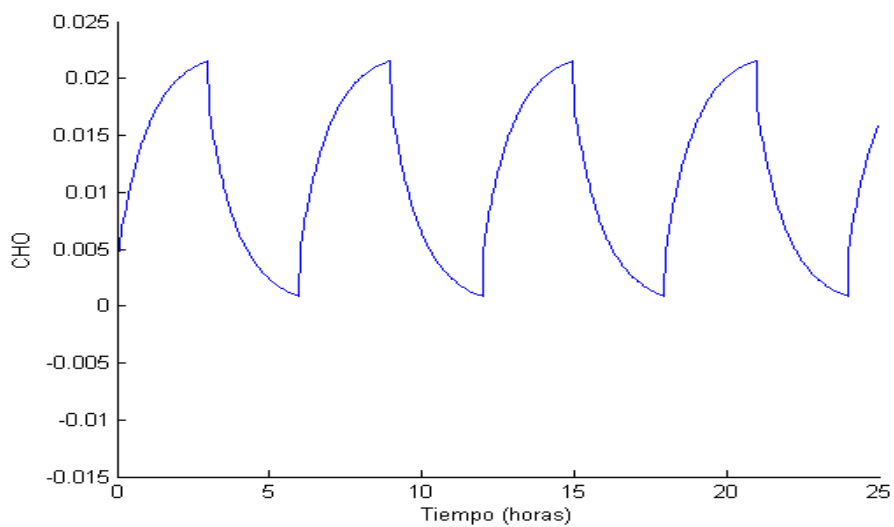


5.2 Estimación de las variables del Modelo Mínimo de Bergman

En la Figura 5-3 se muestran las entradas tanto de insulina como la ingesta de carbohidratos.

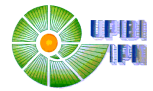


(a)

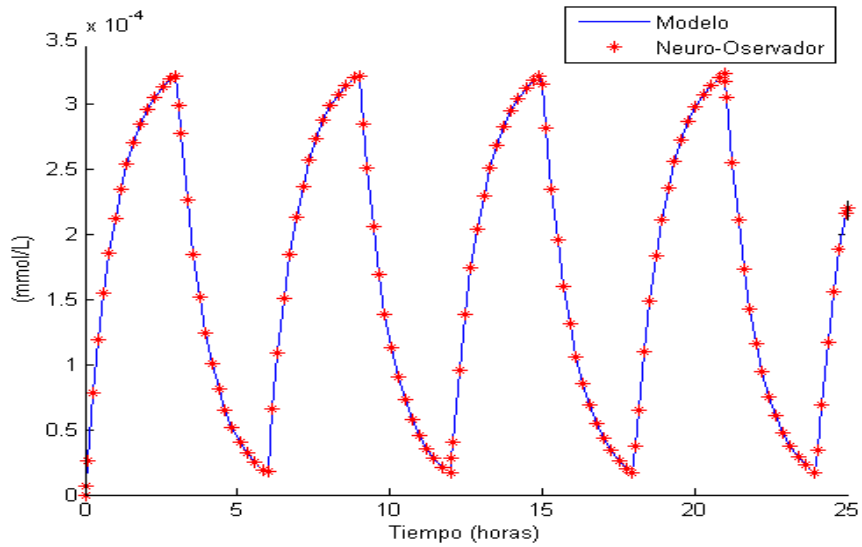


(b)

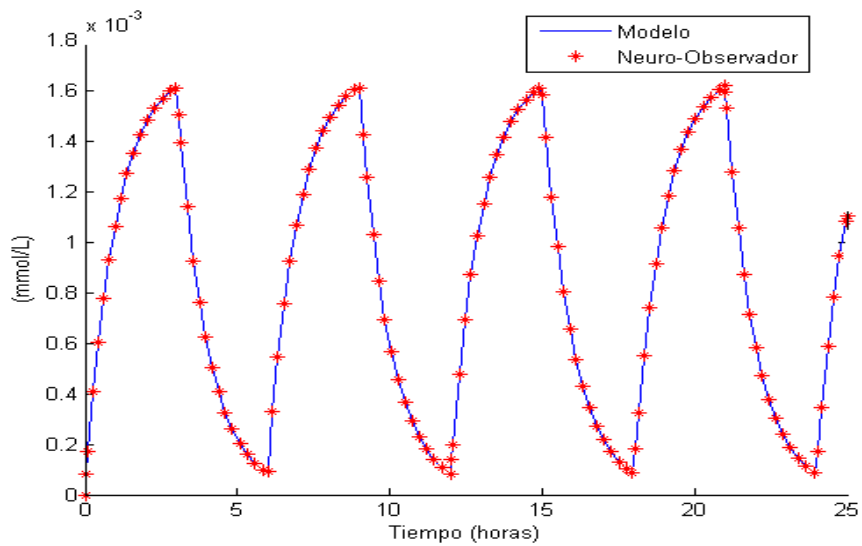
Figura 5-3. Entradas (a) insulina exógena, (b) ingesta de carbohidratos.



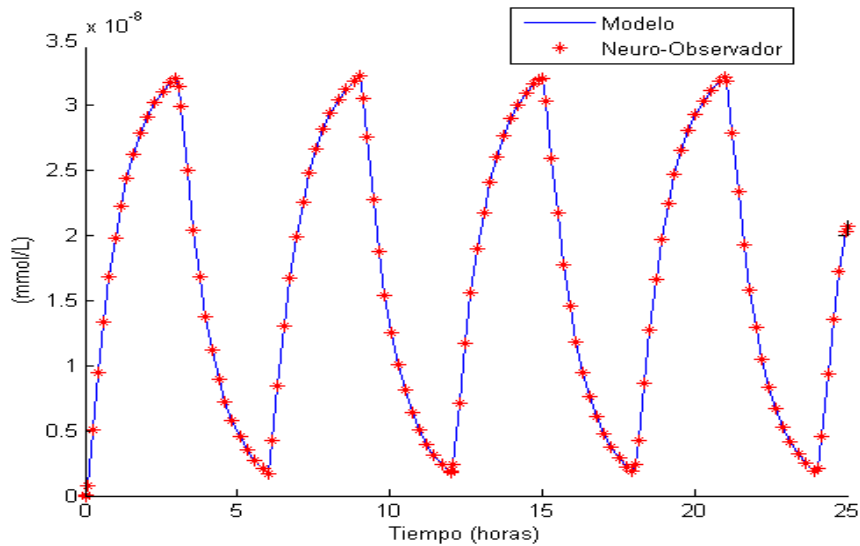
En la Figura 5-4 se muestran los resultados del proceso de estimación para el Modelo Mínimo de Bergman.



(a)



(b)



(c)

Figura 5-4. Estados estimados – Modelo Mínimo de Bergman. a) Concentración de Glucosa en sangre, b) Concentración de insulina en sangre, c) Insulina en el compartimiento remoto.

Es importante notar el tiempo de convergencia en el proceso de estimación (cerca de 2 horas), el índice de desempeño en este caso es un indicador eficiente del procedimiento pues muestra la cercanía existente entre los estados y su tiempo de convergencia, como se muestra en la Figura 5-5.

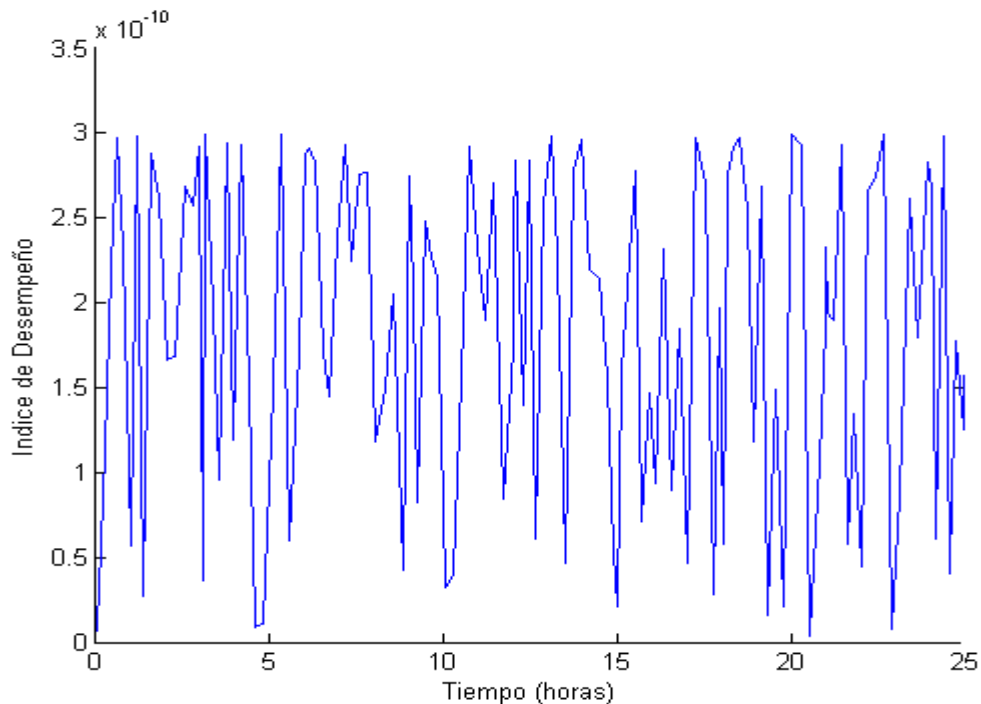
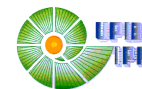


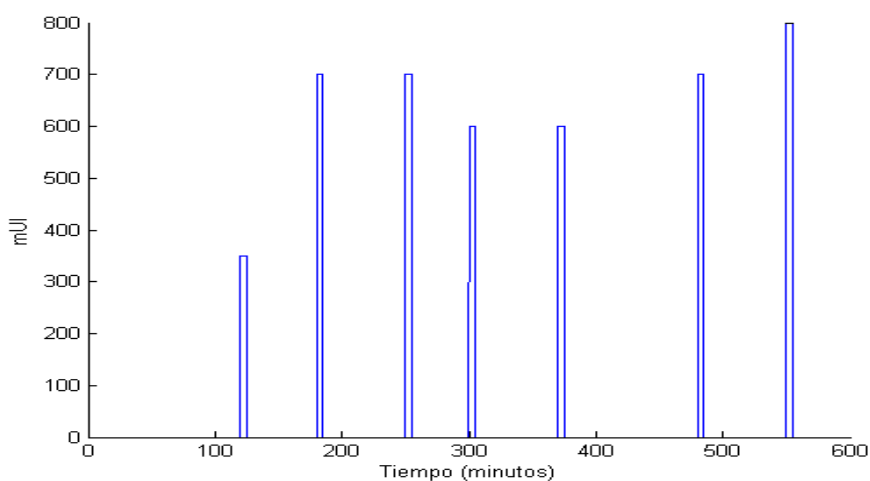
Figura 5-5. Índice de desempeño para el Modelo Mínimo de Bergman.



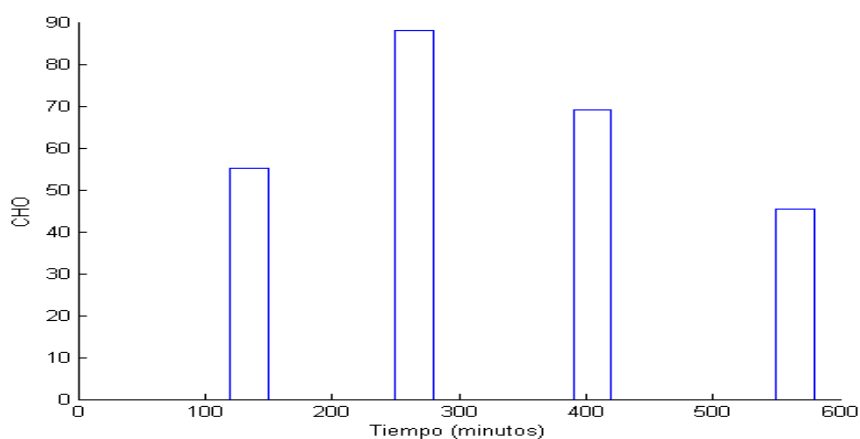
De igual manera, este modelo no fue elegido debido a que en [19], se que este modelo ya es demasiado viejo y ya no es tan usado para realizar simulaciones del sistema glucosa-insulina debido a los problemas que presenta, por otra parte, notamos que al momento de simular este modelo tiende a generar valores negativos de insulina en el compartimiento remoto al generar diferentes tipos de dosificación de insulina, esta fue la principal razón por la que se decidió no tomar en cuenta este modelo para la generación del dosificador de insulina, ya que valores negativos de insulina no tienen un significado clínico.

5.3 Estimación de las variables del Modelo de Bergman Modificado

En la Figura 5-6 se muestran las entradas tanto de insulina como la ingesta de carbohidratos.

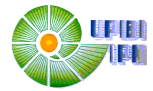


(a)

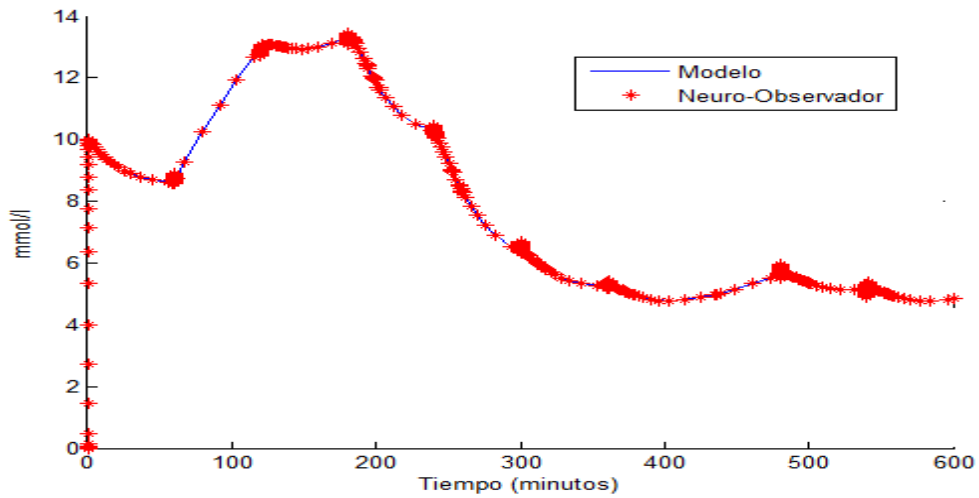


(b)

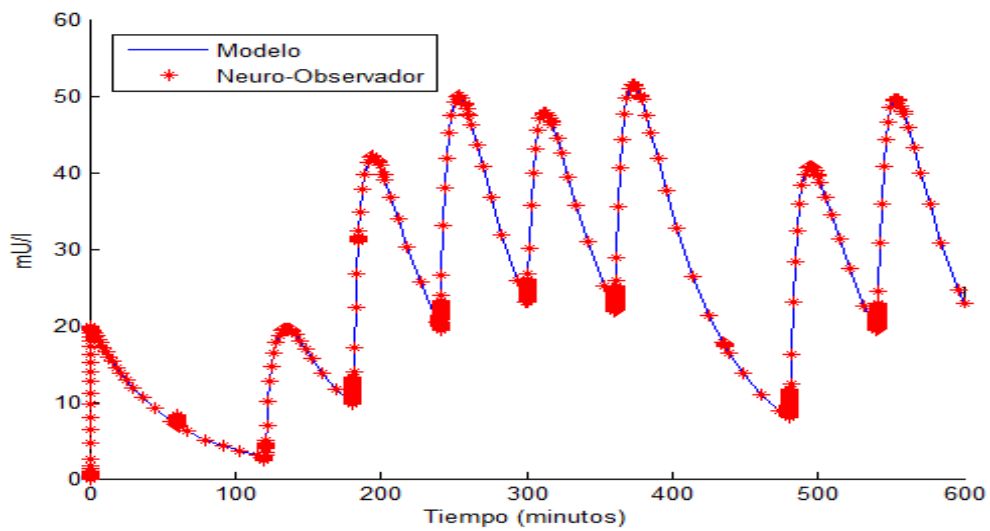
Figura 5-6. Entradas (a) insulina exógena, (b) ingesta de carbohidratos.



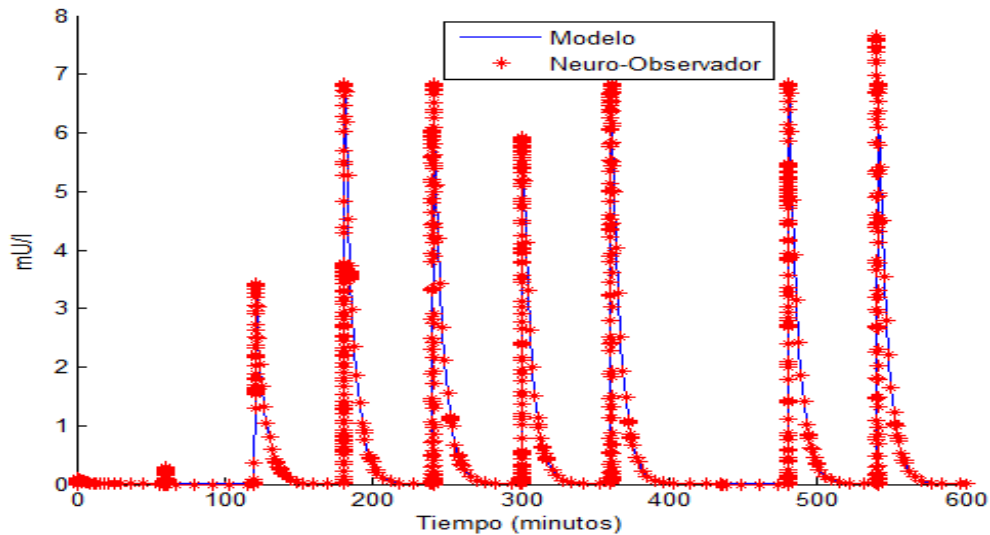
En la Figura 5-7 se muestran los resultados del proceso de estimación para el Modelo de Bergman Modificado.



(a)



(b)



(c)

Figura 5-7. Estados estimados – Modelo de Bergman Modificado. a) Glucosa en sangre por encima de un nivel de equilibrio, b) Efecto de la insulina previamente utilizada, c) Insulina en sangre.

Es importante notar el tiempo de convergencia en el proceso de estimación (cerca de 30 minutos), el índice de desempeño en este caso es un indicador eficiente del procedimiento pues muestra la cercanía existente entre los estados y su tiempo de convergencia, como se muestra en la Figura 5-8.

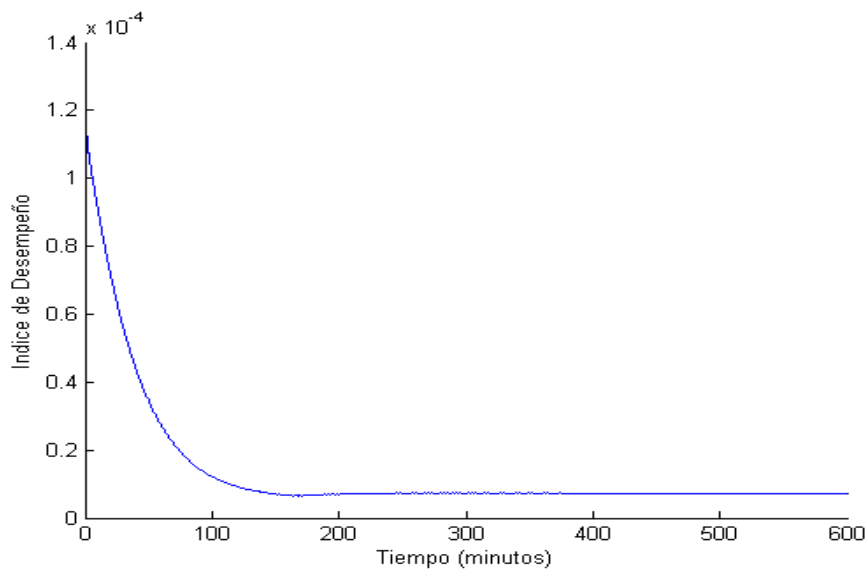
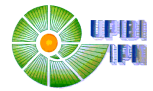


Figura 5-8. Índice de desempeño para el Modelo de Bergman Modificado.

Este fue el modelo seleccionado para el desarrollo del dosificador, debido a que en su estructura toma en cuenta tanto la entrada exógena de insulina como la entrada de

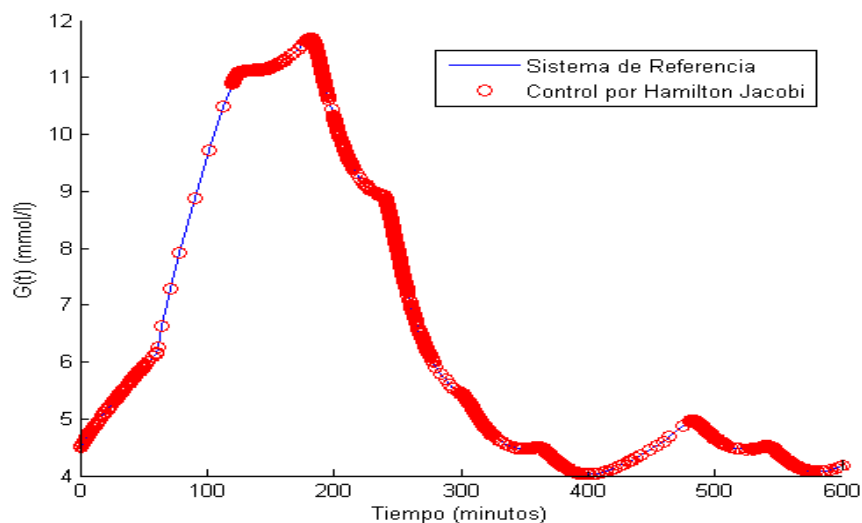


carbohidratos debido a la ingesta de comida. Otra ventaja que presenta es la de no generar valores negativos de insulina en sangre al ser modificada la entrada exógena de insulina.

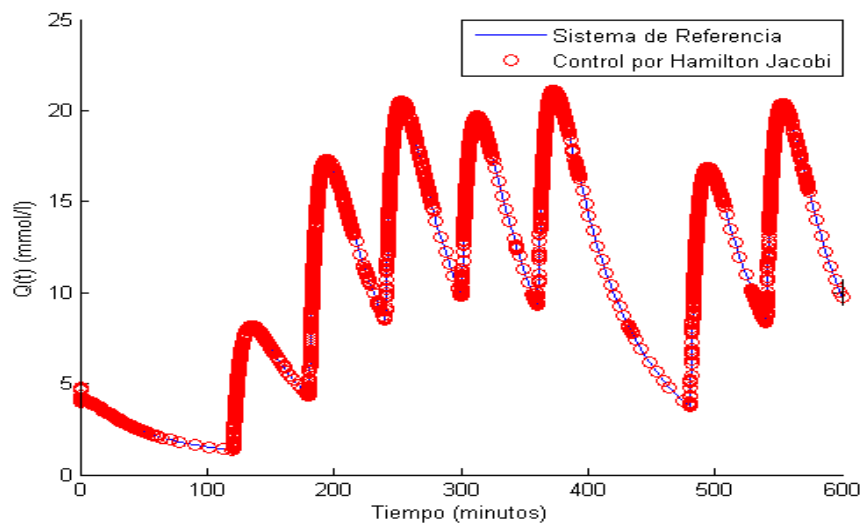
5.4 Resultados del Control por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes

El principal objetivo de este trabajo es la de controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con Diabetes Mellitus tipo I por medio de algoritmos de control automático como lo es el de Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes. Este método permite determinar la dosificación de insulina que debe ser suministrada al paciente con esta enfermedad. Para poder llevar a cabo este objetivo, fue necesario tener el conocimiento total del modelo que describe la interacción glucosa-insulina. Este completo conocimiento fue obtenido por medio de la utilización de un observador robusto no lineal basado en RND. Una vez obtenida la dinámica completa, fue necesario crear un sistema de referencia, mismo que fue seleccionado como un paciente sano con la intención de regular y mantener los niveles de glucosa en sangre lo mas cercano posible a los niveles normales, todo esto en el menor tiempo posible y con la mínima dosificación de insulina.

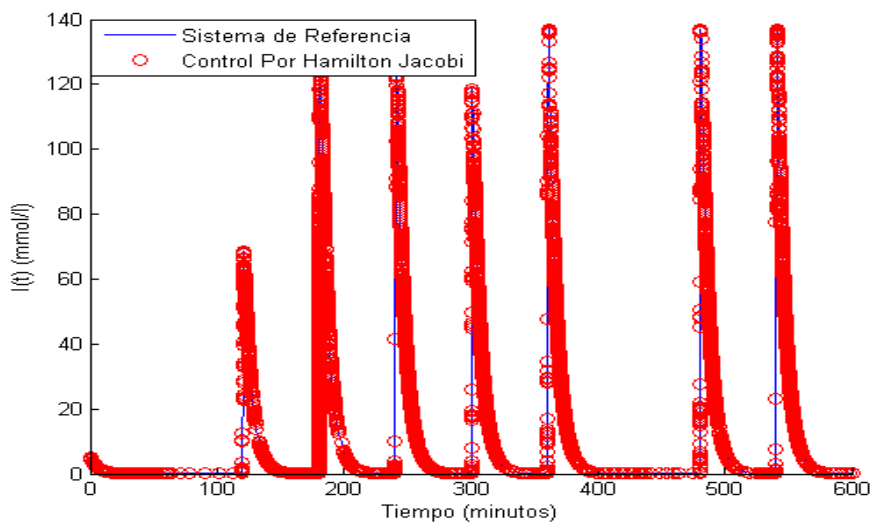
En la Figura 5-9 se muestra el sistema de referencia generado y en la Figura 5-10 se muestra el índice de desempeño.



(a)



(b)



(c)

Figura 5-9. Sistema de Referencia – Modelo de Bergman Modificado. a) Glucosa en sangre por encima de un nivel de equilibrio, b) Efecto de la insulina previamente utilizada, c) Insulina en sangre.

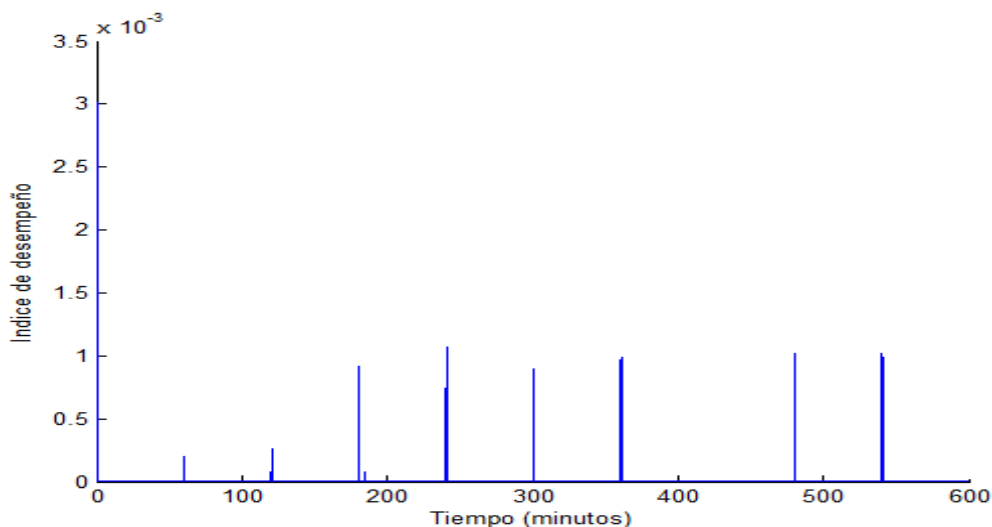


Figura 5-10. Índice de desempeño del controlador por Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes.

En la Figura 5-11 se muestra la dosificación de insulina generada por el controlador, la cual es la necesaria para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más estables posible.

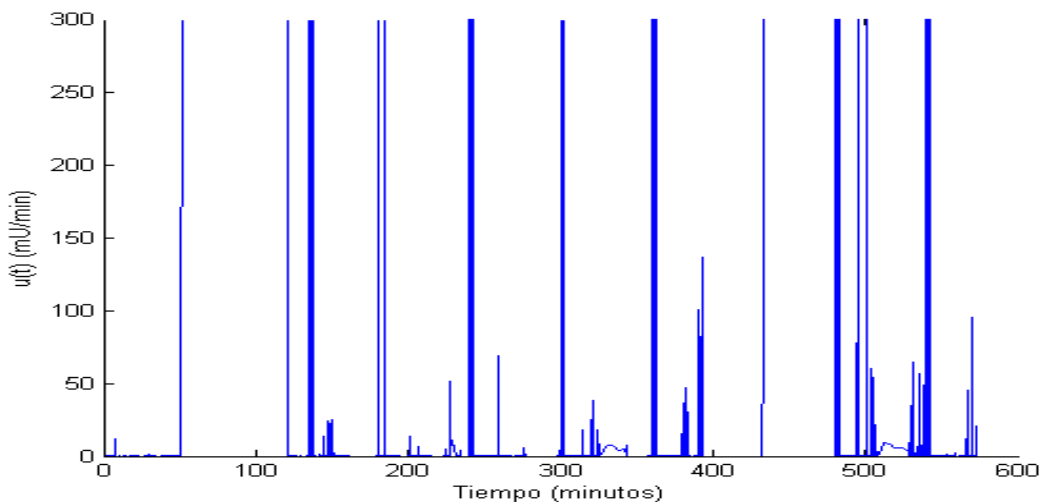
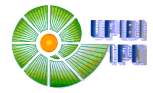


Figura 5-11. Dosificación de Insulina generada por el algoritmo de Hamilton Jacobi con modos deslizantes.

La dosificación de insulina generada por el algoritmo de control, representa la dosificación de insulina a través del tiempo resaltando el hecho de que la dosis es continua, es decir, en el momento en que se presente un incremento de glucosa se le suministra una dosis proporcional de insulina, de tal forma que se mantenga regulada la concentración de glucosa en sangre en valores normales, en este caso se mantiene en un rango de 70-90 mg/dL (4-5 mmol/L).

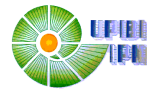


6. CONCLUSIONES

En este trabajo se propuso una técnica diferente de control basado en la técnica de Hamilton Jacobi con Modos Deslizantes con la finalidad de controlar los niveles de glucosa en sangre de pacientes con Diabetes Mellitus tipo I.

Para llevar a cabo esta técnica de control, se diseñó un Observador no Lineal robusto, basado en Redes Neuronales Diferenciales, en cuya estructura se ha agregado un esquema con Modos Deslizantes, para esto se diseñó un observador para tres modelos que describen la dinámica del sistema insulina-glucosa, y en base a los resultados de las simulaciones se seleccionó un sólo modelo para diseñar el controlador.

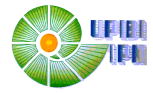
Los algoritmos propuestos en este trabajo han mostrado buenos resultados para el proceso de control de sistemas biológicos como es el caso de la Diabetes Mellitus tipo I, logrando establecer las bases para el desarrollo futuro de un sistema físico que sea capaz de suministrar la dosificación adecuada de insulina al paciente cada que este la necesite, mejorando así el nivel de vida del mismo.



7. RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS EN EL FUTURO

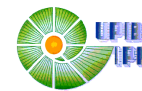
Los algoritmos presentados en este trabajo prometen ser una alternativa al problema de dosificación de insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo I, sin embargo, las simulaciones por computadora no son suficientes, es necesario tomar en cuenta aspectos importantes como los que se citan a continuación:

1. Es de necesidad primaria tener bases de datos de valores reales de las variables involucradas en el complejo proceso de la evolución de la Diabetes Mellitus tipo I, tales como lecturas de concentración de glucosa en sangre y parámetros clínicos para tomar en cuenta la condición del paciente. Con datos reales, se podría asegurar el correcto funcionamiento de estas técnicas e inmediatamente poderlas implementar en los procedimientos médicos reales.
2. Es conveniente proponer dosificaciones de acuerdo a la condición del paciente, edad, estatura, peso, etcétera, ya que a pesar de que en este trabajo se ha propuesto una dinámica nominal que hace que todo paciente tenga una respuesta similar, siempre es una mejor opción hacer una diferenciación entre niños y jóvenes adultos.
3. Logrados los puntos anteriores la implementación en un dispositivo físico establecería las líneas de otros trabajos de investigación.

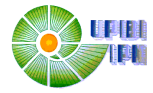


8. BIBLIOGRAFÍA

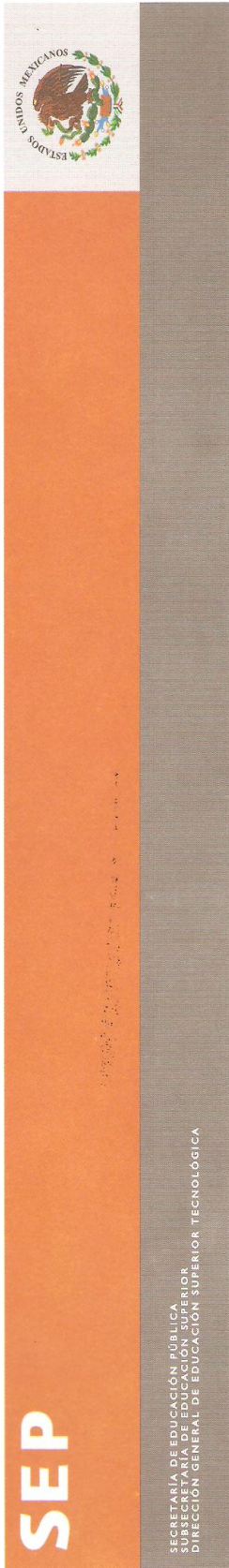
- [1] Smith / Thier, Fisiopatología, Principios Biológicos de la Enfermedad. Editorial Médica Panamericana, 1998.
- [2] Guyton Hall (2001). "Fisiología y Fisiopatología", Mc Graw Hill-Interamericana, pp.617-624.
- [3] American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2006; 29: S4-S42.
- [4] World Health Organization. Disponible en:
http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/print.html
- [5] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2007 Jan; 30 Suppl 1:S42-7.
- [6] E. S. Poznyak, A.S. and W. Yu, Dynamic Neural Networks for Nonlinear Control: Identification, States Estimation and Trajectory Tracking, N. Jersey, Ed. World Scientific, 2001.
- [7] M. A. C. O. Q. A. N. P. J. Wilson B. Aguiar Jr., Luís F.F. Faria, "Growth model and prediction of oxygen transfer-rate for xylitol production from d-xylose by *C. guilliermondii*," Biochemical Engineering, vol. 12, pp. 49—59, 2002.
- [8] Simpson P.K. "Foundation of neural networks" en Neural Networks Theory, Technology and Applications IEEE Technology Update Series. pp.1-22 (1996).
- [9] Sun F., Sun Z. y Woo P.W. "Neural network-based controller design of robotic manipulators with an observers", IEEE Transaction on Neural Networks, vol. 12, no.1, pp.54-67 (2001)
- [10] Elanyar S. y Shin Y. "State estimation of continuous-time radial basis function networks", Automatica, vol. 36, pp.399-407 (2000)
- [11] N. Aguilar, A. Cabrera and I. Chairez, "Neuro Tracking Control for Immunotherapy Cancer Treatment" WCCI, 2006.
- [12] Yu Wen y Lin Xiaou "Some results on system identification with dynamic neural networks", IEEE Transaction on Neural Networks. Vol. 12, no.2. pp. 412-417 (2001).
- [13] H. S., Neural networks a comprehensive foundation. Prentice-Hall, 1999.
- [14] R. R., Neural Networks a systematic Introduction, EE.UU, Ed. Springer - Verlag, 1996.
- [15] Chuang C.F. and Lin M., "On the learning and convergence of the radial basis networks", en Neural Networks Theory, Technology and Applications IEEE Technology Update Series. pp.281-292 (1996).



- [16] Robles Arce R., Peña Orea A., Cabrera Llanos I. Estudio de modelos de Diabetes Mellitus por medio de un neuro observador diferencial. Congreso Nacional de la Asociación de México de Control Automático. 2008.
- [17] Fridman, L., Sabanovic, A., & Spurgeon, S. (2004), "Variable Structure Systems: from principles to implementation", London, United Kingdom: IEE Control engineering series 66.
- [18] R.D. Hernandez, D.J. Lyles, T.B. Voden, S. A. Wirkus. A model of β – cell mass, insulin, glucose and receptor dynamics with applications to diabetes. Cornell Univ., Dept. of Biometrics Technical Report BU – 1579 – M. August, 2001.
- [19] Tom V. H., Niels H., "Adaptive Modeling for Control of Glycemia in Critically ill Patients", 10° International Symposium on Computer Applications in Biotechnology, Cancún, México. pp 159-164 (2007).
- [20] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. American Journal of Physiology, 236, E667–E677.
- [21] Poznyak, T., Chairez, I., & Poznyak, A. (2005). Application of a neural observer to phenols ozonation in water: Simulation and kinetic parameters identification. Water Research, vol. 39, 2611- 2620.
- [22] Robles Arce R., Peña Orea A., Cabrera Llanos I. Control of Blood Glucose Concentration in Type-I Diabetic Patients Applying Advanced Control Techniques. Congreso Internacional de Investigación en Ingeniería Eléctrica y Electrónica. 2008.
- [23] Narendra, K., & Parthasarathy, K. (June 1995). Identification and control of dynamical systems using neural networks. IEEE Control Systems Magazine, vol. 15, 37-51.
- [24] Alberto Isidori. Lectures on Nonlinear Control. Universita di Roma (1987). pp.4-10.
- [25] Katsuhiko Ogata. Ingeniería de Control Moderna. Ed. Prentice Hall. Cuarta edición. pp.779-787



9. ANEXOS. Productos de Investigación



La Dirección General de Educación Superior Tecnológica
y el Instituto Tecnológico de Aguascalientes

Otorgan la presente

Constancia

A:

Raúl Robles Arce

Por impartir la ponencia

**“ Control of Blood Glucose Concentration
in Type-I Diabetic Patients Applying
Advanced Control Techniques ”**

durante el VI Congreso Internacional de Investigación en
Ingeniería Eléctrica y Electrónica celebrado
del 3-7 de Noviembre de 2008 en Aguascalientes, Ags, México.

M.C. Pedro Pablo Martínez Palacios
Jefe del Departamento de Ingeniería Eléctrica-Electrónica



S.E.P.
D.G.I.T.
INSTITUTO TECNOLÓGICO
DE AGUASCALIENTES





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN



Otorgan la presente:

Constancia

a: Raúl Robles

Por su participación como:

PONENTE

Del Artículo:

**“Estudio de modelos de Diabetes Mellitus por medio
de un neuro observador diferencial”**

En el Congreso Nacional de la Asociación de México de Control Automático

AMICA 2008

Celebrado en México, D.F., del 15 al 17 de Octubre de 2008.

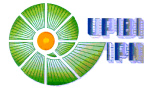


JCF

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores
Presidente de la AMCA

JAG

Dr. Jaime Álvarez Gallegos
Presidente del Congreso



IEEE SECCIÓN MORELOS Y EL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ELÉCTRICAS

Otorgan el presente

Reconocimiento

A

ROBLES ARCE RAÚL

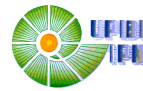
Por su participación como

P O N E N T E

Durante el 6° Congreso Internacional sobre Innovación y Desarrollo Tecnológico,
realizado del 8 al 10 de octubre del 2008, en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.

DR. RENÉ SANTAOLAYA SALGADO
PRESIDENTE IEEE SECCIÓN MORELOS

ING. JULIÁN ADOLFO ADAME MIRANDA
PRESIDENTE COMITÉ ORGANIZADOR



Sociedad Mexicana de Ciencia y Tecnología de Superficies y Materiales A.C.

Otorga

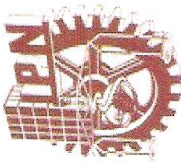
la presente constancia de Asistencia a:

Raúl Robles Arce

Dr. Jesús Carrillo López
Presidente

**28th Annual Meeting
International Conference on Surfaces, Materials and Vacuum**

Veracruz, Ver., 29 de septiembre de 2008.



Instituto Politécnico Nacional
Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología



LA SOCIEDAD ESTUDIANTIL DE INGENIERÍA
BIOTECNOLÓGICA

Agradece y otorga la presente

CONSTANCIA

A: Raúl Robles Arce, Alonso Peña Orea,
Agustín Ignacio Cabrera Llanos

Por su participación como ponentes del trabajo

**"CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I"**

En el 1^{ER} FORO DE BIOTECNOLOGÍA 2008

...Ingenio para construir el futuro...

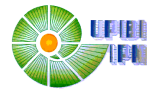


Dr. Enrique Durán Páramo
Director de la UPIBI

Gibrán Tonatiuh Sánchez Enríquez
Vicepresidente de la SEIBT

UNIDAD PROFESIONAL
INTERDISCIPLINARIA DE
BIOTECNOLOGÍA

27, 28 y 29 de Agosto. México, D.F.



10. APÉNDICES

10.1 APÉNDICE 1. Solución de la Ecuación de Lyapunov

En esta parte se presenta el desarrollo matemático para la solución de la ecuación de Lyapunov ($A^T P + PA + Q = 0$).

Se parte del hecho que $P > 0$ y $Q > 0$, es decir, las matrices P y Q son definidas positivas en (10.1):

$$A^T P + PA + Q = 0 \quad (10.1)$$

Supóngase que tenemos una matriz $Q > 0$. Para encontrar una matriz P apropiada, se utiliza:

$$P = \int_0^{\infty} (e^{A\tau})^T Q e^{A\tau} d\tau \quad (10.2)$$

Notamos que:

$$\frac{d}{dt} e^{A\tau} = A e^{A\tau} = e^{A\tau} A \quad (10.3)$$

$$\frac{d}{dt} (e^{A\tau})^T Q e^{A\tau} = (e^{A\tau} A)^T Q e^{A\tau} + (e^{A\tau})^T Q (e^{A\tau} A) \quad (10.4)$$

Y relacionando (10.2) con (10.1) se tiene que:

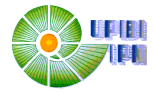
$$A^T P + PA = A^T \int_0^{\infty} (e^{A\tau})^T Q e^{A\tau} d\tau + \int_0^{\infty} (e^{A\tau})^T Q e^{A\tau} d\tau A \quad (10.5)$$

$$= \int_0^{\infty} (e^{A\tau} A)^T Q e^{A\tau} d\tau + \int_0^{\infty} (e^{A\tau})^T Q (e^{A\tau} A) d\tau \quad (10.6)$$

$$= \int_0^{\infty} \left[(e^{A\tau} A)^T Q e^{A\tau} + (e^{A\tau})^T Q (e^{A\tau} A) \right] d\tau \quad (10.7)$$

$$= \int_0^{\infty} \left[\frac{d}{dt} (e^{A\tau})^T Q e^{A\tau} \right] d\tau \quad (10.8)$$

Por el teorema fundamental del cálculo, la integral de la derivada es justamente la función evaluada en los límites. De esta manera tenemos:



$$A^T P + PA = \left[\left(e^{A\tau} \right)^T Q e^{A\tau} \right]_0^\infty \quad (10.9)$$

$$= \left(e^{A\infty} \right)^T Q e^{A(\infty)} - \left(e^{A^0} \right)^T Q e^{A(0)} \quad (10.10)$$

El sistema es estable si y solo si $e^{A\infty} = 0$. De esta manera tenemos:

$$A^T P + PA = - \left(e^{A^0} \right)^T Q e^{A(0)} = - (I) Q (I) = -Q \quad (10.11)$$

Entonces, queda demostrado (10.1).

10. 2 APÉNDICE 2. Prueba de la Función de Lyapunov para las RND

En este apéndice se desarrolla la demostración de la ley de aprendizaje utilizada en la estructura del identificador de estados basado en redes neuronales.

La siguiente demostración se desarrolla para mostrar que la función de Lyapunov candidata definida como:

$$V_t = \Delta_t^T P \Delta_t + tr \left[\tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} \right] + tr \left[\tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} \right]$$

En la estructura de la ley de aprendizaje del estimador es una Función de Lyapunov $V[x]$ que cumple con las siguientes propiedades:

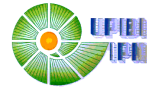
1. $V[\bar{x}] = 0$
2. $V[x] > 0$, para toda $x \neq \bar{x}$
3. $\frac{d}{dt} V[x] < 0$ a lo largo de la trayectoria $\frac{d}{dt} x = f(x)$, en el apéndice 3 se presenta la teoría de estabilidad de Lyapunov.

Se parte del hecho que un sistema no lineal $\frac{d}{dt} x = f(x, u, t)$ siempre se puede expresar alternativamente por un término conocido más un término desconocido en la siguiente forma:

Definimos un sistema no lineal de la forma:

$$\frac{d}{dt} x = f(x, u)$$

Definimos una red:



$$\frac{d}{dt} \hat{x} = A\hat{x}_t + W_{1,t} \sigma(\hat{x}_t) + W_{2,t} \phi(\hat{x}_t) \gamma(u_t)$$

Ahora suponemos que existe una red que se ajusta al sistema con la siguiente forma:

$$\frac{d}{dt} = f(x, u) = Ax + W_{1,t}^* \sigma(x) + W_{2,t}^* \phi(x) \gamma(u_t) + \Delta f$$

Donde Δf es el error de modelado definido como:

$$\Delta f = f(x, u) - Ax - W_{1,t}^* \sigma(x) - W_{2,t}^* \phi(x) \gamma(u_t)$$

Las cotas a utilizar son las siguientes:

$$\tilde{\sigma}^T \Lambda \tilde{\sigma}^T \leq \Delta_t^T D_T \Delta_t$$

$$\tilde{\sigma} = \sigma(\hat{x}) - \sigma(x)$$

$$\gamma(u_t)^T \tilde{\phi}^T(\hat{x}_t) \Lambda \gamma(u_t) \tilde{\phi}(\hat{x}_t) \leq \Delta_t^T D_\phi \Delta_t \|\gamma(u_t)\|^2 \leq \bar{u}$$

$$\tilde{\sigma} = \sigma(\hat{x}) - \sigma(x)$$

$$\tilde{\phi} = \phi(\hat{x}) - \phi(x)$$

$$W_{1,t}^* \Lambda W_{1,t}^* \leq \bar{W}_{1,t}$$

$$W_{2,t}^* \Lambda W_{2,t}^* \leq \bar{W}_{2,t}$$

La ecuación de Riccati:

$$PA + A^T P + PRP + Q_0 = 0$$

El error se define:

$$\Delta_t = \hat{x}_t - x_t$$

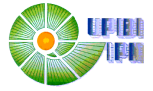
Derivando el error:

$$\frac{d}{dt} \Delta_t = \frac{d}{dt} \hat{x}_t - \frac{d}{dt} x_t$$

Sustituyendo en la ecuación anterior:

$$\frac{d}{dt} \Delta_t = A\hat{x}_t + W_{1,t} \sigma(\hat{x}_t) + W_{2,t} \phi(\hat{x}_t) \gamma(u_t) - [Ax_t + W_{1,t}^* \sigma(x_t) + W_{2,t}^* \phi(x_t) \gamma(u_t) + \Delta f]$$

Agrupando términos:



$$\frac{d}{dt}\Delta_t = A(\hat{x} - x) + W_{1,t}\sigma(\hat{x}) + W_{2,t}\phi(\hat{x})\gamma(u_t) - W_{1,t}^*\sigma(x) - W_{2,t}^*\phi(x)\gamma(u_t) - \Delta f$$

$$\frac{d}{dt}\Delta_t = A\Delta_t + W_{1,t}\tilde{\sigma} + W_{1,t}\sigma(x_t) + W_{2,t}\tilde{\phi}\gamma(u_t) + W_{2,t}\phi(x_t)\gamma(u_t) - W_{1,t}^*\phi(x_t) - W_{2,t}^*\phi(x_t)\gamma(u_t) - \Delta f$$

$$\frac{d}{dt}\Delta_t = A\Delta_t + W_{1,t}\tilde{\sigma} + \tilde{W}_{1,t}\sigma(x_t) + W_{2,t}\tilde{\phi}\gamma(u_t) + \tilde{W}_{2,t}\phi(x_t)\gamma(u_t) - \Delta f$$

De la función candidata de Lyapunov:

$$V_t = \Delta_t^T P \Delta_t + tr \left[\tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} \right] + tr \left[\tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} \right]$$

Derivando:

$$\frac{d}{dt}V_t = \frac{d}{dt}\Delta_t^T P \Delta_t + \Delta_t^T P \frac{d}{dt}\Delta_t + tr \left[\frac{d}{dt}\tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} + \tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \frac{d}{dt}\tilde{W}_{1,t} \right]$$

$$+ tr \left[\frac{d}{dt}\tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} + \tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \frac{d}{dt}\tilde{W}_{2,t} \right]$$

$$\frac{d}{dt}V_t = 2\Delta_t^T P \frac{d}{dt}\Delta_t + 2tr \left[\frac{d}{dt}\tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} \right] + 2tr \left[\frac{d}{dt}\tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} \right]$$

Trabajando con $2\Delta_t^T P \frac{d}{dt}\Delta_t$ y al sustituir $\frac{d}{dt}\Delta_t$ se tiene:

$$2\Delta_t^T P \frac{d}{dt}\Delta_t = 2\Delta_t^T P \left[A\Delta_t + W_{1,t}\tilde{\sigma} + \tilde{W}_{1,t}\sigma(x_t) + W_{2,t}\tilde{\phi}\gamma(u_t) + \tilde{W}_{2,t}\phi(x_t)\gamma(u_t) - \Delta f \right]$$

$$= 2\Delta_t^T P A \Delta_t + 2\Delta_t^T P W_{1,t}\tilde{\sigma} + 2\Delta_t^T P \tilde{W}_{1,t}\sigma(x_t)$$

$$+ 2\Delta_t^T P W_{2,t}\tilde{\phi}\gamma(u_t) + 2\Delta_t^T P \tilde{W}_{2,t}\phi(x_t)\gamma(u_t) - 2\Delta_t^T P \Delta f$$

Por comodidad identificamos cada uno de los términos como sigue:

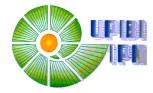
$$\Delta_t^T P \frac{d}{dt}\Delta_t =$$

$$2\Delta_t^T P A \Delta_t \tag{a}$$

$$+ 2\Delta_t^T P W_{1,t}\tilde{\sigma} \tag{b}$$

$$+ 2\Delta_t^T P \tilde{W}_{1,t}\sigma(x_t) \tag{c}$$

$$+ 2\Delta_t^T P W_{2,t}\tilde{\phi}\gamma(u_t) \tag{d}$$



$$+2\Delta_t^T P\tilde{W}_{2,t}\phi(x_t)\gamma(u_t) \quad (e)$$

$$+2\Delta_t^T P\Delta f \quad (f)$$

Desarrollamos b):

$$2\Delta_t^T P A \Delta_t$$

Como:

$$\left[\Delta_t^T P A \Delta_t \right]^T = \Delta_t^T P A \Delta_t$$

Utilizando la siguiente desigualdad matricial:

$$X^T + (X^T Y)^T \leq X^T \Lambda^{-1} X + Y^T \Lambda Y$$

Hacemos la selección de la forma:

$$Y = \tilde{\sigma}$$

$$X^T = \Delta_t^T P W_{1,t}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} 2\Delta_t^T P W_{1,t} &\leq \Delta_t^T P W_{1,t} \Lambda^{-1} + \tilde{\sigma}^T \Lambda \tilde{\sigma} \\ &\leq \Delta_t^T (P W_{1,t} \Lambda^{-1} W_{1,t}^T P) \Delta_t + \tilde{\sigma}^T \Lambda \tilde{\sigma} \\ &\leq \Delta_t^T (P \bar{W}_{1,t} P) \Delta_t + \Delta_t^T D_t \Delta_t \end{aligned}$$

$$2\Delta_t^T P W_{2,t} \tilde{\phi} \gamma(u_t)$$

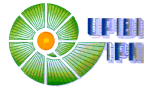
$$X = \Delta_t^T P W_{2,t}$$

$$Y = \tilde{\phi} \gamma(u_t)$$

$$\begin{aligned} 2\Delta_t^T P W_{2,t} \tilde{\phi} \gamma(u_t) &\leq 2\Delta_t^T P W_{2,t} + \Lambda^{-1} (\Delta_t^T P W_{2,t})^T + (\tilde{\phi} \gamma(u_t))^T \Lambda \tilde{\phi} \gamma(u_t) \\ &\leq \Delta_t^T (P \bar{W}_{2,t} P) \Delta_t + \tilde{\phi} \Lambda \phi \|\gamma(u_t)\|^2 \\ &\leq \Delta_t^T (P \bar{W}_{2,t} P) \Delta_t + \Delta_t^T D_\phi \Delta_t \bar{u} \end{aligned}$$

c)

$$2\Delta_t^T P \tilde{W}_{1,t} \sigma(x_t)$$



$$2\Delta_t^T P \tilde{W}_{1,t} \sigma(x_t) = 2tr \left[P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) \tilde{W}_{1,t} \right]$$

d)

$$2\Delta_t^T P W_{2,t} \tilde{\phi} \gamma(u_t)$$

$$2\Delta_t^T P W_{2,t} \tilde{\phi} \gamma(u_t) = 2tr \left[P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t)^T \tilde{W}_{2,t} \right]$$

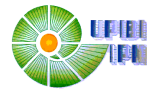
De la función candidata de Lyapunov:

$$\begin{aligned} &\leq \Delta_t^T A^T P \Delta_t + \Delta_t^T P A \Delta_t + \Delta_t^T P A \Delta_t + \Delta_t^T (P \bar{W}_{1,t} P) \Delta_t \\ &\quad + D_\sigma \Delta_t + \Delta_t (P \bar{W}_{2,t} P) \Delta_t + \Delta_t^T D_\phi \Delta_t \tilde{u} \\ &\quad + 2tr \left[\frac{d}{dt} \tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} \tilde{W}_{1,t} + P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) \tilde{W}_{1,t} \right] \\ &\quad + 2tr \left[\frac{d}{dt} \tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} \tilde{W}_{2,t} + P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t) \tilde{W}_{2,t} \right] \end{aligned}$$

Factorizando Δ_t y Δ_t^T :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V_t &\leq \Delta_t^T \left[A^T P + P A + P (\bar{W}_{1,t} + \bar{W}_{2,t}) P + D_\phi + D_\sigma + Q_0 \right] \Delta_t - \Delta_t^T Q_0 \Delta_t \\ &\quad + 2tr \left[\left[\frac{d}{dt} \tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} + P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) \right] \tilde{W}_{1,t} \right] \\ &\quad + 2tr \left[\left[\frac{d}{dt} \tilde{W}_{2,t}^T K_2^{-1} + P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t) \right] \tilde{W}_{2,t} \right] \\ &\quad + 2tr \left[\left[\frac{d}{dt} \tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} + P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) \right] \tilde{W}_{1,t} \right] = 0 \\ &\quad \frac{d}{dt} \tilde{W}_{1,t}^T K_1^{-1} + P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) = 0 \end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} \tilde{W}_{1,t}^T = -K_1 \left[P \Delta_t \sigma(\hat{x}_t) \right]^T \quad (10.12)$$



$$\begin{aligned}
+2tr \left[\left[\frac{d}{dt} W_{2,t}^T K_2^{-1} + P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t) \right] \tilde{W}_{2,t} \right] &= 0 \\
\frac{d}{dt} W_{2,t}^T K_2^{-1} + P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t) &= 0 \\
\frac{d}{dt} W_{2,t} &= -K_2 \left[P \Delta_t \gamma(u_t)^T \phi(\hat{x}_t)^T \right]^T
\end{aligned} \tag{10.13}$$

Finalmente (10.12) y (10.13) es la ley de aprendizaje del identificador de estados de la RND.

10.3 APÉNDICE 3. Teoría de Estabilidad de Lyapunov

El concepto de estabilidad de acuerdo a Lyapunov ha tenido muchas aplicaciones en sistemas de control; de hecho toda la teoría de sistemas dinámicos esta basada en los métodos de Lyapunov.

10.3.1 Teoría de Estabilidad de Lyapunov

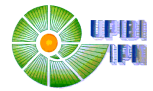
Definición A (función definida positiva)

Una función W diferenciable continuamente: $\mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}_+$ se dice que es una función definida positiva en la región U de \mathfrak{R}^n que contiene el origen si (1) $W(0)=0$ y (2) $W(x) > 0$ para $x \in U$ y $x \neq 0$. $W(x)$ es semidefinida positiva si $W(x) \geq 0$ para $x \in U$ y $x \neq 0$.

Convenientemente, si la condición (2) en la Definición A es remplazada por $W(x) < 0$, entonces $W(x)$ se dice que es definida negativa. $W(x)$ se dice que es semidefinida negativa si $W(x) \leq 0$.

Definición B (diferenciabilidad continua)

Una función $f(x,t)$ donde $f: U \times [a,b] \rightarrow \mathfrak{R}^m$ para un dominio $U \subset \mathfrak{R}^n$ se dice que es continuamente diferenciable alrededor de $U \times [a,b]$ si ambas $f(x,t)$ y $[\partial f / \partial x](x,t)$ son continuas sobre $U \times [a,b]$.



Nótese que la diferenciabilidad continua alrededor de un dominio implica la propiedad local de Lipschitz.

10.3.2 Matriz definida Positiva

Una matriz $n \times n$, $Q = Q^T$, se dice que es definida positiva, para todo $x \in \mathfrak{R}^n$, $f(x) = x^T Q x$ es una función definida positiva.

Una matriz definida positiva es una matriz especial y aparece de diferentes formas en sistemas y teoría de control. Se puede mostrar que una matriz definida positiva tiene las siguientes propiedades:

1. Todos los eigenvalores de una matriz definida positiva son reales.
2. Todos los eigenvalores de una matriz definida positiva son positivos.
3. Los eigenvalores de una matriz definida positiva son ortogonales. Una consecuencia de esto es que existe una matriz unitaria, U , tal que $\Lambda = U^T Q U$ es una matriz diagonal de eigenvalores de Q y donde $U U^T = U^T U = I$.
4. Una matriz definida positiva puede ser factorizada (factorización Cholesky): $Q = F^T F$ para alguna matriz F .

Por tanto, cualquier matriz simétrica con todos los eigenvalores positivos es una matriz definida positiva. Dada una matriz:

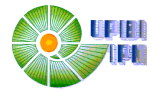
$$Q = \begin{bmatrix} q_{11} & q_{12} \\ q_{21} & q_{22} \end{bmatrix}$$

Esta matriz es definida positiva si y solo si (i) $q_{11} > 0$, (ii) $q_{12} = q_{21}$, (iii) $q_{22} = \frac{q_{12}}{q_{11}}$. La

condición (ii) asegura que la matriz es simétrica, condiciones (i) y (iii) aseguran que la matriz Q es definida positiva.

10.3.3 Función definida Positiva

Una función $f(x)$ se dice que es definida positiva si (i) $f(x) \geq 0$ para toda x , (ii) $f(x) = 0$ si y sólo si $x = 0$.



10.3.4 Función definida Negativa

Una función $f(x)$ se dice que es definida negativa si (i) $f(x) \leq 0$ para toda x ,
(ii) $f(x) = 0$ si y sólo si $x = 0$.

10.3.5 Funciones de Lyapunov

Un sistema no lineal se representa por:

$$\frac{d}{dt}x = \dot{x} = f(x)$$

Se define un punto de equilibrio como \bar{x} , con:

$$f(\bar{x}) = 0$$

\bar{x} es estable en el sentido de Lyapunov si existe una cantidad positiva ρ tal que para toda $\delta = \delta(\rho)$, se tiene que :

$$|x(t=0) - \bar{x}| < \delta \Rightarrow |x - \bar{x}| < \rho$$

Para toda $t > t = 0$, se establece que \bar{x} es asintóticamente estable si esta es estable y:

$$|x - \bar{x}| \rightarrow 0 \text{ cuando } t \rightarrow \infty$$

Por otro lado \bar{x} es inestable si esta no es estable.

Para determinar la estabilidad o la inestabilidad de \bar{x} se dispone de dos métodos principales: método indirecto de Lyapunov y método directo de Lyapunov.

10.3.6 Método Indirecto de Lyapunov

El método indirecto de Lyapunov requiere la linealización del sistema no lineal,

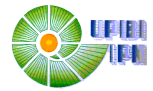
$\frac{d}{dt}x = f(x)$. La expansión de la serie de Taylor alrededor de \bar{x} (redefiniendo $x \rightarrow x - \bar{x}$):

$$\frac{d}{dt}x = Ax + g(x), \tag{10.14}$$

$$A = \frac{\partial}{\partial x}[f]_{\bar{x}}, \tag{10.15}$$

A es la matriz jacobiana de $f(x)$, y $g(x)$ contiene los términos de mayor orden de la serie de Taylor:

$$\lim_{|x| \rightarrow 0} \frac{|g(x)|}{|x|} = 0 \tag{10.16}$$



Entonces el sistema no lineal $\frac{d}{dt}x = f(x)$ es asintóticamente estable si y sólo si el sistema lineal $\frac{d}{dt}x = Ax$, todos los eigenvalores de A tienen parte real negativa.

Una desventaja del método es que si alguno de los eigenvalores de A son cero y el resto tienen parte real negativa, entonces, no es posible sacar alguna conclusión sobre el sistema no lineal, pero la mayor desventaja es que el método requiere la linealización del sistema $\frac{d}{dt}x = f(x)$, esta linealización del sistema es aplicada para situaciones para situaciones cuando las condiciones iniciales están muy cercanas al punto de equilibrio.

10.3.7 Método Directo de Lyapunov

El segundo método es el método directo de Lyapunov; este es una generalización del concepto Lagrange de estabilidad de energía potencial mínima. Considere el sistema no lineal $\frac{d}{dt}x = f(x)$. Suponemos que existe una función, llamada Función de Lyapunov,

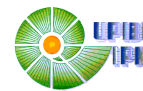
$V[x]$ con las siguientes propiedades:

1. $V[\bar{x}] = 0$
2. $V[x] > 0$, para toda $x \neq \bar{x}$
3. $\frac{d}{dt}V[x] < 0$ a lo largo de la trayectoria $\frac{d}{dt}x = f(x)$.

Entonces, \bar{x} es asintóticamente estable. Se puede ver que el método infiere sobre la existencia de una Función de Lyapunov, la cual es una función de energía, cero en el equilibrio, definida positiva por todas partes también, y continuamente decreciente cuando se aproxima al equilibrio. Debe notarse que la derivada $\frac{d}{dt}V[x]$ es entendida como la

diferencial total a lo largo de la curva solución de $\frac{d}{dt}x = f(x)$:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V[x] &= \frac{\partial}{\partial x}V \cdot \frac{d}{dt}x & (10.17) \\ &= \frac{\partial}{\partial x}V \cdot f(x) \\ &= \frac{\partial}{\partial x_1}V \cdot f_1 + \frac{\partial}{\partial x_2}V \cdot f_2 + \dots + \frac{\partial}{\partial x_n}V \cdot f_n \end{aligned}$$



El método tiene varias ventajas:

- Responde a las preguntas de estabilidad de sistemas no lineales.
- Puede fácilmente tratar sistemas variantes en el tiempo $\frac{d}{dt}x = f(x, t)$.
- Puede determinar la estabilidad asintótica, así como también estabilidad sencilla.
- Puede determinar la región de estabilidad asintótica o el dominio de atracción de un punto de equilibrio.

La principal desventaja es que no existe una forma sistemática para obtener la Función de Lyapunov, esto es más un arte que ciencia.

10.3.8 Sistemas Autónomos

Para el caso de sistemas autónomos, el teorema de estabilidad de Lyapunov puede ser probada como sigue:

Teorema 1 (Estabilidad de Lyapunov de sistemas autónomos). Para $\bar{x} = 0$ es un punto de equilibrio para un sistema descrito por:

$$\frac{d}{dt}x = f(x, t) \quad (10.18)$$

Donde $f : U \rightarrow \mathfrak{R}^n$ es localmente Lipschitz y $U \subset \mathfrak{R}^n$ un dominio que contiene el origen.

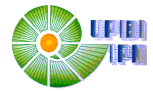
$V : U \rightarrow R$ es una función diferenciable continua y definida positiva en U .

1. Si $\frac{d}{dt}V[x] = [\partial V / \partial x]f$ es semidefinida negativa, entonces $\bar{x} = 0$ es un punto de equilibrio estable.
2. Si $\frac{d}{dt}V[x] = [\partial V / \partial x]f$ es definida negativa, entonces $\bar{x} = 0$ es un punto de equilibrio asintóticamente estable.

En ambos casos $V[x]$ es la llamada función de Lyapunov. Además si las condiciones se mantienen para toda $x \in \mathfrak{R}^n$ y $\|x\| \rightarrow \infty$ implica que $V[x] \rightarrow \infty$, entonces $\bar{x} = 0$ es globalmente asintóticamente estable en el caso 2.

Pero, siempre es posible encontrar una Función de Lyapunov para un sistema lineal de la forma:

$$\frac{d}{dt}x = Ax \quad (10.19)$$



Seleccionando la Función de Lyapunov de forma cuadrática:

$$V[x] = x^T P x \quad (10.20)$$

$$\frac{d}{dt} V[x] = \frac{d}{dt} (x^T P x) = \frac{d}{dt} x^T P x + x^T P \frac{d}{dt} x$$

$$\frac{d}{dt} x = Ax$$

$$\frac{d}{dt} x^T = (Ax)^T$$

$$\frac{d}{dt} x^T = x^T A^T$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V[x] &= x^T A^T P x + x^T P A x = x^T (A^T P + P A) x < 0 \\ &= x^T Q x \end{aligned}$$

Con:

$$A^T P + P A + Q = 0$$

Es la ecuación matricial de Lyapunov, si Q es una matriz definida positiva, entonces el sistema es asintóticamente estable.

El criterio para el análisis de estabilidad para una función $V[x]$ es el criterio de estabilidad de Lyapunov.

Una matriz A es una matriz estable para todos los eigenvalores de A , si y sólo si para cualquier matriz (simétrica) positiva Q existe una matriz (simétrica) definida positiva P que satisface:

$$A^T P + P A = -Q$$