



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Compensación del efecto de variaciones fisiológicas en la glucemia de pacientes diabéticos tipo 1 utilizando control predictivo con entradas impulsivas

María Fernanda Villa Tamayo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2021

Compensación del efecto de variaciones fisiológicas en la glucemia de pacientes diabéticos tipo 1 utilizando control predictivo con entradas impulsivas

María Fernanda Villa Tamayo

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

Director:
Dr. Pablo S. Rivadeneira

Línea de Investigación:
Ingeniería Biomédica

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

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2021

Agradecimientos

Agradezco muy especialmente al Doctor Pablo Santiago Rivadeneira Paz, por su excelente orientación, enseñanzas y acompañamiento permanente como director de esta tesis de maestría. Siempre estuvo dispuesto a ayudarme en la comprensión de los conceptos de control y sistemas impulsivos. Además del incentivo constante para la aplicación de la teoría de control en el contexto de la diabetes tipo 1. Le agradezco por las nuevas perspectivas y metodologías que me enseñó durante mi formación de maestría y por la motivación para continuar en el camino de la investigación.

Al Doctor Anet J. N. Anelone quien impulsó la extensión de las estrategias de control impulsivo al contexto de la terapia viral oncolítica. Gracias a ello se amplió el espectro de aplicación de esta tesis de maestría. También agradezco a los profesores Fabian León Vargas y Maira García Jaramillo por sus enseñanzas con respecto a la capa de seguridad de insulina a bordo, con su apoyo se dieron buenos frutos académicos.

A mis padres por su incondicional apoyo y constante motivación que me acompañaron durante toda esta etapa. La educación y valores recibidos a lo largo de mi vida hacen que todo esto sea posible. También a mi tía Ana Celi Tamayo por todos los ánimos que me dio para apreciar cada vez más el mundo de la academia.

A todas las personas que de alguna manera me apoyaron y animaron en la realización de este trabajo.

Resumen

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 requieren de un tratamiento estricto para regular la concentración de glucosa en la sangre dentro del rango de normogluceemia. Uno de los tratamientos actuales es el conocido como “Páncreas Artificial”, conformado por un sensor continuo de glucosa, una bomba de infusión continua de insulina y un algoritmo de control, para emular el comportamiento natural del páncreas. Sin embargo, pese al desarrollo de diferentes estrategias de control, las variaciones fisiológicas en un paciente continúan afectando la regulación adecuada de la glucemia. Estas variaciones conllevan a un cambio de los requerimientos de insulina en el transcurso del día, por lo que se hace necesario compensar el efecto de las variaciones fisiológicas en la glucemia para evitar una sobredosis o insuficiencia de insulina que resulta en hipogluceemia o hipergluceemia respectivamente. En esta tesis de maestría, se estudia el problema de regulación de la glucemia bajo un esquema de control predictivo basado en modelo (MPC, por sus siglas en inglés) para compensar el efecto de las variaciones fisiológicas en la glucemia del paciente. Con este fin se parte de una explicación detallada de la homeostasis de la glucosa, la diabetes mellitus y un modelo que describe adecuadamente las dinámicas de la glucosa incluyendo la absorción de insulina y carbohidratos en los pacientes con esta enfermedad. Tras esto, se desarrolla un MPC con garantía de eliminación de offset, cuyo objetivo es contrarrestar variaciones constantes de la planta usando la estimación del error planta-modelo. A continuación, se desarrollan dos estrategias para mejorar el esquema de control. El primer acercamiento es un MPC con matrices de penalización adaptable con base en el valor de la glucemia, su tasa de cambio y la estimación del error planta-modelo. El segundo acercamiento consiste en la inclusión de la estimación de la insulina a bordo para evitar el acumulamiento de insulina en el cuerpo que puede causar eventos de hipogluceemia. Ambos acercamientos se evalúan en escenarios en donde se generan diferentes cambios paramétricos en la planta para simular las variaciones fisiológicas, además de la inclusión de comidas anunciadas y no anunciadas, y ruido en el sensor. Adicionalmente, para las estrategias de control, se considera un esquema con entradas impulsivas debido a la corta duración de las inyecciones de insulina en relación al tiempo de muestreo del sistema.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 1, control predictivo basado en modelo, control adaptable, control con eliminación de offset, insulina a bordo, páncreas artificial.

Compensation for the effect of physiological variations in blood glucose in type 1 diabetic patients using predictive control with impulsive inputs

María Fernanda Villa Tamayo

Director:
Dr. Pablo S. Rivadeneira

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Energía Eléctrica y Automática
Medellín, Colombia
2021

Abstract

Subjects with type 1 diabetes mellitus require a strict treatment to regulate the blood glucose concentration within the normoglycemic range. One of the current treatments is known as “Artificial Pancreas”, consisting of a continuous glucose monitor, a continuous insulin infusion pump, and a control algorithm, to emulate the natural behavior of the pancreas. However, despite the development of different control strategies, physiological variations in a patient continue to affect the adequate regulation of glycemia. These variations lead to a change in insulin requirements throughout the day, thus, it is necessary to compensate for the effect of physiological variations in blood glucose to avoid an overdose or insufficiency of insulin that results in hypoglycemia or hyperglycemia, respectively. In this master’s thesis, the problem of glycemic regulation is studied under a model predictive control (MPC) scheme to compensate for the effect of physiological variations in the patient’s blood glucose. To this end, a detailed explanation of glucose homeostasis, diabetes mellitus, and a model that adequately describes the dynamics of glucose including insulin and carbohydrate absorption in patients with this disease are presented. Afterwards, an offset-free MPC is developed whose objective is to counteract constant variations of the plant using the estimation of the plant-model error. Next, two strategies are developed to improve the control scheme. The first approach is an MPC with adaptive penalty matrices based on the value of blood glucose, its rate of change, and the estimation of the plant-model error. The second approach consists of including the insulin-on-board estimation to avoid insulin stacking in the body that can cause hypoglycemic events. Both approaches are evaluated in scenarios where different parametric changes are generated in the plant to simulate physiological variations, in addition to the inclusion of announced and unannounced meals, and sensor noise. Additionally, a scheme with impulsive inputs is considered for the control strategies due to the short duration of the insulin injections in relation to the sampling time of the system.

Keywords:

Type 1 diabetes mellitus, model predictive control, adaptive control, offset-free control, insulin on board, artificial pancreas.

Contenido

Agradecimientos	v
Resumen	vii
1 Introducción	1
2 Diabetes mellitus tipo 1	7
2.1 Fisiología de un sistema de regulación de glucosa sano	7
2.2 Diabetes Mellitus	9
2.2.1 Clasificación de la diabetes mellitus	10
2.2.2 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1	11
2.3 Modelo glucosa-insulina-carbohidratos	15
2.4 Caracterización del efecto de las variaciones fisiológicas sobre la glucemia . .	18
2.4.1 Análisis de sensibilidad	20
2.5 Resumen	23
3 Sistemas impulsivos	25
3.1 Control en lazo cerrado de Sistemas impulsivos	27
3.1.1 Control por realimentación de estados	28
3.1.2 Control Predictivo Basado en Modelo con variables artificiales	29
3.2 Resumen	35
4 Estrategia de control predictivo con garantía de eliminación de offset	36
4.1 El modelo para control libre de offset	37
4.2 Diseño del estimador de estado	37
4.3 MPC con garantía de eliminación de offset para sistemas impulsivos	40
4.4 Ejemplo numérico	43
4.5 Aplicación al caso de estudio: diabetes mellitus tipo 1	47
4.6 Resumen	53
5 Estrategia de control predictivo con características adaptables	54
5.1 Estrategia de control predictivo con matrices de penalización adaptables . .	55
5.1.1 Análisis de la estimación del error planta-modelo	56
5.1.2 Reglas de adaptación para el MPC	57
5.1.3 Resultados	59

5.2	Estrategia de control predictivo con restricción de la insulina a bordo	66
5.2.1	Estimación de la insulina a bordo	66
5.2.2	Restricción de insulina a bordo en el problema de optimización	67
5.2.3	Capa externa de seguridad de insulina a bordo	76
5.3	Resumen	83
6	Extensión de resultados teóricos a un sistema impulsivo no lineal	85
6.1	Estrategias de control para sistemas impulsivos no lineales	85
6.1.1	Control por realimentación de estados	86
6.1.2	Control predictivo basado en modelo	86
6.1.3	Control predictivo basado en modelo con garantía de eliminación de offset	88
6.2	Aplicación a la terapia viral oncolítica	89
6.2.1	Modelo de la terapia viral oncológica	91
6.2.2	La terapia viral oncolítica como un sistema impulsivo	93
6.2.3	Análisis de sensibilidad	93
6.3	Aplicación de las estrategias de control impulsivo en la terapia viral oncolítica	93
6.4	Resumen	99
7	Conclusiones y recomendaciones	101
7.1	Conclusiones	101
7.2	Recomendaciones	102
	Glosario	105
	Bibliografía	105

Lista de Figuras

2-1	A. Homeostasis de la glucosa en periodos de ayuno. B. Homeostasis de la glucosa tras la ingesta de alimentos. En ambas figuras las flechas gruesas indican acciones intensas y las punteadas indican poca o ninguna actividad. Fuente: [89]	8
2-2	(a) Sensor subcutáneo para monitoreo continuo de glucosa. (b) Bomba de infusión continua de insulina. Fuente: [40]	13
2-3	Lazo cerrado para el control de la glucemia: Paciente - Sensor continuo de glucosa en sangre - Controlador - Bomba de infusión continua de insulina. . .	14
2-4	Variación en los parámetros del 10 %, 30 % y 50 % de su valor nominal en el paciente adulto #10.	22
3-1	Esquema representativo de un sistema impulsivo. En ciertos instantes τ_k la acción de control impulsiva u causa una discontinuidad en la respuesta del sistema, la cual puede verse en el estado x	25
4-1	Evolución del espacio de estado del sistema para varios valores de α en la planta y aplicando el ZMPC.	44
4-2	Comparación de la evolución del sistema en el tiempo controlado por (i) el ZMPC y (ii) el ZMPC-OF, cuando la planta y el modelo son diferentes. . . .	45
4-3	Comparación de la acción de control calculada por (i) el ZMPC y (ii) el ZMPC-OF, cuando la planta y el modelo son diferentes.	46
4-4	Comparación de la evolución del espacio de estado cuando se controla al sistema con (i) el ZMPC y (ii) con el ZMPC-OF, cuando hay error entre la planta y el modelo.	47
4-5	Esquema de la estrategia ZMPC con garantía de eliminación de offset en el tratamiento de la T1DM.	48
4-6	Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena en el paciente virtual #1 al considerar variaciones del 0 %, 20 % y 30 % de los parámetros induciendo hipoglucemia. Las líneas discontinuas (amarillo, violeta y verde) corresponden a la aplicación del ZMPC y las líneas continuas (negro, azul y rojo) representan la aplicación del ZMPC-OF.	49

4-7	Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena en el paciente virtual #1 al considerar variaciones del 0%, 20% y 30% de los parámetros que inducen hiperglucemia. Las líneas discontinuas (amarillo, violeta y verde) corresponden a la aplicación del ZMPC y las líneas continuas (negro, azul y rojo) representan la aplicación del ZMPC-OF.	50
4-8	Evolución de la glucemia cuando se aplica la estrategia ZMPC-OF, hay variaciones del 30% induciendo hipoglucemia y se considera el ruido del sensor CGM.	52
5-1	Esquema de control ZMPC-OF adaptable para el tratamiento de la T1DM. .	56
5-2	Estimación del error planta modelo y su promedio usando bajo el esquema de control ZMPC-OF en el paciente adulto número 2.	57
5-3	Zonas para ajustar la sintonía cuando $d^* \geq 0$	59
5-4	Escenario de simulación para la estrategia ZMPC-OF-AD. Las variaciones fisiológicas están representadas en términos de porcentajes del valor nominal de los parámetros respectivos.	60
5-5	Aplicación del ZMPC-OF-AD en el paciente adulto número 7.	61
5-6	Aplicación del ZMPC-OF-AD en el paciente adulto número 2 considerando ruido en el sensor.	62
5-7	Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena al aplicar el ZMPC-OF y ZMPC-OF-AD y hay ruido en la medida.	63
5-8	Curvas de decaimiento de la acción de insulina	69
5-9	Escenario de simulación utilizado para la evaluación de la estrategia de control con restricción IOB. Las variaciones fisiológicas están representadas en términos de porcentajes del valor nominal de los parámetros respectivos. . .	70
5-10	Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción constante para el IOB y diferentes valores de CHO_m en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.	71
5-11	Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción dinámica para el IOB y diferentes valores de β en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.	72
5-12	Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción adaptable de para el IOB y variando entre la clasificación de 3 y 4 zonas en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.	73
5-13	Comparación del desempeño del ZMPC-OF con diferentes restricciones de la IOB en el sujeto # 2 considerando variaciones paramétricas de 20%.	74

5-14	Comparación de rendimiento del ZMPC-OF con y sin la restricción IOB adaptable. Se permiten variaciones del 20 % y 30 % en los parámetros del modelo de simulación mientras no se informen al controlador. Las líneas continuas representan la mediana de la población y las áreas sombreadas representan su respectivo rango intercuartil (IQR).	75
5-15	Esquema de control con capa de seguridad de IOB	78
5-16	Evolución del sistema controlado con el ZMPC-OF considerando el límite cIOB por clasificación de comidas y variaciones paramétricas de $\pm 30\%$ en el sujeto #8.	79
5-17	Evolución del sistema controlado con el ZMPC-OF considerando el límite dIOB con $\beta = 0,8$ y $\beta = 1,2$ y variaciones paramétricas de $\pm 30\%$ en el sujeto #8.	80
5-18	Comparación del sistema controlado por (i) el ZMPC-OF (no SL) y (ii) el ZMPC-OF con capa de seguridad (SL) según la estimación del error planta-modelo para adaptar el límite dinámico \overline{IOB} . Se consideran variaciones del $\pm 30\%$ en el sujeto #8.	82
5-19	Comparación del desempeño de (i) ZMPC-OF sin capa de seguridad (no SL) y (ii) el ZMPC-OF con capa de seguridad adaptable (SL) en 10 adultos virtuales al considerar la variabilidad circadiana de 30 % y ruido en el sensor.	83
6-1	Estrategia de control impulsivo por realimentación de estados aplicado a un modelo no lineal.	86
6-2	Estrategia de control impulsivo por realimentación de estados para la terapia con virus oncolíticos.	94
6-3	Esquema de control MPC y estimación no lineal para la terapia vírica oncolítica	95
6-4	Comparación de la evolución del sistema utilizando el protocolo experimental (líneas azules y ejes izquierdos) [52], el control por realimentación de estado (líneas rojas discontinuas y ejes derechos) y el NMPC (líneas rojas oscuras sólidas y ejes derechos). Las líneas discontinuas en la primera fila se refieren a la zona $T < 50$. Todos los sujetos se han simulado durante 60 días. Para aquellas variables que se estabilizan rápidamente, se muestran menos días con fines de visualización.	96
6-5	Diagrama de la terapia de virus oncolítico en lazo cerrado con la estrategia de MPC no lineal con garantía de eliminación de offset.	97
6-6	Comparación de la evolución de la terapia viral oncolítica con el NMPC y NMPC-OF, en presencia de variaciones en las tasas biológicas.	97
6-7	Comparación de la evolución de la terapia viral oncolítica con las estrategias NMPC y NMPC-OF en presencia de un error en la dinámica de crecimiento tumoral. El sistema real tiene un crecimiento tumoral exponencial y el modelo de predicción tiene un crecimiento de Gompertz.	98

-
- 6-8** Comparación de la terapia viral oncolítica con la estrategia NMPC y la estrategia NMPC-OF en presencia de incertidumbre en el modelado debido a las células estromales del sujeto. Caso 1: $d_m < \beta$ y $M(0) = 0,05S(0)$, caso 2: $d_m < \beta$ y $M(0) = 0,25S(0)$, caso 3: $d_m = \beta$ y $M(0) = 0,05S(0)$ 99

Lista de Tablas

2-1	Descripción de los parámetros del modelo	17
2-2	Parámetros del modelo: Pacientes adultos	17
4-1	Comparación del desempeño poblacional del ZMPC y el ZMPC-OF	51
5-1	Comparación del desempeño del sistema controlado con el ZMPC-OF (OF) y con el ZMPC-OF-AD (OF-AD) cuando no hay anuncio de comidas	64
5-2	Métricas de desempeño del sistema controlado con el ZMPC-OF-AD con anuncio de comidas	64
5-3	Comparación del desempeño del sistema con diferentes esquemas de MPC de estudios previos reportados en la literatura.	65
5-4	Comparación del desempeño del ZMPC-OF con restricción adaptable (aIOB) y sin restricción IOB (noIOB).	76
5-5	Comparación del desempeño del ZMPC-OF al unirse con la capa de seguridad (SL) y sin la capa de seguridad (no SL).	84
6-1	Descripción del los parámetros del modelo de terapia viral oncolítica (6-8)	92
6-2	Condiciones iniciales y valores de los parámetros del modelo (6-8) para el virus AdPEGHER	92

Siglas

Sigla	Descripción
BG	Glucosa en sangre
CGM	Monitoreo continuo de glucosa
CIR	Relación carbohidratos-insulina
CHO	Carbohidratos
CSII	Infusión continua de insulina subcutánea
CV	Coefficiente de variación
FDA	Administración de comidas y medicamentos de Estados Unidos
FIT	Terapia funcional de insulina
hEKF	Filtro de Kalman extendido e híbrido
ICS	Sistema de control impulsivo
IOB	Insulina a bordo
ISF	Factor de la sensibilidad a la insulina
MDI	Inyecciones de insulina múltiples veces al día
MPC	Control predictivo basado en modelo
NMPC	Estrategia MPC no lineal
NMPC-OF	Estrategia NMPC con garantía de eliminación de offset
PID	Control proporcional, integral y derivativo
SD	Desviación estándar
T1DM	Diabetes mellitus tipo 1
UDS	Subsistema subyacente en tiempo discreto
ZMPC	Estrategia de control predictivo basado en modelo por zonas
ZMPC-OF	Estrategia de control ZMPC con garantía de eliminación de offset
ZMPC-OF-AD	Estrategia de control ZMPC-OF con matrices de penalización adaptables
ZMPC-OF-IOB	Estrategia de control ZMPC-OF con la adición de una restricción para la insulina a bordo
ZMPC-OF-SL	Estrategia de control ZMPC-OF con la adición de una capa de seguridad para la insulina a bordo

1 Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (T1DM, por sus siglas en inglés *type 1 diabetes mellitus*) es una enfermedad autoinmune en la cual se destruyen las células pancreáticas beta encargadas de la secreción de insulina y por ende se pierde la capacidad de regular la concentración de glucosa en la sangre. Este síndrome con trastorno metabólico se caracteriza por los niveles altos de glucosa en sangre y tiene como consecuencia serias alteraciones fisiopatológicas en muchos sistemas orgánicos como el corazón, ojos, riñones, nervios, entre otros [48]. Las personas con T1DM requieren de un tratamiento riguroso durante toda su vida para restablecer un estado de normoglucemia siendo crítico para su supervivencia la asequibilidad al tratamiento [27]. En el año 2019 se estimaron 463 millones de adultos diabéticos entre 20 y 79 años representando el 9.3% de la población mundial en este rango de edad. Alrededor de un 10% de los casos reportados corresponden a T1DM y se estimaron 1.1 millones de niños y adolescentes (menores a 20 años) con diabetes tipo 1 [27].

La historia del tratamiento de la diabetes mellitus se remonta al año 1921 en el cual se descubrió la insulina por Frederick Banting *et al* [31]. Desde entonces, equipos multidisciplinarios han llevado a cabo diferentes proyectos para establecer métodos que alivien los efectos de la diabetes y extiendan el tiempo de vida de las personas con diabetes [89]. Hoy en día se cuentan con diversas opciones de tratamiento para la T1DM. El principal tratamiento para T1DM, consta de inyecciones de insulina diarias según mediciones de glucosa en sangre y del conteo de carbohidratos a la hora de las comidas. El desarrollo de herramientas y métodos para el monitoreo de la glucosa en sangre y para la infusión continua de insulina ha consistido de una ardua investigación desde la década de los setenta, resaltando la bomba para la administración subcutánea de insulina en 1976 y la aprobación del primer dispositivo de monitoreo continuo de glucosa en sangre (CGM, de sus siglas en inglés *continuous glucose monitoring*) en 1999 [4, 61]. Ambos avances abrieron paso al proyecto conocido como “Páncreas Artificial”, el cual tiene como objetivo emular el comportamiento natural del páncreas usando tres herramientas principales: la bomba de infusión continua de insulina, sensores para CGM; y estrategias de control en lazo cerrado para reducir en tanto sea posible la participación del paciente en su manejo [88].

El volumen de contribuciones relacionadas con el páncreas artificial se ha incrementado drásticamente, mostrando no solo un aumento en la generación de conocimiento sino también en pruebas clínicas [54]. Solo en la última década, los estudios han avanzado desde

investigaciones a corto plazo de pacientes hospitalizados utilizando control manual guiado por algoritmos [43], a ensayos clínicos de largo plazo en condiciones de vida libre [10]. Esto ha llevado a dispositivos disponibles comercialmente como el Medtronic 670G con control híbrido [70].

Entre los desarrollos del páncreas artificial, se ha dedicado un esfuerzo importante al desarrollo de estrategias de control en lazo cerrado para la regulación de la glucemia o concentración de glucosa en sangre, planteando diferentes acercamientos para mantener el estado de normoglucemia [42, 82]. Entre ellos destacan tres tipos de estrategias de control, el clásico control proporcional-integral-derivativo (PID) [68, 100], lógica fuzzy, y el control predictivo basado en modelo (MPC, de sus siglas en inglés *model predictive control*) [20, 40]. El MPC ha recibido más atención que sus contrapartes debido a su habilidad inherente para incluir en el proceso de decisión un modelo matemático de predicción de glucosa y la inclusión de restricciones sobre las variables del sistema tal como los estados y entradas positivas, con lo cual ha obtenido mejores desempeños en pruebas clínicas y de simulación [17, 37, 86, 83]. Una revisión completa dedicada a sistemas de control en lazo cerrado para el páncreas artificial se encuentra en [55].

A pesar de que estrategias de control híbridas y completamente automáticas se han llevado a cabo de manera exitosa en estudios clínicos [10, 16], todavía existe un desafío para la regulación de glucosa en sangre concerniente a las variaciones fisiológicas en el paciente, las cuales pueden ser causadas por ejercicio, estrés, comidas, entre otras [23]. Estas variaciones conllevan a un cambio en los requerimientos de insulina en un mismo día o en diferentes días. Por ello, son de interés formulaciones de control que puedan manejar las variaciones específicas de cada sujeto para mejorar el desempeño del control del páncreas artificial, en el sentido de reducir las sobre dosis de insulina o las insuficiencias de insulina que resultan en episodios de hipoglucemia o hiperglucemia, respectivamente. Con este fin se han desarrollado formulaciones de control adaptable para sistemas en tiempo discreto y continuo, para cambiar los parámetros del modelo de predicción de glucosa (control adaptable indirecto) [25, 106] o para sintonizar directamente los parámetros de control (control adaptable directo) [105, 38, 97].

Por otro lado, las estrategias de control planteadas para la compensación de las variaciones en el tratamiento de la T1DM, se han enfocado en sistemas discretos y continuos. Esto no es completamente adecuado ya que las dosis de insulina se administran en forma de pequeños pulsos espaciados que pueden modelarse como impulsos debido a su corta duración en relación al tiempo de muestreo [95]. De hecho, una de las aplicaciones clásicas de control por entradas impulsivas concierne a la programación o dosificación de un medicamento en el tratamiento de enfermedades. Ejemplos en la literatura abarcan la influenza [9], malaria [13] y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [59, 93].

Considerando los dos problemas anteriores (variaciones fisiológicas y entradas impulsivas), en este trabajo se caracteriza una estrategia de MPC con garantía de eliminación de offset con entradas impulsivas y se desarrollan diferentes mejoras para la formulación MPC con características adaptables.

El propósito de la estrategia con garantía de eliminación de offset es contrarrestar el efecto de un error constante entre el modelo de predicción de glucosa y la planta (el paciente). Esta estrategia fue desarrollada para sistemas discretos en [62, 74, 79] por lo que aquí se adapta y caracteriza para una formulación de MPC con entradas impulsivas. La idea principal de esta estrategia consiste en la expansión del sistema con un modelo de perturbación (que representa el error planta-modelo) y el uso de un estimador de estado. Luego, la información del estimador se provee al control MPC para lograr llevar al sistema a la zona deseada y en términos clínicos, reducir la posibilidad de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia.

Adicional a esta estrategia se abordan dos acercamientos de adaptación para mejorar el desempeño del controlador ante un error planta-modelo que cambia entre días o en un mismo día. El primer acercamiento es el conocido como programación de ganancias para variar las matrices de penalización del MPC según zonas predefinidas. Las variaciones de estas matrices se realiza para obtener acciones de control más agresivas o conservativas de acuerdo a la estimación del error planta-modelo, el valor actual de glucosa y su tasa de cambio. Por otro lado, el segundo acercamiento tiene como fin principal la eliminación de eventos de hipoglucemia causados por sobredosis o acumulamiento de insulina en el cuerpo. Para ello, se incorpora a la estrategia de control cierta información sobre la insulina a bordo (IOB, de sus siglas en inglés *insulin on board*) y se delimita dentro de una zona segura.

Las estrategias desarrolladas se evalúan en 10 pacientes virtuales cuyos parámetros se han identificado del simulador UVA/Padova y bajo escenarios de simulación que incluyen diferentes perturbaciones por comidas, incertidumbres en el modelo de predicción de la glucemia y ruido en el sensor. Con las estrategias se han obtenido resultados satisfactorios, al reducir los eventos de hipoglucemia e hiperglucemia en los pacientes.

Como eje de desarrollo de esta tesis de maestría, se han planteado lo siguientes objetivos:

Objetivo general

Formular una estrategia de control predictivo con entrada impulsiva para la compensación del efecto de las variaciones fisiológicas en la regulación de la glucosa en sangre de pacientes diabéticos tipo 1.

Objetivos específicos

- Caracterizar los tipos de variaciones fisiológicas que pueden ocurrir en un paciente con diabetes tipo 1 para el diseño del escenario de simulación representativo de la realidad del paciente.
- Diseñar una estrategia de control predictivo con entrada impulsiva para la compensación de las variaciones fisiológicas en pacientes con diabetes tipo 1.
- Evaluar la estrategia de control predictivo ante las variaciones fisiológicas de los pacientes con diabetes tipo 1 en simulación bajo el escenario especificado.

El trabajo está organizado en 7 capítulos guiados al cumplimiento de los objetivos planteados. Estos capítulos se estructuran como sigue:

En el Capítulo 2 se presenta una contextualización de la regulación de la glucosa en sangre y la disfunción que tienen los pacientes con diabetes tipo 1. Se explica la clasificación de la enfermedad y los métodos de tratamiento de la misma abordando el proyecto del Páncreas Artificial. Se concluye la sección con la descripción y análisis del modelo seleccionado para representar la interacción existente entre la glucosa, la insulina y los carbohidratos y la caracterización de algunas variaciones fisiológicas que tienen lugar en la evolución de la glucemia.

En el Capítulo 3 se detallan los sistemas impulsivos de forma general y se explican dos estrategias de MPC para sistemas impulsivos: la ley de control por realimentación de estados y el MPC con variables artificiales.

En el Capítulo 4 se desarrolla la estrategia MPC con eliminación de offset para contrarrestar el efecto de un error constante entre la planta y el modelo de predicción de glucosa. Se presentan las condiciones para garantizar la observabilidad del sistema y la demostración de la eliminación del offset al usar la estrategia.

En el Capítulo 5 se introducen dos estrategias de MPC con características adaptables partiendo del MPC con eliminación de offset. La primera estrategia es un MPC adaptable por programación de ganancias, y la segunda estrategia consiste en la incorporación adaptable de la restricción de la insulina a bordo.

En el Capítulo 6 se presenta la extensión de los resultados teóricos a sistemas impulsivos no lineales y con aplicación en otro proceso biomédico: la terapia viral oncológica. Para ello se parte de una contextualización del proceso, se adaptan las formulaciones de control para sistemas impulsivos a un modelo no lineal y se presentan los resultados bajo escenarios con diferentes incertidumbres entre la planta y el modelo.

Finalmente, en el Capítulo 7 se exponen las conclusiones y las recomendaciones para un

trabajo futuro.

A partir de este trabajo se ha logrado:

Siete artículos publicados en revistas indexadas según Minciencias en categoría A1:

- María F. Villa-Tamayo, Michelle A. Caicedo, y Pablo S. Rivadeneira, “Offset-free MPC strategy for nonzero regulation of linear impulsive systems”. *ISA Transactions*, v. 101, p. 91-101, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isatra.2020.01.005>
- María F. Villa-Tamayo, Pablo S. Rivadeneira, “Adaptive Impulsive offset-free MPC to handle parameter variations for type 1 diabetes treatment”. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v.59(13), p.5865 - 5876, 2020, DOI: [10.1021/acs.iecr.9b05979](https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b05979)
- Anet J.N. Anelone, María F. Villa-Tamayo y Pablo S. Rivadeneira, “Oncolytic virus therapy benefits from control theory”. *Royal Society Open Science*, v.7, p.1 - 21, 2020, DOI: [10.1098/rsos.200473](https://doi.org/10.1098/rsos.200473)
- María F. Villa-Tamayo, Fabian León-Vargas, Maira García-Jaramillo y Pablo S. Rivadeneira, “Glycemic Control Strategy based on an Impulsive MPC with Safety Layer Coupling for IOB Limitation”. *IEEE Control Systems Letters*, v.5(5), p. 1669-1674, 2021, DOI: [10.1109/LCSYS.2020.3042651](https://doi.org/10.1109/LCSYS.2020.3042651)
- María F. Villa-Tamayo, Anet J.N. Anelone y Pablo S. Rivadeneira, “Tumor reduction using oncolytic viruses under an impulsive nonlinear estimation and predictive control scheme”. *IEEE Control Systems Letters*, v.5(5), p.1705-1710, 2021, DOI: [10.1109/LCSYS.2020.3043185](https://doi.org/10.1109/LCSYS.2020.3043185)
- Jhon E. Goez-Mora, María F. Villa-Tamayo, Mónica Vallejo y Pablo S. Rivadeneira, “Performance Analysis of Different Embedded Systems and Open-Source Optimization Packages Towards an Impulsive MPC Artificial Pancreas”. *Frontiers in Endocrinology*, v.12, artículo 662348, 2021, DOI: [10.3389/fendo.2021.662348](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662348)
- J.D. Hoyos, M.F. Villa-Tamayo, C.E. Builes, A. Ramirez, J. L. Godoy, J. Garcia-Tirado y P.S. Rivadeneira, “Identifiability of control oriented glucose-insulin linear models: review and analysis”. *IEEE Access*, v.9, p. 69173 - 69188, 2021, DOI: [10.1109/ACCESS.2021.3076405](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3076405)

Dos artículos enviados a revistas indexadas según Minciencias en categoría A1 y A2:

- María F. Villa-Tamayo, Jose F. Garcia-Tirado y Pablo S. Rivadeneira, “State Insulin-on-Board Constraint Improves the Performance of an MPC-based Artificial Pancreas over Challenging Metabolic Scenarios”. Enviado a *Journal of Process Control*.

- María F. Villa-Tamayo, Anet J.N. Anelone y Pablo S. Rivadeneira. “Oncolytic virotherapy benefits from impulsive offset-free NMPC to achieve optimized and robust tumor regression”. Enviado a Biomedical Signal Processing and Control

Un artículo publicado en conferencia:

- María F. Villa T, P.S. Rivadeneira. “Glycemia Regulation Considering Offset-free MPC with Pulse Inputs and Parameter Variations”. 21st IFAC World Congress. Berlín, Alemania. Julio 2020.

Un póster publicado en conferencia:

- María F. Villa T, P.S. Rivadeneira. “Towards an adaptive MPC strategy with impulsive inputs for type 1 diabetes treatment”. 15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis. Medellín, Colombia. Noviembre 2019.

Adicionalmente, como producto del proceso de maestría se obtuvo un artículo publicado en revista indexada según Minciencias en categoría C:

- María F. Villa-Tamayo, Juan David Nuñez-López, Juan Pablo Arango-Restrepo y Héctor A. Botero-Castro. “Análisis de un controlador adaptable con observador de estado por modos deslizantes para un modelo de tratamiento de diabetes tipo 1”. Revista Politécnica, v.16(32), p. 19-30, 2020

2 Diabetes mellitus tipo 1

Con el fin de comprender el problema de la regulación de la glucosa en sangre, en este capítulo se parte con una revisión de la fisiología esencial de un sistema de regulación de glucosa sano, luego, se explican los desordenes de diabetes con sus respectivas causas y riesgos de salud asociados, y los tratamientos actuales para la diabetes en donde se introduce el proyecto conocido como Páncreas Artificial. Posteriormente se expone el modelo seleccionado que describe la dinámica glucosa-insulina-carbohidratos y se proponen escenarios de simulación que representan diferentes desafíos en el tratamiento de la diabetes teniendo en cuenta las variaciones fisiológicas en las personas.

2.1. Fisiología de un sistema de regulación de glucosa sano

En seres humanos sanos, la glucosa en sangre permanece en un intervalo llamado zona de normoglucemia, pese a las variaciones en el consumo, utilización y producción de glucosa, gracias a un balance conocido como homeostasis de la glucosa. Este proceso de regulación natural involucra hormonas, neurotransmisores y nuestro propio consumo de alimentos, consistiendo así, de la integración de varios órganos importantes como el cerebro, el hígado, el tracto gastrointestinal, el tejido adiposo y muscular y el páncreas [48, 51, 89].

Entre estos órganos, el páncreas es posiblemente el más crítico para mantener un nivel adecuado de glucosa en sangre. Es el responsable de la secreción de enzimas digestivas y la liberación de hormonas pancreáticas en la sangre. Estas últimas son las encargadas principales de regular los niveles de glucosa en sangre y se producen en pequeños grupos de células endocrinas (es decir, células que secretan directamente al torrente sanguíneo), conocidas como islotes los cuales se muestran en la Figura 2-1. Los islotes pancreáticos consisten de una combinación de cinco células endocrinas: células alfa, beta, gamma, delta y epsilon, y cada una de estas produce un conjunto de hormonas diferentes. No obstante, entre estas células, las alfa y beta ocupan más del 80 % de los islotes y son las más importantes ya que producen las hormonas conocidas como glucagón e insulina, respectivamente [51].

En la Figura 2.1(a) se muestra el proceso de regulación de glucosa en periodos de ayuno, en donde, debido a la ausencia de nutrientes en el tubo digestivo, la glucosa y los ácidos

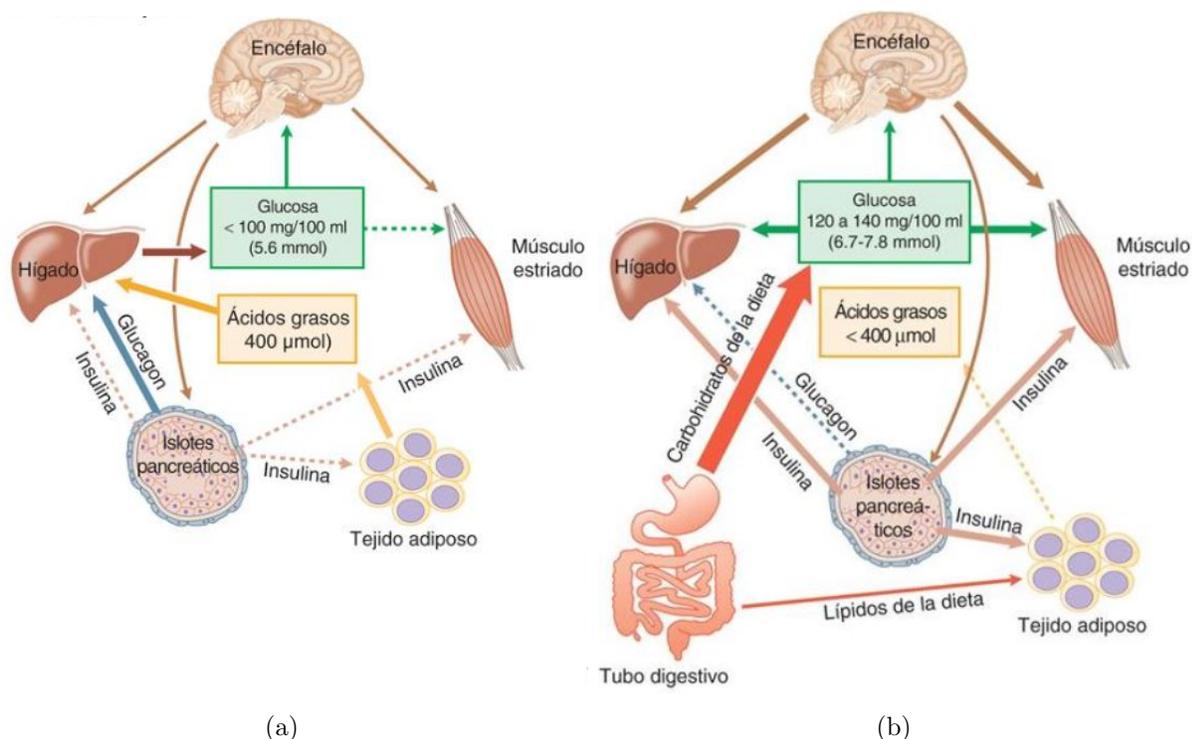


Figura 2-1: A. Homeostasis de la glucosa en periodos de ayuno. B. Homeostasis de la glucosa tras la ingesta de alimentos. En ambas figuras las flechas gruesas indican acciones intensas y las punteadas indican poca o ninguna actividad. Fuente: [89]

grasos provienen del hígado y del tejido adiposo, respectivamente. Durante estos periodos, las concentraciones de insulina en sangre son bajas y las células alfa incrementan la secreción de glucagón. Esta hormona impulsa la producción de glucosa endógena al descomponer el glucógeno almacenado en el hígado (proceso llamado glucogenólisis) y, en menor medida, al promover la generación de glucosa a partir de compuestos diferentes a los carbohidratos (CHO) en el hígado y riñones (proceso denominado gluconeogénesis). Por otro lado, en la Figura 2.1(b) puede observarse el proceso de homeostasis después de ingerir alimentos. En este periodo se aumenta la concentración de glucosa en sangre dado el incremento de absorción de nutrientes, y con ello, causando estímulos en las células alfa para disminuir la secreción de glucagón y en las células beta para favorecer la secreción de insulina. La insulina es la responsable de bajar la concentración de glucosa en sangre al inducir la utilización de glucosa por los tejidos adiposo y muscular, además de estimular el proceso de glucogénesis en el hígado para generar glucógeno a partir de la glucosa [51, 89].

2.2. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome con trastorno metabólico determinado por los niveles altos de glucosa en sangre que puede ser causado por una secreción insuficiente de insulina, la resistencia de las células a dicha hormona, el aumento de producción de glucosa o la disminución de su utilización [81]. La anormalidad en la regulación de la glucosa en sangre se clasifica en dos estados principales conocidos como hiperglucemia e hipoglucemia [89]:

Hiperglucemia: La hiperglucemia es el término técnico utilizado para referirse a los niveles altos de glucosa en sangre (glucemia > 180 mg/dl en periodo postprandial y glucemia > 140 mg/dl en ayuno). Este estado se da cuando el organismo no cuenta con la cantidad suficiente de insulina o cuando el organismo no la puede utilizar adecuadamente. Se caracteriza por síntomas como aumento de la sed, necesidad frecuente de orinar, fatiga o visión borrosa. Su tratamiento debe realizarse apenas se detecta ya que, aunque la hiperglucemia puede ocasionar síntomas agudos y anomalías metabólicas, la hiperglucemia prolongada, es la principal fuente de morbilidad en la diabetes, acarreando complicaciones crónicas tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedades cardiovasculares o la afección denominada cetoacidosis en la cual aparecen productos residuales denominados cetonas y posteriormente el coma diabético. Estos momentos críticos se denominan como en estado de hiperglucemia severa, en los cuales el nivel de glucosa en sangre suele superar los 250 mg/dl (glucemia > 250 mg/dl).

Hipoglucemia: La hipoglucemia, referida a los niveles bajos de glucosa en sangre (glucemia < 70 mg/dl), es el efecto secundario más común y grave relacionado con el tratamiento de la diabetes por un control estricto de la glucemia. Esta puede ser causada por dosis inapropiadamente grandes de insulina u otro medicamento durante la terapia; por un desequilibrio entre el momento del consumo de alimentos y el tiempo para lograr el efecto máximo del medicamento; por factores que lleven al aumento de la sensibilidad a la insulina, como la insuficiencia suprarrenal; o factores que incrementan la captación de glucosa de manera independiente de la insulina, como el ejercicio. La gravedad de la hipoglucemia aumenta entre más bajos sean los niveles de glucosa en sangre, definiéndose como hipoglucemia severa los niveles de glucosa en sangre inferiores a 54 mg/dl (glucemia < 54 mg/dl). Una hipoglucemia no severa provoca síntomas como debilidad, palpitaciones, ansiedad, mareo, dificultad para concentrarse y visión borrosa, mientras que una hipoglucemia severa lleva a convulsiones o coma.

2.2.1. Clasificación de la diabetes mellitus

Las cuatro categorías amplias de diabetes se denominan diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, la diabetes del embarazo o gestacional y otras formas de diabetes, todas como resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Estas categorías van precedidas por una fase de homeostasis anormal de la glucosa y aunque la hiperglucemia es común a todas, el mecanismo para llevar la diabetes es muy diferente [48, 89, 102].

Diabetes mellitus tipo 1: La diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) se refiere a los desordenes del sistema regulatorio de glucosa en sangre causados por una completa (o casi completa) destrucción de las células beta del páncreas, conllevando a la ausencia de insulina circulante y aumento de glucagón plasmático. La T1DM generalmente se debe a un proceso autoinmunitario y pocas veces ocurre por origen idiopático. Su tratamiento requiere de insulina exógena para revertir el estado catabólico al disminuir la concentración sanguínea de glucosa para evitar los episodios de hiperglucemia. La T1DM representa del 5 al 10% de todos los casos de diabetes, puede presentarse a cualquier edad, pero generalmente surge en niños y adultos jóvenes.

Diabetes mellitus tipo 2: La diabetes mellitus tipo 2 representa los desordenes del sistema regulatorio de glucosa en sangre caracterizados por una deficiencia en la insulina, ya sea por una baja producción de insulina o por una mala utilización de la misma, y obteniendo como consecuencia un aumento en la concentración de glucosa. Este tipo de diabetes afecta aproximadamente a un 85% de todos los diabéticos. Las personas con diabetes tipo 2 no requieren insulina para la supervivencia, sin embargo, puede llegar a necesitarse para llevar una regulación satisfactoria de la glucosa en sangre.

Diabetes mellitus gestacional: La diabetes gestacional consiste en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo y trae complicaciones tanto para la madre como para el bebé. Esta se encuentra determinada por una resistencia a la insulina, relacionada con las alteraciones metabólicas al final del embarazo, aumentando la necesidad de dicha hormona. Generalmente la diabetes mellitus gestacional desaparece cuando acaba el embarazo, pero la madre y el hijo quedan en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

Otros tipos de diabetes mellitus: Existen numerosos, pero menos frecuentes, desordenes diabéticos que pueden darse a partir de causas como defectos genéticos específicos de la acción o de la secreción de insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales o distintas situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa. Su diferenciación de la diabetes tipo 1 o 2 es fundamental para la caracterización del tratamiento. Esta categoría de diferentes tipos de diabetes representan menos del 5% de los casos de diabetes mellitus.

2.2.2. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

Con el tratamiento para la diabetes se busca aliviar los síntomas relacionados con la hiperglucemia y prevenir o mitigar las complicaciones agudas y crónicas derivadas de la enfermedad. Es por ello, que los métodos terapéuticos para la diabetes se concentran en el control de la glucosa en sangre. Se han realizado diferentes estudios que demuestran el beneficio del control intensivo de glucemia (insulinoterapia intensiva) en pacientes con T1DM en relación a enfermedades como retinopatías, neuropatías, nefropatías y los puntos cardiovasculares [102]. Para lograr los objetivos a través del control intensivo de la glucemia son necesarios dos factores fundamentales: el monitoreo de la glucosa en sangre y la administración de insulina al paciente.

Métodos de monitoreo de la glucosa en sangre

El funcionamiento del sistema regulador de glucosa en sangre se ha especificado principalmente por dos medidas estándar: (i) la concentración de glucosa en sangre estática, la cual provee el estado glucémico actual ya sea en concentración molar (mmol/L) o concentración de masa (mg/dL) de glucosa en la sangre y (ii) la hemoglobina glicosilada, HbA1C, que provee un aproximado de la concentración promedio de glucosa en un periodo de 2 o 3 meses [48, 51].

Una vez diagnosticada la diabetes, es un requerimiento para el paciente tener un equipo portable para monitorear la concentración de glucosa en sangre regularmente, sea en ayuno, antes de consumo de alimentos y en el periodo postprandial (de 1 a 2 horas después de comenzar la ingesta de comidas). El método predominante para esta auto-vigilancia de la glucemia ha sido mediante dispositivos de “punción del dedo” llamados glucómetros que requieren una pequeña cantidad de sangre para cuantificar la glucosa plasmática con una reacción enzimática. Sin embargo, estos dispositivos, además de ser poco cómodos y seguros, no proveen información histórica ni predictoria para estimar acciones correctivas adecuadas, por lo que deben combinarse con el conocimiento sobre la ingesta de CHO, ejercicio y dosis del medicamento. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de los monitores modernos de glucosa.

Los dispositivos de monitoreo continuo de glucemia (CGM, de sus siglas en inglés *continuous glucose monitoring*) son menos invasivos que los glucómetros y miden la concentración de glucosa de manera subcutánea a través del fluido intersticial en lugar de tomar la muestra directamente de la sangre. Compañías como DexCom, Medtronic y Abbott ya cuentan con sensores CGM comerciales similares al que se muestra en la Figura 2.2(a), estos pueden usarse de forma continua hasta por una semana y se encuentran conectados a un transmisor que envía señales por radiofrecuencia al receptor, proporcionando la medición de concentración de glucosa en periodos establecidos generalmente de 5 minutos. Estos dispositivos proporcionan información útil a corto plazo sobre los patrones de cambio en la glucosa en

sangre, cuentan con alarmas al detectar niveles de glucosa altos o bajos, algunos permiten compartir los datos y tendencias de manera automática con el médico y también permiten la combinación del CGM con sistemas de infusión de insulina [88]. Estudios han mostrado que grupos de control usando dispositivos CGM han mejorado la HbA1c y reducido significativamente la frecuencia y severidad de los eventos de hipoglucemia e hiperglucemia en comparación a grupos que usan los glucómetros [51].

Métodos de administración de insulina

A sabiendas de que la T1DM se caracteriza por la deficiencia de insulina debido a la destrucción de células beta, no es sorprendente que el tratamiento principal para este tipo de diabetes sea la terapia de insulina. En la actualidad, la estrategia para inyección de insulina en pacientes con T1DM es el régimen basal-bolo para tratar de imitar la secreción fisiológica de insulina. Los avances en tecnología de DNA de bioingeniería han permitido el progreso en análogos de la insulina de tipo humano, tanto de acción rápida como de acción prolongada; siendo altamente pura y estable, y modificada para cambiar su absorción y acción tras la administración subcutánea y así poder remedar la secreción endógena de insulina [89].

El tratamiento más común con insulina consiste en la inyección periódica de insulina basal múltiples veces al día (lo que se conoce como MDI, de sus siglas en inglés *multiple daily insulin injections*), y se soportan por dosis de insulina adicionales llamadas bolos al momento de las comidas. Para cada paciente se elabora un régimen de las dosis de insulina necesarias, para la tasa de insulina basal y el calculador de bolo, con base a las herramientas de la terapia funcional de insulina (FIT, de sus siglas en inglés *functional insulin therapy*): el factor de sensibilidad a la insulina (ISF, de sus siglas en inglés *insulin sensitivity factor*), la insulina a bordo (IOB, de sus siglas en inglés *insulin on board*) y la relación carbohidratos-insulina (CIR, de sus siglas en inglés *carbohydrate-to-insulin ratio*). Estos factores son comúnmente estimados por el médico de manera empírica [81, 63].

En pacientes interesados en la insulino terapia intensiva, un método adecuado es la bomba de insulina que permite la inyección continua de insulina de manera subcutánea (CSII, de sus siglas en inglés *continuous subcutaneous insulin infusion*). De hecho, hay evidencia que el uso de CSII es beneficioso para los pacientes diabéticos con un control pobre bajo el esquema de MDI, mostrando una menor incidencia de hipoglucemia [51]. Estos sistemas de CSII son una combinación de un reservorio de insulina, una bomba de infusión electromecánica y un aparato infusor (tubo y cánula) como puede verse en la Figura 2.2(b), logrando expulsar dosis fijas de insulina con un ritmo basal programado para cada paciente, dando al cuerpo la insulina necesaria entre comidas y en la noche. Además, la bomba puede ser activada manualmente para expulsar un bolo o dosis prandiales, con el fin de permitir al cuerpo procesar la glucosa

absorbida de las comidas. Estos bolos de insulina se calculan según un conteo de los CHO ingeridos que debe estimar el paciente [40, 102]. Las bombas de insulina más conocidas son las Medtronic MiniMed, que cuentan con un sistema de alerta que detectan cambios en la presión en línea, problemas mecánicos, desalojamiento de la aguja o si se agrega insulina en la línea de infusión, a su vez mantienen un registro de tiempo entre las aplicaciones de bolos [70].

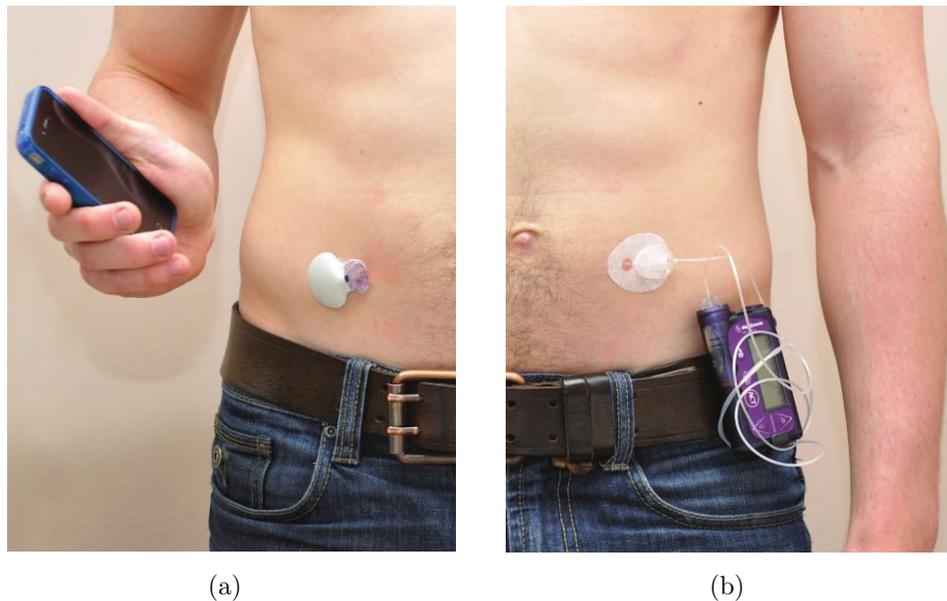


Figura 2-2: (a) Sensor subcutáneo para monitoreo continuo de glucosa. (b) Bomba de infusión continua de insulina. Fuente: [40]

El Páncreas Artificial

A lo largo de las últimas 5 décadas se han realizado múltiples intentos para desarrollar un sistema de entrega de insulina de lazo cerrado completo. Los primeros trabajos se centraron en la administración de azúcar e insulina por vía intravenosa pero, con el progreso de las bombas CSII y los sensores CGM, el foco actual se concentra en terapias intensivas aplicadas por vías subcutáneas. En esta línea, se ha avanzado rápidamente en la comercialización de sistemas automáticos para la terapia de insulina conocidos como el páncreas artificial.

El objetivo principal del páncreas artificial es reducir la carga que lleva el paciente y médicos bajo el esquema del tratamiento por MDI para lograr una regulación adecuada de los niveles de glucosa en sangre. Estos esquemas suelen fallar por la alta dependencia de los mismos a la intervención de los pacientes. Los diferentes errores pueden darse por una mala estimación de la cantidad de carbohidratos a ingerir, omisión de un bolo de insulina al momento de

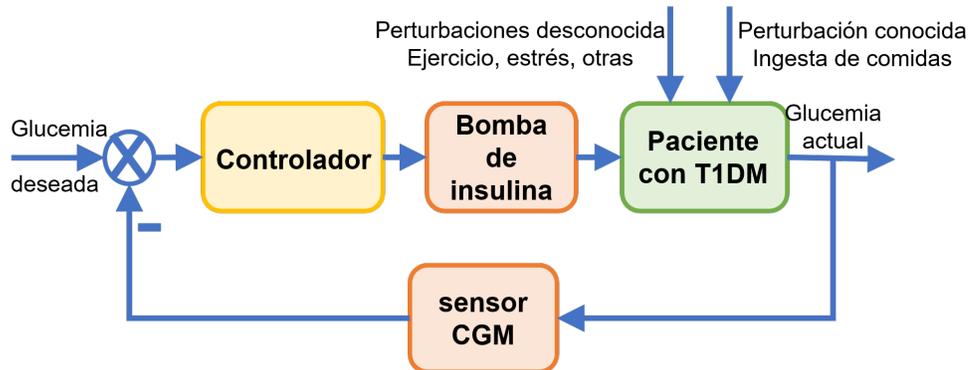


Figura 2-3: Lazo cerrado para el control de la glucemia: Paciente - Sensor continuo de glucosa en sangre - Controlador - Bomba de infusión continua de insulina.

las comidas o una aplicación de insulina inferior a la necesaria por temor a hipoglucemia [17].

El Páncreas Artificial se plantea como un sistema en lazo cerrado, el cual puede observarse en la Figura 2-3. Este integra el sensado de la glucemia por medio de CGM, la bomba para CSII y un controlador que reciba los valores del CGM y use un algoritmo de control para calcular las dosis necesarias de insulina de manera automática y enviar la señal a la bomba de insulina, todo con el propósito de emular el comportamiento del páncreas humano para regular la glucemia y minimizar los eventos de hiperglucemia e hipoglucemia [45] y, a su vez, permitir eliminar la participación activa del paciente en el tratamiento de la enfermedad, lo que facilita la realización de sus actividades diarias sin la necesidad de chequear su concentración de glucosa en sangre, realizar un conteo de los carbohidratos ni aplicarse múltiples inyecciones de insulina a lo largo del día.

Diferentes estudios reportados en la literatura han evidenciado los beneficios de la terapia en circuito cerrado, como las mejoras en seguridad y precisión, con respecto al tratamiento de bomba aumentada con sensor (sin algoritmo automático) y el esquema de MDI [51]. Por ejemplo en [17] se muestran los resultados al aplicar un diseño de páncreas artificial a 15 sujetos mayores de 18 años con T1DM bajo supervisión clínica, en donde se logra mantener estado normoglucemia el 70% del tiempo, mostrando mejores resultados en comparación a la terapia convencional. Motivados por estos resultados prometedores, en el 2016 se lanzó la primera versión comercial del páncreas artificial aprobado por la Administración de comidas y medicamentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) llamada MiniMed 670G. Inicialmente se comercializó solo para usuarios mayores de 14 años, pero en el 2018 se amplió el objetivo a pacientes entre 7 y 13 años de edad. Esta versión, provee la dosis adecuada de insulina basal sin requerir entradas por el usuario, sin embargo, el paciente debe solicitar manualmente las dosis del bolo de insulina al momento de las comidas y el controlador vuelve a activarse tras el pico postprandial, dejando al control

en lazo cerrado un rol mínimo [32].

No obstante, pese a los grandes adelantos y estudios realizados, múltiples desafíos en el desarrollo del páncreas artificial aún quedan por resolver [23, 40]. Los relacionados a los avances tecnológicos son la exactitud y precisión del monitoreo de glucosa; los retardos en la medición de glucosa intersticial, especialmente cuando hay cambios rápidos en la concentración de glucosa; retardos en la acción de insulina después de una inyección subcutánea; y la comunicación robusta entre los componentes del sistema. A su vez, en el progreso del páncreas artificial queda por resolver la administración correcta de insulina ante las perturbaciones de comida que no son anunciadas, es decir, cuando el controlador no conoce ni la magnitud ni el tiempo en que se ingieren los carbohidratos. Este problema, junto a los retardos antes mencionados, suele llevar a que la acción de control produzca eventos de hiperglucemia postprandial prolongada e hipoglucemia postprandial tardía. Por tanto, se requiere un control que reaccione rápido a las perturbaciones de comida pero que no entregue una cantidad de insulina que lleve a hipoglucemia.

Adicionalmente, se encuentran desafíos inherentes a la fisiología humana. Por ejemplo, el controlador debe diseñarse para tener en cuenta la insulina en el cuerpo, ya que no puede removerse una vez que ha sido entregada y se deben tener en cuenta las variaciones fisiológicas que ocurren en una persona, alterando principalmente la sensibilidad a la insulina, por factores como el ejercicio, estrés, crecimiento o fluctuaciones hormonales, por consiguiente, el controlador debe ser lo suficientemente robusto a estas variaciones. Sobre este último problema se profundizará en esta tesis de maestría.

2.3. Modelo glucosa-insulina-carbohidratos

Tanto para el esquema de tratamiento con FIT como para el páncreas artificial se buscan modelos confiables que describan las dinámicas de la glucemia, la insulina en sangre y la absorción de carbohidratos. En el primer caso, se están fortaleciendo los acercamientos basados en modelo para estimar las herramientas FIT que ayudan al paciente a estimar los requerimientos de insulina [8, 63, 84]. En el segundo caso se hace necesario un modelo para probar las estrategias de control y modelos de predicción del comportamiento de la glucemia dado el impulso que están tomando las estrategias de control basadas en modelo [40, 51].

Las dinámicas de la glucosa, insulina y carbohidratos se han representado por medio de modelos clasificados en según su tamaño como modelos máximos y modelos mínimos [15]. Los modelos máximos se han guiado más a la representación al detalle del comportamiento de la glucemia, siendo el caso que mas sobresaliente el simulador UVA/Padova [67], el cual ha sido aceptado por la FDA para reemplazar las pruebas en animales. Por otro lado, los

modelos mínimos, o modelos relevantes para el control, buscan una descripción matemática simple (pocos parámetros y ecuaciones) para desarrollar y optimizar las terapias de entrega de insulina o diseñar estrategias de control basadas en modelo.

Adicionalmente, los modelos pueden sub-clasificarse como modelos caja negra, desarrollados a partir de datos experimentales pero limitados para representar apropiadamente la fisiología del paciente [76, 37], y modelos caja gris, basados en el conocimiento fisiológico y datos reales [63, 96, 39]. Para el propósito de este trabajo, se selecciona un modelo mínimo de caja gris, con el fin de utilizarlo para el diseño de la estrategia de control y comprender las propiedades fisiológicas del mismo.

En [11] se realiza una comparación de los modelos mínimos caja gris más destacados encontrados en la literatura. Allí, se realiza un análisis de cada modelo evaluando sus puntos de equilibrio y verificando que en efecto representen la realidad en los pacientes con T1DM. Como resultado se concluye que los modelos presentados en [63, 96] son los más adecuados en cuanto a que están basados en la FIT, son considerados de ajuste a largo plazo y presentan equilibrios realistas, en donde es necesaria una cantidad de insulina basal para mantener la glucosa en un punto de equilibrio en estado de ayuno.

Finalmente, se decide utilizar una versión de modelo generalizada que condensa a la información en [63, 96] y que garantiza la identificabilidad estructural [34, 14]. Este modelo generalizado es un modelo compartimental que consiste de 5 variables de estado y 6 parámetros. Su representación en espacio de estado es la siguiente:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + B_u u(t) + B_r r(t) + E \quad (2-1)$$

con

$$A = \begin{bmatrix} -p_0 & -p_1 & 0 & p_2 & 0 \\ 0 & -1/p_4 & 1/p_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1/p_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1/p_5 & 1/p_5 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1/p_5 \end{bmatrix}, \quad B_u = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{p_4} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad B_r = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{p_5} \end{bmatrix}, \quad E = \begin{bmatrix} p_3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Donde $x(t)$ es el vector de estado dado por: x_1 : concentración de glucosa en sangre (mg/dl), x_2 : tasa de insulina entregada en el primer compartimiento de absorción, es decir, en sangre (U/min), x_3 : concentración insulina entregada en el segundo compartimiento de absorción, asociado al espacio subcutáneo (U/min), x_4 : concentración de carbohidratos entregados en el estómago (g/min) y x_5 : concentración de carbohidratos entregados en el duodeno (g/min). Las entradas son u : tasa de insulina (U/min) y r : tasa de carbohidratos consumidos (g/min). La salida del sistema corresponde a la concentración de glucosa en sangre, es decir, $y = Cx$,

con $C = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$. Los parámetros del modelo tienen un significado fisiológico cuya descripción puede verse en la Tabla **2-1**, y sus valores se han individualizado para representar 10 sujetos virtuales con T1DM como se muestra en la Tabla **2-2**. Para ello, los parámetros del modelo se identifican a partir de los adultos virtuales de la versión comercial del simulador Uva/Padova utilizando la técnica de mínimos cuadrados regularizado que se detalla en [2].

Tabla 2-1: Descripción de los parámetros del modelo

Parámetro	Descripción	Unidades
p_0	Tasa fraccional de auto-regulación de glucosa	1/min
p_1	Sensibilidad a la insulina	mg/dl/U
p_2	Biodisponibilidad de carbohidratos	mg/dl/g
p_3	Producción endógena de glucosa en un nivel cero de insulina	mg/dl/min
p_4	Constantes de tiempo para la máxima concentración efectiva de insulina	min
p_5	Constante de tiempo para la máxima aparición de glucosa	min

Tabla 2-2: Parámetros del modelo: Pacientes adultos

Paciente	p_0	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5
PV1	0.0034	44.223	2.308	1.327	56.001	21.840
PV2	0.0063	54.185	2.410	2.011	40.004	14.624
PV3	1.0e-3	25.271	1.737	0.757	52.202	21.516
PV4	0.0027	58.349	2.961	1.252	59.502	25.490
PV5	0.0022	49.843	3.871	1.036	46.782	28.638
PV6	0.0081	37.488	4.173	2.181	52.503	23.511
PV7	0.0018	79.440	4.379	1.901	47.505	22.023
PV8	0.0028	38.425	4.370	1.057	50.007	26.854
PV9	0.0058	88.105	4.459	2.073	50.505	24.461
PV10	0.0032	34.591	2.510	1.074	50.503	23.317

También es de agregar, que con este modelo es posible recuperar el estado inicial a partir de la medición actual ya que se satisface el criterio de observabilidad:

$$\mathcal{O} = \text{rango}([C' \ (CA)' \ \dots \ (CA^{n-1})']) = 5$$

y solo es posible llevar los 3 estados iniciales (x_1 , x_2 , x_3) a un estado final deseado en tiempo finito con la entrada u de insulina, ya que por el criterio de controlabilidad se tiene que:

$$\mathcal{C} = \text{rango}([B_u \ AB_u \ \cdots \ A^{n-1}B_u]) = 3,$$

lo cual tiene sentido puesto que x_4 y x_5 solo dependen de la perturbación r por ingesta de CHO.

2.4. Caracterización del efecto de las variaciones fisiológicas sobre la glucemia

En esta sección se abarca con mayor profundidad los tipos principales de variaciones fisiológicas que tienen lugar en las personas y su efecto sobre la regulación de la glucosa en sangre en sujetos con T1DM. La importancia de la consideración de estas variaciones radica en que es casi seguro que cualquier modelo o controlador que se haya individualizado para un paciente específico estará sujeto a una incertidumbre significativa que varía en el tiempo, según el comportamiento del paciente y su entorno, lo cual cambia los requerimientos de dosificación de insulina.

Los factores que pueden influenciar la glucemia y la acción de la insulina pueden ser internos, como los ciclos circadianos que afectan la sensibilidad a la insulina, o externos, como el ejercicio físico, los cambios de temperatura o situaciones de estrés [104]. Los efectos de estas perturbaciones suelen ser difíciles de estimar, y por tanto, suelen representarse como modelos de perturbación.

Ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina: La sensibilidad a la insulina corresponde a la habilidad de la insulina para estimular la utilización de glucosa e inhibir su producción, regulando así, que tan sensible es el cuerpo a los efectos de la insulina [73, 72]. Es decir, un aumento en la sensibilidad a la insulina implica que se requiere menos insulina para reducir la glucemia en cierta medida, mientras que si la sensibilidad a la insulina decrece entonces se necesita más insulina para bajar los mismos niveles de glucosa en sangre.

Se han detectado patrones de variación en la sensibilidad a la insulina en periodos de 24 horas, a lo cual se le llama el ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina [73]. Estas variaciones son relativamente consistentes de día a día y entre poblaciones. Por ejemplo, en las personas con T1DM generalmente se requiere más insulina por gramo de CHO en el desayuno en comparación a otras comidas, dado el aumento de la resistencia a la insulina en la mañana [104, 105]. A partir de estos patrones se han propuesto modelos o curvas de variación para describir los cambios en la sensibilidad a la insulina. Un modelo destacado es el propuesto en [104], en el cual se toma como valor nominal la sensibilidad a la insulina en la tarde-noche (por ser el periodo en que está más estable y más cercano al valor promedio de todo el día), y a partir de este, se consideran diferentes factores de penalización para

obtener una sensibilidad que tiene un pico máximo a las 00:00h, comienza a decrecer suavemente hasta las 2:00h, momento en el que empieza un mayor declive hasta las 8:00h. A partir de este momento la sensibilidad regresa suavemente al valor nominal, estableciéndose a las 15:00h, luego, a partir de las 22:00h, la sensibilidad se vuelve a incrementar hasta alcanzar el pico inicial a las 24:00h [104].

El fenómeno del alba: Se refiere a un incremento gradual y continuo de los niveles de glucosa en sangre en las primeras horas de la mañana (entre las 3:00h y 7:00h) que tiene lugar en sujetos con y sin diabetes. Al cuantificar este aumento, se ha demostrado que la concentración de glucosa incrementa entre 15-25 mg/dl aproximadamente [66]. Además, como resultado de diferentes estudios, se considera que el fenómeno del alba se debe a un aumento de tanto la producción endógena de glucosa como de los requerimientos de insulina [105]. Siendo el último, una causa del decremento en la sensibilidad a la insulina y teniendo como consecuencia la necesidad de aumentar la cantidad de insulina para compensar las desviaciones de la zona de normoglicemia. De no cumplir con este nuevo requerimiento de insulina, en las personas con T1DM se desarrolla un estado de hiperglicemia, lo que a su vez puede hacer que el control prandial en el desayuno sea aún más complicado [85].

Actividad física: La variabilidad de la glucosa en el día se asocia principalmente con las comidas y la actividad física [66]. La actividad física puede causar diferentes respuestas fisiológicas según la intensidad y duración de la misma. Por ejemplo, el ejercicio aeróbico ligero puede causar hipoglicemia, mientras que breves pero intensos periodos de ejercicio aeróbico-anaeróbico combinado pueden causar hiperglicemia prolongada. Por lo que, para contrarrestar su efecto no bastaría con saber cuando se hace ejercicio sino que se requiere una clasificación, rastreo y predicción de la actividad. Además, ciertos tipos de actividad física pueden aumentar la tasa de absorción de insulina desde el compartimiento subcutáneo al torrente sanguíneo, por lo que el aumento correspondiente en la acción de insulina puede causar hipoglicemia sin que se haya dado una infusión de insulina adicional [51].

El estrés psicológico: Los resultados de estudios previos, como los presentados en [36, 87], sugieren que un aumento del estrés psicológico durante las actividades diarias está asociado a una variabilidad mayor de la glucemia. Se ha encontrado una relación fuerte entre niveles altos de estrés y una mayor frecuencia de episodios de hipoglicemia. También se ha encontrado que el estrés retrasa de manera significativa la recuperación de la glucosa en el periodo post prandial y se ha expuesto que cuando los niveles de estrés son mayores se reduce el consumo diario de carbohidratos.

Es de aclarar, que la relación entre el estrés y la glucosa es bidireccional. Es decir, el estrés tiene un impacto sobre la glucemia, pero las fluctuaciones en la glucosa también afectan los niveles de estrés, como por ejemplo, un sujeto que está lidiando con episodios de hipoglicemia es propenso a experimentar niveles más altos de estrés, lo cual a su vez tiene un

efecto adicional sobre el estado de la glucosa. Adicionalmente, se han mostrado diferencias importantes entre la relación del estrés y los niveles de glucosa entre individuos con T1DM. Algunas personas pueden ser más reactivas al estrés que otras [36].

El sueño: En varios trabajos, se ha mostrado que la sensibilidad a la insulina se reduce de manera significativa cuando la duración y calidad del sueño se reducen [19, 26]. Esta reducción de la sensibilidad a la insulina conlleva a un aumento en los niveles de glucosa en sangre.

Otros factores que tienden a aumentar los niveles de glucosa en sangre incluyen la ingesta de caféina y alimentos grasos, el crecimiento y el aumento de peso, las enfermedades o infecciones, los esteroides, la cirugía y los viajes. Mientras que factores que reducen los niveles de glucosa en sangre incluyen el envejecimiento, los períodos intensos de concentración y la gran altitud. Además, algunos factores que se consideran pueden producir excursiones glucémicas impredecibles son el consumo de alcohol, la digestión deteriorada, la menstruación y la menopausia [77].

De la descripción anterior de las variaciones fisiológicas, es claro que hay variaciones que aumentan la concentración de glucosa en sangre y otras que la disminuyen. Si se dan variaciones simultáneas, aún así se tendría un efecto neto hacia niveles elevados de glucosa en sangre o hacia niveles bajos. Es decir, un efecto neto que induce hiperglucemia o hipoglucemia. Con el fin de simular estos efectos netos de las variaciones, se procederá a analizar qué parámetros del modelo glucosa-insulina-carbohidratos descrito en la Sección 2.3 representan una mayor influencia sobre la glucemia y cuál es su efecto sobre la misma.

2.4.1. Análisis de sensibilidad

Para exponer la dependencia del estado x a los parámetros del modelo (2-1) y sus variaciones, se realiza un análisis de sensibilidad. A partir de este análisis se puede determinar cuáles de los parámetros son los más influyentes en los cambios de la glucemia y los tipos de cambios que producen (negativos o positivos)[50].

La función de sensibilidad, cuya deducción puede verse en [50], provee un estimado de primer orden del efecto de la variación de los parámetros en la solución $x(t)$ del sistema (2-1) dada una secuencia conocida de las entradas $u(t)$. Considere la forma general $\dot{x} = f(x, u, p_n)$ del modelo (2-1). Asumiendo que el valor nominal de los parámetros p es p_n (el valor del identificado para cada paciente), se define la función de sensibilidad como:

$$\begin{aligned} S_{x,p} &= \frac{\partial x}{\partial p}, \\ \dot{S}_{x,p}(t) &= \frac{\partial f}{\partial x}(x, u, p_n)S_{x,p}(t) + \frac{\partial f}{\partial p}(x, u, p_n), \quad S_{x,p}(0) = 0, \end{aligned} \quad (2-2)$$

en donde $S_{x,p}$ representa la sensibilidad del estado x a los parámetros $p = [p_0 \ p_1 \ \dots \ p_5]'$. Por notación se emplearán los subíndices S_{x_i, p_i} para especificar la sensibilidad del estado x_i

a un parámetro p_j :

$$S_{x,p} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial p_0} & \frac{\partial x_1}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial x_1}{\partial p_5} \\ \frac{\partial x_2}{\partial p_0} & \frac{\partial x_2}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial x_2}{\partial p_5} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial x_5}{\partial p_0} & \frac{\partial x_5}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial x_5}{\partial p_5} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_{x_1,p_0} & S_{x_1,p_1} & \cdots & S_{x_1,p_5} \\ S_{x_2,p_0} & S_{x_2,p_1} & \cdots & S_{x_2,p_5} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{x_5,p_0} & S_{x_5,p_1} & \cdots & S_{x_5,p_5} \end{bmatrix} \quad (2-3)$$

A su vez, $\frac{\partial f}{\partial x}(x, u, p)$ corresponde a la matriz A del modelo (2-1), mientras que $\frac{\partial f}{\partial p}(x, u, p)$ está dada por:

$$\frac{\partial f}{\partial p}(x, u, p) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial p_0} & \frac{\partial f}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial f}{\partial p_5} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -x_1 & -x_2 & x_4 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{x_2}{p_4} - \frac{x_3}{p_4} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{x_3}{p_4} - \frac{u}{p_4} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{x_4}{p_5} - \frac{x_5}{p_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{x_5}{p_5} - \frac{r}{p_5} \end{bmatrix} \quad (2-4)$$

Al resolver la función de sensibilidad en conjunto con el modelo dinámico en (2-1) por medio de un método numérico, se obtiene la magnitud de cada una de las sensibilidades a los parámetros, de donde se resalta que aquellos con un mayor efecto en el comportamiento de la glucemia son: p_0, p_1 y p_3 , correspondientes a la tasa fraccional de auto-regulación de glucosa, la sensibilidad a la insulina y la producción endógena de glucosa a un nivel cero de insulina, respectivamente.

El análisis de las variaciones de los parámetros con mayor influencia en la glucosa en sangre se extiende determinando que tipo de cambios efectúan sobre esta. En la Figura 2-4, se ilustra el efecto sobre la glucemia cuando se realizan variaciones del 10 %, 30 % y 50 % en los parámetros p_0, p_1 y p_3 en el paciente adulto promedio. A partir de la Figura se puede concluir:

- Cuando se presentan variaciones en la tasa de auto-regulación de glucosa (p_0) por encima de su valor nominal, se disminuyen los niveles de glucosa en sangre, así se puede llegar a obtener eventos de hipoglucemia con una variación elevada. En caso contrario, cuando se disminuye el valor de este parámetro, se tiende a obtener episodios de hiperglucemia.
- Variaciones por encima del valor nominal de la sensibilidad a la insulina (p_1), conllevan a una disminución de la concentración de glucosa en sangre, obteniendo eventualmente episodios de hipoglucemia. Esto se debe a que el paciente es más sensible a la insulina

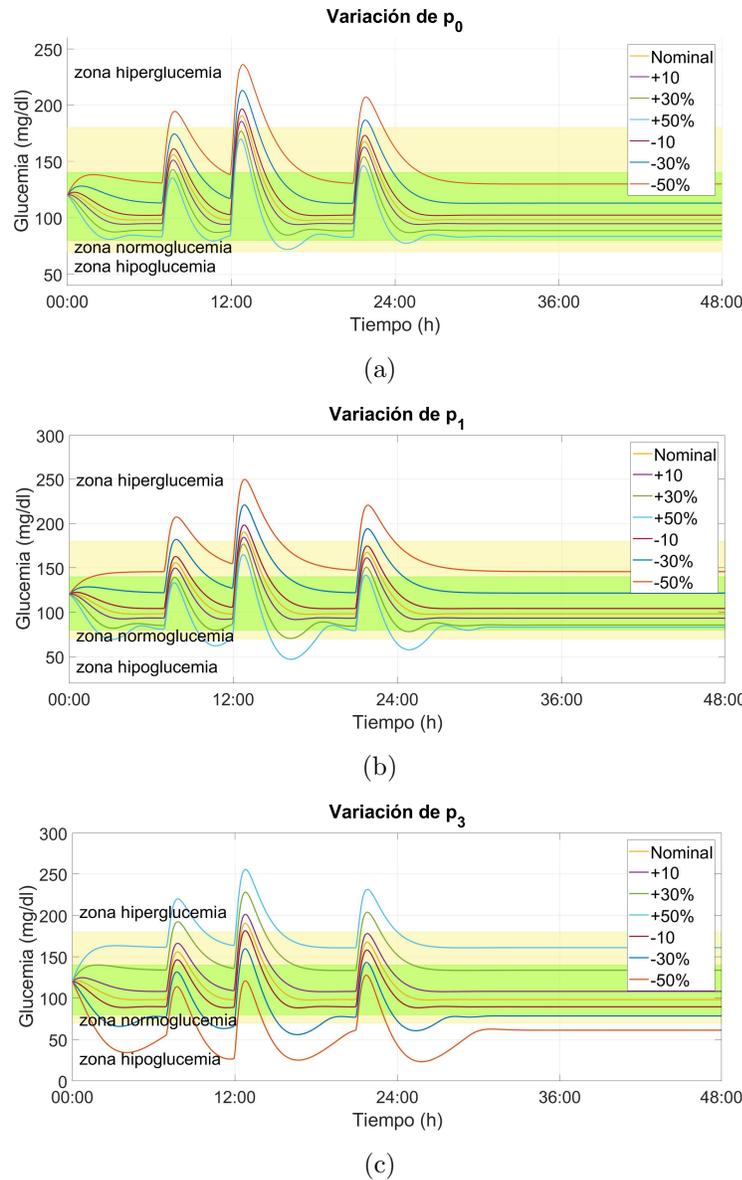


Figura 2-4: Variación en los parámetros del 10 %, 30 % y 50 % de su valor nominal en el paciente adulto #10.

y requiere una menor cantidad del medicamento, información que no conoce ni el paciente ni el controlador utilizado, por lo que al tener una menor sensibilidad, la dosis de insulina calculada será mayor a la realmente necesaria, y por ende al administrarse esta dosis, se reducirá más de lo esperado la glucemia. Cuando el valor de la sensibilidad a la insulina es menor al valor nominal, la glucemia aumenta, ya que se aplica una dosis de insulina menor la requerida basándose en la información del modelo nominal, llegando a obtener episodios de hiperglucemia.

- Las variaciones en la producción endógena de glucosa a un nivel cero de insulina (p_3) afectan de gran manera la glucemia tanto al momento de las comidas como en el estado estacionario. Un aumento de este parámetro lleva a un incremento en los niveles de glucosa en sangre, tendiendo a eventos de hiperglucemia, esto debido a que se está produciendo más glucosa. Un decremento del parámetro tiene como consecuencia la disminución de los niveles de glucosa en sangre, llevando al paciente a tener eventos de hipoglucemia.

Del análisis anterior se puede concluir de qué manera realizar variaciones simultáneas en los parámetros del modelo que representa la planta (el paciente) para obtener un escenario que represente los efectos netos de las variaciones fisiológicas, es decir, escenarios en los que el efecto de una variación paramétrica no se contrarreste por el efecto de otra variación que ocurra simultáneamente:

1. **Variaciones que inducen hipoglucemia:** Un escenario de simulación en el que se presentan variaciones induciendo un efecto neto hacia hipoglucemia se obtiene al aumentar los parámetros p_0 y p_1 en cierto porcentaje con respecto a su valor nominal y al reducir el parámetro p_3 en el mismo porcentaje respecto a su valor nominal.
2. **Variaciones que inducen hiperglucemia:** Un escenario de simulación que representa variaciones con un efecto neto hacia hiperglucemia se obtiene al reducir los parámetros p_0 y p_1 en cierto porcentaje con respecto a su valor nominal y al aumentar el parámetro p_3 en el mismo porcentaje respecto a su valor nominal.

Considerando ambas situaciones, en cada uno de los capítulos siguientes se diseñan los escenarios de simulación para evaluar las estrategias de control desarrolladas.

2.5. Resumen

El proyecto llamado páncreas artificial es un sistema en lazo cerrado para la regulación de la glucosa en sangre enfocado a pacientes con T1DM. Su desarrollo se ha impulsado gracias al avance en los sensores continuos de glucosa y la bomba de infusión continua de insulina, sin embargo, su progreso es un problema de ingeniería con múltiples desafíos por resolver, tales como la variabilidad en las dinámicas del sistema entre pacientes, así como en un mismo paciente por variaciones causadas por la ingesta de comidas, el ejercicio, el ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina, entre otras.

Se expone el modelo presentado en [96], el cual tiene una validación de largo plazo con datos clínicos de pacientes con T1DM, y a su vez, es un modelo con equilibrios realistas, estable y lineal. A partir de este modelo, se lleva a cabo un análisis de las variaciones de los parámetros que más afectan el comportamiento de la glucemia. Para determinar estos parámetros se

realiza un análisis de sensibilidad, resultando ser los parámetros asociados al mecanismo de auto-regulación de glucosa, la sensibilidad a la insulina y el balance neto entre la producción endógena de glucosa los más influyentes en la glucemia en los pacientes adultos. Tras ello, se estudia que efecto tienen sus variaciones, especificando cuales llevan a la glucosa en sangre a hipoglucemia o a hiperglucemia.

3 Sistemas impulsivos

Los sistemas de control impulsivos (ICS, de sus siglas en inglés *impulsive control systems*) han comenzado a ser un eje de estudio en diferentes aplicaciones biomédicas, en donde la entrada manipulada se considera como un impulso debido a su corta duración en relación al tiempo de muestreo del sistema [95]. Los ICS se caracterizan por dos respuestas: una respuesta forzada al momento de la acción de control, la cual se muestra como una discontinuidad de primer orden o “salto” en ciertos instantes de tiempo discretos, y una respuesta libre cuando la entrada es cero [95]. Este comportamiento puede verse en la Figura 3-1, en donde $x(\tau_k)$ es el estado antes de la acción impulsiva y $x(\tau_k^+)$ es el estado después de aplicada la acción de control u en los tiempos τ_k , $k \in \mathbb{N}$.

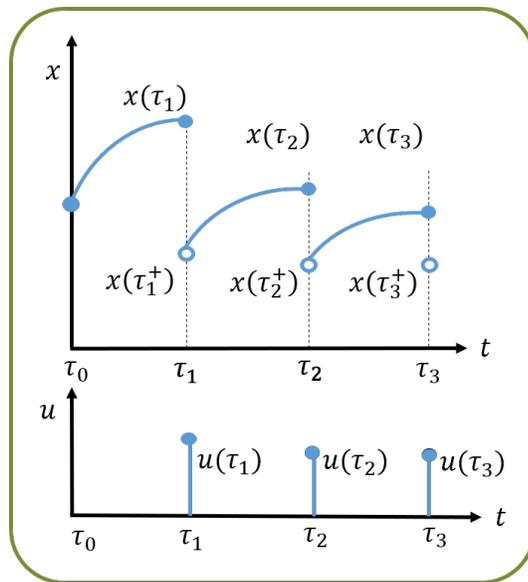


Figura 3-1: Esquema representativo de un sistema impulsivo. En ciertos instantes τ_k la acción de control impulsiva u causa una discontinuidad en la respuesta del sistema, la cual puede verse en el estado x .

En el caso del tratamiento de la T1DM, este tipo de acercamiento como un ICS resulta más apropiado que el considerar la administración de insulina como una entrada continua o discreta debido a que las dosis de insulina son inyectadas en forma de pulsos de muy corta duración en comparación al tiempo de muestreo dado por el sensor de glucosa. Por tanto,

las inyecciones de insulina se consideran como una acción de control discontinua que tiene una amplitud con duración despreciable y permanece nula el resto del tiempo de muestreo. Luego, el tratamiento se caracteriza por dos respuestas: una respuesta forzada en el momento de la inyección del medicamento, y una respuesta libre en ausencia de la inyección de insulina.

La descripción matemática de un ICS lineal afín e invariante se conforma por una ecuación autónoma que describe la trayectoria libre y una secuencia discreta que describe los saltos al aplicar la acción de control [94]:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + E, & x(0) &= x_0, & t &\neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k), & t &= \tau_k, & k &\in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) &= Cx(\tau_k), \end{aligned} \quad (3-1)$$

en donde $t \in \mathbb{R}$ denota el tiempo, τ_k , $k \in \mathbb{N}$ es el instante de tiempo del impulso y τ_k^+ es el límite por la derecha cuando t se acerca a τ_k ; x y u son los estados y entradas con conjuntos de restricción \mathcal{X} y \mathcal{U} respectivamente, los cuales deben ser convexos, compactos y contener el origen en su interior. Las matrices $A \in \mathbb{R}^{n_x \times n_x}$ y $B_u \in \mathbb{R}^{n_x \times n_u}$ son las matrices de transición continua y la matriz de la entrada impulsiva, y $E \in \mathbb{R}^{n_x}$ es una matriz constante.

Con respecto a las propiedades de observabilidad y controlabilidad del sistema se resaltan los siguientes resultados: (i) un sistema impulsivo de la forma (3-1) es observable si y solo si el par (C, A) es observable utilizando el criterio de observabilidad de Kalman (ver Teorema 3 y remarca 2 en [95]), (ii) un sistema impulsivo de la forma (3-1) es controlable impulsivo si y solo si el par (A, B_u) es controlable (ver Teorema 1 de [93]). Teniendo esto en cuenta, vale la pena aclarar que al reescribir el modelo de glucosa-insulina-carbohidratos (2-1) como un sistema impulsivo, este es completamente observable y solo los 3 primeros estados son controlables (ver Sección 2.3).

Adicionalmente, el sistema en (3-1) puede discretizarse en los tiempos τ_k y τ_k^+ al considerar la forma impulsiva de la entrada u . Luego, el ICS se puede representar por medio de dos subsistemas subyacentes en tiempo discreto (UDS, de sus siglas en inglés *underlying discrete-time subsystems*) como:

$$x^\bullet(k+1) = A^\bullet x^\bullet(k) + B_u^\bullet u^\bullet(k) + E^\bullet, \quad x^\bullet(0) = x(\tau_0), \quad (3-2a)$$

$$x^\circ(k+1) = A^\circ x^\circ(k) + B_u^\circ u^\circ(k) + E^\circ, \quad x^\circ(k) = x(\tau_0^+), \quad (3-2b)$$

con $A^\bullet \triangleq e^{AT}$, $A^\circ \triangleq e^{AT}$, $B_u^\bullet \triangleq e^{AT} B_u$, $B_u^\circ \triangleq B_u$, $E^\bullet \triangleq E^\circ \triangleq \int_0^T e^{As} ds E$, $u^\circ(k+1) = u^\bullet(k)$, $x^\bullet(k) = x(\tau_k)$, $x^\circ(k) = x(\tau_k^+)$ y el tiempo de muestreo fijo $T = \tau_{k+1} - \tau_k$ para $k \in \mathbb{N}$. A pesar de que ambos subsistemas son necesarios para caracterizar las regiones controlables y de equilibrio del sistema impulsivo [94], es de notar que la entrada se aplica a $x^\bullet(k)$, el estado relacionado directamente con la variable medible, y por tanto, el subsistema primario

(3-2a) es el utilizado para la formulación del sistema de control. No obstante, como se verá en el Capítulo 5, el subsistema de x° se utiliza para imponer algunas restricciones sobre el estado después del salto.

3.1. Control en lazo cerrado de Sistemas impulsivos

El propósito de usar una estrategia de control es el lograr una alteración sobre el sistema dinámico tal que este se comporte como un sistema diferente que cumple con los objetivos deseados. A pesar del potencial de los ICS para describir las dinámicas de procesos biomédicos (entre otros), la regulación de los ICS a puntos objetivo diferentes de cero ha recibido poca atención en la literatura, debido a que típicamente en otras aplicaciones ha bastado con estrategias que lleven el sistema al origen. Sin embargo, en aplicaciones biomédicas, es frecuente la situación de requerir llevar el sistema a puntos diferentes de cero. Por ejemplo, en el caso del HIV, se debe realizar una linealización en un equilibrio endémico debido a que el sistema lineal resultante en el equilibrio sano no es controlable. Por ello, se hace necesario realizar un seguimiento al equilibrio sano. En el caso de principal interés de este trabajo, el tratamiento de la T1DM, el modelo es un sistema lineal afín y es necesario llevar al sistema a una zona sana.

De manera general, se define un conjunto objetivo no vacío $\mathcal{X}^{Tar} \in \mathcal{X}$, el cual representa la región en donde se desea llevar y mantener de manera indefinida al sistema. Considerando los UDS (Ecuaciones (3-2a) y (3-2b)), se caracteriza una contraparte de equilibrio para el conjunto objetivo. Para ello, se define el conjunto $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$ como el máximo conjunto de equilibrio del UDS primario, tal que su conjunto de órbitas¹ de equilibrio $\mathcal{X}_{\mathcal{O}_s}^{Tar}(\mathcal{X}_s^{Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}))$ satisface $\mathcal{X}_{\mathcal{O}_s}^{Tar}(\mathcal{X}_s^{Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar})) \subseteq \mathcal{X}^{Tar}$, en donde se tienen en cuenta las siguientes definiciones:

$$\begin{aligned}\mathcal{X}_s^{Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}) &= ch\{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{X}_s^{\circ Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar})\},^2 \\ \mathcal{X}_s^{\circ Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}) &= \{x_s^\circ(x_s^\bullet) \in \mathbb{R}^{n_x} : x_s^\bullet \in \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}\} \\ \mathcal{U}^{Tar} &= \{u_s(x_s^\bullet) \in \mathbb{R}^{n_u} : x_s^\bullet \in \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}\}.\end{aligned}$$

Una descripción detallada de los conjuntos de equilibrio y órbitas puede verse en [94, 92].

Un aspecto adicional a tener en cuenta antes de proceder con la formulación de las estrategias de control, es que en aquellas estrategias que tienen realimentación de todo el estado, es necesario unir el controlador con un estimador de estado. Este último para obtener el

¹Una órbita $o(x, u)$ se refiere a la trayectoria del estado durante la respuesta libre después del salto, i.e., $o(x, u) = \phi(t; x, u)$, $t \in (0, T]$. Una órbita $o_s(x_s, u_s)$ con $x_s \in \mathcal{X}_s$ se llama órbita de equilibrio. La envolvente convexa de todas las órbitas de equilibrio se denota como el conjunto $\mathcal{X}_{\mathcal{O}_s}$.

² $ch\{V_1, V_2, \dots, V_k\}$ denota la envolvente convexa (convex hull) de los conjuntos V_1, V_2, \dots, V_k , es decir, el conjunto convexo más pequeño que contiene a todos los conjuntos.

estado completo y filtrar el ruido en la medición (en el caso de T1DM, solo es posible medir la concentración de glucosa, x_1 , y se obtiene por medio del sensor CGM el cual añade ruido a la medición). En esta tesis, el filtro de Kalman se selecciona para cumplir con estas tareas.

La estimación del estado con el filtro de Kalman se divide en dos partes: la predicción y la corrección. En la predicción se calculan las variables “a priori” denotadas por el superíndice del signo menos ($-$), las cuales se basan netamente en el modelo del sistema; mientras que, en la corrección, se obtienen las variables “a posteriori” denotadas con el superíndice del signo más ($+$) en las que se utiliza la información obtenida de cada medición y_k . En cada paso se recalcula la covarianza del error de estimación denotada por P_e , y la ganancia K_e que penaliza la diferencia entre la medida actual y la predicha [98]. Para la inicialización del filtro se consideran las condiciones iniciales $\hat{x}^+(0) = E(x(0))$ y $P_e^+(0) = E[(x(0) - \hat{x}^+(0))(x(0) - \hat{x}^+(0))']$. Luego, las ecuaciones que lo rigen son:

$$\begin{aligned}\hat{x}^{\bullet-}(k+1) &= A^{\bullet}\hat{x}^{\bullet+}(k) + B_u^{\bullet}u^{\bullet}(k) + E^{\bullet}, \\ P_e^-(k+1) &= A^{\bullet}P_e^+(k)A^{\bullet'} + Q_e, \\ K_e(k+1) &= P_e^-(k+1)C'(CP_e^-(k+1)C' + R_e),\end{aligned}\tag{3-3}$$

$$\begin{aligned}\hat{x}^{\bullet+}(k+1) &= \hat{x}^{\bullet-}(k+1) + K_e(k+1)(y(k+1) - C\hat{x}^{\bullet-}(k+1)), \\ P_e^+(k+1) &= (I - K_e(k+1)C)P_e^-(k+1)(I - K_e(k+1)C)' + K_e(k+1)R_eK_e'(k+1).\end{aligned}\tag{3-4}$$

en donde R_e y Q_e son las matrices de covarianza asociadas a los ruidos de medición y proceso, respectivamente.

3.1.1. Control por realimentación de estados

La idea de una ley de control por realimentación de estados es cambiar los polos del sistemas al mover el valor de una ganancia de realimentación K , es decir, alterar la estabilidad y propiedades transitorias del sistema. Sin embargo, la matriz de ganancia K solo logra hacer cumplir los requerimientos transitorios. Por tanto, se requiere de una acción integral para llevar el sistema al objetivo en estado estacionario. Adicionalmente, la acción integral permite incrementar la robustez del control ante variaciones paramétricas lo que ocurre usualmente en la práctica.

Con este fin, se introduce un nuevo estado $\tilde{x}_i = Y^{Tar} - Cx$, donde Y^{Tar} es el objetivo asociado unicamente a la salida del sistema. Luego, para sistemas lineales, la ley de control se expresa como:

$$u(t) = \kappa(\tilde{x}(t)) = -Kx(t) - K_i x_i = -\tilde{K}\tilde{x}(t),\tag{3-5}$$

en donde $\tilde{x} = (x \ x_i)'$ es el estado aumentado y $\tilde{K} = (K \ K_i)$ es la matriz de ganancia aumentada. Además, el sistema impulsivo aumentado queda de la forma:

$$\begin{aligned}\dot{\tilde{x}}(t) &= \tilde{A}\tilde{x}(t) + B_y Y^{Tar}, \quad x(0) = x_0, \quad t \neq \tau_k, \\ \tilde{x}(\tau_k^+) &= \tilde{x}(\tau_k) + \tilde{B}_u u(\tau_k), \quad t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) &= \tilde{C}\tilde{x}(\tau_k), \quad t = \tau_k, \quad k \in \mathbb{N},\end{aligned}\tag{3-6}$$

con $\tilde{A} = \begin{pmatrix} A & 0 \\ -C & 0 \end{pmatrix}$, $\tilde{B}_u = \begin{pmatrix} B_u \\ 0 \end{pmatrix}$, $B_y = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$, $\tilde{C} = (C \ 0)$. El diseño de la estrategia de control se basa en la selección de matrices K y K_i considerando su efecto sobre los UDS (3-2). Además, para esta estrategia, el diseño se puede realizar sobre cualquiera de los UDS como se muestra a continuación.

Según la discretización impulsiva, la acción de control se aplica a x^\bullet . Luego, el UDS primario en lazo cerrado resulta:

$$\begin{aligned}\tilde{x}^\bullet(k+1) &= (\tilde{A}^\bullet - \tilde{B}_u^\bullet \tilde{K})\tilde{x}^\bullet(k) + B_y^\bullet Y^{Tar} \\ &= e^{\tilde{A}T} (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})\tilde{x}^\bullet(k) + B_y^\bullet Y^{Tar}.\end{aligned}\tag{3-7}$$

Ahora, tomando en cuenta la relación $\tilde{x}(\tau_k^+) = (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})e^{\tilde{A}T}\tilde{x}(\tau_{k-1}^+)$, el UDS secundario en lazo cerrado queda expresado como:

$$\begin{aligned}\tilde{x}^\circ(k+1) &= \tilde{A}^\circ \tilde{x}^\circ(k) + \tilde{B}_u^\circ (-\tilde{K}\tilde{x}^\bullet(k)) + B_y^\circ(k) Y^{Tar} \\ &= (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})e^{\tilde{A}T}\tilde{x}^\circ + B_y^\circ(k) Y^{Tar},\end{aligned}\tag{3-8}$$

con I_n la matriz identidad de dimensión n . Luego, puede probarse que ambas ecuaciones tienen el mismo polinomio característico:

$$\begin{aligned}\det(\lambda I_n - e^{\tilde{A}T}(I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})) &= \det(e^{\tilde{A}T}(e^{-\tilde{A}T}\lambda I_n - (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K}))) \\ &= \det(e^{\tilde{A}T})\det(e^{-\tilde{A}T}\lambda I_n - (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})) \\ &= \det((\lambda I_n e^{-\tilde{A}T} - (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K}))e^{\tilde{A}T}) \\ &= \det(\lambda I_n - (I_n - \tilde{B}_u \tilde{K})e^{\tilde{A}T}),\end{aligned}$$

y por tanto, ambos subsistemas tienen los mismos valores propios λ . Teniendo esto en mente, las matrices K y K_i se seleccionan tal que los eigenvalores del sistema en lazo cerrado $(\tilde{A}^\bullet - \tilde{B}_u^\bullet \tilde{K})$ o $(\tilde{A}^\circ - \tilde{B}_u^\circ \tilde{K})$ permanezcan dentro del círculo unitario, para garantizar que el objetivo es atractivo para el sistema [92].

3.1.2. Control Predictivo Basado en Modelo con variables artificiales

En el contexto de MPC para sistemas impulsivos, se han explorado dos acercamientos. En [99] se desarrolló la primer versión de MPC para ICS, en donde se aplica el método propuesto

al control de la dosificación de bolos intravenosos de Litio. La estrategia cubre el problema de llevar un ICS lineal a una zona definida como ventana terapéutica que no incluye el origen necesariamente. No obstante, esta formulación requiere el cálculo de conjuntos objetivo invariantes politópicos que impican un proceso iterativo adicional, lo que puede ser difícil de computar, especialmente cuando crece la dimensión del sistema.

Otra formulación MPC para sistemas impulsivos es la recientemente introducida en [94] y desarrollada inicialmente para sistemas discretos en [30]. Esta estrategia es un MPC por zonas (ZMPC, de sus siglas en inglés *zone MPC*) que hace uso de variables artificiales/intermedias y se ha propuesto principalmente para aplicaciones en las que el objetivo cambia constantemente y para sistemas en los que el conjunto de equilibrio se encuentra fuera del origen. Las ventajas de esta estrategia son un dominio de atracción mas amplio en relación a los MPC estándar y la garantía de factibilidad y convergencia al objetivo para cualquier planta estabilizable [29, 30, 94].

Esta última formulación de MPC es la que se utilizará a lo largo de la presente tesis. La idea principal del ZMPC es llevar al estado del sistema desde un punto inicial hasta un conjunto objetivo \mathcal{X}^{Tar} a través del equilibrio del sistema. Para ello, se utiliza la siguiente función de costo:

$$V = V_{dyn}(x^\bullet; U, x_a, u_a) + V_f(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{U}_s^{Tar}; x_a, u_a), \quad (3-9)$$

con

$$V_{dyn}(x^\bullet; U, x_a, u_a) = \sum_{j=1}^{H_p-1} \|x^\bullet(j) - x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u^\bullet(j) - u_a\|_R^2, \quad (3-10)$$

$$V_f(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{U}_s^{Tar}; x_a, u_a) = P(\text{dist}_{\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}}(x_a) + \text{dist}_{\mathcal{U}_s^{Tar}}(u_a)).$$

El costo dinámico, V_{dyn} , se plantea con el propósito de que el sistema alcance un equilibrio $(x_a, u_a) \in \mathcal{X}_s^\bullet \times \mathcal{U}_s$ durante el horizonte de predicción H_p ; y el costo terminal, V_f , asegura que el punto final alcanzado en la predicción (el cual es también un equilibrio) se encuentre dentro de la zona objetivo, es decir, el sistema alcanza otro punto (x_t, u_t) en el conjunto de equilibrio objetivo $(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{U}_s^{Tar})$. Luego, la función de costo terminal puede seleccionarse como $V_f = P(\|x_a - x_t\|^2 + \|u_a - u_t\|^2)$ [94]. Note que el equilibrio (x_a, u_a) juega un papel clave en esta formulación de control, a estas variables se les denomina variables artificiales de equilibrio y se considerarán como variables de decisión en el problema MPC.

Dado el estado inicial $\hat{x}^\bullet(k)$ (estimado por el filtro de Kalman), el problema de optimización que resuelve el ZMPC en cada paso de tiempo k es:

$$\begin{aligned}
& \min_{U, x_a, u_a} V_N(x^\bullet, \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{U}_s^{\bullet Tar}; U, x_a, u_a) \\
& s.t. \\
& x^\bullet(0) = \hat{x}^\bullet(k), \\
& x^\bullet(j+1) = A^\bullet x^\bullet(j) + B_u^\bullet u^\bullet(j) + B_r^\bullet r(j) + E^\bullet, \\
& u^\bullet(j) \in \mathcal{U}, x^\bullet(j) \in \mathcal{X}, \\
& x^\bullet(H_p) = x_a, \\
& x_a = A^\bullet x_a + B_u^\bullet u_a + E^\bullet, (x_a \in \mathcal{X}_s^\bullet, u_a \in \mathcal{U}_s)
\end{aligned} \tag{3-11}$$

La solución del problema de optimización es la secuencia óptima de entradas $U = \{u^\bullet(k), \dots, u^\bullet(k + H_u - 1)\}$, donde el primer término $u^\bullet(k)$ se aplica a la planta. Es de notar que la restricción terminal $x^\bullet(H_p) = x_a$ obliga al estado a alcanzar la variable artificial al final del horizonte y con la restricción $x_a = A^\bullet x_a + B_u^\bullet u_a + E^\bullet$ se asegura que esta variable sea un equilibrio del sistema.

En el problema de optimización (3-11) también se ha decidido incluir el término de perturbación conocida, $B_r^\bullet r(j)$, en el modelo de predicción. Esto para que la representación matricial que se muestra en la siguiente subsección quede completamente planteada. En el caso del modelo para el tratamiento de T1DM, este término corresponde a la perturbación por ingesta de comidas, la cuál puede ser anunciada (por conteo de carbohidratos) o no anunciada (caso en el que $r = 0$).

Representación matricial del problema de optimización

El problema de optimización puede escribirse matricialmente como una función que depende de $x^\bullet(k)$ (el estado estimado en el instante k), la trayectoria de control $U = \{u^\bullet(k), \dots, u^\bullet(k + H_u - 1), \dots, u^\bullet(k + H_p - 1)\}$, con $u^\bullet(k + H_u - 1) = \dots = u^\bullet(k + H_p - 1)$, las variables de equilibrio x_a, u_a y el punto objetivo x_t, u_t . Note que solo $x^\bullet(k)$ es conocido, por lo que las variables de decisión en el problema de optimización son $x_d = [U \ x_a \ u_a \ x_t \ u_t]'$.

A continuación, se considera la expansión del estado en el horizonte de predicción de la forma:

$$X = A_{au}x(k) + B_{uau}U + B_{rau}\Gamma + E_{au}, \tag{3-12}$$

$$\begin{aligned}
\begin{bmatrix} x^\bullet(k+1) \\ \vdots \\ x^\bullet(k+Hu) \\ \vdots \\ x^\bullet(k+Hp) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} A^\bullet \\ \vdots \\ A^{\bullet Hu} \\ \vdots \\ A^{\bullet Hp} \end{bmatrix} x^\bullet(k) + \begin{bmatrix} B_u^\bullet & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A^{\bullet Hu-1} B_u^\bullet & \cdots & B_u^\bullet \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A^{\bullet Hp-1} B_u^\bullet & \cdots & \sum_{i=0}^{Hp-Hu} A^{\bullet i} B_u^\bullet \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u^\bullet(k) \\ \vdots \\ u^\bullet(k+Hu-1) \end{bmatrix} + \\
&\begin{bmatrix} B_r^\bullet & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A^{\bullet Hu-1} B_r^\bullet & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A^{\bullet Hp-1} B_r^\bullet & \cdots & B_r^\bullet \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r(k) \\ \vdots \\ r(k+Hp-1) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} E^\bullet \\ \vdots \\ \sum_{i=0}^{Hp-1} A^{\bullet i} E^\bullet \end{bmatrix}.
\end{aligned} \tag{3-13}$$

Adicionalmente, se considera la matriz $C_c = [I_{n_{xC}} \ O_{n_{xC} \times n_x - n_{xC}}]$, donde n_{xC} es el número de estados controlables, $I_{n_{xC}}$ es la matriz identidad de tamaño $n_{xC} \times n_{xC}$ y $O_{n_{xC} \times n_x - n_{xC}}$ es una matriz de ceros de dimensiones $n_{xC} \times (n_x - n_{xC})$. La expansión en el horizonte de predicción de C_c queda:

$$C_{au} = \begin{bmatrix} C_c & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_c \end{bmatrix}. \tag{3-14}$$

Luego, se procede a reemplazar la expansión matricial en la función de costo, obteniendo:

$$V = V1 + V2 + V3 + V4, \tag{3-15}$$

donde

$$\begin{aligned}
V1 &= (C_{au}X - I_{xa}x_a)' \tilde{Q} (C_{au}X - I_{xa}x_a) \\
&= (C_{au}(A_{au}x^\bullet(k) + B_{uau}U + B_{rau}\Gamma + E_{au}) - I_{xa}x_a)' \tilde{Q}(\cdot) \\
&= (a + bx_d)' \tilde{Q}(a + bx_d),
\end{aligned} \tag{3-16}$$

con $a = C_{au}(A_{au}x^\bullet(k) + B_{rau}\Gamma + E_{au})$, $b = [C_{au}B_{uau} \ -I_{xa} \ O_{H_p n_{xC} \times (2n_u + n_x)}]$.

$$\begin{aligned}
V2 &= (U - I_{ua}u_a)' \tilde{R} (U - I_{ua}u_a) \\
&= (U + 0x_a - I_{ua}u_a + 0x_t + 0u_t)' \tilde{R}(\cdot) \\
&= (cx_d)' \tilde{Q}(cx_d),
\end{aligned} \tag{3-17}$$

con $c = [I_{H_u n_u} \ O_{H_u n_u \times n_{xC}} \ -I_{ua} \ O_{H_u n_u \times (n_{xC} + n_u)}]$.

$$\begin{aligned}
V3 &= (x_a - x_t)' \tilde{P} (x_a - x_t) \\
&= (0U + I_{n_{xC}} x_a + 0u_a - I_{n_{xC}} x_t + 0u_t)' \tilde{P} (\cdot) \\
&= (dx_d)' \tilde{Q} (dx_d),
\end{aligned} \tag{3-18}$$

$$\text{con } d = [O_{n_{xC} \times H_u n_u} \quad I_{n_{xC}} \quad O_{n_{xC} \times n_u} \quad -I_{n_{xC}} \quad O_{n_{xC} \times n_u}].$$

$$\begin{aligned}
V4 &= (u_a - u_t)' \tilde{P} (u_a - u_t) \\
&= (0U + 0x_a + I_{n_u} u_a + 0x_t - I_{n_u} u_t)' \tilde{P} (\cdot) \\
&= (ex_d)' \tilde{Q} (ex_d),
\end{aligned} \tag{3-19}$$

con $e = [O_{n_{xC} \times H_u n_u} \quad O_{n_u \times n_{xC}} \quad I_{n_u} \quad O_{n_u \times n_{xC}} \quad -I_{n_u}]$. De los términos anteriores las matriz I_{xa} se establece como la expansión en el horizonte de predicción de la matriz identidad de dimensión n_{xC} , y la matriz I_{ua} se establece como la expansión en el horizonte de control de la matriz identidad de dimensión n_u :

$$I_{xa} = \begin{bmatrix} I_{n_{xC}} \\ \vdots \\ I_{n_{xC}} \end{bmatrix}, \quad I_{ua} = \begin{bmatrix} I_{n_u} \\ \vdots \\ I_{n_u} \end{bmatrix},$$

y las matrices \tilde{Q} , \tilde{R} , \tilde{P} , \tilde{P} se definen como:

$$\tilde{Q} = \begin{bmatrix} C_c Q & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & C_c Q \end{bmatrix}, \quad \tilde{R} = \begin{bmatrix} R & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & R \end{bmatrix}, \quad \tilde{P} = P I_{n_{xC}}, \quad \tilde{P} = P I_{n_u}.$$

Reemplazando V1-V4 en V y desarrollando cada término, se obtiene la forma de función de costo cuadrático

$$V = \frac{1}{2} x_d' H x_d + f' x_d + cte,$$

con

$$\begin{aligned}
H &= 2(b' \tilde{Q} b + c' \tilde{R} c + d' \tilde{P} d + e' \tilde{P} e), \\
f &= 2(a' \tilde{Q} b)', \\
cte &= a' \tilde{Q} a.
\end{aligned} \tag{3-20}$$

Restricciones

Restricciones de desigualdad para las variables de decisión: Sean las restricciones de desigualdad sobre x_d de la forma:

$$\begin{aligned}
u_{min} &\leq u(j) \leq u_{max} \\
C_c x_{min} &\leq x_a \leq C_c x_{max} \\
u_{min} &\leq u_a \leq u_{max}
\end{aligned} \tag{3-21}$$

$$\begin{aligned}
x_{min}^{Tar} &\leq x_t \leq x_{max}^{Tar} \\
u_{min}^{Tar} &\leq u_t \leq u_{max}^{Tar}
\end{aligned}$$

Los límites para las variables de decisión a lo largo del horizonte de control quedan de la forma:

$$LBu = \begin{bmatrix} u_{min} \\ \vdots \\ u_{min} \\ C_c x_{min} \\ u_{min} \\ x_{min}^{Tar} \\ u_{min}^{Tar} \end{bmatrix}, \quad UB u = \begin{bmatrix} u_{max} \\ \vdots \\ u_{max} \\ C_c x_{max} \\ u_{max} \\ x_{max}^{Tar} \\ u_{max}^{Tar} \end{bmatrix}.$$

Restricciones de igualdad: La primera restricción a tener en cuenta es la restricción terminal $C_c x^\bullet(k + H_p) = x_a$. Note que el estado en H_p equivale a la última fila de la expansión matricial en (3-13). Luego se tiene:

$$\begin{aligned}
C_c x^\bullet(k + H_p) &= C_c A^{\bullet H_p} x^\bullet(k) + C_c [A^{\bullet H_p-1} B_u^\bullet \ \dots \ \sum_{i=0}^{H_p-H_u} A^{\bullet i} B_u^\bullet] U + \\
&C_c [A^{\bullet H_p-1} B_r^\bullet \ \dots \ B_r^\bullet] \Gamma + C_c \sum_{i=0}^{H_p-1} A^{\bullet i} E^\bullet = x_a
\end{aligned} \tag{3-22}$$

Representando la restricción de la forma $A_{eq1} x_d = b_{eq1}$ se tiene:

$$\begin{aligned}
A_{eq1} &= \left[C_c [A^{\bullet H_p-1} B_u^\bullet \ \dots \ \sum_{i=0}^{H_p-H_u} A^{\bullet i} B_u^\bullet] \quad - I_{n_{xC}} \quad O_{n_{xC} \times (2n_u + n_{xC})} \right], \\
b_{eq1} &= -C_c A^{\bullet H_p} x^\bullet(k) - C_c [A^{\bullet H_p-1} B_r^\bullet \ \dots \ B_r^\bullet] \Gamma - C_c \sum_{i=0}^{H_p-1} A^{\bullet i} E^\bullet
\end{aligned} \tag{3-23}$$

Restricciones de equilibrio: Las variables de decisión que deben satisfacer la condición de equilibrio son las variables artificiales x_a , u_a ($x_a = A^\bullet x_a + B_u^\bullet u_a + E^\bullet = 0$), y las variables objetivo x_t , u_t ($x_t = A^\bullet x_t + B_u^\bullet u_t + E^\bullet = 0$). Para ambos casos debe tenerse solo en cuenta la sección controlable de las matrices A^\bullet , B_u^\bullet y E^\bullet . Luego, la representación matricial para cada ambos respectivamente queda de la forma:

$$\begin{aligned}
A_{eq2} &= \begin{bmatrix} O_{n_{xC} \times (H_u n_u)} & (A_{n_{xC}}^\bullet - I_{n_{xC}}) & B_{u_{n_{xC}}}^\bullet & O_{n_{xC} \times (n_{xC} + n_u)} \end{bmatrix}, \\
b_{eq2} &= -E_{n_{xC}}^\bullet
\end{aligned} \tag{3-24}$$

$$A_{eq3} = \begin{bmatrix} O_{n_{xc} \times (H_u n_u + n_{xc} + n_u)} & (A_{n_{xc}}^\bullet - I_{n_{xc}}) & B_{u_{n_{xc}}}^\bullet \\ b_{eq3} = -E_{n_{xc}}^\bullet \end{bmatrix}, \quad (3-25)$$

De esta forma, las restricciones de igualdad se compactan de la forma $A_{eq} = [A_{eq1}; A_{eq2}; A_{eq3}]$ y $b_{eq} = [b_{eq1}; b_{eq2}; b_{eq3}]$.

Restricciones de desigualdad del estado: Sean las restricciones de la forma:

$$x_{min} \leq x^\bullet(j) \leq x_{max}.$$

las cuales deben satisfacerse durante todo el horizonte de predicción. Luego, teniendo en cuenta solo los estados controlables, se representa la restricción matricialmente como:

$$\begin{aligned} C_{au}(A_{au}x^\bullet(k) + B_{uau}U + B_{rau}\Gamma + E_{au}) &\leq X_{max}, \\ X_{min} &\leq C_{au}(A_{au}x^\bullet(k) + B_{uau}U + B_{rau}\Gamma + E_{au}), \end{aligned} \quad (3-26)$$

en donde

$$X_{max} = \begin{bmatrix} C_c x_{max} \\ \vdots \\ C_c x_{max} \end{bmatrix}, \quad X_{min} = \begin{bmatrix} C_c x_{min} \\ \vdots \\ C_c x_{min} \end{bmatrix}$$

Al llevar las restricciones a la forma $A_{des}x_d \leq b_{des}$, se obtiene:

$$\begin{aligned} A_{des} &= \begin{bmatrix} C_{au}B_{uau} & O_{H_p n_{xc} \times (2n_{xc} + 2n_u)} \\ -C_{au}B_{uau} & O_{H_p n_{xc} \times (2n_{xc} + 2n_u)} \end{bmatrix} \\ b_{des} &= \begin{bmatrix} -C_{au}A_{au}x^\bullet(k) - C_{au}B_{rau}\Gamma - C_{au}E_{au} + X_{max} \\ C_{au}A_{au}x^\bullet(k) + C_{au}B_{rau}\Gamma + C_{au}E_{au} - X_{min} \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (3-27)$$

3.2. Resumen

En este capítulo se ha dado una descripción de los sistemas impulsivos lineales junto con su correspondiente analogía al tratamiento de la T1DM. Tras esto, se han explicado dos estrategias de control para sistemas impulsivos lineales: (i) el control por realimentación de estados con acción integral y (ii) una formulación de ZMPC que utiliza variables artificiales de equilibrio. Para esta última estrategia se ha realizado la expansión matricial completa para llevarlo a la forma de un problema de optimización cuadrático estándar.

4 Estrategia de control predictivo con garantía de eliminación de offset

Cuando el modelo de predicción utilizado no es lo suficientemente exacto para describir el comportamiento de la planta, es decir, cuando hay un error planta-modelo, la estrategia MPC puede generar una acción de control inadecuada que no lleva el sistema al objetivo y normalmente produce un error de estado estacionario (offset) [69, 90]. El error planta-modelo ha sido un problema importante en diferentes acercamientos de control. Por ejemplo, en el PID tradicional, el offset se elimina al integrar el error entre la referencia y la salida medida. En la clásica ley de control por realimentación de estados, se añade un estado integral para eliminar el offset (como se explicó en el Capítulo 3), y en el diseño de LQG se ha propuesto el uso de observadores de perturbación por medio de un modelo de perturbación de salida [18].

En el contexto del MPC, se han fundamentado formulaciones para superar el problema del offset en sistemas de tiempo discreto. Estos consisten en aumentar el modelo del sistema con un modelo de perturbación y el uso de un estimador de estado. El método más simple de MPC con acción integral se desarrolló en [90] al usar un modelo de perturbación de salida constante y asumiendo sistemas cuadráticos. En [62, 74, 78] se establecieron las condiciones para garantizar la observabilidad del sistema aumentado, tal que el estado estacionario del estimador tenga una única solución y pueda capturarse el error planta-modelo. Luego, este estimado (del estado y la perturbación) se usa en la ley de control del MPC para lograr el objetivo. En [79] se probó la equivalencia entre los acercamientos conocidos como *la forma de velocidad* y el observador de perturbaciones para MPC libre de offset. En [80] se detalló el MPC con eliminación de offset para sistemas no lineales. Este se logra al separar el problema general en un problema de cálculo del objetivo y en un problema de regulación. Un MPC robusto para seguimiento libre de offset se desarrolló en [7] usando un acercamiento de control basado en tubos. Adicionalmente, en [44] se aplicó un MPC con acción integral a la regulación de glucosa en personas con T1DM, mostrando mejoras significativas con respecto al MPC cuando se varía la sensibilidad a la insulina. En relación a los ICS, el problema de eliminación de offset con MPC no se ha estudiado.

En este capítulo se presenta una estrategia MPC con garantía de eliminación de offset (ZMPC-OF) para sistemas impulsivos, en donde se considera un error planta-modelo constante. Este acercamiento es una adaptación de las formulaciones de eliminación de offset

mencionadas anteriormente para sistemas discretos. Con este propósito, primero se introduce la expansión del ICS con un modelo de perturbación; luego se explica el diseño del estimador y se establecen las condiciones de observabilidad del sistema, en este punto se propone un corolario para la selección directa de las matrices del modelo de perturbación tal que siempre se asegure la observabilidad del ICS aumentado; finalmente, se detalla el MPC impulsivo para llevar el estado a un objetivo asegurando seguimiento con cero offset.

4.1. El modelo para control libre de offset

La expansión del modelo impulsivo con el modelo de perturbación constante en el tiempo ($\dot{d} = 0$), la cual afecta al estado en los instantes de los impulsos τ_k , queda de la forma:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{x}(t) \\ \dot{d}(t) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} A & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x(t) \\ d(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} E \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} x(0) \\ d(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad t \neq \tau_k \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + Bu(\tau_k) + B_d d(\tau_k), \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) &= Cx(\tau_k) + C_d d(\tau_k), \end{aligned} \quad (4-1)$$

en donde $d \in \mathbb{R}^{n_d}$ es la perturbación con matrices asociadas $B_d \in \mathbb{R}^{n_x \times n_d}$ y $C_d \in \mathbb{R}^{n_y \times n_d}$. Luego, las ecuaciones del UDS primario y de la salida se reescriben como:

$$\begin{aligned} \tilde{x}^\bullet(k+1) &= \tilde{A}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k) + \tilde{B}^\bullet u^\bullet(k) + \tilde{E}^\bullet, \quad \tilde{x}^\bullet(0) = \tilde{x}(\tau_0), \\ \tilde{y}^\bullet(k) &= \tilde{C}^\bullet \tilde{x}^\bullet(k), \end{aligned} \quad (4-2)$$

en las cuales $\tilde{x}^\bullet = \begin{bmatrix} x^\bullet \\ d^\bullet \end{bmatrix}$ es el estado aumentado, y las matrices correspondientes están dadas

$$\text{por: } \tilde{A}^\bullet = \begin{bmatrix} A^\bullet & B_d^\bullet \\ 0 & I_d \end{bmatrix}, \quad \tilde{B}^\bullet = \begin{bmatrix} B^\bullet \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{E}^\bullet = \begin{bmatrix} E^\bullet \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \tilde{C}^\bullet = [C \quad C_d] \text{ y } B_d^\bullet \triangleq e^{AT} B_d.$$

4.2. Diseño del estimador de estado

Debido a que se pretende estimar el estado del sistema y las perturbaciones para usarlos en la ley de control, se requiere que el sistema aumentado (4-2) sea observable. Las condiciones de observabilidad se enuncian en la siguiente proposición:

Proposición 1. [62] *El subsistema (4-2) es observable si y solo si el par (C, A) es observable y*

$$\text{rango} \begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B_d^\bullet \\ C & C_d \end{bmatrix} = n_x + n_d. \quad (4-3)$$

Demostración: El par $(\tilde{C}^\bullet, \tilde{A}^\bullet)$ es observable si y solo si se cumple la condición de Hautus para observabilidad:

$$\text{rango} \begin{bmatrix} \tilde{A}^\bullet - \lambda I_{n_x+n_d} \\ \tilde{C}^\bullet \end{bmatrix} = n_x + n_d \quad \forall \lambda. \quad (4-4)$$

Reemplazando \tilde{A}^\bullet y \tilde{C}^\bullet la condición queda:

$$\text{rango} \begin{bmatrix} A^\bullet - \lambda I_{n_x} & B_d^\bullet \\ 0 & I_{n_d} - \lambda I_{n_d} \\ C & C_d \end{bmatrix} = n_x + n_d \quad \forall \lambda. \quad (4-5)$$

El primer conjunto de columnas es linealmente independiente (L.I) si y solo si (C, A^\bullet) es observable. No obstante, el par (C, A^\bullet) es observable si y solo si el par (C, A) de un sistema con la forma dada en (3-1) es observable, esto de acuerdo a la remarca 2 en [95]. El segundo conjunto de columnas es L.I de las primeras n_x columnas, excepto posiblemente para $\lambda = 1$. Luego, cuando la condición de Hautus se comprueba para $\lambda = 1$ esta se convierte en (4-3). ■

Adicionalmente, se resalta el siguiente corolario en el cual se establecen ciertas condiciones sobre la forma de un sistema y el modelo de la perturbación para garantizar la observabilidad del sistema aumentado.

Corolario 1. *Considere $n_d = n_y$, $C_d = I_{n_y}$ y la forma de la matriz $C \in \mathbb{R}^{n_y \times n_x}$ con exactamente una entrada de 1 para cada fila y columna y 0 en las posiciones restantes, es decir, las salidas medidas no son una combinación lineal de los estados. Si el par (C, A) es observable y la matriz B_d tiene la misma forma de C' , con entradas b_j , $j = 1, \dots, n_y$ en el correspondiente a cada elemento diferente de cero de C' , entonces el sistema aumentado (4-2) siempre es observable.*

Demostración: Por definición se tiene que $A^\bullet = e^{AT}$ y $B_d^\bullet = e^{AT} B_d$. Reemplazando A^\bullet y B_d^\bullet en (4-3) se debe cumplir que:

$$\text{rango} \begin{bmatrix} e^{AT} - I_{n_x} & e^{AT} B_d \\ C & C_d \end{bmatrix} = n_x + n_d. \quad (4-6)$$

Como (C, A) es observable, entonces las primeras n_x columnas son L.I. Adicionalmente, como $C_d = I$, las columnas desde $n_x + 1$ hasta $n_x + n_y$ son L.I. Una pérdida de rango puede ocurrir si el segundo conjunto de columnas es dependiente de las primeras n_x columnas. Dada la forma de C y C_d solo se debe comprobar que sean L.I los pares de columnas que tienen una entrada igual a 1 en la misma fila i , desde $i = n_x + 1$ hasta $i = n_x + n_y$. Sin embargo, como resultado de la forma de B_d , estos pares de columnas están asociados a las mismas entradas a_{ij} , $i = 1, \dots, n_x$, $j = 1, \dots, n_y$ de e^{AT} . Luego, no existe valores para b_j tal

que las entradas a_{ij} , $i \neq j$ en el primer bloque matricial $(e^{AT} - I)$ sean una combinación lineal de $a_{ij}b_j$ en la matriz $e^{AT}B_d$ y, al mismo tiempo, los elementos en la diagonal principal $a_{ij} - 1$, $i = j$ cumplan con ser una combinación lineal de $a_{ij}b_j$. Por tanto, todas las columnas son linealmente independientes y se satisface la condición (4-3). ■

Con el propósito de clarificar el corolario anterior se analiza el siguiente ejemplo de un sistema impulsivo de forma general:

Ejemplo 1. Sea $n_d = n_y$, $C_d = I_{n_y}$ y $C \in \mathbb{R}^{n_y \times n_x}$ una matriz rectangular y diagonal con $C_{jj} = 1$. Siguiendo el Corolario 1, se selecciona la matriz B_d rectangular y diagonal de dimensión $n_x \times n_y$ con $B_{d,jj} = b_j$, $j = 1, \dots, n_y$.

Sea la forma general de las matrices e^{AT} , C y B_d :

$$e^{AT} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n_x} \\ a_{21} & \cdots & a_{2n_x} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n_x 1} & \cdots & a_{n_x n_x} \end{bmatrix}, C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 & \cdots & 0 \end{bmatrix}, B_d = \begin{bmatrix} b_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & b_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \\ 0 & 0 & \cdots & b_{n_y} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \end{bmatrix},$$

luego, al expandir la matriz en (4-6) se obtiene:

$$\begin{bmatrix} e^{AT} - I_{n_x} & e^{AT}B_d \\ C & C_d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} - 1 & \cdots & a_{1n_x} & a_{11}b_1 & \cdots & a_{1n_y}b_{n_y} \\ a_{21} & \cdots & a_{2n_x} & a_{21}b_1 & \cdots & a_{2n_y}b_{n_y} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n_x 1} & \cdots & a_{n_x n_x} - 1 & a_{n_x 1}b_1 & \cdots & a_{n_x n_y}b_{n_y} \\ 1 & \cdots & 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 1 \end{bmatrix} \quad (4-7)$$

A continuación, se debe comprobar que las columnas con una entrada de 1 en la misma fila sean L.I entre ellas, en este caso los pares de columnas a chequear son las columnas 1 y $n_x + 1$, 2 y $n_x + 2, \dots, n_y$ y $n_x + n_y$. Sin embargo, para cada par de columnas, no existe b_j que logre que las entradas a_{ij} , $a_{ij}b_j$ para $i \neq j$, y $a_{ij} - 1$, $a_{ij}b_j$ para $i = j$, sean simultáneamente una combinación lineal de la otra, para cualquier valor de b_j , $i = 1, \dots, n_x$, $j = 1, \dots, n_y$.

Note que este caso particular, en que B_d tiene la misma forma que C' , implica que cada perturbación d tiene un efecto directo solo en la dinámica del estado medido x_i correspondiente. Además, note que el Corolario 1 se cumple para los ICS pero no necesariamente para los sistemas lineales estándar, ya que en estos últimos no existe la relación entre las matrices A^\bullet

y B_d^\bullet a través de la matriz exponencial e^{AT} .

Suponiendo que las matrices B_d y C_d se seleccionan de tal manera que la condición (4-3) se cumple, el estimador para el estado y perturbación se diseña de la forma:

$$\hat{x}^\bullet(k+1) = \tilde{A}^\bullet \hat{x}^\bullet(k) + \tilde{B}^\bullet u^\bullet(k) + \tilde{E}^\bullet + L \left(y^\bullet(k) - \tilde{C}^\bullet \hat{x}^\bullet(k) \right), \quad (4-8)$$

y la matriz $L = [L_x \ L_d]'$ se selecciona tal que el estimador sea estable. Adicionalmente, si $n_d = n_y$, el estado estacionario del observador cumple:

$$\begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B_u^\bullet \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{x}_\infty^\bullet \\ u_\infty^\bullet \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}_\infty^\bullet \\ y_\infty^\bullet - C_d \hat{d}_\infty^\bullet \end{bmatrix}, \quad (4-9)$$

donde el subíndice ∞ denota el valor de estado estacionario de cada variable. Al satisfacer las condiciones de observabilidad, la ecuación (4-9) tiene solución única, y por tanto, es posible deducir un único valor para la perturbación d^\bullet a partir de la medición y en estado estacionario.

4.3. MPC con garantía de eliminación de offset para sistemas impulsivos

A continuación se desarrolla la estrategia MPC con garantía de eliminación de offset (ZMPC-OF). Esta se compone de una formulación MPC base y una componente de eliminación de offset. El MPC base seleccionado es el ZMPC explicado en el Capítulo 2 [94]. El uso de este MPC permite la unión del problema de seguimiento y del cálculo de objetivo (considerando el error planta-modelo) debido a que incorpora (i) las variables artificiales de estado estacionario (consideradas como variables de decisión), (ii) un costo para penalizar el error entre el estado predicho y la variable artificial, (iii) un costo para penalizar la desviación al objetivo y (iv) una restricción terminal. Adicionalmente, con esta estrategia el objetivo de control se puede establecer como una zona y no solo como un punto objetivo.

Considere la función de costo en (3-9), (3-10). Dada la estimación actual del estado aumentado $\hat{x}^\bullet = [\hat{x}^\bullet \ \hat{d}^\bullet]'$, el problema de optimización que resuelve el ZMPC-OF en cada instante de tiempo k es:

4.3 MPC con garantía de eliminación de offset para sistemas impulsivos 41

$$\min_{U, x_a, u_a} V_N(x^\bullet, \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}, \mathcal{U}_s^{\bullet Tar}; U, x_a, u_a)$$

s.t.

$$\begin{aligned} x^\bullet(0) &= \hat{x}^\bullet(k), \quad d^\bullet(0) = \hat{d}^\bullet(k), \\ x^\bullet(j+1) &= A^\bullet x^\bullet(j) + B^\bullet u^\bullet(j) + B_d^\bullet d^\bullet(j) + E^\bullet, \\ d^\bullet(j+1) &= d^\bullet(j), \\ u^\bullet(j) &\in \mathcal{U}, \quad x^\bullet(j) \in \mathcal{X}, \\ x^\bullet(H_p) &= x_a, \\ x_a &= A^\bullet x_a + B^\bullet u_a + B_d^\bullet d^\bullet + E^\bullet, \quad (x_a \in \mathcal{X}_s^\bullet, u_a \in \mathcal{U}_s) \end{aligned} \tag{4-10}$$

Note que el error entre la planta y el modelo se tiene en cuenta en el modelo de predicción y en las restricciones $x_a = A^\bullet x_a + B^\bullet u_a + B_d^\bullet d^\bullet$ y $y_a = Cx_a + C_d d^\bullet$ para calcular el equilibrio artificial al cual se obliga al estado a llegar con la restricción terminal $x^\bullet(H_p) = x_a$.

Suposición 1. Considere las siguientes suposiciones en los parámetros de control:

1. Sea $R \in \mathbb{R}^{n_u \times n_u}$ una matriz definida positiva y $Q \in \mathbb{R}^{n_x \times n_x}$ una matriz semi-definida positiva tal que el par $(Q^{1/2}, A^\bullet)$ es observable.
2. La función terminal V_f es convexa y positiva definida.
3. Sea $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar})$ un conjunto de equilibrio generalizado con respecto a $\mathcal{X}_{O_s}^{\bullet Tar}(\mathcal{X}_s^{\bullet Tar})$ para el ICS.

Teniendo en cuenta la suposición anterior, se prueba el siguiente Teorema para control con eliminación de offset cuando $n_d = n_y$.

Teorema 1. Asuma que se satisface la suposición 1, el problema MPC (4-10) es factible para todo $k \in \mathbb{N}$ y que el sistema en lazo cerrado converge a \hat{x}_∞^\bullet , \hat{d}_∞^\bullet y y_∞^\bullet . Adicionalmente, considere la salida objetivo y_t asociada a $x_t \in \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$. Luego, la salida tendrá cero offset en estado estacionario, i.e. $y_\infty^\bullet \rightarrow y_t$ cuando $k \rightarrow \infty$.

Demostración: Dado que el problema que resuelve el MPC en (4-10) es factible, en estado estacionario $u^\bullet(k)$ tiende a la ley de control $u_\infty^\bullet = k_{MPC} x_\infty^\bullet$, donde k_{MPC} es la ganancia del controlador derivada de la aplicación de la política de control de horizonte móvil. Note que u_∞^\bullet no es necesariamente igual al equilibrio objetivo u_t .

Los valores de estado y entrada estacionarios deben satisfacer la condición del observador (4-3), y las variables artificiales deben satisfacer la restricción del equilibrio del controlador:

$$\begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B^\bullet \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_a \\ u_a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}_\infty^\bullet \\ y_a - C_d \hat{d}_\infty^\bullet \end{bmatrix} \tag{4-11}$$

Adicionalmente, como $x_t \in \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$, se satisface:

$$\begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B^\bullet \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_t \\ u_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}_\infty^\bullet \\ y_t - C_d \hat{d}_\infty^\bullet \end{bmatrix}. \quad (4-12)$$

Defina $\delta x_\infty = \hat{x}_\infty^\bullet - x_t \in \mathcal{X}$, $\delta u_\infty = u_\infty^\bullet - u_t \in \mathcal{U}$ y el offset $\epsilon = y_\infty^\bullet - y_t$. Los conjuntos de restricción para las nuevas variables de desviación se deducen según las restricciones de las variables originales $\hat{x}_\infty^\bullet \in \mathcal{X}$, $x_t \in \mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$, $u_\infty^\bullet \in \mathcal{U}$, $u_t \in \mathcal{U}_s^{Tar}$ y el hecho de que $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar} \subseteq \mathcal{X}$, $\mathcal{U}_s^{Tar} \subseteq \mathcal{U}$.

Restando las condiciones (4-3) y (4-11) se obtiene la siguiente relación:

$$\begin{aligned} (A^\bullet - I_{n_x})\delta x_\infty + B^\bullet \delta u_\infty &= 0, \\ C\delta x_\infty &= \epsilon, \end{aligned} \quad (4-13)$$

luego, debe probarse que existe δu_∞ tal que $\delta x_\infty = 0$ y por ende $\epsilon = 0$.

Además, considere el siguiente cambio de variables en el problema MPC $\delta x(j) = x^\bullet(j) - x_t \in \mathcal{X}$, $\delta u(j) = u^\bullet(j) - u_t \in \mathcal{U}$, $\delta x_a = x_a - x_t \in \mathcal{X}_s^\bullet$, y $\delta u_a = u_a - u_t \in \mathcal{U}_s$. EL análisis de los conjuntos objetivo se realiza de manera similar al descrito previamente, con $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar} \subseteq \mathcal{X}_s^\bullet \subseteq \mathcal{X}$ y $\mathcal{U}_s^{Tar} \subseteq \mathcal{U}_s \subseteq \mathcal{U}$.

Ahora, teniendo en cuenta que $\hat{d}^\bullet(k) = d^\bullet(j)$, note que las dinámicas del sistema $x^\bullet(j+1) = A^\bullet x^\bullet(j) + B^\bullet u^\bullet(j) + B_d^\bullet d^\bullet(j) + E^\bullet$ se pueden reescribir como $\delta x(j+1) + x_t = A^\bullet(\delta x(j) + x_t) + B^\bullet(\delta u(j) + u_t) + B_d^\bullet d(j)$, y de la condición (4-12) se tiene que $\delta x(j+1) = A^\bullet \delta x(j) + B^\bullet \delta u(j)$. Similarmente, usando (4-11) y (4-12) se obtiene la expresión $\delta x_a = A^\bullet \delta x_a + B^\bullet \delta u_a$. Por último, el término $x^\bullet(j) - x_a$ de la función de costo V_{dyn} se puede reescribir como $\delta x(j) + x_t - x_a = \delta x(j) - (x_a - x_t) = \delta x(j) - \delta x_a$, y el término $u^\bullet(j) - u_a$ como $\delta u(j) - \delta u_a$.

Luego, el problema de optimización resultante es:

$$\begin{aligned} \min_{\delta u, \delta x_a, \delta u_a} & \sum_{j=1}^{H_p-1} \|\delta x(j) - \delta x_a\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|\delta u(j) - \delta u_a\|_R^2 + V_f \\ \text{s.t.} & \\ & \delta x(j+1) = A^\bullet \delta x(j) + B^\bullet \delta u(j), \\ & \delta x(0) = \delta x(k), \quad \delta x(k) = \hat{x}(k) - x_t, \\ & \delta x(H_p) = \delta x_a, \\ & \delta u(j) \in \mathcal{U}, \quad \delta x(j) \in \mathcal{X}, \\ & \delta x_a = A^\bullet \delta x_a + B^\bullet \delta u_a, \quad (\delta x_a \in \mathcal{X}_s^\bullet, \delta u_a \in \mathcal{U}_s), \end{aligned} \quad (4-14)$$

en donde la función terminal V_f está dada por $V_f = P(\|\delta x_a\|^2 + \|\delta u_a\|^2)$. Note que esta formulación representa un problema de regulación por el costo terminal en el cual la variable δx_a debe alcanzar el origen, el cual se encuentra en el conjunto objetivo $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$.

El MPC en (4-14) tiene la misma forma que el desarrollado en [94], cuya factibilidad y convergencia al conjunto objetivo se ha probado cuando la suposición 1 se cumple. Luego, el MPC (4-14) calcula una ley de control estabilizante $\delta u_0^* = \kappa_{MPC} \delta x$, donde δu_0^* es el primer elemento de la secuencia solución U^* , que lleva el estado a $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$. Así, en estado estacionario, δu_0^* tiende a $u_\infty^* - u_t = \delta u_\infty$ y $\delta x(k)$ tiende a $\hat{x}_\infty^* - x_t = \delta x_\infty$. Después, al reemplazar la ley de control en (4-13), se sigue que $(A^\bullet - I + B^\bullet \kappa_{MPC}) \delta x_\infty = 0$.

Finalmente, dado que la ley de control obtenida es estabilizante, entonces $(A^\bullet - I + B^\bullet \kappa_{MPC})$ es Hurwitz, y por tanto es diferente de cero. Luego, la única solución es $\delta x_\infty = 0$ lo que implica que $\epsilon = 0$. ■

Observación 1. *Los resultados con la formulación del ZMPC se mantienen para formulaciones menos generales como el MPC estándar, en el cual el objetivo se considera como un punto $s(k)$. La principal diferencia consiste de la eliminación de las variables artificiales empleadas en el ZMPC, y para no obtener un offset en estado estacionario, el estado y entrada objetivo se calculan en función de $s(k)$ y $d^\bullet(k)$ en cada paso de tiempo k . Luego, a la formulación del MPC estándar impulsivo se añade la restricción:*

$$\begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B^\bullet \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_t \\ u_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}^\bullet(k) \\ s(k) - C_d \hat{d}^\bullet(k) \end{bmatrix}. \quad (4-15)$$

4.4. Ejemplo numérico

En esta sección se introduce un ejemplo numérico simple para ilustrar los resultados y conceptos previamente discutidos sobre el offset y su eliminación con respecto a un conjunto objetivo cuando la planta y el modelo difieren. Para ello se aplican las estrategias ZMPC y el ZMPC-OF con la característica de eliminación de offset.

Considere el sistema impulsivo (3-1) con matrices $A = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\alpha & -0,4 \end{bmatrix}$, $B = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$, $E = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$ y $C = [1 \ 0]$, y condiciones iniciales $x(0) = [3 \ 4]'$, en donde el modelo nominal se establece con $\alpha = 1$. Las restricciones del sistema son $\mathcal{X} = \{x : [-3 \ -5]' \leq x \leq [3,5 \ 5]'\}$ y $\mathcal{U} = \{u : -2 \leq u \leq 2\}$. Los subsistemas discretos (3-2) se obtienen con un periodo de muestreo $T = 0,2$, el cual se ha establecido empíricamente.

Para ilustrar el efecto del error planta-modelo sobre el desempeño del sistema controlado por la estrategia ZMPC en (3-11), se muestra la evolución del estado al considerar diferentes

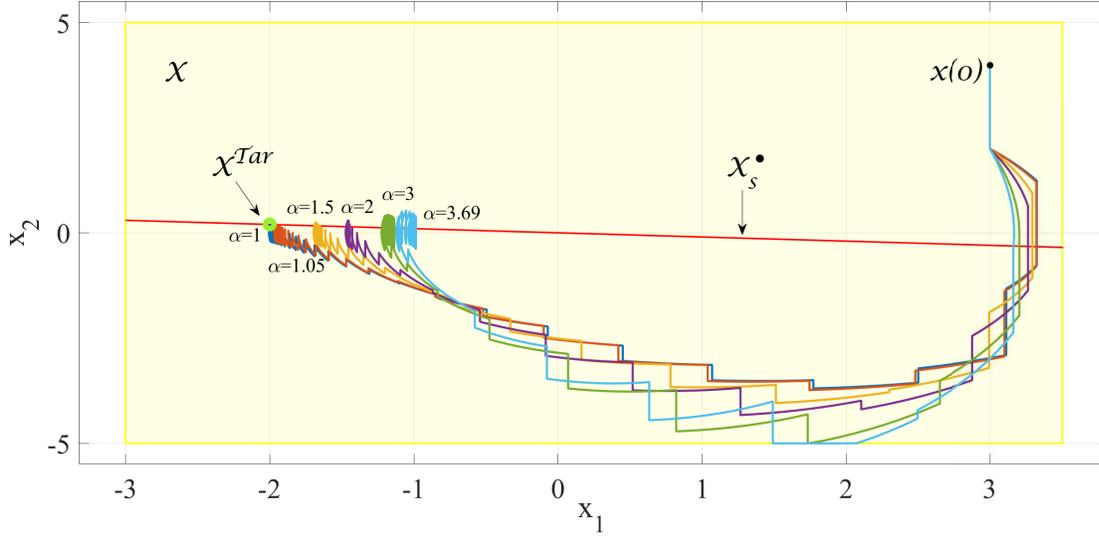


Figura 4-1: Evolución del espacio de estado del sistema para varios valores de α en la planta y aplicando el ZMPC.

valores para el parámetro α en la planta mientras se mantiene el valor nominal $\alpha = 1$ en el modelo de predicción. Los parámetros del controlador se establecen como $Q = \text{diag}([7 \ 5])$, $R = 10$, la matriz P es la solución de la ecuación de Riccati y los horizontes de predicción y control se establecen como $H_p = H_u = 30$.

La evolución del estado se muestra en la Figura 4-1, al igual que el conjunto de restricciones, equilibrios y el objetivo establecido como el punto $(-2, 0,198)$. Puede verse que el sistema alcanza el objetivo cuando el modelo es idéntico a la planta ($\alpha = 1$). Sin embargo, cuando la planta tiene un valor de α diferente, el sistema en lazo cerrado exhibe un offset a pesar de ser estable. Cuando las diferencias entre la planta y el modelo incrementan ($\alpha > 3,69$), no hay solución que satisfaga las restricciones del sistema, y por tanto, el problema de optimización no es factible. En conclusión, se requiere mejorar el ZMPC para eliminar el offset.

Ahora, suponga un error planta-modelo representado por un cambio en el parámetro de la planta a $\alpha = 2$. El objetivo de la siguiente simulación es mostrar cómo el ZMPC mejorado (ZMPC-OF) logra llevar la salida del sistema al objetivo, conformado por una combinación de puntos objetivo y zonas, dada la discrepancia planta-modelo. Para este fin, se consideran tres cambios de conjuntos objetivo. El primer conjunto consiste de un punto para x_1 pero una zona para x_2 , se establece como $\mathcal{X}^{Tar_1} = \{x : [-2 \ -0,5]' \leq x \leq [-2 \ 0,5]'\}$. El segundo conjunto objetivo se selecciona como la zona $\mathcal{X}^{Tar_2} = \{x : [2,5 \ -0,8]' \leq x \leq [3 \ 0,8]'\}$. El tercer conjunto objetivo consiste de un solo punto dentro del conjunto de equilibrio $\mathcal{X}_{s\alpha=1}^*$ del ICS (el conjunto equilibrio \mathcal{X}_s^* del modelo nominal con $\alpha = 1$), elegido como $\mathcal{X}^{Tar_3} = \{x : [-1 \ 0,099]' \leq x \leq [-1 \ 0,099]'\}$.

Para diseñar el ZMPC-OF, se aumenta el sistema con una perturbación d cuyas matrices relacionadas se eligen como $C_d = 1$ y $B_d = [100 \ 15000]'$ y satisfacen la condición de observabilidad (4-3). Luego, las ganancias L_x y L_d en (4-8) se computan por medio del filtro de Kalman con matrices de peso $Q_e = \text{diag}([10e3 \ 10e4 \ 10,5])$ y $R_e = 1$, y el controlador (4-10) se establece con las mismas matrices de pesos y horizontes que los utilizados con el ZMPC.

En la Figura 4-2 se muestra la evolución en el tiempo del sistema. Se consideran tres casos: (i) La planta se representa por el modelo nominal y se controla con el ZMPC (línea sólida azul), (ii) La planta es diferente del modelo de predicción y se controla con el ZMPC (línea sólida roja) y (iii) la planta se controla con el ZMPC-OF para compensar el error planta-modelo (línea punteada verde). Además, se muestran los tres cambios de referencia (línea punteada negra). Es de notar que el ZMPC regula adecuadamente el sistema dentro de los conjuntos objetivo cuando el modelo es igual a la planta, pero cuando hay error planta-modelo, se evidencia nuevamente el offset dado que el controlador mantiene un error en la predicción y no puede llevar la salida del proceso al objetivo. Por otro lado, cuando el sistema se controla con el ZMPC-OF, la salida se lleva al objetivo debido a la consideración del error planta-modelo en el modelo de predicción.

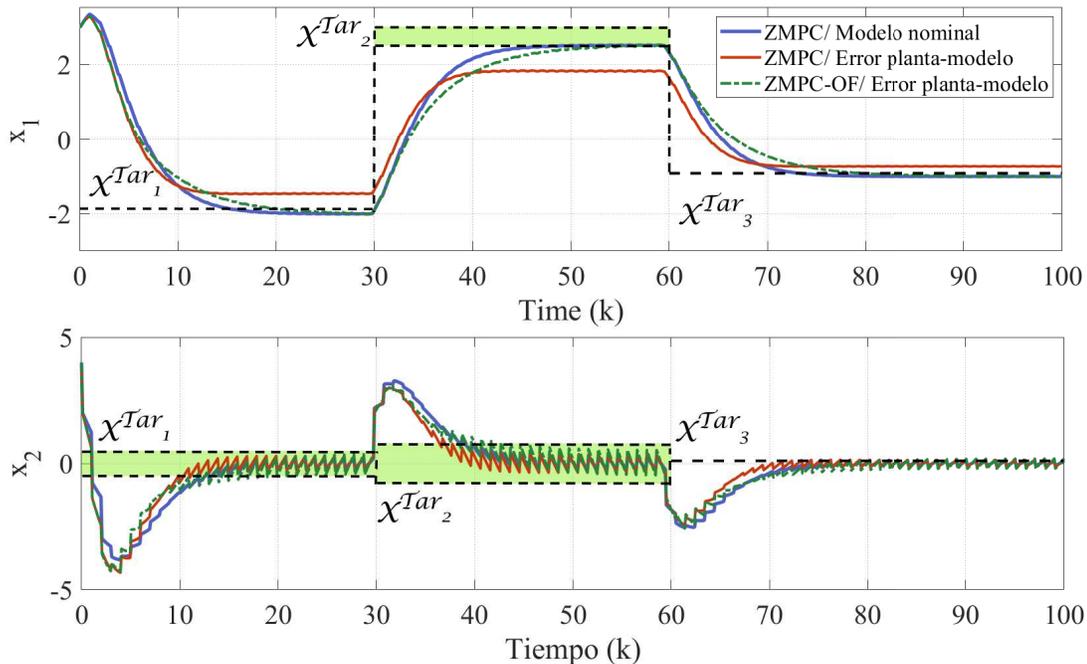


Figura 4-2: Comparación de la evolución del sistema en el tiempo controlado por (i) el ZMPC y (ii) el ZMPC-OF, cuando la planta y el modelo son diferentes.

La acción de control de los tres casos mencionados se muestra en la Figura 4-3, en donde

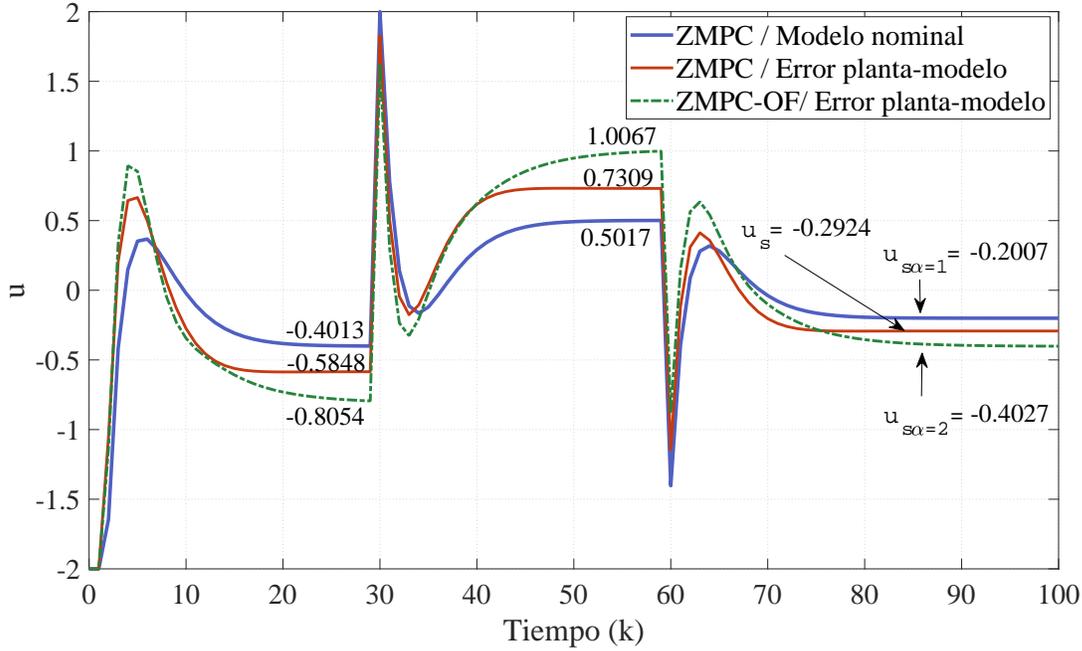


Figura 4-3: Comparación de la acción de control calculada por (i) el ZMPC y (ii) el ZMPC-OF, cuando la planta y el modelo son diferentes.

se ilustra mejor el mal cálculo del ZMPC en la entrada a la planta. Por ejemplo, al calcular el equilibrio del primer UDS (3-2a) con $\alpha = 1$, $(\mathcal{X}_{s\alpha=1}^\bullet, \mathcal{U}_{s\alpha=1})$, la entrada de estado estacionario para que el sistema esté en $x_1 = -1$ es $u_{s\alpha=1} = -0,2007$, y cuando $\alpha = 2$, el valor de estado estacionario de la entrada debería ser $u_{s\alpha=2} = -0,4027$. No obstante, dado el error planta-modelo, el equilibrio de control con el ZMPC resulta ser $u_s = -0,2924$, que conlleva a $x_1 = -0,7261$. En contraste, con el ZMPC-OF, se corrige la entrada de estado estacionario a $u_{s\alpha=2} = -0,4027$ y por ende, se lleva a la salida del sistema al objetivo sin offset.

Adicionalmente, en la Figura 4-4 se observa el conjunto de restricciones \mathcal{X} ; el conjunto de equilibrios del UDS primario $\mathcal{X}_{s\alpha=1}^\bullet$, $\mathcal{X}_{s\alpha=2}^\bullet$ para la planta con $\alpha = 1$ y $\alpha = 2$, respectivamente; los tres conjuntos objetivos y la evolución del espacio de estado para los casos previamente descritos. Como puede verse, cuando se usa el ZMPC y hay error planta-modelo, el sistema evoluciona a un punto de equilibrio fuera de la zona objetivo \mathcal{X}^{Tar} , *i.e.*, el sistema tiene offset en estado estacionario. Contrariamente, al usar el ZMPC-OF, el controlador lleva al sistema dentro de la zona en tanto sea posible, y la salida x_1 siempre alcanza la referencia con cero offset. En los primeros dos conjuntos objetivo, el estado es regulado adecuadamente al alcanzar un punto x_t dentro de $\mathcal{X}_s^{\bullet Tar}$ en estado estacionario. Es de notar que, para el tercer objetivo, a pesar de que $x_1 = -1$ en estado estacionario, x_2 se lleva a un valor estacionario que está por fuera del objetivo establecido. Este comportamiento ocurre porque el punto objetivo no es admisible, es decir, $\mathcal{X}^{Tar_3} \not\subseteq \mathcal{X}_{s\alpha=2}^\bullet$, pero el estado alcanza un valor en $\mathcal{X}_{s\alpha=2}^\bullet$

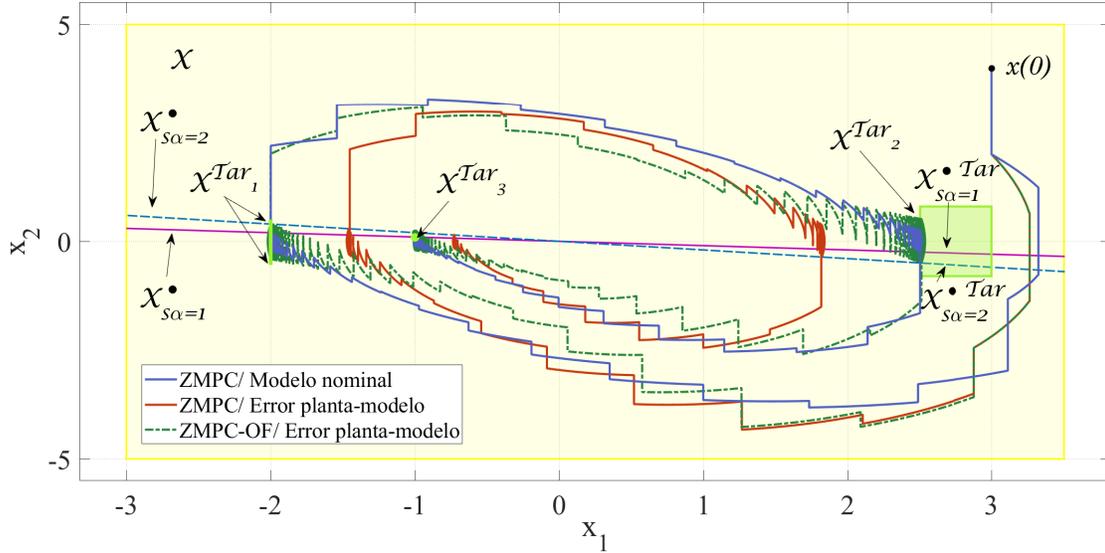


Figura 4-4: Comparación de la evolución del espacio de estado cuando se controla al sistema con (i) el ZMPC y (ii) con el ZMPC-OF, cuando hay error entre la planta y el modelo.

que minimiza la función de costo.

4.5. Aplicación al caso de estudio: diabetes mellitus tipo 1

En esta sección se aplica la estrategia ZMPC-OF en el contexto del tratamiento de la diabetes tipo 1, tal y como se muestra en el esquema 4-5, y se compara su desempeño con el obtenido con el ZMPC. Para evaluar ambas estrategias de control se consideran dos escenarios de simulación de 42 horas cada uno, en los cuales se realizan variaciones paramétricas en la planta (el modelo que representa al paciente) para simular el error del modelo. En el primer escenario se realizan variaciones paramétricas que inducen hipoglucemia y en el segundo escenario variaciones que inducen hiperglucemia (los detalles sobre cada tipo de variación se encuentran en la Sección 2.4). Adicionalmente, se proveen cuatro comidas al paciente en el día 1: un desayuno de 55g a las 7:00h, una media mañana de 20g a las 10:00h, un almuerzo de 90g a las 13:00h y una cena de 70g a las 19:00h. Durante el segundo día no se administran comidas al paciente para apreciar el estado estacionario.

El tiempo de muestreo se establece como $T = 5\text{min}$ debido a que es el tiempo de muestreo más común entre los sensores CGM comerciales. Para el estado x_1 se considera una condición inicial en 120 mg/dl. Las restricciones de estado y de la entrada son $\mathcal{X} = \{x : [0 \ 0 \ 0]^T \leq x \leq [300 \ 1 \ 1]^T\}$ y $\mathcal{U} = \{u : 0 \leq u \leq 7,5\}$. La selección del límite superior para la entrada

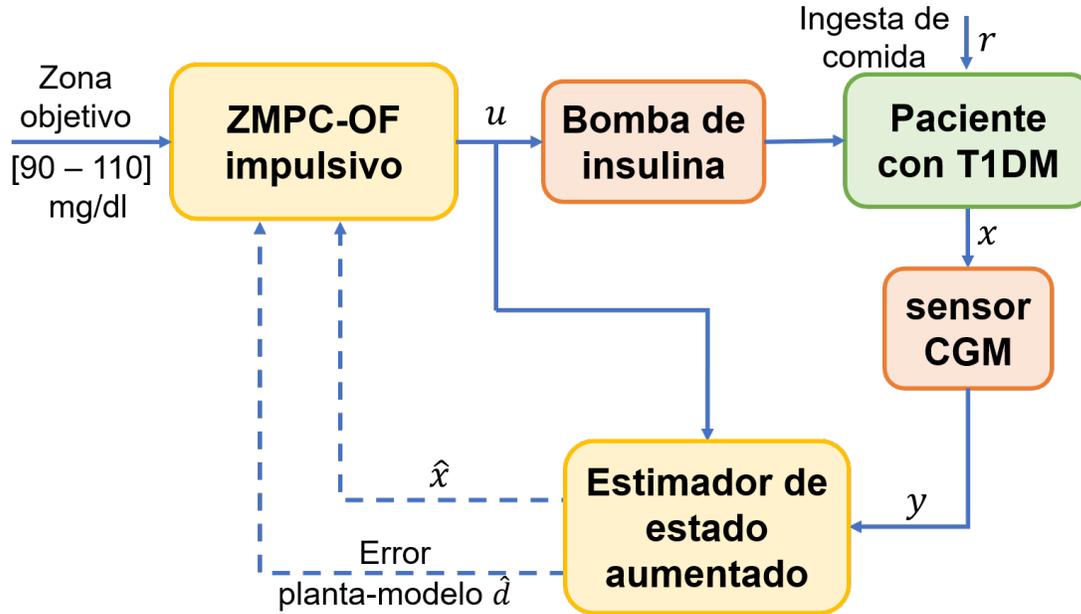


Figura 4-5: Esquema de la estrategia ZMPC con garantía de eliminación de offset en el tratamiento de la T1DM.

se basa en la tasa de infusión estándar de las bombas de Medtronic, de 1.5 unidades por minuto; luego, la carga máxima de insulina en cinco minutos corresponde a 7.5U [70]. Las restricciones sobre x_2 y x_3 se eligen más altas que el valor de los picos máximos alcanzados cuando se aplica el máximo valor de insulina (7.5U).

Adicionalmente, el conjunto objetivo se selecciona como un subconjunto de la zona de normoglucemia $\mathcal{X}^{Tar} = \{x : [90 \ 0 \ 0]^T \leq x \leq [110 \ 1 \ 1]^T\}$ y $\mathcal{U}^{Tar} = \mathcal{U}$. Es de aclarar que esta selección del conjunto objetivo también es parte del proceso de diseño del control. El conjunto \mathcal{X}^{Tar} se elige más pequeño que la zona de normoglucemia (70-140 mg/dl en ayuno y 70-180 mg/dl al momento de comidas) para prevenir que el sistema salga fácilmente de la zona sana cuando hay perturbaciones. Por último, para la aplicación del ZMPC-OF, las matrices del modelo de perturbación se establecen como $B_d = [100 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ y $C_d = 1$ porque las variaciones afectan directamente la glucemia, lo que es a su vez apreciable en la salida. Esta selección de matrices también asegura la observabilidad del sistema aumentado para todos los pacientes virtuales, como se requiere en la condición (4-3).

La Figura 4-6 muestra la comparación de la evolución de la glucemia y las dosis suministradas de insulina cuando se aplican el ZMPC y ZMPC-OF al paciente adulto #1; y al considerar variaciones del 0% (no hay error planta-modelo), 20% y 30% en los parámetros de la planta para inducir hipoglucemia. Se observa que, cuando hay un error planta-modelo y se aplica el ZMPC (líneas punteadas), la glucemia no llega a la zona objetivo, hay un offset

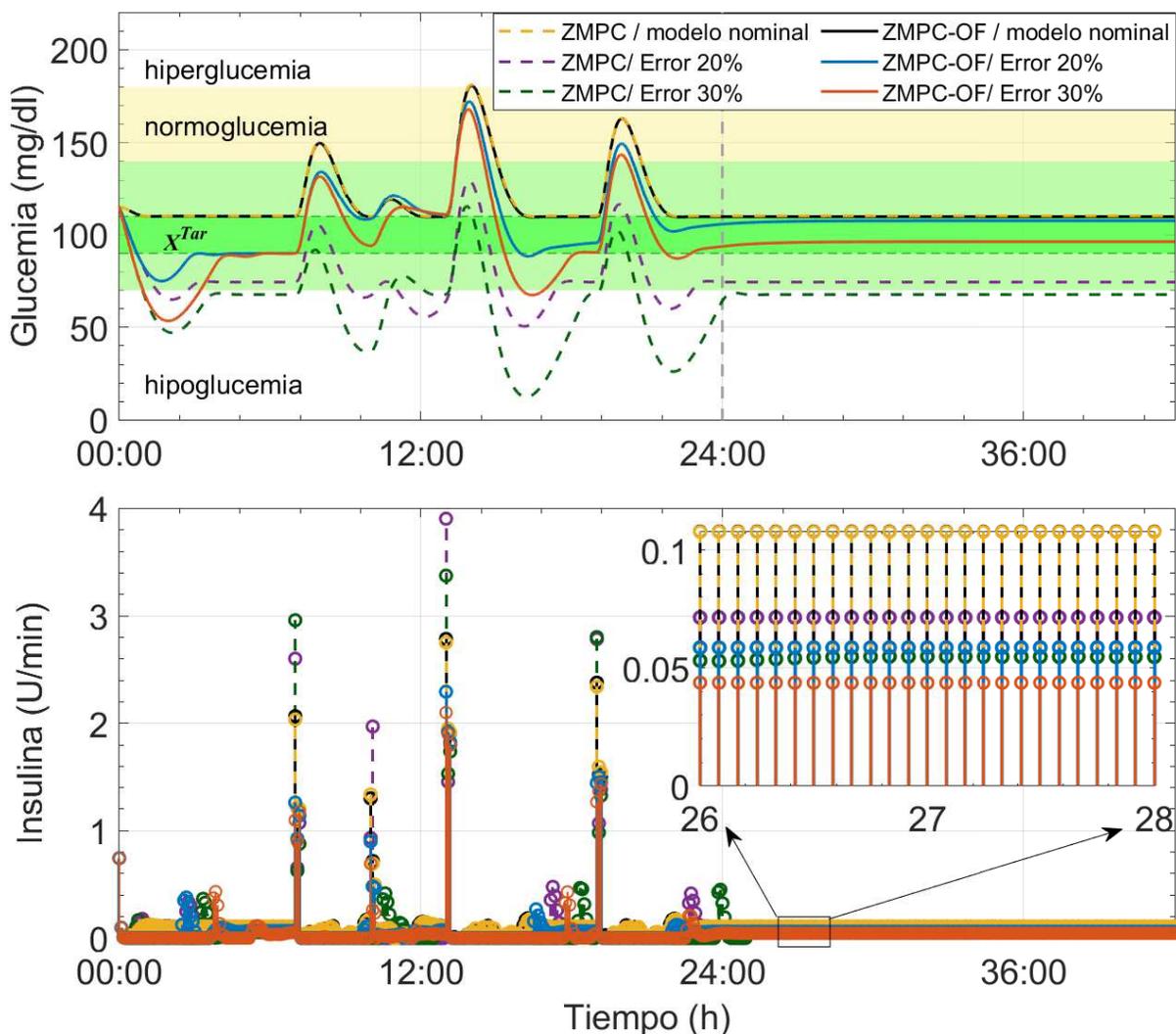


Figura 4-6: Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena en el paciente virtual #1 al considerar variaciones del 0%, 20% y 30% de los parámetros induciendo hipoglucemia. Las líneas discontinuas (amarillo, violeta y verde) corresponden a la aplicación del ZMPC y las líneas continuas (negro, azul y rojo) representan la aplicación del ZMPC-OF.

en estado estacionario y los niveles de glucosa disminuyen aún más en los tiempos postprandiales, manteniendo al paciente en estado de hipoglucemia. En contraste, cuando se aplica el ZMPC-OF (líneas continuas), la estrategia consigue regular adecuadamente la glucemia, alcanzando el objetivo en estado estacionario y reduciendo el efecto de las comidas. A partir de la acción de control resultante, se observa que, cuando hay un error planta-modelo, la compensación en el estado estable viene dada por un error de cálculo de las dosis de insulina que se administran. De hecho, la insulina basal es mayor que la realmente necesaria para la

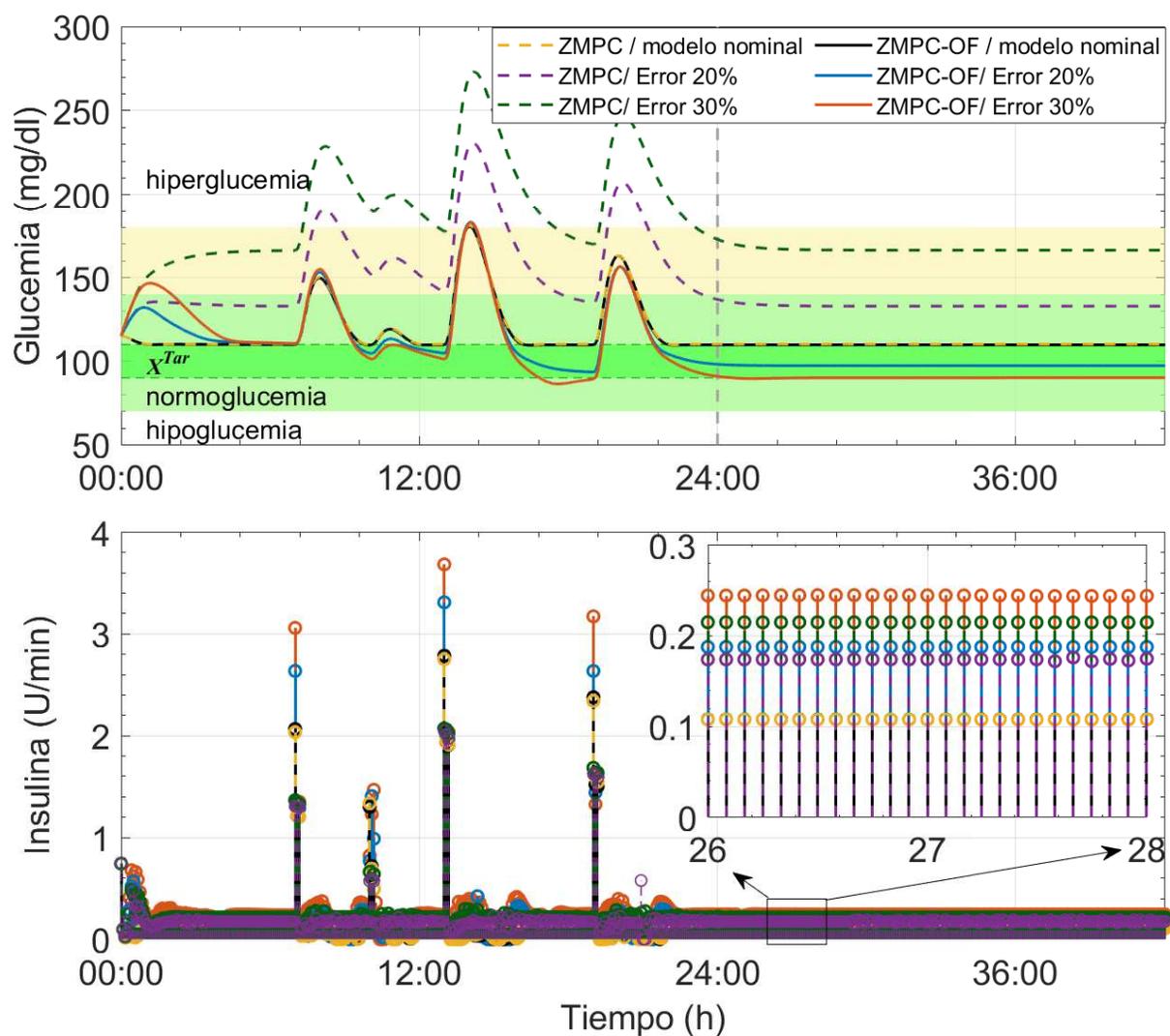


Figura 4-7: Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena en el paciente virtual #1 al considerar variaciones del 0%, 20% y 30% de los parámetros que inducen hiperglucemia. Las líneas discontinuas (amarillo, violeta y verde) corresponden a la aplicación del ZMPC y las líneas continuas (negro, azul y rojo) representan la aplicación del ZMPC-OF.

planta y por tanto produce hipoglucemia. Por otro lado, con la estrategia libre de offset, se corrige la cantidad de insulina basal administrada al reducir la dosis.

Los resultados obtenidos en el segundo escenario de simulación se visualizan en la Figura 4-7 en donde se compara la glucemia y dosis de insulina del paciente adulto #1 bajo los esquemas ZMPC y ZMPC-OF considerando variaciones del 0% (no hay error planta-modelo), 20% y 30% en los parámetros de la planta para inducir hiperglucemia. Puede verse que

al utilizar el ZMPC (líneas punteadas) la glucemia se estabiliza en valores por encima del conjunto objetivo cuando la planta difiere del modelo, incrementando aún más los niveles de glucosa en los periodos postprandiales, manteniendo al paciente en estado de hiperglucemia. Por otro lado, al utilizar la estrategia de control ZMPC-OF (líneas continuas), se consigue regular a la glucemia dentro del conjunto objetivo y se reducen los niveles de glucosa en sangre tras la ingesta de comida. Este comportamiento se justifica a partir de las dosis de insulina suministradas. Se observa que, cuando hay un error planta-modelo, el ZMPC calcula una dosis de insulina menor a la requerida por el paciente en estado estacionario y por tanto no se logran bajar los niveles de glucosa. Mientras que con el ZMPC-OF, estos cálculos son corregidos obteniendo dosis de insulina de mayor magnitud y por tanto disminuyendo la concentración de glucosa.

Tabla 4-1: Comparación del desempeño poblacional del ZMPC y el ZMPC-OF

Estrategia	Variaciones a hipoglucemia		Variaciones a hiperglucemia	
	ZMPC	ZMPC-OF	ZMPC	ZMPC-OF
Media de BG (mg/dl)	60.5 ± 5.1	96.6 ± 7.3	190.2 ± 20.6	117.2 ± 3.7
SD BG (mg/dl)	23.7 ± 3.7	28.2 ± 7.0	35.7 ± 18.3	285 ± 7.0
CV BG (%)	39.7 ± 8.1	29.2 ± 6.6	20.6 ± 3.7	24.6 ± 5.6
Porcentaje de tiempo de glucemia en cada rango (%)				
< 54mg/dl	38.4 ± 11.1	3.4 ± 3.6	0 (0)	0 (0)
< 60mg/dl	49.8 ± 10.6	7.8 ± 4.7	0 (0)	0 (0)
< 70mg/dl	69.3 ± 7.9	15.8 ± 9.7	0 (0)	0 (0)
70 – 140mg/dl	30.3 ± 8.2	75.0 ± 10.3	3.0 (19.1)	81.0 ± 5.1
70 – 180mg/dl	30.7 ± 7.9	82.7 ± 9.8	48.0 ± 18.2	98.0 ± 7.9
> 180mg/dl	0 (0)	0 (2.8)	52.0 ± 18.2	2.0 (7.9)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	6.1 (17.4)	0 (0)
> 300mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (5.5)	0 (0)
Número de eventos en rango (%)				
< 54mg/dl	4.8 ± 1.7	1 (1)	0 (0)	0 (0)
< 60mg/dl	6.1 ± 1.3	1 (1)	0 (0)	0 (0)
< 70mg/dl	7.0 ± 1.5	2.2 ± 1.4	0 (0)	0 (0)
> 180mg/dl	0 (0)	0 (1)	4 (1)	1 (3)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)
> 300mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)

En la Tabla 4-1 se muestra una comparación completa del desempeño del ZMPC y del ZMPC-OF. Para ello, se realizan simulaciones con los 10 pacientes virtuales bajo los escenarios con variaciones del 30% que inducen hipoglucemia e hiperglucemia (solo se tienen en cuenta las primeras 24 horas). Las métricas de control de glucosa reportadas son la media de

glucosa en sangre (Media de BG) (mg/dl), la desviación estándar (SD) de glucosa (mg/dl), el coeficiente de variación (CV) de glucosa (%), el porcentaje de tiempo de la glucosa en cada rango (%) y el número de eventos en rango. Los índices están reportados como media \pm SD para los datos normalmente distribuidos y como mediana (rango intercuartil) en otro caso [60]. Los resultados con el ZMPC evidencian la necesidad de una estrategia adicional para compensar el error entre la planta y el modelo y los resultados con el ZMPC-OF muestran la mejora lograda en la regulación de la diabetes. En el escenario con variaciones hacia hipoglucemia, se advierte un incremento de la Media de BG (ZMPC: 60.5 mg/dl vs. ZMPC-OF: 96.6 mg/dl), un incremento del tiempo en normoglucemia (ZMPC: 30.7% vs. ZMPC-OF: 82.7%) y una reducción significativa del tiempo en hipoglucemia (ZMPC: 69.3% vs. ZMPC-OF: 15.8%). En el segundo escenario con variaciones hacia hiperglucemia, puede notarse la reducción significativa de la media de glucosa (ZMPC: 190.2 mg/dl vs. ZMPC-OF: 117.2 mg/dl), el aumento del tiempo en normoglucemia (ZMPC: 48.0% vs. ZMPC-OF: 98.0%) y la disminución del porcentaje de tiempo en hiperglucemia (ZMPC: 52.0% vs. ZMPC-OF: 2.0%) resaltando que con el ZMPC-OF no se obtienen eventos de hiperglucemia severa.

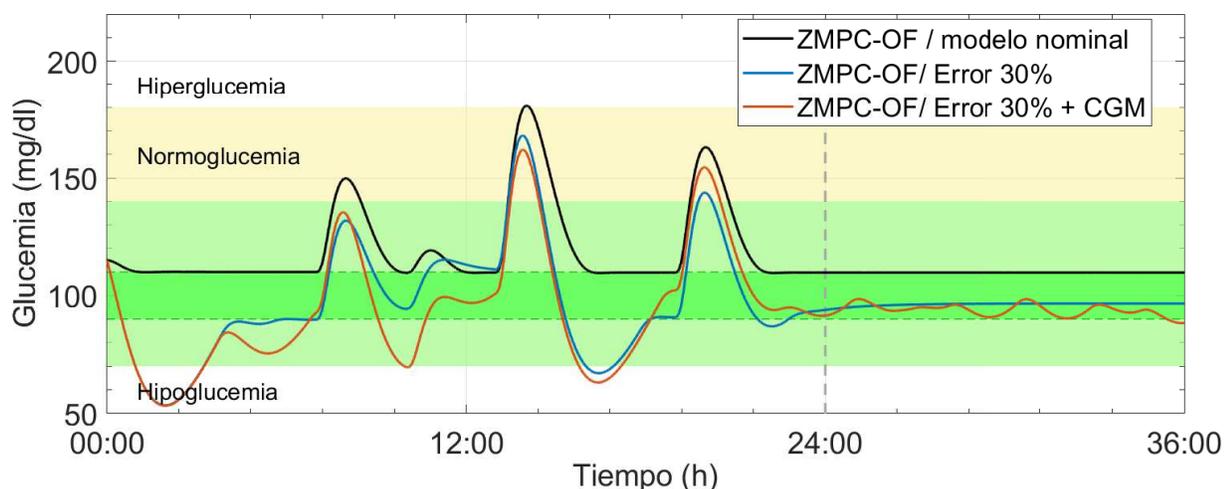


Figura 4-8: Evolución de la glucemia cuando se aplica la estrategia ZMPC-OF, hay variaciones del 30% induciendo hipoglucemia y se considera el ruido del sensor CGM.

Finalmente, en la Figura 4-8 se ilustra la evolución de la glucemia bajo el esquema ZMPC-OF al considerar las variaciones de los parámetros que inducen hipoglucemia y el ruido del sensor en la medición, es decir, se utiliza la señal del monitor continuo de glucosa (CGM) en lugar de la glucemia. La señal del CGM se ha estudiado en trabajos previos con base en el dispositivo móvil Dexcom G5. Este modelo considera el valor de glucosa intersticial (que corresponde al valor de glucosa en sangre con un retardo), dos polinomios lineales para describir el error de calibración del sensor y se adiciona un ruido de medida el cual ha sido

modelado con un modelo auto-regresivo que sigue una distribución gaussiana con media cero y varianza σ_{in}^2 . Las ecuaciones del modelo del error del sensor y sus parámetros se pueden ver en detalle en [109]. La Figura muestra la glucemia cuando (i) no hay error planta-modelo, (ii) hay error planta-modelo pero no hay ruido en el sensor y (iii) hay variaciones en la planta y se considera la señal del dispositivo CGM. Puede apreciarse que, cuando se considera la señal ruidosa, el ZMPC-OF logra regular la glucemia en los periodos postprandiales y en el estado estacionario la mantiene dentro del conjunto objetivo. Dicho desempeño se obtiene logrando un equilibrio entre el filtrado de ruido y la robustez para manejar variaciones de parámetros.

4.6. Resumen

En este capítulo se ha tratado el problema del diseño de un MPC con garantía de eliminación de offset para sistemas impulsivos. Esta estrategia se ha diseñado siguiendo el acercamiento general de aumentar el sistema nominal con un modelo de perturbación y estimar, tanto el estado como la perturbación, con un observador. Adicionalmente, la estrategia de control desarrollada incorpora una formulación de MPC para llevar al sistema a un conjunto de equilibrio usando variables artificiales como variables de decisión y una función de costo terminal para hacerlo converger al objetivo. Se han establecido las condiciones de observabilidad del sistema aumentado y se han derivado los requerimientos para obtener cero offset a partir del análisis del observador y controlador en estado estacionario.

La estrategia con garantía de eliminación de offset se ha evaluado en el contexto del tratamiento de la T1DM para compensar un error planta-modelo constante. Se han mostrado mejoras en el desempeño del sistema utilizando esta estrategia de control, ya que, a pesar de la presencia de variaciones paramétricas en la planta que inducen un estado de hipoglucemia o hiperglucemia, el ZMPC-OF logra regular la glucemia llevándola al conjunto objetivo en estado estacionario. Sin embargo, en la vida real, las condiciones de la planta (el paciente) pueden variar en un mismo día o en diferentes días, y por tanto, es difícil alcanzar un estado estacionario. Es por esta razón, que en el Capítulo siguiente se buscará mejorar la estrategia de control para que pueda responder a los cambios de la planta usando la información de la estimación del error planta-modelo.

5 Estrategia de control predictivo con características adaptables

Con el objetivo de mejorar el desempeño de control, se ha decidido profundizar en dos aspectos populares en la literatura para luego proponer un ajuste al ZMPC-OF impulsivo. Estos dos acercamientos son el control adaptable (para cambiar los parámetros del modelo o del controlador) y el uso de la información sobre la insulina a bordo (IOB, de sus siglas en inglés *insulin on board*) en el paciente. Con cada uno de estos aspectos, en este capítulo se buscan formulaciones que logren adaptar características del controlador de acuerdo a la situación actual del paciente (según los niveles actuales de glucosa, la detección de variaciones paramétricas o las comidas).

Con relación al control adaptable, en la literatura se han desarrollado formulaciones en sistemas discretos para cambiar los parámetros del modelo de predicción de glucosa (control adaptable indirecto) o para cambiar los parámetros del controlador (control adaptable directo). Dentro del control adaptable indirecto, se han propuesto estrategias para identificar los parámetros de un modelo ARMAX por medio de mínimos cuadrados recursivo, en donde por medio de un factor de penalización se le da más importancia a las mediciones más actuales de glucosa cuando se detectan variaciones en su comportamiento [25, 106]. En [107] se presentó una revisión con trabajos hasta el 2014. En ella se resaltan diferentes formulaciones de control adaptable como el control por mínima varianza, el regulador de auto-sintonía, el control lineal gaussiano y el control predictivo generalizado. En todas estas estrategias se realiza una identificación del modelo en cada paso de tiempo para mejorar el desempeño del sistema de control.

Por otro lado, se han formulado diferentes estrategias de control adaptable directo. En [105] se introdujo un MPC adaptable según un algoritmo “run-to-run” basado en el desempeño diario del control para actualizar la insulina basal y la relación de carbohidratos-insulina. Alternativamente, en [38, 1] se presentaron estrategias MPC con programación de ganancias para las matrices de penalización de acuerdo a la zona en que se encuentra la glucemia en cada paso de tiempo. Basado en [38], los autores en [97] desarrollaron un MPC adaptable para ajustar la penalización de la acción de control según la predicción de glucosa y su tasa de cambio. En [41] se propuso un MPC adaptable en donde los cambios se realizan en la referencia, las matrices de penalización del MPC y las restricciones, de acuerdo a los datos

históricos e índices de riesgo de la glucosa y la concentración de insulina en plasma.

Adicionalmente, en [110] se desarrolló un ajuste de la dosis de insulina basal de acuerdo a zonas predefinidas y sin requerir de una estrategia de control basada en modelo. También se han propuesto leyes adaptables según un modelo de referencia que garantizan la estabilidad del sistema [75]. Y en [91] se presentaron dos algoritmos para ajustar el basal postprandial o el bolo pre-comidas según el comportamiento de la glucosa en una ventana de tiempo después de la última comida ingerida.

El segundo acercamiento en el que se profundiza en este capítulo es el de estrategias de control basadas en la IOB. Con información sobre la IOB se busca prevenir el estancamiento de insulina causado por sobre dosis de insulina al momento de la compensación de comidas, llevando así a eventos de hipoglucemia en el tiempo postprandial.

Con esto en mente, en [24] se introdujo por primera vez al MPC una restricción dinámica de IOB con estimaciones de las curvas de decaimiento de la acción de insulina. Una idea similar se documentó en [37], en donde se definieron reglas adaptables para la IOB en función de la concentración de glucosa e sangre. En Messori et al. [71] se propuso una curva de decaimiento del IOB para establecer la referencia de la entrada en la función de costo del MPC. Alternativamente, se han propuesto esquemas de control que implementan una capa de seguridad basada en la IOB. Esta capa es externa a la estrategia de control y se ha probado con PID y MPC [33, 57]. Para este acercamiento con IOB no se han analizado las dificultades que puede conllevar este tipo de restricciones, especialmente cuando hay variaciones fisiológicas en el paciente que inducen un estado de hiperglucemia.

5.1. Estrategia de control predictivo con matrices de penalización adaptables

En esta sección se desarrolla una estrategia MPC libre de offset con matrices de penalización adaptables para el tratamiento de la T1DM. Las principales características de la estrategia son: (i) se considera la entrada de insulina como un impulso, (ii) se usa la formulación ZMPC para alcanzar conjuntos de equilibrio [94], (iii) se adopta la estrategia de eliminación de offset para usar la información acerca del error planta-modelo en el MPC, sin tener que modificar la función de costo, y (iv) se aborda una estrategia de tipo programación de ganancias para realizar un ajuste automático de las matrices de penalización del MPC, la cual consiste en 4 sintonías predefinidas según el signo de la estimación del error planta-modelo, el valor actual de la glucosa y su tasa de cambio. Este ajuste de sintonía se realiza para alternar entre acciones de control agresivas o conservativas según los requerimientos de la situación actual

del paciente. Las sintonías predefinidas se establecen siguiendo propiedades fisiológicas de la interacción entre la insulina y glucosa. Esta estrategia se motiva por las presentadas en [38, 110, 97], pero con la diferencia de usar la estimación del error planta-modelo para dar prioridad a evitar eventos de hipoglucemia. El esquema propuesto de control en lazo cerrado se visualiza en la Figura 5-1.

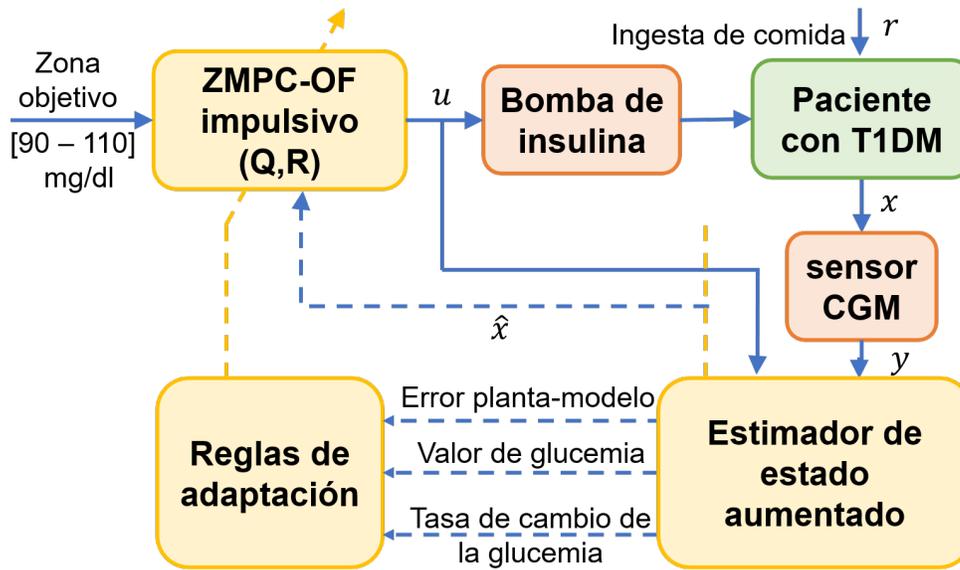


Figura 5-1: Esquema de control ZMPC-OF adaptable para el tratamiento de la T1DM.

5.1.1. Análisis de la estimación del error planta-modelo

Con el propósito de ilustrar la estimación del error planta-modelo se considera un escenario de 3 días en el que se realizan diferentes variaciones en los parámetros de acuerdo a lo establecido en la Sección 2.4:

1. Día 1: Hay variaciones en la planta que inducen hipoglucemia: los parámetros p_0 y p_1 se incrementan un 30 % sobre su valor nominal y el parámetro p_3 se reduce en el mismo porcentaje.
2. Día 2: No hay error planta-modelo, por tanto los valores de los parámetros de la planta son iguales a los del modelo de predicción.
3. Día 3: Hay variaciones en la planta que inducen hiperglucemia: los parámetros p_0 y p_1 se reducen un 30 % con respecto a su valor nominal y el parámetro p_3 se incrementa en el mismo porcentaje.

Al aplicar el ZMPC-OF se observa que la estimación del error planta-modelo (d) es negativa cuando hay variaciones paramétricas que inducen hipoglucemia en el paciente, y la estimación del error planta-modelo es positiva cuando las variaciones inducen hiperglucemia. Este comportamiento se observa en la Figura 5-2 en un paciente representativo de la población adulta y en un escenario con 4 comidas cada día. También puede verse que, cuando las comidas no son anunciadas al controlador ($r = 0$ en el modelo de predicción), la estimación de d alcanza a capturar su efecto gracias al factor de corrección $L(y(k) - \hat{y}(k))$ en el estimador (4-8). Sin embargo, es de aclarar que en la estrategia de control se asume que la perturbación estimada en el tiempo k permanece constante durante el horizonte de predicción para el cálculo de la secuencia U .

El comportamiento de la estimación de la perturbación motiva a plantear un controlador que use la información del error planta-modelo para compensar las variaciones en el paciente.

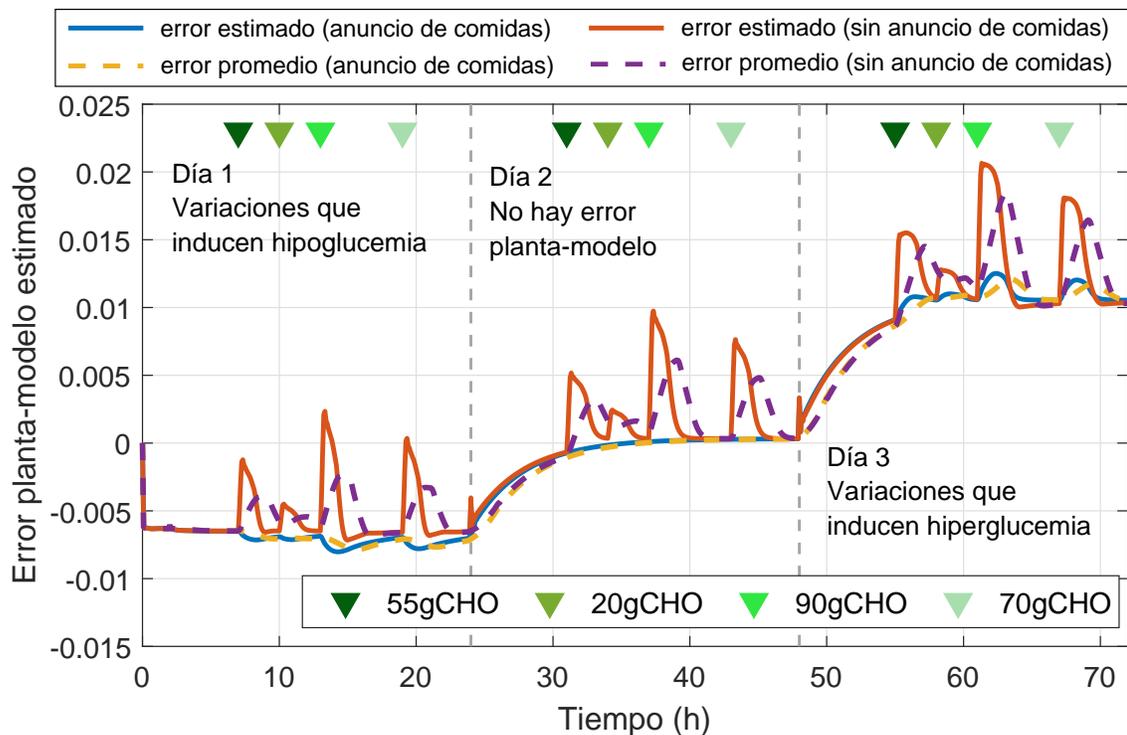


Figura 5-2: Estimación del error planta modelo y su promedio usando bajo el esquema de control ZMPC-OF en el paciente adulto número 2.

5.1.2. Reglas de adaptación para el MPC

Las reglas de adaptación de las matrices de penalización del MPC se desarrollan con el objetivo de compensar el efecto de las variaciones paramétricas dando prioridad a la prevención

de los eventos de hipoglucemia.

Con base en la información de la estimación del error planta-modelo, se propone un ZMPC-OF en el que se ajustan las matrices Q y R según (i) la dirección de las variaciones (hacia hipoglucemia o hacia hiperglucemia), (ii) la zona en la que se encuentra el valor de glucemia y (iii) el signo de la tasa de cambio de la glucemia μ . Esta estrategia se denota como ZMPC-OF-AD.

Adicionalmente, de la Figura 5-2, se ha observado que a pesar de la dirección de las variaciones, el signo de la estimación de d puede verse afectado al momento de las comidas cuando estas son no anunciadas. Por esta razón, se ha decidido usar el signo del valor del promedio de la estimación d^* en un horizonte N_d (con el tamaño del periodo postprandial, generalmente 2 horas). Este valor se define como:

$$d^* = \frac{\sum_{j=k-N_d}^k d(j)}{N_d} \quad (5-1)$$

Luego, las reglas de sintonía se establecen de la siguiente manera:

Caso 1: $d^* \geq 0$. En este caso, $d \geq 0$ implica que no hay error planta-modelo o que hay una diferencia en la planta que induce hiperglucemia. Para ambas situaciones se pueden permitir acciones agresivas para bajar los niveles de glucemia.

Para ello se consideran las siguientes zonas las cuales se ilustran en la Figura 5-3.

1. **Zona 1:** Si la estimación de la glucemia está en el rango de hipoglucemia inminente ($\hat{x}_1 \leq 80$) o si la predicción de la tasa de cambio de la glucemia es negativa ($\mu \leq 0$), entonces hay riesgo de hipoglucemia y el controlador debe reducir la infusión de insulina para evitarlo. En este caso, las matrices Q y R se seleccionan tal que $R > Q$.
2. **Zona 2:** Si la estimación de glucemia está en el rango seguro $80 < \hat{x}_1 \leq 140$, y si su tasa de cambio es positiva ($\mu > 0$), entonces se establece una sintonía nominal. Esta consiste en elegir R mayor que Q pero con una relación R/Q menor que la misma relación en la Zona 1.
3. **Zona 3:** Si la estimación de glucemia se encuentra cerca al límite superior de normoglucemia ($140 < \hat{x}_1 \leq 180$), y tiene una velocidad positiva ($\mu > 0$), entonces hay riesgo de hiperglucemia. En este caso la acción de control se diseña para compensar hiperglucemia anticipada, y por tanto, se permite una acción agresiva. Las matrices R y Q se seleccionan tal que R es menor que el valor de Q ($R < Q$).
4. **Zona 4:** Si la estimación de glucemia está en hiperglucemia ($\hat{x}_1 > 180$), y su velocidad es positiva ($\mu > 0$), se debe restringir la acción de control para evitar una sobredosis

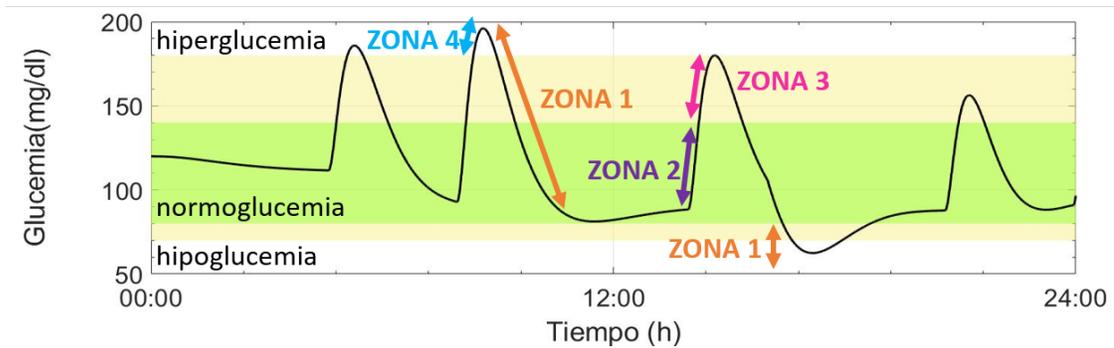


Figura 5-3: Zonas para ajustar la sintonía cuando $d^* \geq 0$.

de insulina, dado que posiblemente se haya administrado la cantidad suficiente en la Zona 3. Para este caso se selecciona una relación conservativa entre las matrices de penalización $R \gg Q$.

Caso 2: $d^* < 0$. Un promedio de $d < 0$ indica que hay variaciones en el paciente que inducen hipoglucemia, por tanto, se debe aplicar una acción conservativa sin importar la zona en que se encuentre el valor de glucemia. En este caso, el controlador se mantiene con una sintonía fija, la cual corresponde a la misma relación entre R y Q de la Zona 4 descrita anteriormente ($R \gg Q$).

5.1.3. Resultados

Con el fin de mostrar como funciona la estrategia adaptable, primero se analiza su aplicación en un solo paciente sin considerar ruido en la medida (se enseña el paciente número 7). Los resultados están basados en el escenario de simulación de 3 días que se muestra en la Figura 5-4, en donde en el primer día no hay variaciones, en el segundo día hay variaciones hacia hipoglucemia y en el tercer día hay variaciones que inducen hiperglucemia. Las comidas no son anunciadas a la estrategia de control.

En la Figura 5-5 se pueden observar la evolución de la glucemia, el error planta-modelo estimado y las dosis de insulina entregadas al paciente. Adicionalmente se ilustra el cambio de zonas según el signo de d^* , el valor de glucosa y su tasa de cambio; también se muestra la relación entre las matrices de penalización R y Q . Puede verse la regulación correcta de la glucemia durante cada día, evitando los episodios de hipoglucemia en los 3 días y corrigiendo la hiperglucemia en el día 3. De la acción de control se evidencia el efecto del cambio de sintonía en cada día. Se muestra la administración de dosis pequeñas cuando se detectan variaciones hacia hipoglucemia y la entrega de mayores dosis cuando hay variaciones hacia hiperglucemia. Además, se visualiza cómo se mantiene la sintonía conservativa durante todo el segundo día a pesar de los cambios en el signo de d . Esto se logra gracias al uso de su pro-

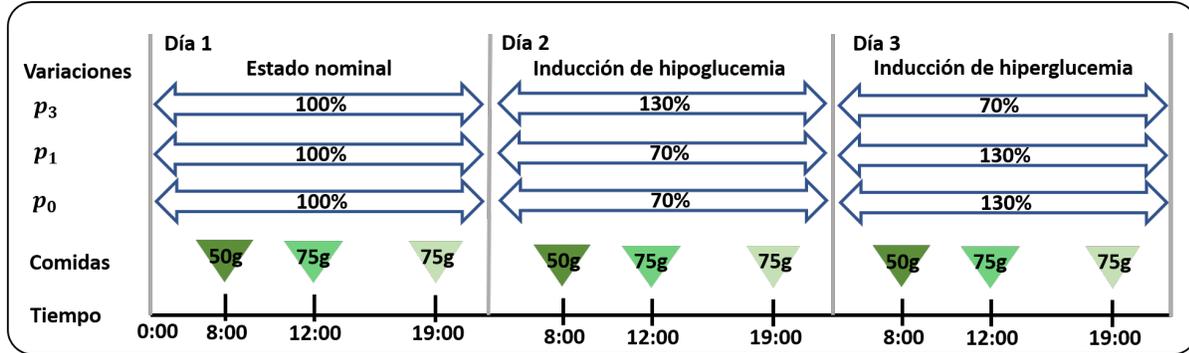


Figura 5-4: Escenario de simulación para la estrategia ZMPC-OF-AD. Las variaciones fisiológicas están representadas en términos de porcentajes del valor nominal de los parámetros respectivos.

medio d^* en un horizonte que logra ignorar estos cambios causados por la ingesta de comidas.

Ahora, se procede a evaluar el desempeño del ZMPC-OF-AD cuando se consideran variaciones paramétricas y la señal con ruido por el dispositivo CGM cuyo modelo del error del sensor y sus parámetros se pueden ver en detalle en [109]. En la Figura 5-6, se muestra la señal del dispositivo CGM del paciente adulto número 2, en conjunto con el error planta-modelo estimado (d) y la insulina exógena. Se observa que, a pesar del ruido del sensor, la estrategia de control logra una buena regulación de los niveles de glucosa en sangre. El comportamiento característico del error planta-modelo no se afecta por el ruido, puesto que el efecto neto de d tiende a ser negativo cuando hay variaciones que inducen hipoglucemia y positivo cuando hay variaciones hacia hiperglucemia. Por tanto, la sintonía adaptable continúa respondiendo adecuadamente ante estos cambios. Para este paciente, es posible ver que en el segundo día hay una reducción de insulina en cada dosis y en el tercer día hay un aumento en la magnitud de las dosis con respecto a las entregadas en el primer día, logrando con ello bajar la glucemia al detectar las variaciones hacia hiperglucemia.

A continuación, la estrategia de eliminación de offset adaptable se evalúa en los 10 pacientes virtuales y se compara con el ZMPC-OF en (4-10). Los resultados poblacionales se muestran en la Figura 5-7. Las líneas solidas representan la mediana de la población y las áreas sombreadas el rango intercuartil. En ambas estrategias no se anuncian las comidas al controlador. Adicionalmente, la comparación de las métricas de desempeño, ZMPC-OF vs. ZMPC-OF-AD, puede verse en detalle en la Tabla 5-1.

En el primer día puede verse que ambas estrategias regulan adecuadamente la glucemia en la zona de normoglucemia. De hecho, no hay diferencias significativas entre el comportamiento de la glucosa obtenido. Esto es importante debido a que muestra que la sintonía adaptable

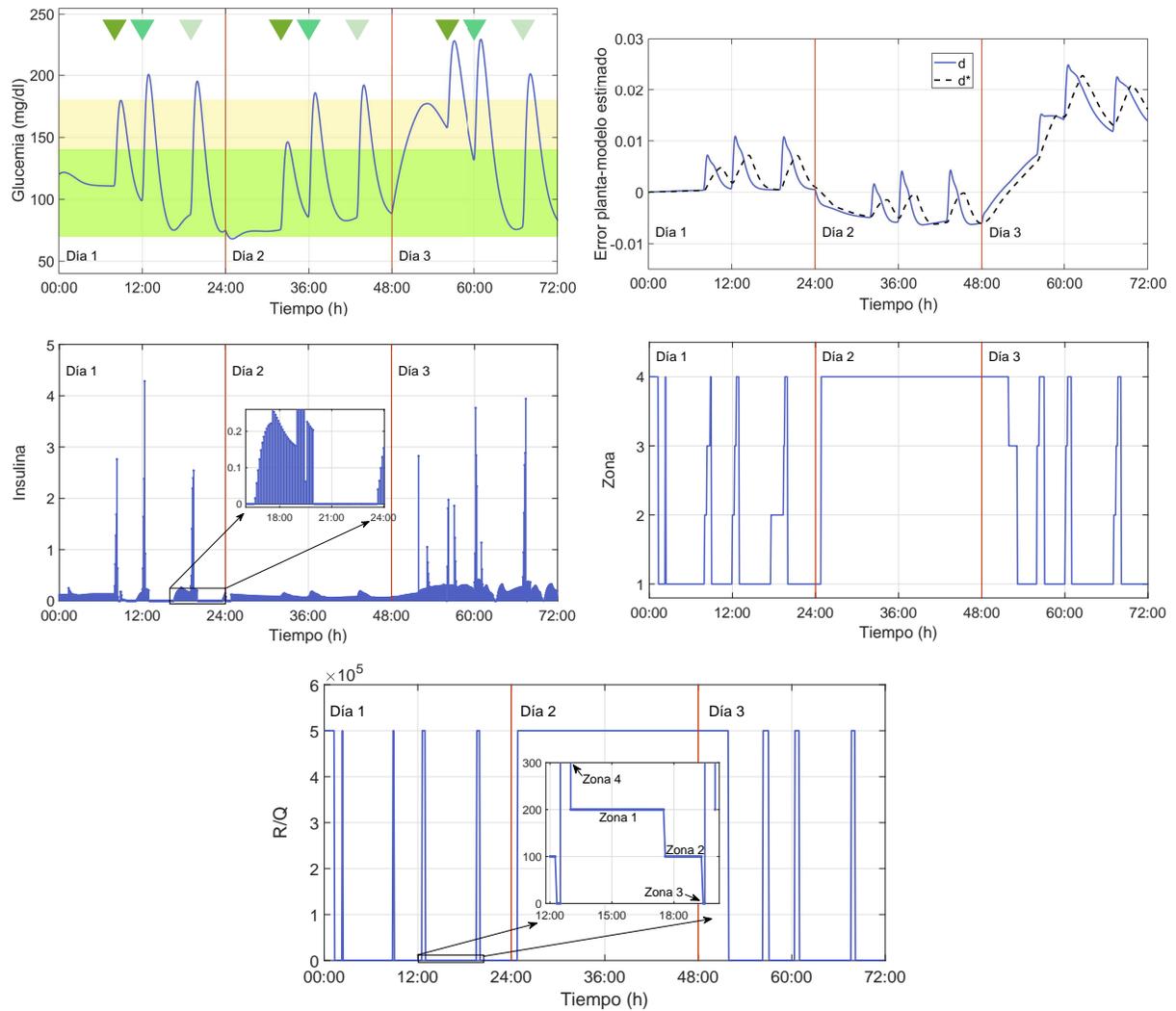


Figura 5-5: Aplicación del ZMPC-OF-AD en el paciente adulto número 7.

de las matrices no altera el desempeño del ZMPC-OF cuando no hay error planta-modelo. Y por tanto, la agresividad de la Zona 3 se está compensando bien por las acciones de control conservativas de las Zonas 1 y 4. De la insulina administrada en este día, puede visualizarse que al momento de las comidas, los picos de insulina son mayores con el ZMPC-OF-AD (color rojo) que los picos con el ZMPC-OF (color azul), pero, la acción de control simula un apagado de la bomba después del pico para compensar el bolo previo y así evitar sobredosis de insulina (ver el acercamiento a la hora de la comida en la Figura 5-7). El comportamiento similar obtenido con ambas estrategias también se soporta en las métricas (ZMPC-OF vs. ZMPC-OF-AD), no hay diferencias significativas entre la media de glucosa (131.2 (16.8) vs. 127.3 (10.6)), porcentaje de tiempo en normoglucemia [70-180 mg/dl] (88.1 (15.0) vs. 89.9 (12.7)) y no ocurren eventos de hipoglucemia con ninguna de las estrategias.

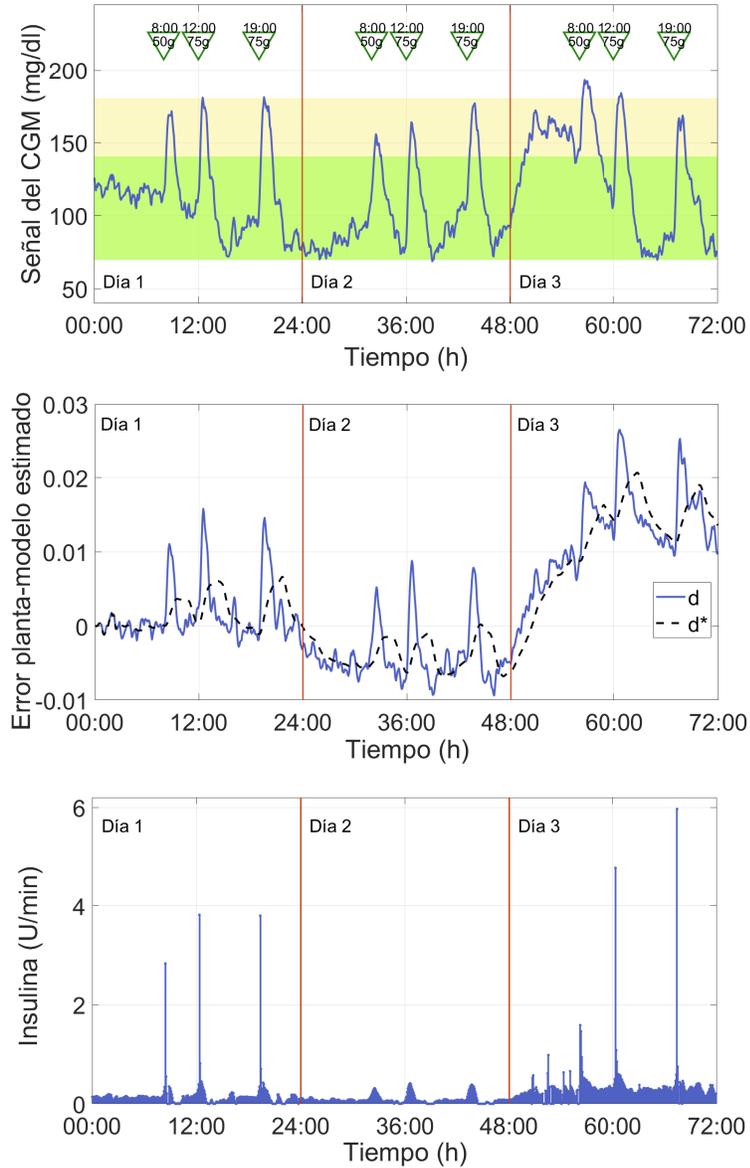


Figura 5-6: Aplicación del ZMPC-OF-AD en el paciente adulto número 2 considerando ruido en el sensor.

En el segundo día hay episodios de hipoglucemia cuando se aplica el ZMPC-OF. Aunque la estrategia logra llevar los niveles de glucosa a la zona objetivo tras los periodos post-prandiales. Por otro lado, al aplicar la estrategia ZMPC-OF-AD, se observa una reducción significativa de los eventos de hipoglucemia al regular adecuadamente la concentración de glucosa en sangre incluso al momento de la conmutación de los parámetros de la planta al principio del día. Desde el punto de vista de la insulina exógena, la diferencia en los desempeños se debe a la reducción de la cantidad de insulina administrada con el ZMPC-OF-AD por el cambio de sintonía al detectar las variaciones que inducen hipoglucemia. El

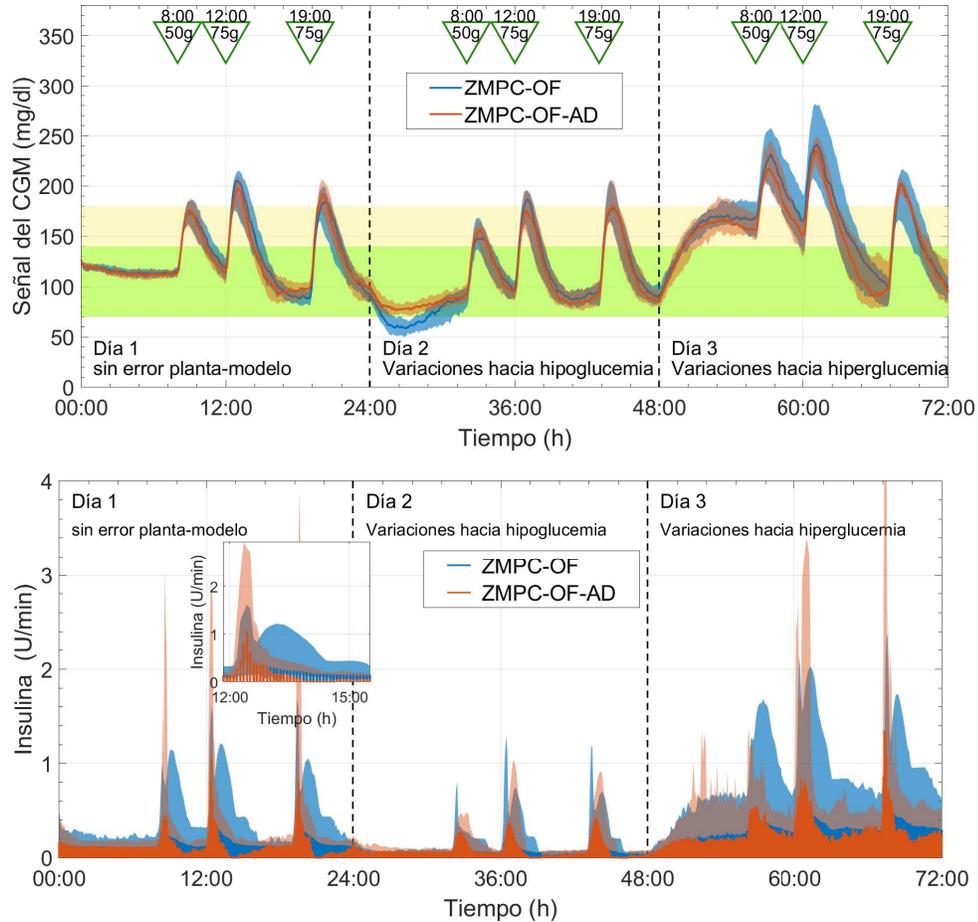


Figura 5-7: Comparación de la evolución de la glucemia e insulina exógena al aplicar el ZMPC-OF y ZMPC-OF-AD y hay ruido en la medida.

acercamiento adaptable logra un mejor desempeño en términos de porcentaje de tiempo en normoglucemia [70-180 mg/dl] (82.3 (11.9) vs. 93.7 (11.1)) y porcentaje de tiempo en hipoglucemia (14.1 (16.8) vs. 0 (0)). La media de glucosa incrementa con la estrategia adaptable debido a la eliminación de los episodios de hipoglucemia (104.8 (20.7) vs. 107.4 (17.0)).

El tercer día evidencia como el ZMPC-OF-AD reduce los niveles de BG cuando hay variaciones que inducen hiperglucemia. Este comportamiento se logra al aumentar la cantidad de insulina administrada, lo cual es posible por la agresividad permitida al momento de las comidas cuando se cambia la sintonía. Las métricas de este día muestran la mejora del desempeño en términos de la reducción de la media (161.3 (42.3) vs. 159.7 (23.0)), el aumento en el porcentaje de tiempo en normoglucemia (64.3 (41.0) vs. 74.7 (24.0)), la reducción del tiempo en hiperglucemia (35.7 (41.0) vs. 25.3 (24.0)) y también la reducción del tiempo en hiperglucemia severa ($BG > 250$ mg/dl) (1.6 (10.2) vs. 0 (1.2)).

Tabla 5-1: Comparación del desempeño del sistema controlado con el ZMPC-OF (OF) y con el ZMPC-OF-AD (OF-AD) cuando no hay anuncio de comidas

Estrategia	Día 1		Día 2		Día 3	
	OF	OF-AD	OF	OF-AD	OF	OF-AD
Media de BG (mg/dl)	131.2 (16.8)	127.3 (10.6)	104.8 (20.7)	107.4 (17.0)	161.3 (42.3)	159.7 (23.0)
SD BG (mg/dl)	29.4 (10.4)	32.0 (10.9)	34.6 (10.3)	33.8 (11.3)	41.0 (10.3)	41.8 (9.2)
CV BG (%)	22.1 (6.0)	23.1 (8.7)	30.2 (4.3)	25.6 (7.6)	25.0 (3.7)	26.9 (8.4)
Porcentaje de tiempo en cada rango (%)						
< 54mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (6.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 60mg/dl	0 (0)	0 (0)	5.7 (17.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 70mg/dl	0 (0)	0 (0)	14.1 (16.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70 – 140mg/dl	70.2 (17.6)	76.2 (10.0)	69.2 (12.1)	79.4 (14.9)	31.8 (21.1)	32.3 (15.4)
70 – 180mg/dl	88.1 (15.0)	89.9 (12.7)	82.3 (11.9)	93.7 (11.1)	64.3 (41.0)	74.7 (24.0)
> 180mg/dl	11.9 (15.0)	10.0 (12.7)	5.3 (8.3)	4.8 (7.9)	35.7 (41.0)	25.3 (24.0)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (10.2)	0 (1.2)
> 300mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Número de eventos en cada rango (-)						
< 54mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 60mg/dl	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 70mg/dl	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 180mg/dl	2.5 (3)	3 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (2)	3 (1)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0 (1)
> 300mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 5-2: Métricas de desempeño del sistema controlado con el ZMPC-OF-AD con anuncio de comidas

	Día 1	Día 2	Día 3
Media de BG (mg/dl)	127.1 (4.7)	113.1 ± 10.4	156.6 ± 4.0
SD BG (mg/dl)	27.4 (7.0)	30.8 ± 8.1	39.7 (6.0)
CV BG (%)	21.4 (4.9)	26.9 ± 5.5	19.6 (3.6)
Porcentaje de tiempo en cada rango (%)			
< 70mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70 – 140mg/dl	73.6 ± 7.3	79.7 (11.6)	30.8 (11.0)
70 – 180mg/dl	93.1 ± 5.0	94.2 (6.4)	78.3(4.1)
> 180mg/dl	6.9 ± 5.0	5.2 (5.2)	21.7 (4.1)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Número de eventos en cada rango (-)			
< 70mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 180mg/dl	2 (1)	1 (2)	3 (0)
> 250mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)

La estrategia adaptable desarrollada también se evalúa cuando las comidas se anuncian

al controlador. Los resultados se resumen en la Tabla 5-2. Puede verse una mejora en el desempeño en comparación al obtenido sin anuncio de comidas. En el día 1, el tiempo en normoglucemia logrado es 93.1 (5.0), no hay episodios de hipoglucemia y el tiempo en hiperglucemia decrece a 6.9 (5.0). En el día 2, la media de glucosa resultante es 113.1 (10.4), el tiempo en normoglucemia aumenta a 94.2 (6.4), pero el tiempo en hiperglucemia también aumenta obteniendo 5.2 (5.2). En el día 3, la media de glucosa se reduce a 156.6 (4.0), el tiempo en normoglucemia aumenta a 78.3 (4.1), no hay episodios de hipoglucemia y el tiempo en hiperglucemia se reduce a 21.7 (4.1) a la vez que el tiempo en hiperglucemia severa se reduce a 0 (0).

Tabla 5-3: Comparación del desempeño del sistema con diferentes esquemas de MPC de estudios previos reportados en la literatura.

Estrategia	BG media	% de tiempo 70-180 mg/dl	% de tiempo < 70 mg/dl	% de tiempo >250 mg/dl
Comidas anunciadas				
ZMPC-OF-AD (Día 1)	127.1 (4.7)	93.1 (5.0)	0 (0)	0 (0)
ZMPC-OF-AD (Día 2)	113.1 (10.4)	94.2 (6.4)	0 (0)	0 (0)
ZMPC-OF-AD (Día3)	156.6 (4.0)	78.3 (4.1)	0 (0)	0 (0)
Shi et al. [97](basal 100 %)	135.9 (8.0)	90.6 (11.7)	0.0 (0.0)	0.0
Shi et al. [97](basal 130 %)	126.5 (9.3)	93.3 (11.5)	0.0 (2.4)	0.0
Shi et al. [97](basal 70 %)	146.1 (9.6)	85.8 (12.6)	0.0 (0.0)	0.0
Gondhalekar et al.[37, 97] (basal 100 %)	136.5(8.4)	90.5 (12.1)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
Gondhalekar et al.[37, 97] (basal 130 %)	126.0 (9.2)	93.3 (11.4)	0.2 (2.7)	0.0(0.0)
Gondhalekar et al.[37, 97] (basal 70 %)	148.9 (10.3)	84.7 (13.6)	0.0 (0.0)	0.0(0.0)
Comidas no anunciadas				
ZMPC-OF-AD (Día 1)	127.3 (10.6)	89.9 (12.7)	0 (0)	0 (0)
ZMPC-OF-AD (Día 2)	107.4 (17.0)	93.7 (11.1)	0 (0)	0 (0)
ZMPC-OF-AD (Día 3)	159.7 (23.0)	74.7 (24.0)	0 (0)	0 (1.2)
Shi et al. [97](basal 100 %)	153.8 (13.5)	70.5 (11.5)	0.0(0.0)	1.9 (7.1)
Shi et al. [97](basal 130 %)	143.6 (12.7)	73.6 (11.7)	0.0 (2.1)	0 (4.7)
Shi et al. [97](basal 70 %)	166.4 (21.9)	64.8 (18.0)	0.0(0.0)	5.9 (13.4)
Gondhalekar et al. [37, 97] ((basal 100 %))	159.0 (18.1)	66.3 (14.3)	0.0 (0.0)	3.6 (10.8)
Gondhalekar et al. [37, 97] ((basal 130 %))	145.8 (13.8)	71.8 (12.8)	0.0 (1.5)	0.0 (5.8)
Gondhalekar et al. [37, 97] ((basal 70 %))	180.6 (31.6)	56.1 (21.1)	0.0 (0.0)	12.2 (17.2)

Adicionalmente, los resultados obtenidos con el ZMPC-OF-AD se comparan con los resultados de simulación encontrados en [97, 37], los cuales se reportan en la Tabla 5-3. Estos trabajos consisten de esquemas MPC evaluados en el cohorte de pacientes adultos del simulador UVA/PAdova. Sin embargo, es de aclarar que los resultados en [97, 37] corresponden a 100 pacientes. Se resalta el trabajo en [97] puesto que es una estrategia MPC adaptable en la que se usan los valores de la glucemia y su tasa de cambio para sintonizar la matriz de penalización R .

En el mismo trabajo, la estrategia adaptable se compara con un esquema MPC que se desarrolló previamente por el mismo grupo [37, 97]. Ambas estrategias se simulan con las mismas comidas aquí descritas. Sin embargo, hay una diferencia en la manera en la que se induce el error planta-modelo. En [97] las variaciones se representan al cambiar el basal que debería

darse al paciente, mientras que en esta tesis las variaciones se hacen directamente en los parámetros de la planta. A pesar de estas diferencias, es posible hacer una comparación entre el periodo en que el basal esta en un 130% con el día 2 de este trabajo (en donde hay variaciones hacia hipoglucemia) y entre el periodo en que el basal está en el 70% con el día 3 (en que las variaciones inducen hiperglucemia). se observa que en casi todos los casos comparados, se obtiene una reducción de la media de glucosa (BG) y el porcentaje de tiempo en hipoglucemia al aplicar la estrategia que se desarrolla aquí. Además, el porcentaje de tiempo en normoglucemia tiende a ser mayor para ambos casos de comidas anunciadas y no anunciadas.

5.2. Estrategia de control predictivo con restricción de la insulina a bordo

Una de las mayores preocupaciones en la terapia intensiva de insulina es el acumulamiento de insulina. Este es causado por una sobrecorrección en el periodo postprandial por lecturas altas de niveles de glucosa, lo cual conlleva a una hipoglucemia tardía (3-5h después de una comida) [40].

Una forma de prevenir el acumulamiento de insulina en el cuerpo es considerando de alguna manera la insulina a bordo (IOB) para evitar dosis de insulina innecesariamente altas debido a que en el cuerpo hay insulina sin utilizar. En esta sección se desarrollan dos acercamientos para aprovechar información sobre la IOB. El primero de ellos consiste en incorporar una restricción adicional en el problema de optimización que resuelve el MPC, y el segundo consiste en agregar una capa de seguridad externa al MPC. En ambos casos, la información sobre la insulina a bordo se obtiene a partir del modelo en (2-1) con los parámetros específicos de cada paciente.

5.2.1. Estimación de la insulina a bordo

La IOB se define fisiológicamente como la cantidad de insulina activa que está en el cuerpo por infusiones previas. Tal y como se explica en [64], esta definición puede traducirse matemáticamente a:

$$IOB(t) = \int_0^t (u(\tau) - x_2(\tau)) d\tau. \quad (5-2)$$

Ahora, al usar el modelo (2-1) y específicamente el parámetro p_4 relacionado con la duración de la acción de insulina, se obtiene una expresión para la IOB como función de estado:

$$IOB(t) = p_4 (x_2(t) + x_3(t)), \quad (5-3)$$

la cual lleva a una definición fisiológica equivalente como la cantidad de insulina en el compartimiento subcutáneo y en plasma por bolos previos. Esta relación también resulta equivalente a expresiones de IOB derivadas en otros artículos, por ejemplo ver la referencia [57].

5.2.2. Restricción de insulina a bordo en el problema de optimización

Planteamiento de la restricción

En este primer acercamiento, la idea es incluir una restricción sobre la IOB en función del estado en el problema ZMPC. Debido a que el sistema es impulsivo, el objetivo es restringir dentro de los límites de la IOB a la respuesta libre y el salto después del impulso. Sabiendo que la entrada de insulina produce un salto positivo en x_3 (la concentración de insulina subcutánea aumenta al aplicar insulina), y esta a su vez produce un salto positivo en x_2 y en $IOB(t)$, entonces se buscará restringir el estado x° (el estado después del salto). En este sentido, la restricción IOB a implementar en el horizonte de predicción es:

$$p_4 (x_2^\circ + x_3^\circ) \leq \overline{IOB}, \quad (5-4)$$

en donde \overline{IOB} es un límite superior para la IOB. Esta restricción en el MPC puede implementarse en términos de x^\bullet usando la relación $x^\circ(k) = x^\bullet(k) + B_u^\bullet u^\bullet(k)$.

En este apartado también se explica brevemente la restricción IOB sobre la entrada en lugar de imponerla sobre el estado. Esto, debido a que es común encontrar en la literatura la restricción sobre la entrada como $u < U_{IOB}$, en donde U_{IOB} está dado por el calculador de bolo estándar:

$$U_{IOB} = \begin{cases} U_{CHO}(k) + U_G(k) - \overline{IOB}(k), & U_{CHO} + U_G > \overline{IOB}(k) \\ U_{CHO}(k), & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5-5)$$

en donde U_{CHO} es el bolo de insulina para compensar la ingesta de carbohidratos y verifica la expresión $U_{CHO}(k) = CHO(k)/CR$, siendo CR la relación carbohidratos-insulina, y U_G se refiere a la insulina requerida para compensar una desviación positiva con respecto al objetivo y satisface $U_G(k) = (BG(k) - BG_{ref})/CF$. Las constantes CR y CF pueden proveerse por el médico del paciente o alternativamente derivarse del modelo como $CR = p_2/p_1$ y $CF = p_1$ [64].

Puede notarse que el límite \overline{IOB} aparece en los dos tipos de restricción, es decir, al forzarlo sobre el estado (5-4) o sobre la entrada (5-5). En cualquiera de los casos, este límite puede establecerse de formas diferentes como los perfiles descritos a continuación.

Restricción IOB constante por partes (cIOB)

En el trabajo [2] se propuso un perfil \overline{IOB} constante por partes que cambia según los periodos diurnos o nocturnos. El límite IOB estándar para el periodo diurno se define como $\overline{IOB} = IOB_{ss} + 55\text{gCHO}/\text{CR}$, en donde IOB_{ss} se refiere a la respuesta en estado estacionario de la IOB (descrito por la insulina basal dado que $x_{2ss} = x_{3ss} = u_b$). Para la noche, el límite IOB se establece como IOB_{ss} . Luego, considerando el subsistema (x_2, x_3) del modelo (2-1) y la tasa basal de insulina específica para cada sujeto u_b , la restricción \overline{IOB} queda:

$$c\overline{IOB}(t) = \begin{cases} 2p_4u_b + (CHO_m/\text{CR}), & t \in [6 - 22) h \\ 2p_4u_b, & t \in [22 - 6) h \end{cases} \quad (5-6)$$

en donde CHO_m se refiere al límite superior para el contenido de carbohidratos en las comidas. En esta sección, se probará la restricción cIOB con (i) $CHO_m = 55\text{gCHO}$, (ii) un CHO_m equivalente a la comida con contenido de carbohidratos más alto en el último día y (iii) un CHO_m que se ajusta según la siguiente clasificación de comidas: para comidas pequeñas ($\leq 35\text{gCHO}$), $CHO_m = 40\text{gCHO}$, para comidas medianas ($[35,65]\text{gCHO}$), $CHO_m = 55\text{gCHO}$, y para comidas grandes ($\geq 65\text{gCHO}$), $CHO_m = 70\text{gCHO}$ [2, 35].

Restricción IOB dinámica (dIOB)

Un segundo límite IOB se establece con base en las ideas presentadas por Fushimi et al. [33] y León-Vargas et al. [57], en donde se propone un límite de factor β veces la IOB calculada para el tratamiento en lazo abierto que se aplicaría al paciente. La IOB de lazo abierto es la solución del subsistema (x_2, x_3) cuando se aplica la inyección de insulina prandial U_{CHO} y el basal. Luego, este límite dinámico queda dado por:

$$d\overline{IOB}(t) = \beta \left(U_{CHO} e^{-\frac{t}{p_4}} \left(\frac{t}{p_4} + 1 \right) + 2p_4u_b \right). \quad (5-7)$$

El parámetro β se incluye para apretar o relajar la restricción dinámica.

Restricción IOB adaptable (aIOB)

El tercer límite IOB considerado consiste en establecer diferentes curvas de decaimiento de la IOB (ver Figura 5-8) según el valor actual de la glucosa en sangre.

En el trabajo por Ellingsen et al. [24] el límite IOB se estableció sobre la entrada ($u < U_{IOB}$), utilizando curvas de decaimiento de la IOB en 6, 7 y 8 horas y adaptando el límite según 3 zonas para el valor de la glucosa:

$$a\overline{IOB} = \begin{cases} \theta_6, & \text{si } BG > 140 \\ \theta_7, & \text{si } BG \in (100, 140] \\ \theta_8, & \text{si } BG < 100 \end{cases} \quad (5-8)$$

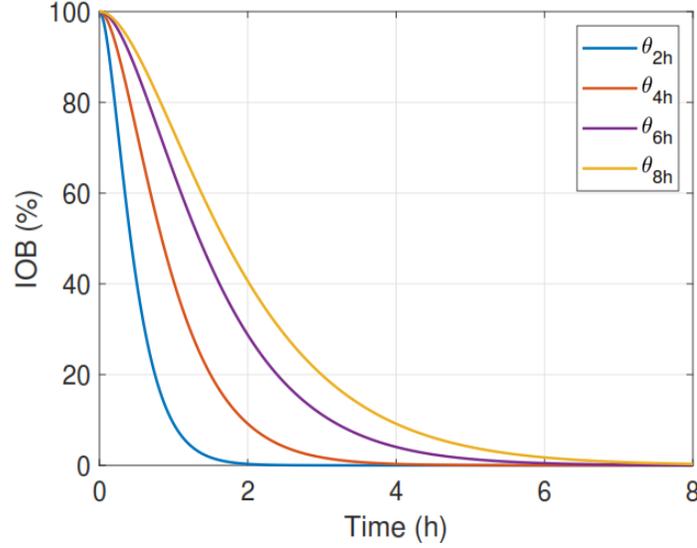


Figura 5-8: Curvas de decaimiento de la acción de insulina

en donde θ_6 , θ_7 y θ_8 denotan las curvas de 6, 7 y 8 horas como se muestran en la Figura 5-8. Debido a que la restricción se impone sobre la entrada, la curva de 6h se usa para permitir acciones de control agresivas y la curva de 8h se usa para obtener acciones más conservativas. Por su parte en [37] se establecieron cuatro zonas para adaptar el límite \overline{IOB} . Siguiendo estas ideas, en esta tesis se propone también un límite aIOB de 4 zonas como:

$$a\overline{IOB} = \begin{cases} \theta_2, & \text{si } BG > 180 \\ \theta_4, & \text{si } BG \in (140, 180] \\ \theta_6, & \text{si } BG \in (80, 140] \\ \theta_8, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5-9)$$

donde $\theta_2, \dots, \theta_8$, son las curvas de 2, 4, 6 y 8h. Debe notarse que el orden de las curvas en los límites descritos en (5-8) y (5-9) son para restringir la entrada. Para restringir el estado, como en (5-4), el orden de las curvas en (5-8) y (5-9) debe invertirse, i.e., curvas 8, 7, 6h y curvas 8, 6, 4, 2h, respectivamente.

Imposición de la restricción IOB según la información del error planta-modelo

Como se verá en los resultados, no siempre es beneficioso aplicar la restricción IOB ya que puede tener efectos contraproducentes en la regulación de la glucemia. Por esta razón, se decide utilizar la estrategia ZMPC-OF en con la cual es posible saber el efecto neto de las variaciones (hacia hipoglucemia o hiperglucemia) según el signo de la estimación de la perturbación d . Con esta estrategia de control, se considera imponer la restricción IOB cuando se detectan las variaciones hacia hipoglucemia y se relaja la restricción cuando las variaciones metabólicas llevan a un estado de hiperglucemia.

Resultados

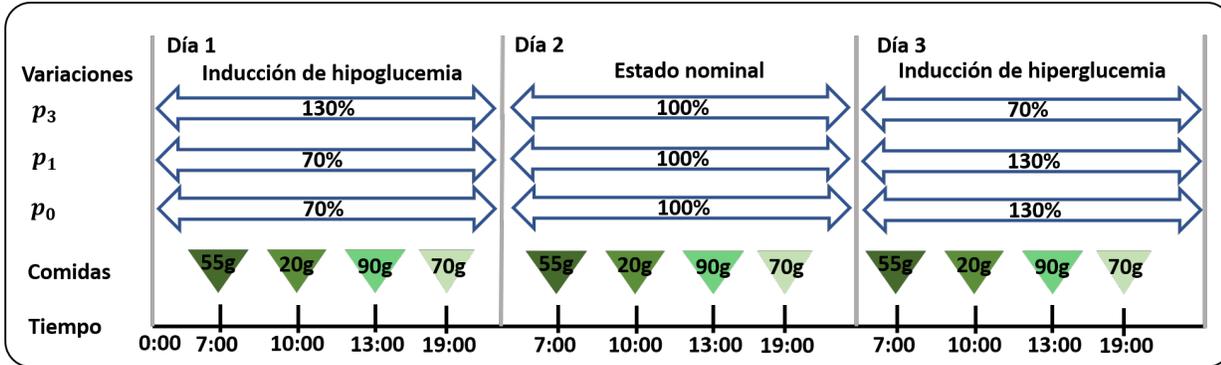


Figura 5-9: Escenario de simulación utilizado para la evaluación de la estrategia de control con restricción IOB. Las variaciones fisiológicas están representadas en términos de porcentajes del valor nominal de los parámetros respectivos.

El escenario de simulación utilizado para evaluar la estrategia con restricción IOB en el problema de optimización consiste de 3 días como se muestra en la Figura 5-9. Se consideran 4 comidas por día y variaciones paramétricas: el día 2 se establece como el día nominal para ayudar a eliminar la influencia de una transición metabólica a la otra y en los días 1 y 3 se consideran variaciones fisiológicas que inducen hipoglucemia e hiperglucemia, respectivamente. Inicialmente, para analizar las ventajas y desventajas de la restricción, se establecen variaciones de $\pm 20\%$ sobre los parámetros de la planta.

En la Figura 5-10 se muestra la evolución de la concentración de glucosa, la IOB y la insulina administrada a un sujeto representativo cuando se aplica el ZMPC y se añade la restricción tipo cIOB como en (5-6). En la Figura se muestran cuatro variaciones: (i) el límite para las comidas se establece como el valor de la comida más alta $CHO_m = 90g$ (línea azul), (ii) se establece un valor medio $CHO_m = 55g$ (línea naranja), (iii) se varía CHO_m de acuerdo a la clasificación de comidas de 3 zonas (línea amarilla) y (iv) se establece la restricción sobre la entrada como en (5-5) usando el CHO_m por clasificación de comidas.

Puede observarse que al utilizar el límite cIOB, la agresividad del controlador incrementa a la vez que lo hace la selección de CHO_m . Empero, cuando el tamaño de las comidas ingeridas por el paciente es muy diferente, la agresividad permitida del controlador incrementa el riesgo de hipoglucemia cuando se sobre compensan las comidas pequeñas (ver día 1). Al usar un valor medio de $CHO_m = 55g$ CHO hay cierto balance para compensar los diferentes tamaños de comidas, pero se sigue afectando por la incertidumbre del contenido de carbohidratos. Al utilizar la clasificación de comidas, se mejora un poco el desempeño en el primer día debido a que la restricción está más cerca del contenido de carbohidratos real de la comida. Es de notar que con cualquiera de los límites seleccionados para las comidas, el controlador falla

5.2 Estrategia de control predictivo con restricción de la insulina a bord

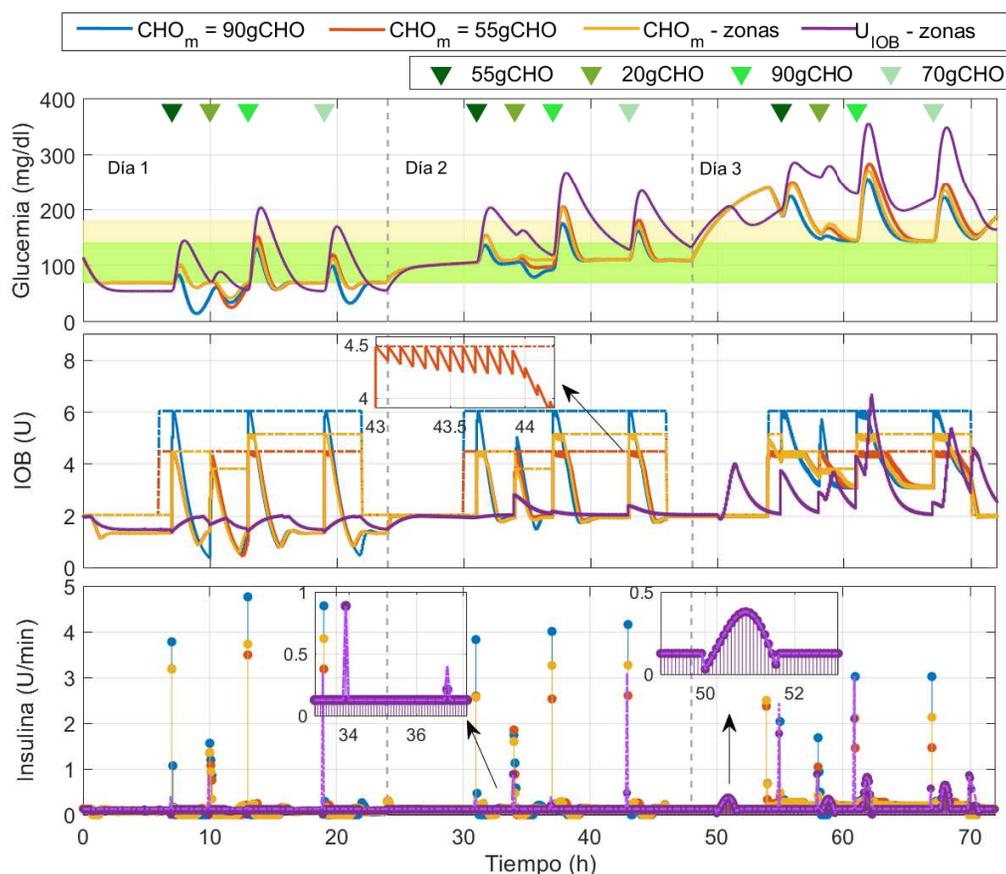


Figura 5-10: Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción constante para el IOB y diferentes valores de CHO_m en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.

en el escenario del día 3, donde hay variaciones hacia hiperglucemia. Para los días 2 y 3, el peor desempeño se obtiene al aplicar la restricción directamente en la entrada. Esto ocurre porque la restricción es más conservativa al restar el límite IOB al bolo de lazo abierto en la ecuación (5-5), y por ende, se induce más tiempo en hiperglucemia en comparación a los primeros tres casos.

La Figura 5-11 muestra el desempeño del controlador al utilizar la dIOB en (5-7) con diferentes factores β , donde $\beta = 1$ corresponde al caso de la terapia regular en lazo abierto. De los resultados se observa que tampoco hay una restricción que le sirva bien a los 3 días. Con $\beta = 1$, el controlador solo se comporta bien en el día 2. En el día 1 solo se logra eliminar todos los eventos de hipoglucemia cuando $\beta = 0.6$, y para el día 3, el mejor desempeño se obtiene con $\beta = 1,5$. Adicionalmente, al aplicar la restricción sobre la entrada (U_{IOB}) se obtienen una respuesta más conservativa, que logra reducir la hipoglucemia en el día 1 pero aumenta la hiperglucemia del día 3 al usar $\beta = 1,5$.

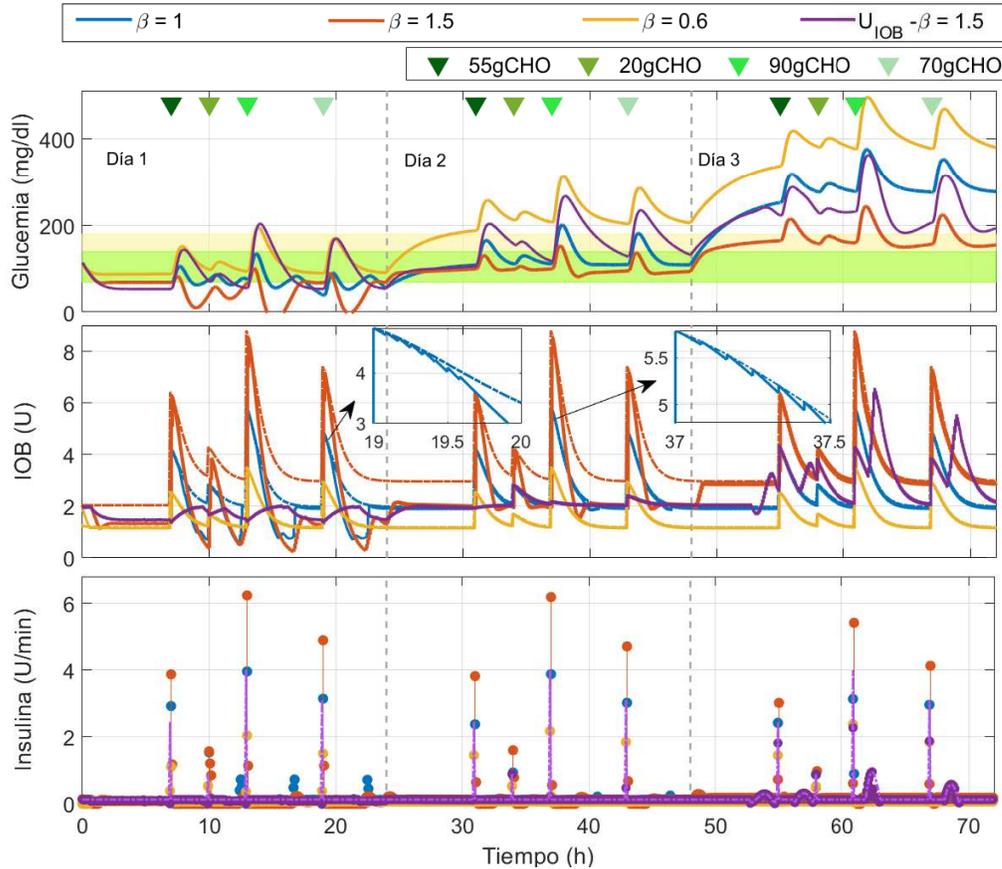


Figura 5-11: Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción dinámica para el IOB y diferentes valores de β en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.

Finalmente, la Figura 5-12 enseña el desempeño del controlador ZMPC al utilizar el límite IOB que se adapta según el valor actual de glucosa en sangre (aIOB). Se comparan dos reglas tanto al aplicar la restricción sobre el estado y sobre la entrada: (i) se usan las 3 curvas de decaimiento en (5-8) y (ii) se usan las 4 curvas de decaimiento propuestas en (5-9). Al usar el límite aIOB se obtienen mejores resultados que con los límites cIOB y dIOB, pero no son completamente satisfactorios. De nuevo, se observa que es más ventajoso aplicar la restricción sobre el estado que sobre la entrada, y se ha visto que el acercamiento con 4 zonas (4 curvas de decaimiento) permite una mejor protección de hipoglucemia. Es de resaltar que en ninguno de los casos evaluados logró dar una solución apropiada a todos los desafíos que cambian por días.

Como se ha observado, la restricción IOB tiene sus ventajas para reducir los eventos de hipoglucemia, no obstante, cuando las variaciones en el paciente inducen hiperglucemia, la

5.2 Estrategia de control predictivo con restricción de la insulina a bord

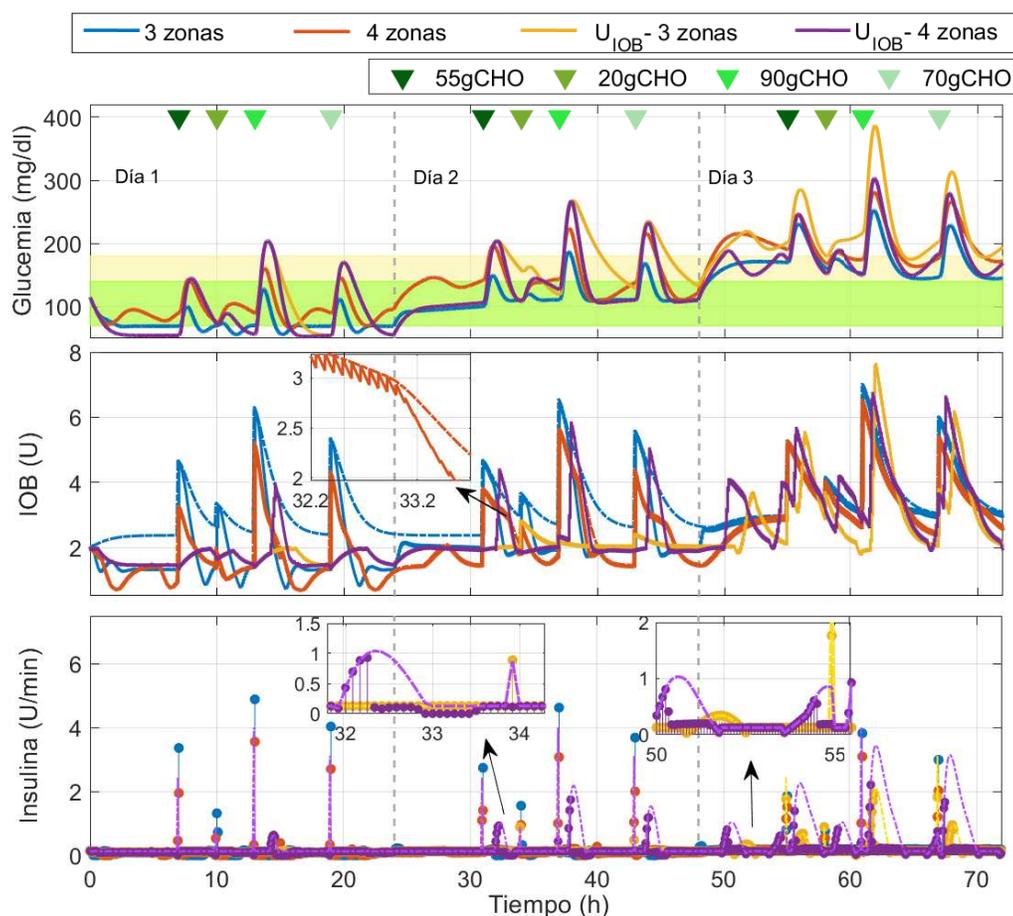


Figura 5-12: Comparación del desempeño del ZMPC con una restricción adaptable de para el IOB y variando entre la clasificación de 3 y 4 zonas en el sujeto #2. Las líneas punteadas representan la restricción IOB para cada caso.

restricción puede ser peligrosa ya que no permite aplicar la insulina necesaria para bajar los niveles de glucosa. Por esta razón, se decide integrar la restricción IOB directamente en el ZMPC-OF y utilizar la información de esta estrategia sobre la estimación del error planta-modelo. Así, cuando se detecten variaciones hacia hipoglucemia ($d \leq 0$) se puede activar la restricción IOB, y cuando se detecten variaciones hacia hiperglucemia ($d > 0$), la restricción se desactiva.

El desempeño del ZMPC-OF se ilustra en la Figura 5-13 en tres casos distintos: (i) no hay restricción IOB, (ii) se usa la restricción con límite dIOB y $\beta = 0.6$ y (iii) se implementa la restricción con límite aIOB de 4 zonas. Puede verse que para el día 1 (en ambos escenarios con y sin anuncio de comidas) las estrategias con restricción IOB logran un control adecuado evitando los eventos de hipoglucemia. Como se observa en el día 2 (ver zoom de la IOB), al utilizar el límite dIOB, el desempeño se ve afectado debido a que durante la transición

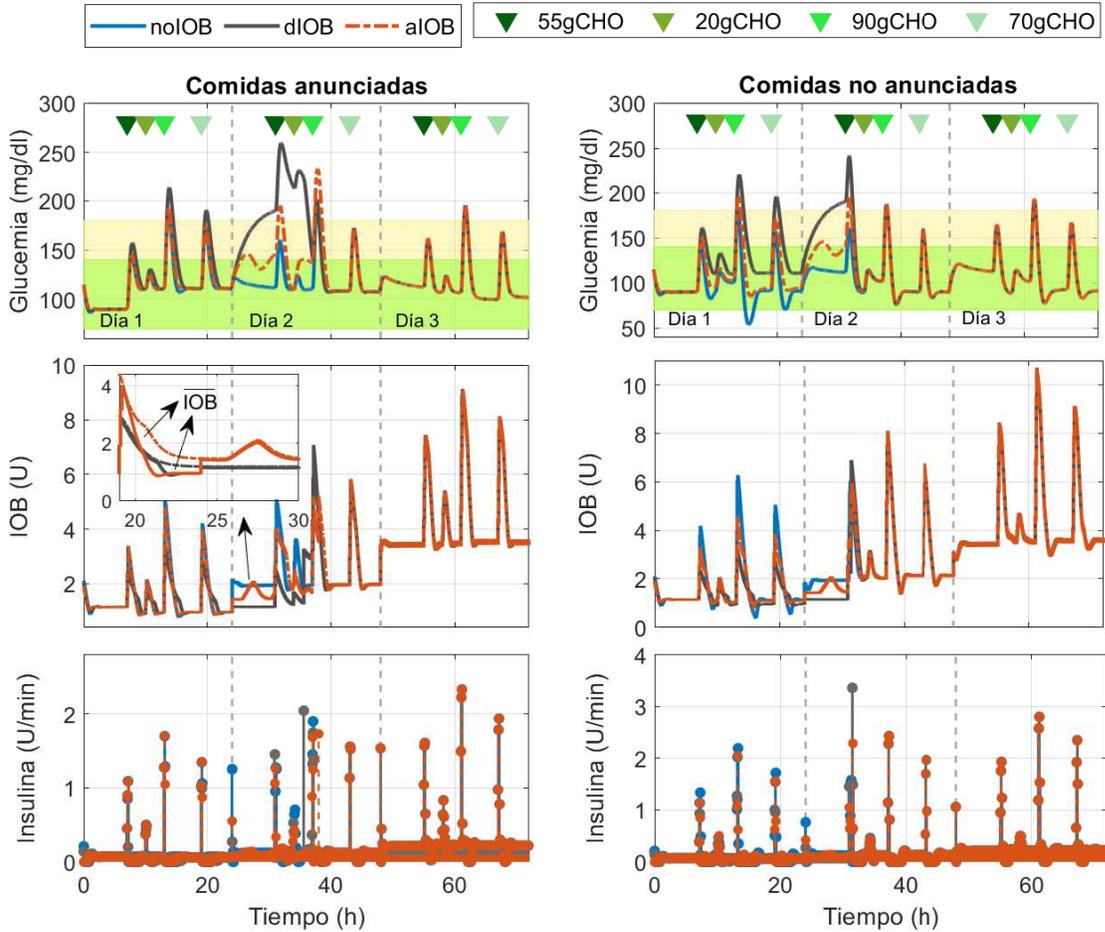


Figura 5-13: Comparación del desempeño del ZMPC-OF con diferentes restricciones de la IOB en el sujeto # 2 considerando variaciones paramétricas de 20 %.

de un día al otro se mantienen la restricción con $\beta = 0.6$ hasta que d cambie de signo, con lo cual se obtienen niveles más altos de glucosa (ver la transición de d en la Figura 5-2). Esta transición de d se compensa mejor con el límite aIOB. En el día 3 puede verse que en todos los casos se logra un buen control del sistema al eliminar la restricción y seguir el comportamiento del ZMPC-OF para reducir los niveles de glucosa.

A continuación, se evalúa el desempeño del ZMPC-OF con y sin la restricción aIOB de 4 zonas en la población de 10 adultos cuando hay ruido en la medición por el sensor Dexcom G5 [109]. Los resultados pueden verse en la Figura 5-14 y la Tabla 5-4 en donde se reportan las métricas (ZMPC-OF vs. ZMPC-OF con aIOB) cuando hay variaciones del 20 % y 30 %. A pesar de una caída inicial de la glucemia común a todos los casos, dada por el transitorio del estimador de d , es clara la ventaja de unir la estrategia de control ZMPC-OF con la restricción con límite aIOB de 4 zonas. El acercamiento logra evitar la hipoglucemia en los

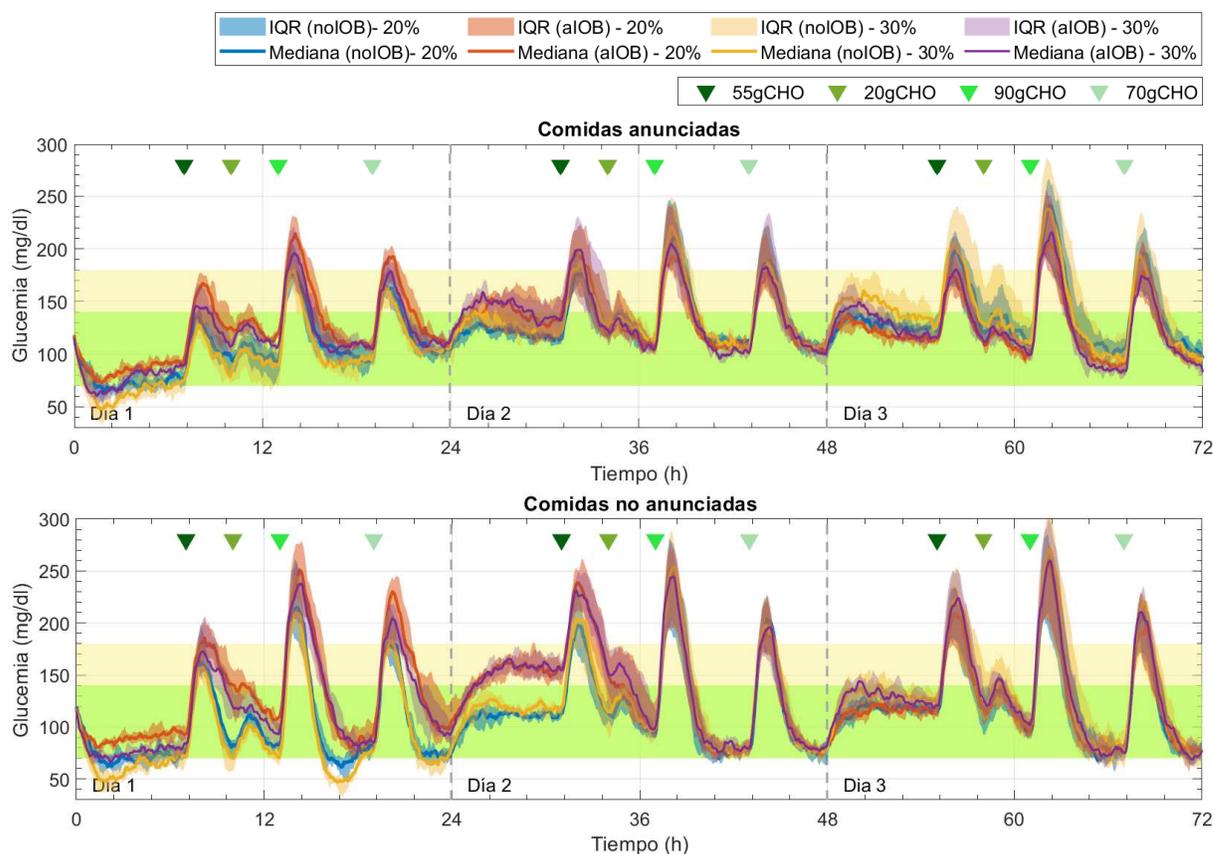


Figura 5-14: Comparación de rendimiento del ZMPC-OF con y sin la restricción IOB adaptable. Se permiten variaciones del 20 % y 30 % en los parámetros del modelo de simulación mientras no se informen al controlador. Las líneas continuas representan la mediana de la población y las áreas sombreadas representan su respectivo rango intercuartil (IQR).

primeros días y al tiempo mantener un valor cercano a la normoglucemia en el día 3. Un problema de la estrategia con restricción IOB es la limitación de insulina al comienzo del día 2, lo que eleva los niveles de glucosa. Este problema vale la pena seguir explorándolo en trabajos futuros. Sin embargo, este incremento de glucemia no representa mayor desventaja en comparación a la ventaja al eliminar la hipoglucemia. Las métricas obtenidas soportan los beneficios de la estrategia al incrementar el tiempo en normoglucemia ($88,1 \pm 9,7\%$ vs $89,5 \pm 8,6\%$) y ($83,2 \pm 13,6\%$ vs $87,3 \pm 9,4\%$) para comidas anunciadas con variaciones paramétricas del 20 % y 30 %, respectivamente, y ($79,7 \pm 11,9\%$ vs $80,6 \pm 10,1\%$) y ($71,6 \pm 14,9\%$ vs $77,4 \pm 12,8\%$) para comidas no anunciadas con variaciones del 20 % y 30 %, respectivamente. Vale la pena enfatizar la reducción de hipoglucemia, con comidas anunciadas para variaciones del 20 % y 30 % respectivamente se obtuvo, $-1(2)\%$ vs $0(0)\%$ y $-1(2)\%$ vs $1(0)\%$ y para comidas no anunciadas y variaciones del 20 % y 30 % resulta $4,5 \pm 2,4\%$ vs $1,3 \pm 1,3\%$ y $5,8 \pm 1,8\%$ vs $2,7 \pm 1,6\%$. En ninguno de los casos con el ZMPC-OF-aIOB

Tabla 5-4: Comparación del desempeño del ZMPC-OF con restricción adaptable (aIOB) y sin restricción IOB (noIOB).

Estrategia	Comidas anunciadas				Comidas no anunciadas			
	20 %		30 %		20 %		30 %	
	noIOB	aIOB	noIOB	aIOB	noIOB	aIOB	noIOB	aIOB
Media de BG (mg/dl)	126.3 ± 9.0	131.5 ± 12.8	128.0 ± 10.7	129.8 ± 13.0	116.3 ± 8.8	134.8 ± 16.5	119.7 ± 13.2	135.5 ± 19.3
SD (mg/dl)	33.8 ± 10.7	32.8 ± 10.5	38.6 ± 13.9	34.8 ± 10.6	44.0 ± 12.1	47.6 ± 12.7	49.9 ± 17.3	49.0 ± 14.1
CV (%)	26.5 ± 7.0	24.4 ± 5.6	29.6 ± 8.6	26.3 ± 5.5	37.5 ± 8.1	34.9 ± 5.6	40.9 ± 9.9	35.6 ± 5.6
Porcentaje de tiempo de glucosa en rango (%)								
< 54 mg/dl	0 (0)	0 (0)	1.4 (3.1)	0 (0.8)	0 (1.0)	0 (0)	3.3 (4.4)	0 (0)
< 60 mg/dl	0 (0)	0 (0)	2.7 (2.9)	0.7 (1.7)	1.4 (2.6)	0 (0)	8.8 (5.8)	0 (0)
< 70 mg/dl	2.1 (4.0)	0 (0)	6.7 (5.4)	2.2 (1.4)	9.4 (6.9)	1.7 (1.5)	15.3 (6.4)	3.9 (2.3)
70 – 140 mg/dl	71.6 ± 12.2	68.6 ± 14.1	61.5 ± 18.8	65.2 ± 13.9	68.7 ± 10.7	59.1 ± 11.5	58.0 ± 15.5	55.7 ± 12.5
70 – 180 mg/dl	88.1 ± 9.7	89.5 ± 8.6	83.2 ± 13.6	87.3 ± 9.4	79.7 ± 11.9	80.6 ± 10.1	71.6 ± 14.9	77.4 ± 12.8
> 180 mg/dl	8.8 ± 7.0	10.4 ± 8.7	10.1 ± 8.6	10.4 ± 9.1	10.9 ± 6.5	17.8 ± 10.4	13.1 ± 9.8	18.7 ± 13.0
> 250 mg/dl	0 (0.9)	0 (0)	0.4 (1.9)	0 (0.4)	0.9 (2.6)	2.0 (3.8)	1.9 (3.3)	1.9 (4.0)
> 300 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0.7)	0 (0)
Número de eventos de glucosa en rango (-)								
< 54 mg/dl	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
< 60 mg/dl	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0.5 (1)	1 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
< 70 mg/dl	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (0)	4.5 ± 2.4	1.3 ± 1.3	5.8 ± 1.8	2.7 ± 1.6
> 180 mg/dl	4.8 ± 3.0	5.6 ± 3.2	5.1 ± 3.5	5.6 ± 3.8	8 (4)	8.2 ± 2.3	7.2 ± 2.9	8.1 ± 2.6
> 250 mg/dl	0 (1)	0 (0)	0.5 (2)	0 (1)	1 (3)	2.4 ± 2.6	2.1 ± 2.3	1.5 (4)
> 300 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (0)

hay hipoglucemia severa.

5.2.3. Capa externa de seguridad de insulina a bordo

El segundo acercamiento que se aborda en esta tesis es la capa de seguridad desarrollada en [57] y se combina con el ZMPC-OF. Esta capa de seguridad es una capa externa a la estrategia de control y tiene el propósito de reducir los eventos de hipoglucemia usando la información del IOB. La idea principal es adaptar la entrada de control en función del IOB tal que la insulina que permanece en el cuerpo no exceda cierto límite (\overline{IOB}) que delimita la región segura.

La capa de seguridad consiste de tres componentes principales: (i) la estimación del IOB, (ii) la selección del límite \overline{IOB} y (iii) un algoritmo de conmutación que computa la máxima ganancia compatible con la restricción. Para el primer componente se utiliza el modelo en (5-3) para estimar la IOB, y para el segundo componente se pueden establecer los límites constante, dinámico o adaptable descritos en la (5-6), (5-7) y (5-9), respectivamente. Para este caso, solo los dos primeros límites se analizan.

Algoritmo de conmutación de la capa de seguridad

La idea detrás de la capa de seguridad es predecir la evolución de la IOB durante el periodo de muestreo al correr el algoritmo con un tiempo de muestreo menor al de la bomba de insulina. Luego, con base en esta predicción, se calcula una ganancia $\gamma \in [0, 1]$ usada para modular la acción de control u generada por el controlador principal para cumplir con el límite IOB. Luego, la acción de control final a administrar al paciente corresponde a

$$u_f(k) = \gamma(k)u(k),$$

en donde u es el valor de la acción de control generado por el ZMPC-OF (4-10).

La ganancia compatible con la restricción IOB se computa tras correr la siguiente ley de conmutación:

$$\omega(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } \sigma(t) \geq 0 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5-10)$$

la cual se construye alrededor de la función $\sigma(t) = \overline{IOB} - IOB(t)$ [57] siendo $IOB(t)$ la estimación a partir de (5-3) y con $t \in [kT, (k+1)T)$. Cuando $IOB(t)$ sobrepasa el límite \overline{IOB} entonces $\sigma < 0$, y por tanto, ω cambia a 0 para cancelar la entrada de insulina hasta cruzar la superficie $\sigma = 0$. Cuando $IOB(t)$ está en la región segura ($\sigma \geq 0$), ω vuelve a cambiar a 1 permitiendo la entrega de insulina. De esta manera, ω cambia a muy alta frecuencia entre 0 y 1 creando un efecto tipo *castañeo* durante el periodo de muestreo. Este efecto se suaviza al calcular la ganancia $\gamma(k)$ como el valor promedio de $\omega(t)$ durante el periodo de actualización de la bomba de insulina y esta ganancia se usa para modular la señal u calculada por el ZMPC-OF.

Unión de la estrategia de eliminación de offset con la capa de seguridad

Al igual que con la restricción IOB dentro del MPC de la subsección anterior, se ha decidido establecer la capa de seguridad con el respectivo límite IOB de acuerdo a la información de la estimación del error planta-modelo. De acuerdo a la estimación, se fuerza o relaja la restricción anticipando las variaciones metabólicas hacia hipoglucemia o hiperglucemia.

Para este fin, se propone una regla simple para el límite IOB. Se establece una restricción fuerte cuando $d < -\epsilon$, se establece una restricción mas permisiva cuando $d \in [-\epsilon, \epsilon]$ y la restricción se relaja completamente cuando $d > \epsilon$. El valor de ϵ se seleccionó empíricamente como 0.002 para todos los pacientes virtuales. Sin embargo, deben buscarse formas mas eficientes de detectar las variaciones a través de d . Un esquema completo de la estrategia ZMPC-OF con la capa de seguridad puede verse en la Figura 5-15.

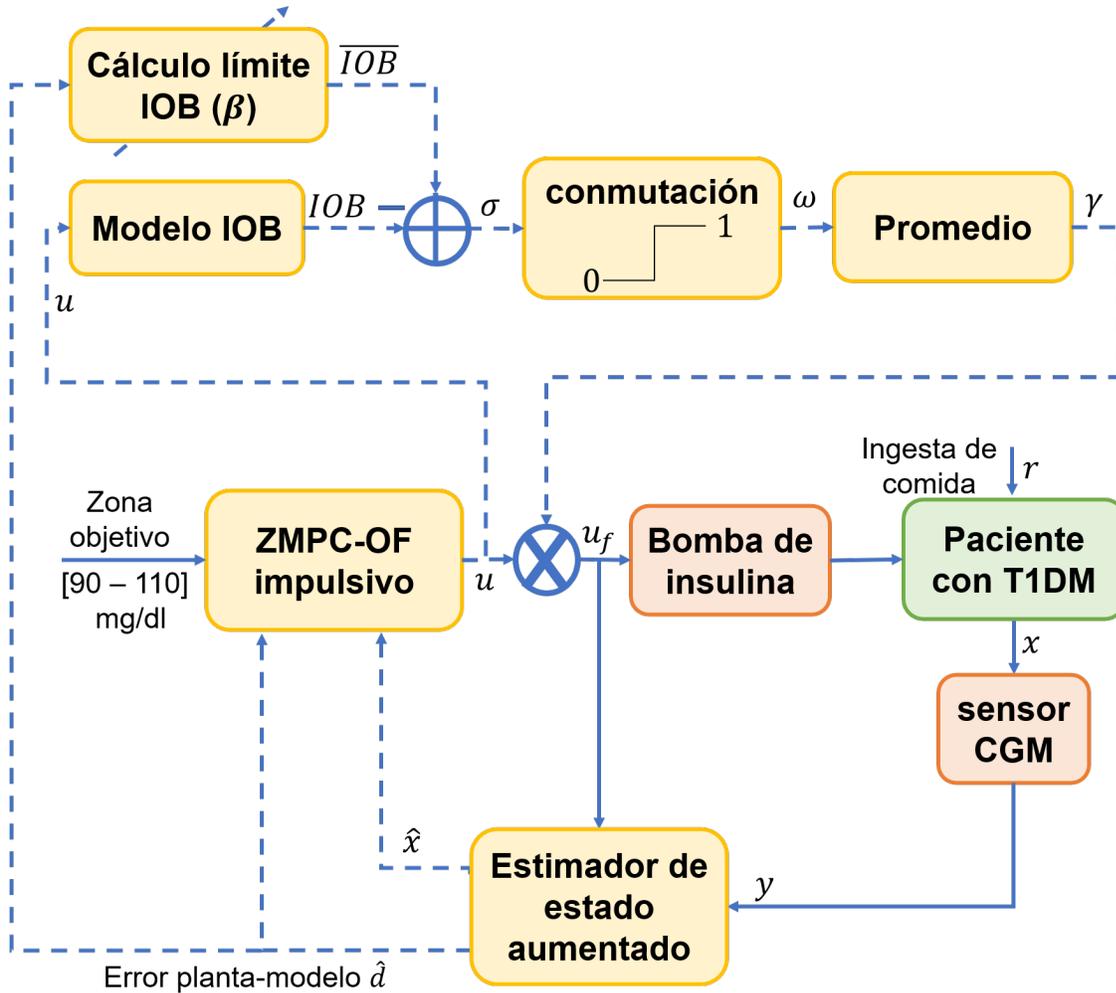


Figura 5-15: Esquema de control con capa de seguridad de IOB

Resultados

Para evaluar el desempeño de la estrategia se tiene en cuenta un primer escenario para analizar las ventajas y desventajas del uso de la capa de seguridad. Este escenario consiste de 3 días sobre un paciente representativo de la población (se selecciona el sujeto # 8). En los días 1 y 3 se realizan variaciones del 30 % en la planta induciendo hipoglucemia e hiperglucemia, en el día 2 se considera que no hay error planta-modelo y cada día se suministran 4 comidas. El escenario de simulación es el visualizado en la Figura 5-9. En este primer escenario no se considera ruido en el sensor.

En la Figura 5-16 se muestra la evolución de la glucemia, la evolución de la IOB, la insulina administrada y la ganancia γ de la capa de seguridad al considerar la restricción constante por partes sobre la IOB (cIOB) definida en (5-6). En la Figura se comparan los resultados obtenidos con las siguientes estrategias de control: (i) el ZMPC-OF sin restricción IOB (línea

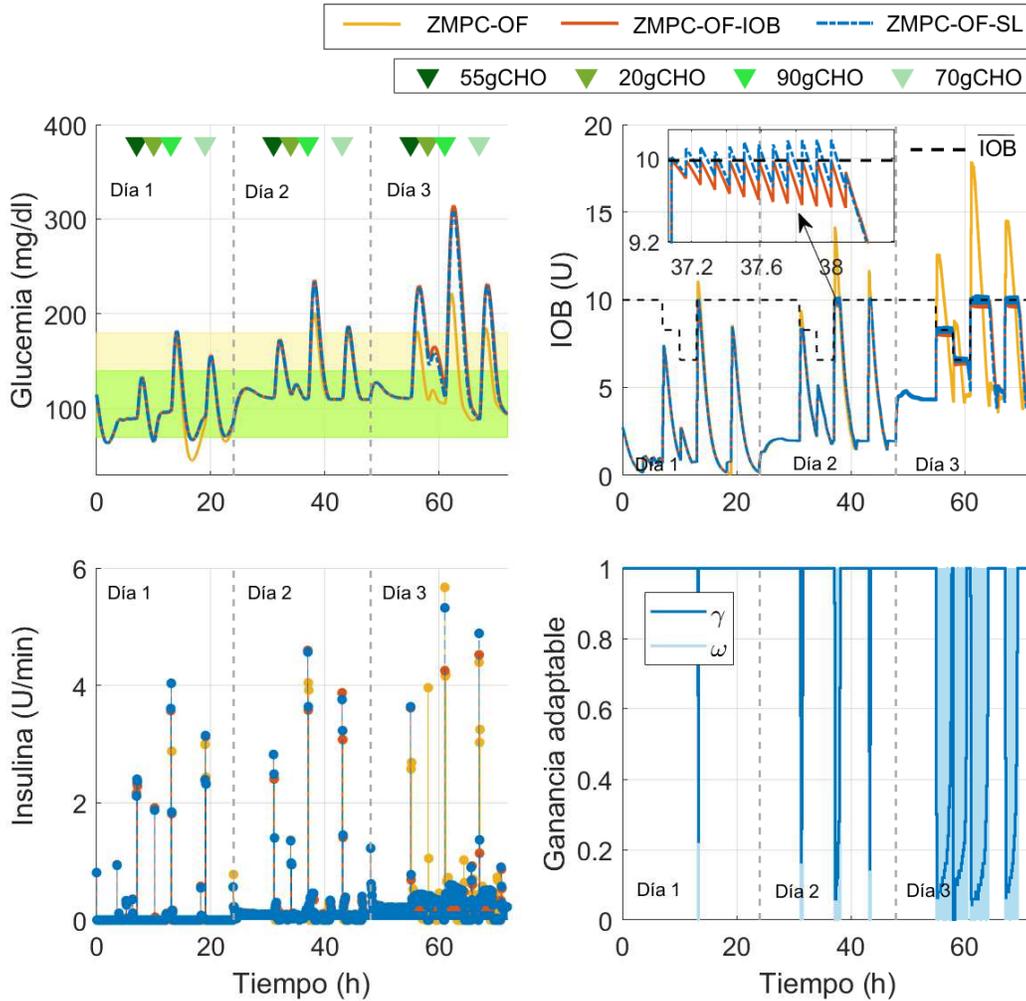


Figura 5-16: Evolución del sistema controlado con el ZMPC-OF considerando el límite cIOB por clasificación de comidas y variaciones paramétricas de $\pm 30\%$ en el sujeto #8.

amarilla), (ii) el ZMPC-OF con la restricción IOB dentro del problema de optimización explicado en (5-4) (línea roja) y (iii) el ZMPC-OF con la capa de seguridad (línea azul).

De la Figura se observa que los eventos de hipoglucemia del día 1 se reducen significativamente al aplicar el ZMPC-OF con la restricción IOB (ZMPC-OF-IQB) y con la capa de seguridad (ZMPC-OF-SL). Sin embargo, cuando hay variaciones que inducen hiperglucemia (en el día 3), la restricción IOB evita que se entregue la insulina necesaria para contrarrestar el efecto de las variaciones, por lo que se obtienen niveles más altos de glucosa en sangre.

Entre el ZMPC-OF-IQB y ZMPC-OF-SL no se observan mayores diferencias. Con el ZMPC-OF-IQB, la IOB se implementa como una restricción fuerte, y por ende, la IOB permanece de manera estricta por debajo del límite \overline{IOB} ; mientras que, con el ZMPC-OF-SL, la IOB

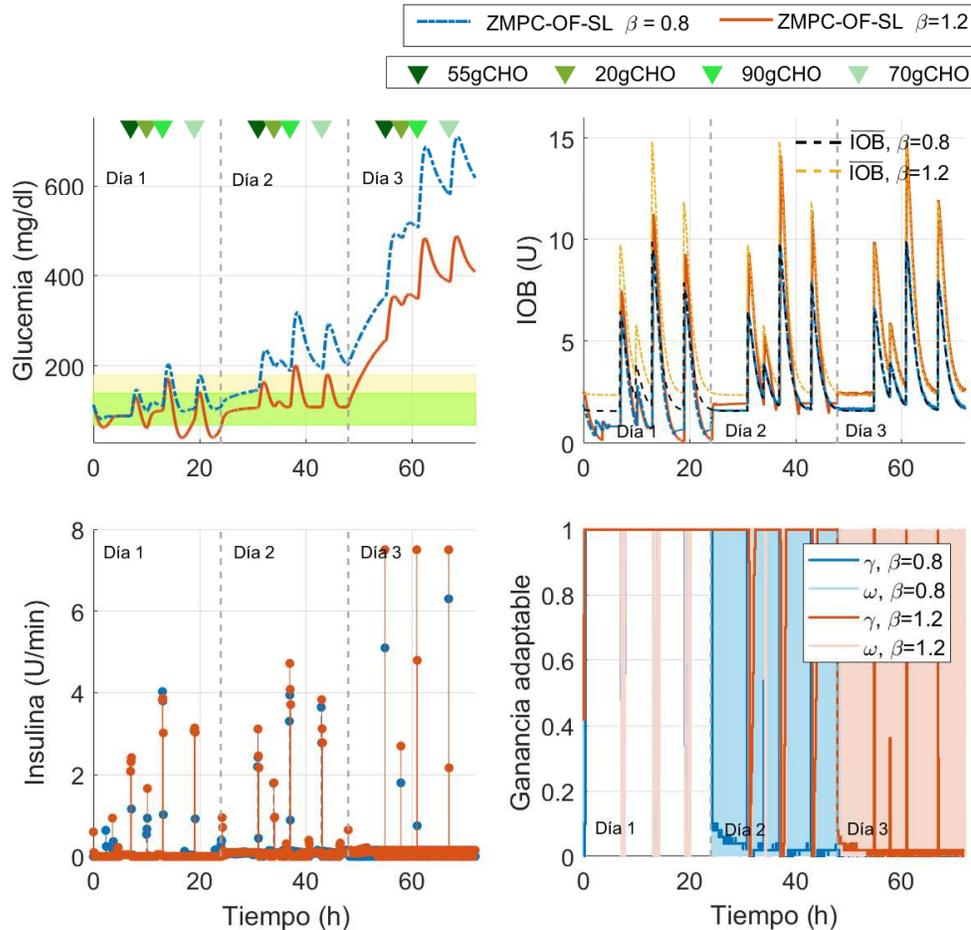


Figura 5-17: Evolución del sistema controlado con el ZMPC-OF considerando el límite dIOB con $\beta = 0,8$ y $\beta = 1,2$ y variaciones paramétricas de $\pm 30\%$ en el sujeto #8.

oscila alrededor del límite sin que esto llegue a afectar el comportamiento de la glucemia. Por otro lado, el ZMPC-OF-SL tiene una ventaja adicional, ya que reduce el tiempo computacional porque la capa de seguridad es un algoritmo por fuera del problema de optimización. Al comparar el ZMPC-OF-SL vs. ZMPC-OF-IOB, el tiempo de computación de la simulación total fue de 81.96s vs. 105.73s, y el tiempo de computación promedio por iteración (\pm desviación estándar) fue de $0.089s \pm 0.051s$ vs. $0.118s \pm 0.064s$. Este resultado evidencia una mejora en el tiempo de computación al utilizar el ZMPC-OF-SL.

La Figura 5-17 muestra la evolución del sistema al considerar la restricción dinámica basada en el tratamiento de lazo abierto (5-7) (dIOB) y al utilizar las siguientes estrategias de control: (i) el ZMPC-OF-SL con $\beta = 0,8$ (línea azul) y (ii) el ZMPC-OF-SL con $\beta = 1,2$ (línea roja). Puede observarse que hay una mayor reducción de los eventos de hipoglucemia del día 1 al utilizar el límite dIOB en lugar del cIOB de la Figura 5-16. Sin embargo, en los

5.2 Estrategia de control predictivo con restricción de la insulina a bordo

días 2 y 3, la insulina se ve severamente restringida para el caso (i) lo que conlleva a niveles más altos de glucosa. Por esta razón, también se muestra el caso (ii) con $\beta = 1,2$, con el cual se obtiene hipoglucemia en el día 1, pero permite una regulación adecuada en el día 2 y mejora los resultados del día 3.

Los resultados previos muestran el beneficio de restringir la IOB cuando hay variaciones hacia hipoglucemia o en el caso nominal, pero también muestran que es desventajoso aplicar la restricción cuando hay variaciones que inducen hiperglucemia en el sujeto, debido a que se elevan los niveles de glucosa al restringir la aplicación de las dosis necesarias de insulina. Este análisis lleva a aplicar la capa de seguridad cuando se detectan las variaciones hacia hipoglucemia y liberarla cuando las variaciones inducen hiperglucemia. Por tanto, aquí se usa nuevamente la información del error planta-modelo que provee la estrategia ZMPC-OF.

La Figura 5-18 ilustra las mismas variables de las figuras anteriores pero se incluye además la estimación del error d . Solo se consideran los casos del ZMPC-OF y ZMPC-OF-SL con el límite dIOB. El factor β se selecciona según el valor de la estimación d que refleja la detección de las variaciones. En el día 1, d muestra un signo negativo indicando que hay variaciones hacia hipoglucemia, en el día 2, d tiende a cero y en el día 3, d muestra un signo positivo por la detección de variaciones que inducen hiperglucemia. Se observa cómo cambia el límite \overline{IOB} según el valor de d . Para el día 1, el límite \overline{IOB} se establece con $\beta = 0,8$, cuando d está cerca de cero se permite una mayor dosis de insulina al cambiar el factor a $\beta = 1,2$ (ver día 2) y cuando se detectan las variaciones hacia hiperglucemia, la restricción se libera (ver que en el día 3 no hay restricción IOB). Puede verse que con la capa de seguridad se eliminan los eventos de hipoglucemia en el día 1 y luego se regulan los niveles de glucosa adecuadamente por la adaptación de la restricción.

Para evaluar el comportamiento poblacional bajo la estrategia de control desarrollada se propone un escenario de simulación más realista. Para este escenario se administran cinco comidas a cada sujeto a las 6, 9, 12, 17, y 22-h, con contenido de carbohidratos de 30g, 55g, 90g, 15g y 70g, respectivamente. Las variaciones paramétricas se modelan con un ciclo circadiano, según el propuesto en [57], al modificar los mismos tres parámetros del primer escenario (p_0 , p_1 y p_3) con una amplitud máxima de 30 %. También se considera el ruido del sensor Dexcom G5 [109].

El desempeño de ambas estrategias con y sin la capa de seguridad puede verse en la Figura 5-19 y en la Tabla 5-5. Se evidencia que con el ZMPC-OF se lleva a la glucemia a la zona objetivo, pero ocurren eventos de hipoglucemia en los periodos postprandiales dada la agresividad del controlador para compensar comidas anunciadas y las variaciones fisiológicas en el tiempo. Por otro lado, al aplicar la capa de seguridad, se evitan los eventos de hipoglucemia al reducir la cantidad de insulina aplicada en cada dosis. El acercamiento de adaptación

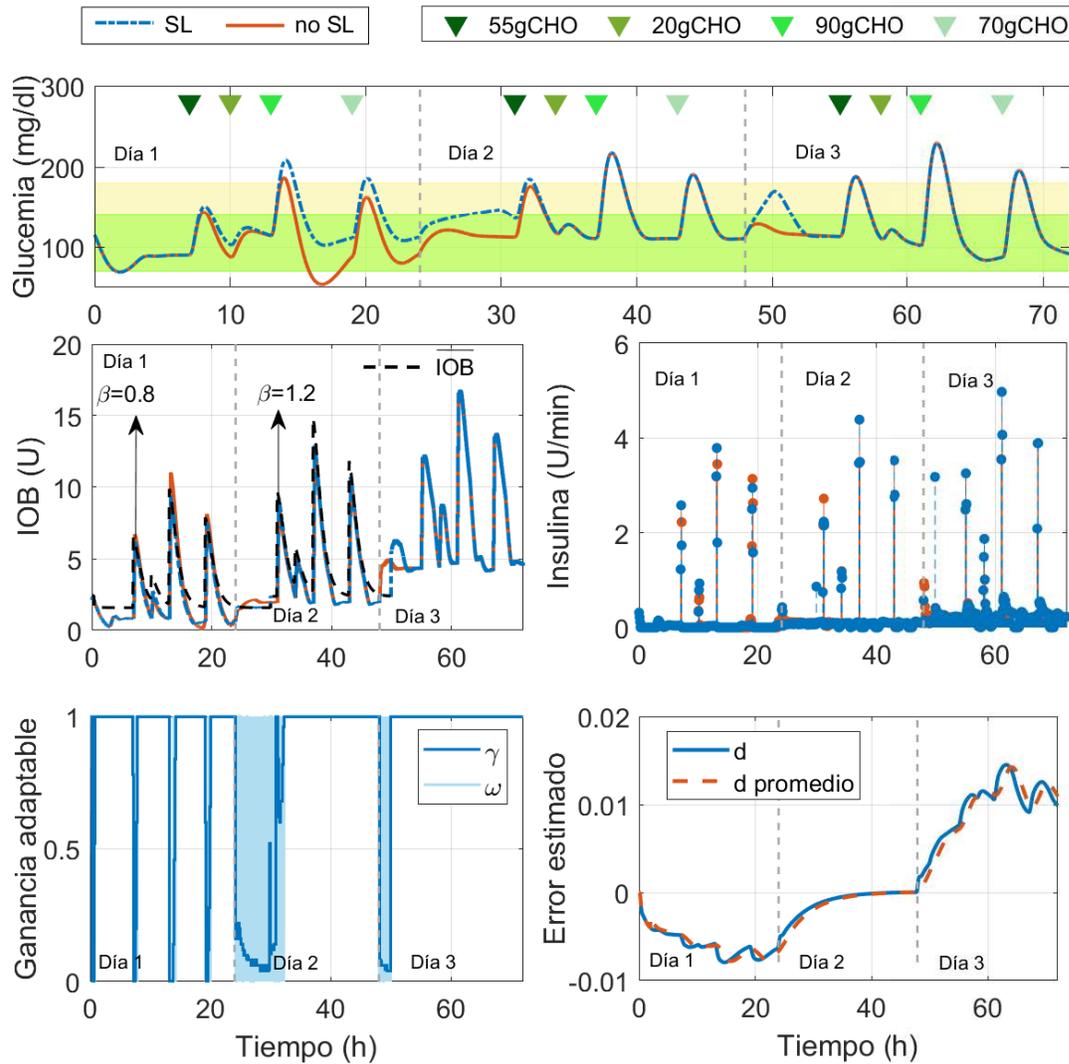


Figura 5-18: Comparación del sistema controlado por (i) el ZMPC-OF (no SL) y (ii) el ZMPC-OF con capa de seguridad (SL) según la estimación del error planta-modelo para adaptar el límite dinámico \overline{IOB} . Se consideran variaciones del $\pm 30\%$ en el sujeto #8.

propuesto logra una mejora en el desempeño (SL vs. no SL) en términos del porcentaje de tiempo en normoglucemia [70-180 mg/dl] (97.0 ± 4.8 vs. 94.8 ± 4.0) y porcentaje de tiempo en hipoglucemia (BG < 70mg/dl) (0 ± 0 vs. 4.5 ± 4.2). La media de glucosa aumenta con la capa de seguridad debido a la eliminación de hipoglucemia (120.6 ± 5.6 vs. 102.3 ± 5.7) pero no se incurre en hiperglucemia severa (BG > 250mg/dl).

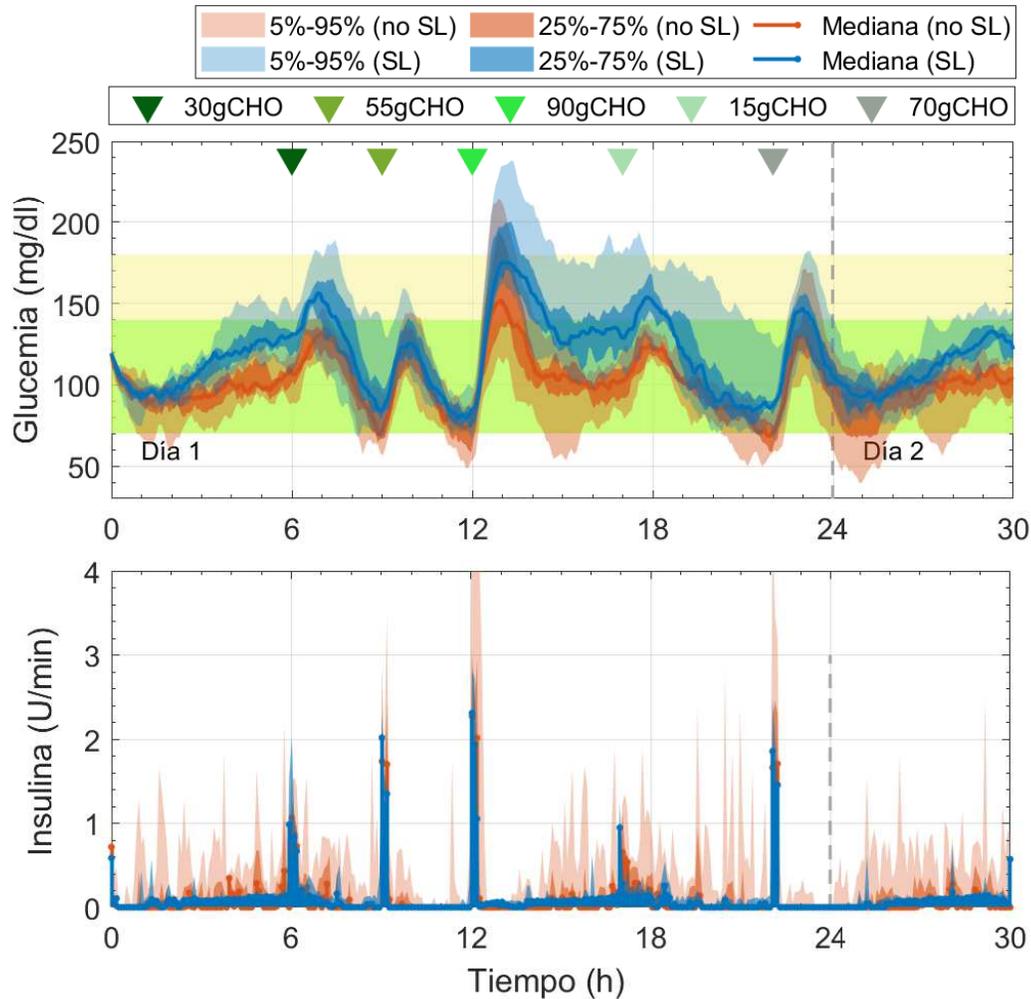


Figura 5-19: Comparación del desempeño de (i) ZMPC-OF sin capa de seguridad (no SL) y (ii) el ZMPC-OF con capa de seguridad adaptable (SL) en 10 adultos virtuales al considerar la variabilidad circadiana de 30 % y ruido en el sensor.

5.3. Resumen

En este capítulo se han abordado dos acercamientos principales para mejorar la estrategia MPC con eliminación de offset. El primero de estos acercamientos es un ZMPC con penalización adaptable para compensar las variaciones fisiológicas en las personas con T1DM. Esta estrategia consiste en una sintonía de las matrices Q y R del controlador que se van cambiando de acuerdo al valor actual de glucosa en sangre, su tasa de cambio y la estimación del error planta-modelo. Se han establecido 4 zonas de sintonía para lograr una acción de control agresiva o conservativa cuando sea necesaria. Con esta estrategia, denotada ZMPC-OF-AD, se han logrado mantener los niveles de glucosa en sangre dentro del rango de normoglucemia durante un porcentaje de tiempo muy alto y se redujeron significativamente los episodios de

Tabla 5-5: Comparación del desempeño del ZMPC-OF al unirse con la capa de seguridad (SL) y sin la capa de seguridad (no SL).

Estrategia	no SL	SL
Media de BG (mg/dl)	102.3 \pm 5.7	120.6 \pm 5.6
SD (mg/dl)	19.4 \pm 4.7	25.9 \pm 6.2
CV (%)	19.0 \pm 4.3	21.4 \pm 4.2
Porcentaje de tiempo de la glucosa en rango (%)		
< 54 mg/dl	0.5 \pm 1.6	0 \pm 0
< 70 mg/dl	4.5 \pm 4.2	0 \pm 0
70 – 140 mg/dl	91.8 \pm 5.0	77.8 \pm 10.4
70 – 180 mg/dl	94.8 \pm 4.0	97.0 \pm 4.8
> 180 mg/dl	0.7 \pm 1.3	3.0 \pm 4.8
> 250 mg/dl	0 \pm 0	0 \pm 0
Número de eventos de glucosa en cada rango		
< 54 mg/dl	0 (0)	0 (0)
< 70 mg/dl	1 (0)	0 (0)
> 180 mg/dl	0 (1)	0.5 (2)
> 250 mg/dl	0 (0)	0 (0)

hipoglucemia e hiperglucemia.

El segundo acercamiento tratado en este capítulo es la inclusión de la insulina a bordo a la estrategia de control para reducir los eventos de hipoglucemia causados por la acumulación de insulina en el cuerpo. Para ello, a su vez, se analizaron dos formas de considerar esta nueva información del sistema. La primera es la adición de la restricción de insulina a bordo dentro del problema de optimización que resuelve el MPC y la segunda es la adición de una capa de seguridad externa al MPC. En ambos casos se utiliza la información del modelo para predecir la insulina remanente en el cuerpo y un límite (que puede ser constante, dinámico o adaptable) que determina la región segura de la insulina a bordo. Adicionalmente, ambos casos se han mejorado utilizando la estimación del error planta-modelo para determinar cuando se debe aplicar la restricción y cuando debe liberarse.

6 Extensión de resultados teóricos a un sistema impulsivo no lineal

En el presente Capítulo se extienden los resultados teóricos de control, obtenidos en los capítulos anteriores, a sistemas impulsivos no lineales y se ejemplifica en el proceso biomédico conocido como terapia viral oncolítica. Esta aplicación busca un tratamiento contra el cáncer utilizando virus modificados genéticamente para eliminar o revertir el desarrollo de un tumor canceroso en el organismo.

Considere la siguiente representación de un sistema impulsivo no lineal:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t)), & x(0) &= x_0, \quad t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + g(x(\tau_k))u(\tau_k), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) &= h(x(\tau_k)), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \end{aligned} \tag{6-1}$$

en donde $x(\tau_k)$ es el estado antes de la acción de control y $x(\tau_k^+)$ es el estado después de aplicar la acción de control u en los tiempos τ_k , $k \in \mathbb{N}$, $g(x(\tau_k))$ denota el efecto de la aplicación de la entrada en cada momento impulsivo τ_k , $k = 1, 2, \dots$ sobre el estado x ; y $y(\tau_k) = h(x(\tau_k))$ es la función de salida.

Para el caso en que $g(x(\tau_k))$ y $h(x(\tau_k))$ son matrices constantes B y C , es decir, el efecto de la entrada sobre el estado y la dinámica de la salida se pueden describir de forma lineal, se puede obtener una aproximación lineal de la forma detallada en (3-1) (Capítulo 3) del modelo impulsivo (6-1) alrededor de un punto de operación x_{op} (que no es necesariamente un equilibrio) al considerar que $\dot{x} \approx f(x_{op}) + A(x - x_{op})$, con $A = \frac{\partial f(x)}{\partial x}|_{x_{op}}$ y el término afín $E = f(x_{op}) - Ax_{op}$. De esta expresión lineal se derivan los subsistemas discretos (3-2).

6.1. Estrategias de control para sistemas impulsivos no lineales

Las estrategias de control impulsivo desarrolladas en este capítulo son el control por realimentación de estados, el MPC no lineal (NMPC) y el NMPC con garantía de eliminación de offset (NMPC-OF). El objetivo de control planteado para cada estrategia consiste en llevar

la salida del sistema y a una referencia Y_{Tar} .

6.1.1. Control por realimentación de estados

La primera estrategia propuesta es el control por realimentación del estado con acción integral (explicada en el Capítulo 3 para sistemas impulsivos lineales). El esquema de la estrategia aplicado a una planta no lineal puede verse en la Figura 6-1. Para esta estrategia, el modelo no lineal se linealiza alrededor de un punto de equilibrio (x_s, u_s) y no se incluye el término afín E , por tanto, la variable Δx denota una variable de desviación con respecto al equilibrio seleccionado.

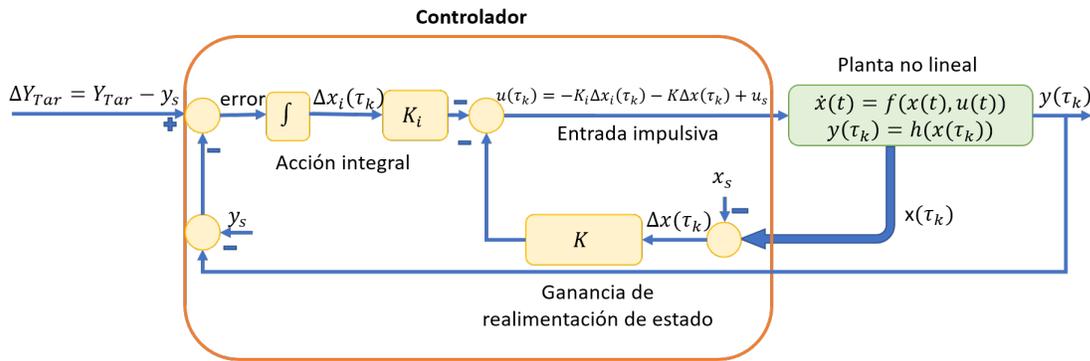


Figura 6-1: Estrategia de control impulsivo por realimentación de estados aplicado a un modelo no lineal.

Cuando el equilibrio seleccionado es controlable, la ganancia de realimentación se ajusta a ubicar los valores propios de manera apropiada tal que 1) se asegure una dinámica estable (para ello se establecen los valores propios del sistema en lazo cerrado dentro del círculo unitario), y 2) se asegure el cumplimiento de objetivos de control como tiempos de establecimiento y sobrepicos. Este proceso de ajuste se realiza considerando que los valores propios cerca del círculo unitario son dominantes sobre los valores propios cerca del origen. A medida que los valores propios se acercan al círculo unitario, la respuesta del sistema es más lenta, y cuando los valores propios se acercan al origen, se obtiene una respuesta más rápida del sistema. Luego, el conjunto de valores para la matriz de ganancia de realimentación $\tilde{K} = [K \ K_i]$ se calcula en Matlab usando la función `place()` con los valores propios deseados.

6.1.2. Control predictivo basado en modelo

La segunda estrategia planteada es la formulación de MPC estándar para sistemas no lineales. Para ello, es de tener en cuenta que se requiere incluir información sobre el estado

completo que se utilizará para calcular la entrada impulsiva. Por tanto, es necesario acoplar el controlador con un estimador de estado. En este trabajo, se selecciona la formulación híbrida del filtro de Kalman extendido (hEKF).

El filtro de Kalman extendido e híbrido

Un estimador adecuado para aplicaciones con mediciones discretas y dinámicas dadas por el modelo (6-1) de un sistema impulsivo no lineal es el hEKF (ver Subsección 13.2.2 de [98]).

Considere el ruido de proceso distribuido normalmente en tiempo continuo $w(t)$ con covarianza Q_e y el ruido de medición distribuido normalmente en tiempo discreto $v(k)$ con covarianza R_e . Luego, el sistema impulsivo (6-1) se reescribe considerando los ruidos correspondientes:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(x(t), w(t)), & x(0) &= x_0, \quad t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \\ y_{med}(\tau_k) &= Cx(\tau_k) + v(\tau_k), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}.\end{aligned}\tag{6-2}$$

La idea es utilizar la dinámica no lineal para propagar el estado estimado entre mediciones y la covarianza del error estimado P_e , y luego usar la información obtenida con la medición en los tiempos k para corregir la estimación. Por tanto, el hEKF viene dado por:

$$\begin{aligned}\dot{\hat{x}}(t) &= f(\hat{x}(t)), \quad \hat{x}(t_0) = \hat{x}^+(k-1) \\ \dot{P}_e(t) &= AP_e(t) + P_e(t)A' + Q_e, \quad P_e(t_0) = P_e^+(k-1) \\ K_e(k) &= P_e^-(k)C'(CP_e^-(k)C' + R_e)^{-1}, \\ \hat{x}^+(k) &= \hat{x}^-(k) + K_e(k)[y_{med}(k) - C\hat{x}^-(k)], \\ P_e^+(k) &= (I - K_e(k)C)P_e^-(k)(I - K_e(k)C)' + K_e(k)R_eK_e'(k).\end{aligned}\tag{6-3}$$

La primera parte del hEKF corresponde a la actualización de tiempo con el modelo no lineal, que calcula la propagación de $\hat{x} = \hat{x}^+(k-1)$ y $P_e = P_e^+(k-1)$, y al final de la integración se obtienen $\hat{x} = \hat{x}^-(k)$ y $P_e = P_e^-(k)$. La segunda parte está compuesta por las ecuaciones de tiempo discreto, en las que el estado posteriori y la covarianza de error en los tiempos k se actualizan mediante la matriz de ganancia de Kalman K_e y la medida $y_{med}(k)$. Note que las dinámicas de P_e dependen de la matriz $A = (\partial f / \partial x)|_{\hat{x}^+(k-1)}$ que se calcula en cada iteración del algoritmo alrededor del punto estimado actual.

Control predictivo para sistemas impulsivos no lineales

La idea básica detrás del NMPC consiste en utilizar la aproximación lineal del modelo (6-1) alrededor del punto de operación en el tiempo k , es decir, el modelo no lineal se linealiza en cada paso de tiempo utilizando la información actual sobre el estado. Dicha aproximación lineal se discretiza de manera impulsiva para obtener el subsistema (3-2a) (con matrices

$A^\bullet, B^\bullet, E^\bullet$ y C^\bullet) y partiendo de este subsistema se resuelve el problema de optimización.

Para el planteamiento del NMPC se tiene en cuenta una función de costo en la que se busca minimizar la diferencia entre la salida del sistema y el objetivo, y al tiempo minimizar la entrada aplicada evitando grandes esfuerzos de control. Sea U la secuencia de entradas $U = \{u(k), u(k+1), \dots, u(k+H_p-1)\}$. El problema de optimización a resolver en cada paso de tiempo k es:

$$\begin{aligned} \min_U V_N &= \sum_{j=1}^{H_p} Q(y(k+j) - Y_{tar})^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} Ru^2(k+j) \\ \text{s.t. } x(k) &= \hat{x}(k), \\ x(k+j+1) &= A^\bullet(k)x(k+j) + B^\bullet u(k+j) + E^\bullet(k), \\ y(k+j) &= C^\bullet x(k+j), \\ u(k+j) &= u(k+H_u-1), \quad j = H_u, \dots, H_p-1, \\ x(k+j) &\in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \end{aligned} \tag{6-4}$$

en donde \mathcal{X} es el conjunto de restricciones de estado y \mathcal{U} es el conjunto de restricciones de entrada. La solución del problema es la secuencia óptima $U^* = \{u^*(k), \dots, u^*(k+H_p-1)\}$, de la cual se aplica el primer elemento $u^*(k)$ a la planta. Note que en cada paso de tiempo k se deben actualizar las matrices A^\bullet y E^\bullet en el punto de operación actual.

6.1.3. Control predictivo basado en modelo con garantía de eliminación de offset

Con el fin de mejorar el rendimiento del esquema en presencia de parámetros e incertidumbre de modelado, se agrega la característica de eliminación de offset a la estrategia NMPC, la cual se basa en la idea de corregir el modelo de predicción y el objetivo con un modelo de perturbación que represente el error planta-modelo de tal manera que $y(k) \rightarrow Y_{tar}$ cuando $k \rightarrow \infty$. Para ello, el sistema (6-1) se aumenta con un modelo de una perturbación constante en el tiempo en la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t)) + B_d d(t), & x(0) &= x_0, \quad t \neq \tau_k, \\ \dot{d}(t) &= 0, & d(0) &= d_0, \\ x(\tau_k^+) &= x(\tau_k) + B_u u(\tau_k), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \\ y(\tau_k) &= Cx(\tau_k) + C_d d(\tau_k), & t &= \tau_k, \quad k \in \mathbb{N}, \end{aligned} \tag{6-5}$$

en donde d es una perturbación constante, y sus matrices asociadas B_d y C_d representan el efecto de la perturbación en el estado y la salida, respectivamente. Estas matrices se seleccionan para garantizar la observabilidad del sistema impulsivo (ver Capítulo 4). Posteriormente,

el subsistema de tiempo discreto subyacente (3-2a) se obtiene linealizando el sistema alrededor del punto de operación en cada tiempo k y haciendo la discretización impulsiva.

Dado que el modelo aumentado también es observable, el objetivo es estimar tanto el estado como la perturbación para corregir el modelo en la ley de control. Por lo tanto, el hEKF en (6-3) se modifica con el modelo aumentado $\dot{\hat{x}}^-(t) = f(\hat{x}(t)) + B_d \hat{d}(t)$, $\dot{\hat{d}}^-(t) = 0$ para calcular el estado estimado a priori, y las matrices aumentadas \tilde{A} , \tilde{C}_d para calcular la covarianza del error estimado P_e y la ganancia del filtro K_e .

Dada la estimación actual del estado aumentado $\hat{x} = [\hat{x} \ \hat{d}]'$, el problema de optimización que resuelve el esquema NMPC-OF en cada instante k es:

$$\begin{aligned} \min_U V_N &= \sum_{j=1}^{H_p} \|y(k+j) - Cx_t\|_Q^2 + \sum_{j=0}^{H_u-1} \|u(k+j) - u_t\|_R^2 \\ \text{s.t. } x(k) &= \hat{x}(k), \quad d(k) = \hat{d}(k) \\ \tilde{x}(k+j+1) &= \tilde{A}^\bullet(k)\tilde{x}(k+j) + \tilde{B}_u^\bullet(k+j) + \tilde{E}^\bullet(k), \\ \tilde{y}(k+j) &= \tilde{C}^\bullet\tilde{x}(k+j), \\ u(k+j) &= u(k+H_u-1), \quad j = H_u, \dots, H_p-1, \\ x(k+j) &\in \mathcal{X}, \quad u(k+j) \in \mathcal{U}, \end{aligned} \tag{6-6}$$

en donde la restricción dinámica incluye la corrección del modelo de predicción utilizando el modelo aumentado con matrices \tilde{A}^\bullet y \tilde{E}^\bullet que deben recalcularse en cada paso k . Además, el punto objetivo (x_t, u_t) también debe calcularse en cada paso de tiempo k para corregirlo al incluir la estimación del error planta-modelo. Considere el punto objetivo $Y_{tar}(k)$. Para obtener una respuesta sin offset, el estado y entrada (x_t, u_t) se calculan en función de $Y_{tar}(k)$ y $d(k)$ en cada paso de tiempo k resolviendo:

$$\begin{bmatrix} A^\bullet - I_{n_x} & B_u^\bullet \\ C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_t \\ u_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -E^\bullet - B_d^\bullet \hat{d}(k) \\ Y_{tar}(k) - C_d \hat{d}(k) \end{bmatrix}. \tag{6-7}$$

6.2. Aplicación a la terapia viral oncolítica

Los virus oncolíticos son virus naturales o modificados, como el adenovirus y el sarampión, que logran la regresión del tumor. [5, 58, 49]. Gracias a la ingeniería genética se ha logrado mejorar la seguridad, infectividad y la capacidad de los virus oncolíticos para destruir células tumorales específicas mediante una replicación viral extensa, es decir, lisis, y al desencadenar respuestas inmunes antitumorales [21, 52, 56, 58, 108, 111]. Estas mejoras arrojaron resultados experimentales prometedores, que motivaron la realización de ensayos clínicos con virus oncolíticos para el tratamiento de cánceres como el de mama [5, 52, 58]. Sin embargo, también se ha observado que la eficacia antitumoral de los virus oncolíticos se reduce en ensayos

con animales y humanos debido a varios desafíos, incluyendo una toxicidad limitante de la dosis, infección viral intratumoral y respuestas inmunes antivirales. [52, 5, 58, 49, 101]. Además, las terapias con virus oncolíticos corren el riesgo de no lograr la solidez debido a la naturaleza heterogénea de los tumores y la dinámica del virus [6, 52, 47]. Por lo tanto, la búsqueda de terapias robustas y eficientes con virus oncolíticos motiva la investigación para resolver los desafíos que afectan los resultados clínicos. [111, 101, 6, 12].

La terapia con virus oncolíticos es objeto de estudios experimentales y matemáticos activos [5, 58, 47, 65]. Los estudios experimentales desarrollan y prueban modificaciones genéticas para mejorar la seguridad y las propiedades oncolíticas de los virus [108, 5, 58, 52]. Por ejemplo en [52] se investigó la toxicidad y la eficacia de adenovirus oncolíticos modificados genéticamente para el tratamiento de ratones con células de cáncer de mama humano que expresan Her²/neu, encontrando que al usar el ADPEGHER (adenovirus modificado con polietilenglicol (PEG) conjugado con herceptin) no hay toxicidad y se mejora la eficacia antitumoral.

Por su parte, gracias a estudios matemáticos se han desarrollado diferentes modelos dinámicos que describen las interacciones entre las células tumorales y los virus oncolíticos in vivo. [65, 22, 103]. Con estos modelos se pueden identificar parámetros cinéticos de la dinámica del tumor y el virus al ajustar los modelos a los datos experimentales [47, 6], y proporcionan plataformas in silico para evaluar dosis y protocolos diferentes de los utilizados en los experimentos. Por ejemplo, los autores de [47] introducen un modelo que se ajusta bien a los datos experimentales con ADPEGHER en [52] y utilizaron los parámetros de mejor ajuste de este modelo para evaluar protocolos alternativos.

Adicionalmente, los resultados en simulación y experimentales ha proporcionado conocimientos cualitativos y cuantitativos sobre las interacciones entre el tumor, los ciclos celulares, el virus oncolítico y las respuestas inmunitarias in vivo [53, 47, 46, 52]. Con el modelo matemático presentado en [47] se ha demostrado que (i) los adenovirus pueden optimizarse mediante modificaciones genéticas para mejorar la reducción de tumores, (ii) en un mismo sujeto hay variaciones en la evolución del volumen total del tumor y (iii) las tasas biológicas difieren entre sujetos a pesar de que los experimentos se realizaron en ratones genéticamente idénticos, mostrando que el protocolo aplicado a un sujeto no asegura la reducción del tumor en otro sujeto. Por tanto, se presenta un desafío para lograr los objetivos terapéuticos deseados en presencia de incertidumbres en las tasas y procesos biológicos.

Estos desafíos motivan la aplicación de la teoría de control para mejorar la comprensión y los resultados de la terapia con virus oncolíticos.

6.2.1. Modelo de la terapia viral oncológica

El análisis aquí presentado se realiza en el contexto de los estudios experimentales en [52] donde se utiliza el virus ADPEGHER para reducir el número total de células de cáncer de mama en ratones de laboratorio en 60 días. Dado que los ratones de laboratorio (ratones nude) no tienen un sistema inmunológico, la regresión del tumor solo se debe a la terapia con virus oncolíticos. Los resultados experimentales obtenidos en dicho estudio muestran que el AdPEGHER es la mejor modificación (entre las evaluadas) en cuestión de la regresión tumoral [52, 47]. Cada experimento realizado siguió un protocolo estándar de 10^{10} partículas virales inyectadas los días 0, 2 y 4.

Además, con base en el trabajo [47], las interacciones entre el virus oncolítico y las células tumorales se describen matemáticamente con un conjunto de 3 ecuaciones diferenciales ordinarias, de la forma $\dot{x} = f(x, u)$, como:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= r \ln\left(\frac{L}{S(t)}\right) S(t) - \frac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+I(t)+\epsilon}, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+I(t)+\epsilon} - d_I I(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} &= u(t) - d_V V(t) + \alpha d_I I(t),\end{aligned}\tag{6-8}$$

donde el estado x se compone por $S(t)$ el número de células tumorales susceptibles (10^6 células), $I(t)$ la cantidad de células tumorales infectadas ($\times 10^6$ células) y $V(t)$ el número de partículas de virus (VP, de sus siglas en inglés *virus particles*) ($\times 10^9$ virus) en el sitio del tumor en relación con el número de células, es decir, $x = [S \ I \ V]'$. Estas variables de estado son no negativas por definición.

El tumor aumenta a una tasa r [día⁻¹] siguiendo una ley de crecimiento de Gompertz hasta una capacidad de carga L [células $\times 10^6$] en ausencia del virus oncolítico. Tras la inyección del virus, el virus oncolítico infecta las células tumorales susceptibles a una tasa β [día⁻¹] en el sitio del tumor siguiendo un proceso dependiente de la densidad. Una célula tumoral infectada muere a un ritmo de d_I [días⁻¹] y estalla en α [virus $\times 10^9$] VP. Estas nuevas partículas de virus continúan la infección y se eliminan a una tasa de d_V [días⁻¹]. El parámetro $\epsilon = 0,001$ se usa para evitar la singularidad debido a $S(t) + I(t) = 0$ mientras se resuelve el sistema de ecuaciones. La descripción de los parámetros se resume en la Tabla **6-1**. Dado que los parámetros representan tasas biológicas, estos parámetros son positivos. Los parámetros del modelo se obtienen del mejor ajuste del modelo (6-8) a los datos experimentales de [52] utilizando el método de mínimos cuadrados no lineales de la función `lsqnonlin()` de Matlab. Las condiciones iniciales y tasas biológicas obtenidas se muestran en la Tabla **6-2**.

La entrada u del modelo corresponde a la carga viral de magnitud u_V inyectada en días

predefinidos t_k :

$$u(t) = \begin{cases} u_V, & t = \tau_k, k \in \mathbb{N} \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6-9)$$

Por último, la salida del modelo corresponde al número total de células tumorales $T = S + I$ y se mide cada dos días. El volumen tumoral se calcula utilizando la relación $0,523LW^2$, donde el largo (L) y el ancho (W) se miden con un caliper [52, 28, 3, 6]. Las mediciones del volumen tumoral tienden a tener un error de 0,5% a 10% [28] y se asume que la densidad del tumor es de 10^6 células por mm^3 [47, 6].

También es de aclarar que al analizar la accesibilidad y observabilidad de modelo (6-8), se ha obtenido que el rango para cada criterio es 3, lo que indica que el sistema es totalmente accesible y observable.

Tabla 6-1: Descripción de los parámetros del modelo de terapia viral oncolítica (6-8)

Símbolo	Descripción	Unidades
r	tasa de crecimiento del tumor	días ⁻¹
L	Capacidad de carga	células × 10 ⁶
β	Tasa de infección de las células tumorales	días ⁻¹
d_I	Tasa de muerte de las células tumorales infectadas	días ⁻¹
d_V	Tasa de decaimiento del virus	días ⁻¹
α	Tamaño del estallamiento viral	virus × 10 ⁹

Tabla 6-2: Condiciones iniciales y valores de los parámetros del modelo (6-8) para el virus AdPEGHER

Símbolo	Unidades	S1	S2	S3	S4	S5
S_0	células	238.3535	200.0340	101.5400	140.3436	128.1481
I_0	células	0	0	0	0	0
V_0	virus	0	0	0	0	0
r	días ⁻¹	0.0358	0.0702	0.0225	0.0314	0.0586
L	células × 10 ⁶	6518.7	3200.9	4910.6	8839.8	996.6239
β	días ⁻¹	0.7055	0.9300	0.2000	1.3039	1.4399
d_I	días ⁻¹	2	1.9922	2	0.1	0.1000
d_v	días ⁻¹	2.3042	3.4907	3.4999	1.8692	1.8196
α	virus × 10 ⁹	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

6.2.2. La terapia viral oncolítica como un sistema impulsivo

Hasta el alcance de revisión en la literatura de este trabajo, actualmente no existe un marco analítico para diseñar una terapia eficaz con virus oncolíticos. Por lo tanto, aquí se investiga un esquema de control correspondiente a la terapia con virus oncolíticos. Dado que el virus oncolítico se inyecta en el cuerpo en días diferentes [52], la inyección de virus se considera una acción de control discontinua que tiene una amplitud con duración insignificante y permanece nula el resto del tiempo de muestreo. Por tanto, la terapia viral oncolítica puede verse como un sistema impulsivo en donde las inyecciones representan impulsos que buscan reducir el tumor. A diferencia del tratamiento para la T1DM de los capítulos anteriores, el modelo seleccionado para la terapia viral oncolítica es no lineal, en donde $x(\tau_k)$ es el estado antes de la acción de control y $x(\tau_k^+)$ es el estado después de aplicar la acción de control u en los tiempos τ_k , $k \in \mathbb{N}$. Consecuentemente, el modelo en (6-8) se puede reescribir como un sistema de control impulsivo y de la forma (6-1). Haciendo el equivalente entre (6-1) y (6-8), puede notarse que $g(\xi(\tau_k)) = B = [0 \ 0 \ 1]'$ y $h(\xi(\tau_k)) = C = [1 \ 1 \ 0]$ son matrices constantes.

6.2.3. Análisis de sensibilidad

Para exponer la dependencia del sistema a los parámetros del modelo y sus variaciones, se realiza un análisis de sensibilidad. A partir de esto, se analiza qué parámetros son los más influyentes en el crecimiento tumoral T . Para ello, se considera S_{T,p_j} la sensibilidad del número total de células tumorales con respecto al parámetro p_j , con $p = (r \ L \ \beta \ d_I \ d_v \ \alpha)$. Luego, se compara la magnitud de la función S_{T,p_j} , obteniendo que $\|S_{T,p_j}\|$ tiende a ser mayor para r , β , d_V y α en los sujetos 1 y 2, mientras que $\|S_{T,p_j}\|$ tiende a ser mayor para r , β , d_I y d_V en los sujetos 3, 4 y 5 (ver Figura 6-2).

Además, de la gráfica de la sensibilidad, puede inferirse el tipo de efecto de cada parámetro sobre el número de células tumorales. Cuando $S_{T,p_j} < 0$, las variaciones en un parámetro dado se correlacionan negativamente con el número total de células tumorales, y cuando $S_{T,p_j} > 0$, las variaciones en un parámetro dado se correlacionan positivamente con T . Luego, el escenario de simulación que representa más desafío para el control se da cuando las variaciones en la planta se aplican de tal manera que tiendan a aumentar la cantidad total de células tumorales.

6.3. Aplicación de las estrategias de control impulsivo en la terapia viral oncolítica

Actualmente es un desafío formular una terapia eficaz contra el virus oncolítico [52, 47]. Por lo tanto, en esta sección se plantean terapias personalizadas aplicando las estrategias

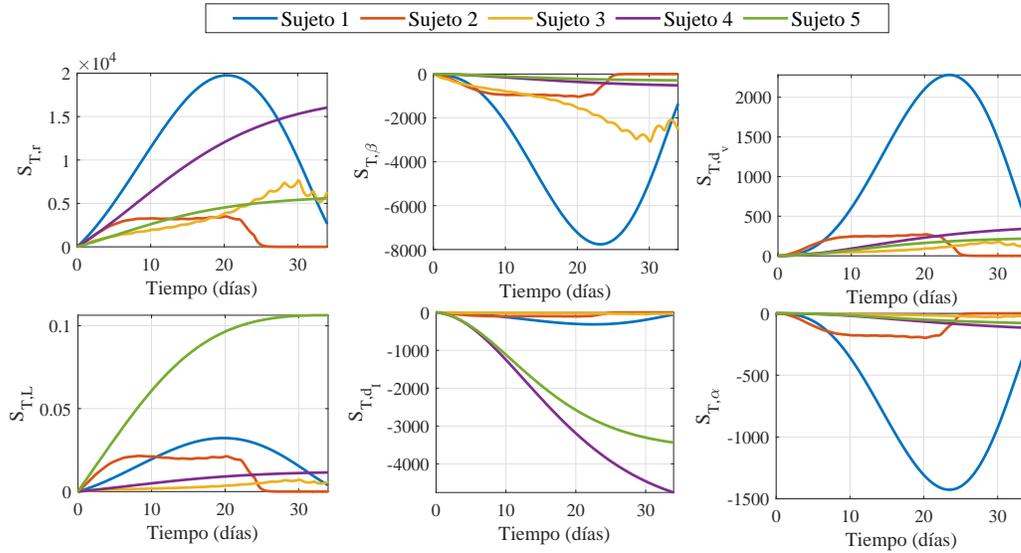


Figura 6-2: Estrategia de control impulsivo por realimentación de estados para la terapia con virus oncolíticos.

de control impulsivo para alterar la evolución del tumor de manera que se logre reducir la densidad de las células tumorales $T = S + I$ por debajo de 50 células en 60 días, es decir, para dirigir y mantener el sistema en la zona $Y^{Tar} = \{T : 0 \leq T \leq 50\}$. El objetivo se establece en este límite ya que por debajo de este valor (i) los médicos pueden extirpar el tumor de manera segura y (ii) se reduce la toxicidad por la administración del virus; pero en general, el principal objetivo terapéutico es erradicar el tumor. Por esta razón, en las estrategias de control se establece la referencia $Y_{tar} = 0$ pero por medio de sintonía de los parámetros de control se busca alcanzar la zona Y^{Tar} en menos de 60 días.

Los siguientes resultados de simulación representan el tratamiento de tumores en ratones de laboratorio con el virus ADPEGHER oncolítico, como en [52]. Adicionalmente, el desempeño de las estrategias de control se compara con la dosificación utilizada en los experimentos reportados en [52] que consiste de una inyección de $10^{10}VP$ en los días 0, 2 y 4.

En la estrategia por realimentación de estado se utiliza el sistema (6-8) linealizado en torno a un equilibrio x_s que difiere de su correspondiente con el objetivo Y_{tar} . Esto debido a que el sistema no es linealizable en el origen. Así, x_s se selecciona cerca del equilibrio saludable para controlar el sistema no lineal. Este equilibrio terapéutico se encuentra eligiendo un valor para S_s y comprobando que $S_s + I_s \leq 50$. Por lo tanto, el objetivo del sistema lineal es $\Delta Y_{Tar} = Y_{Tar} - h(x_s) = -h(x_s) = -y_s$, lo que implica que el problema de control para el sistema no lineal es un problema de regulación, mientras que para el sistema lineal es un problema de seguimiento. La selección de los valores propios del sistema en lazo cerrado se realizan tal que el sistema sea estable, se logre reducir el tumor en menos de 60 días y que

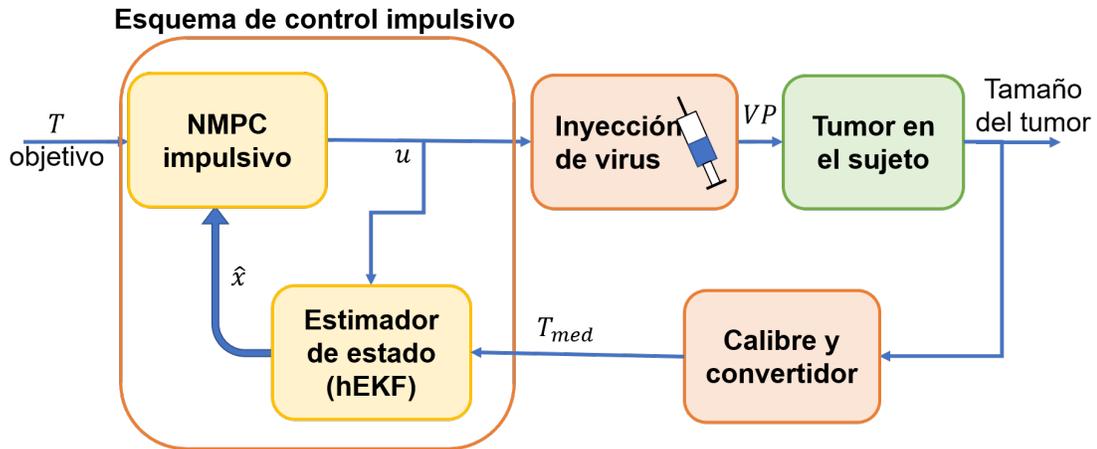


Figura 6-3: Esquema de control MPC y estimación no lineal para la terapia vírica oncolítica

no se presente saturación en la acción de control, buscando a su vez la dosis viral más baja posible. Para ello, fue necesario un largo proceso de sintonía por ensayo y error.

Para la estrategia NMPC se establecieron los conjuntos de restricciones como $\mathcal{X} = \{x|x \geq [0, 0, 0]'\}$ y $\mathcal{U} = \{u|u \geq 0\}$. Esta característica de inclusión de restricciones en el NMPC facilita la sintonía del mismo dado que la estrategia evita la saturación en la entrada al tener en cuenta la restricción $u \geq 0$. Para el estimador hEKF se considera que la información disponible por medición es T y que se obtiene cada dos días. El esquema de estimación y control NMPC aplicado a la terapia viral oncolítica se visualiza en la Figura 6-3.

En la Figura 6-4 se compara la eficacia antitumoral del esquema NMPC con el protocolo experimental de [52] y con el protocolo obtenido con el control por realimentación de estados. En todos los casos se considera que la aplicación de la inyección viral se realiza cada 2 días. Puede verse que las estrategias de realimentación y el NMPC tienen mayor eficacia antitumoral que el protocolo experimental, debido a que con las estrategias de control se logra el objetivo planteado ($T \leq 50$ en 60 días), mientras que con el experimental no se logra en ningún sujeto. Como resultado de ello, se obtuvo una dosis más alta de virus suministrado tanto con el control por realimentación como con el NMPC en comparación al experimental. No obstante, aunque los esquemas de control producen dosis virales iniciales más altas que el protocolo experimental, los esquemas de control conducen a cargas virales in vivo (V) más bajas durante el curso de la terapia. Se resalta también que en la mayoría de los casos, el NMPC suministró dosis virales totales más pequeñas que el protocolo de realimentación para lograr los objetivos terapéuticos.

A continuación, los resultados del análisis de sensibilidad se utilizan para evaluar la estrategia NMPC (6-4) en presencia de incertidumbre de parámetros para probar la solidez de

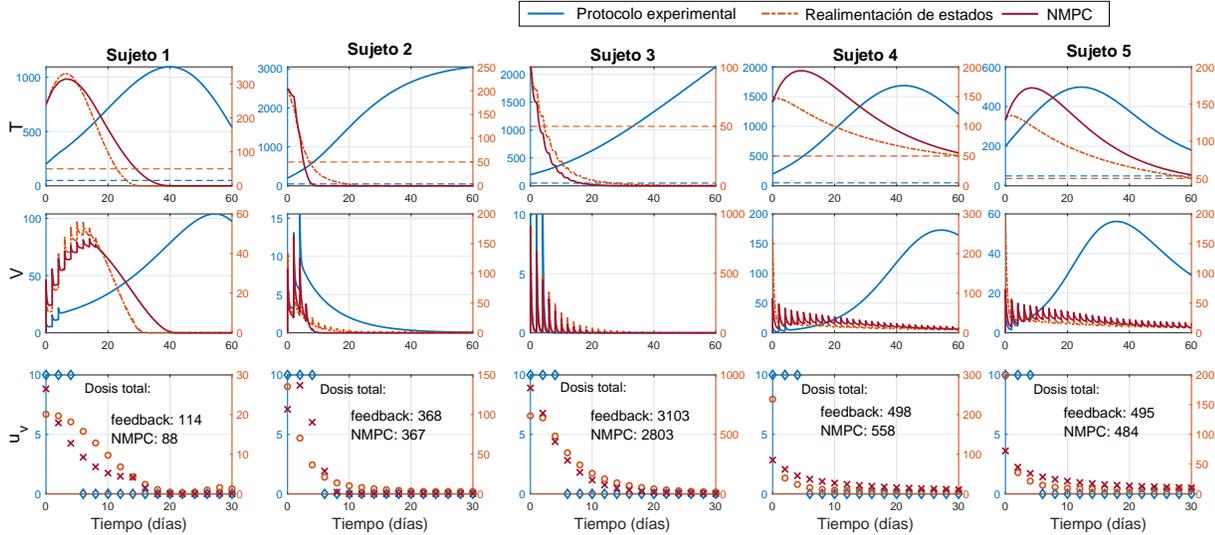


Figura 6-4: Comparación de la evolución del sistema utilizando el protocolo experimental (líneas azules y ejes izquierdos) [52], el control por realimentación de estado (líneas rojas discontinuas y ejes derechos) y el NMPC (líneas rojas oscuras sólidas y ejes derechos). Las líneas discontinuas en la primera fila se refieren a la zona $T < 50$. Todos los sujetos se han simulado durante 60 días. Para aquellas variables que se estabilizan rápidamente, se muestran menos días con fines de visualización.

la terapia con virus oncolíticos. Para ello, los 4 parámetros más influyentes de cada sujeto se varían un 10% de su valor nominal en la dirección en la que las variaciones aumentan el crecimiento tumoral. Esto para simular el error planta-modelo que es más perjudicial.

En la Figura 6-6 puede verse que el NMPC no logra cumplir con los objetivos de control en la mayoría de los sujetos en presencia de las variaciones de parámetros dadas; de hecho, el tumor crece hasta la capacidad máxima en los sujetos 1, 2, 4 y 5, ver Figura 6-6. Esto ocurre porque las variaciones en las tasas biológicas no se tienen en cuenta en el modelo de predicción, ni en el cálculo de la dosis requerida para cada inyección y, por lo tanto, el NMPC no ajusta las dosis virales.

Para contrarrestar el efecto de las variaciones en las tasas biológicas, se aplica la formulación NMPC-OF en (6-6) para lograr cero offset (su esquema de control aplicado a la terapia viral oncolítica puede verse en la Figura 6-5). Con este fin, las matrices C_d y B_d del modelo aumentado se eligen de manera que el sistema aumentado sea observable. Luego, el Filtro de Kalman (6-3) con las matrices aumentadas se diseña para estimar las variables de estado S , I , V y la perturbación d , y esta información se proporciona al MPC para corregir el error

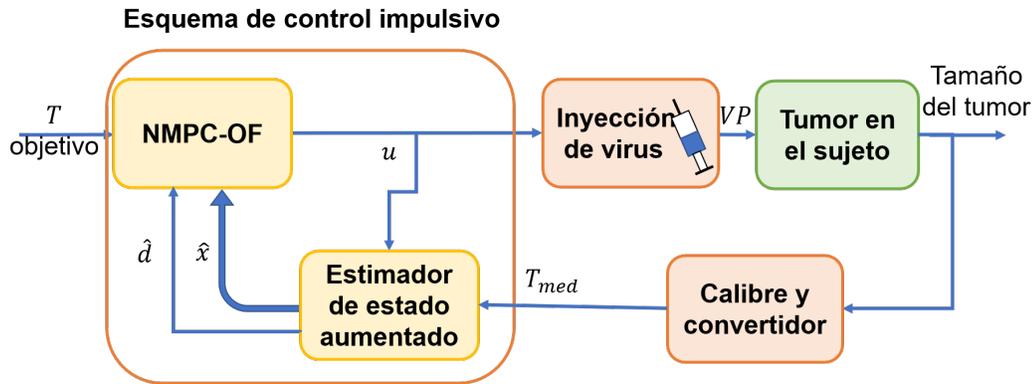


Figura 6-5: Diagrama de la terapia de virus oncolítico en lazo cerrado con la estrategia de MPC no lineal con garantía de eliminación de offset.

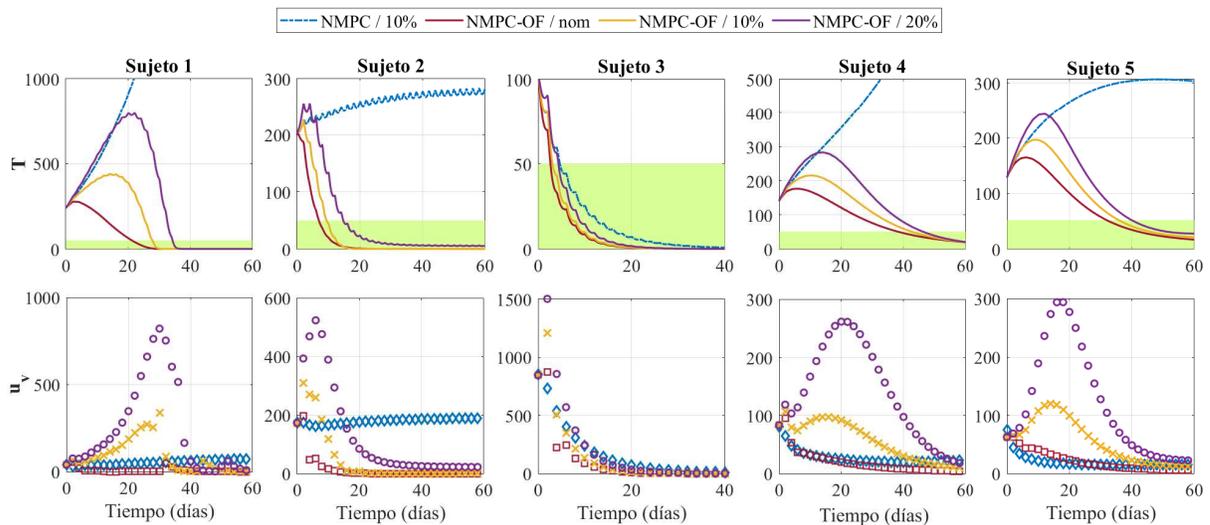


Figura 6-6: Comparación de la evolución de la terapia viral oncolítica con el NMPC y NMPC-OFF, en presencia de variaciones en las tasas biológicas.

entre la dinámica in vivo e in silico.

Los resultados con el NMPC-OFF pueden visualizarse en la Figura 6-6 con diferentes porcentajes de variación en los parámetros. Puede verse que cuando las variaciones aumentan, el número de células tumorales tiende a aumentar. Pero, a diferencia de la estrategia NMPC, la estrategia libre de offset refuerza la regresión tumoral en todos los sujetos en presencia de variaciones simultáneas de 10% y 20% en los 4 parámetros más influyentes.

Adicionalmente, ambos esquemas de control (NMPC y NMPC-OFF) se evalúan en presencia de incertidumbre en el modelado de la dinámica tumoral. Esto se prueba primero reemplazando la función de crecimiento de Gompertz (término logarítmico) en el modelo (6-8)

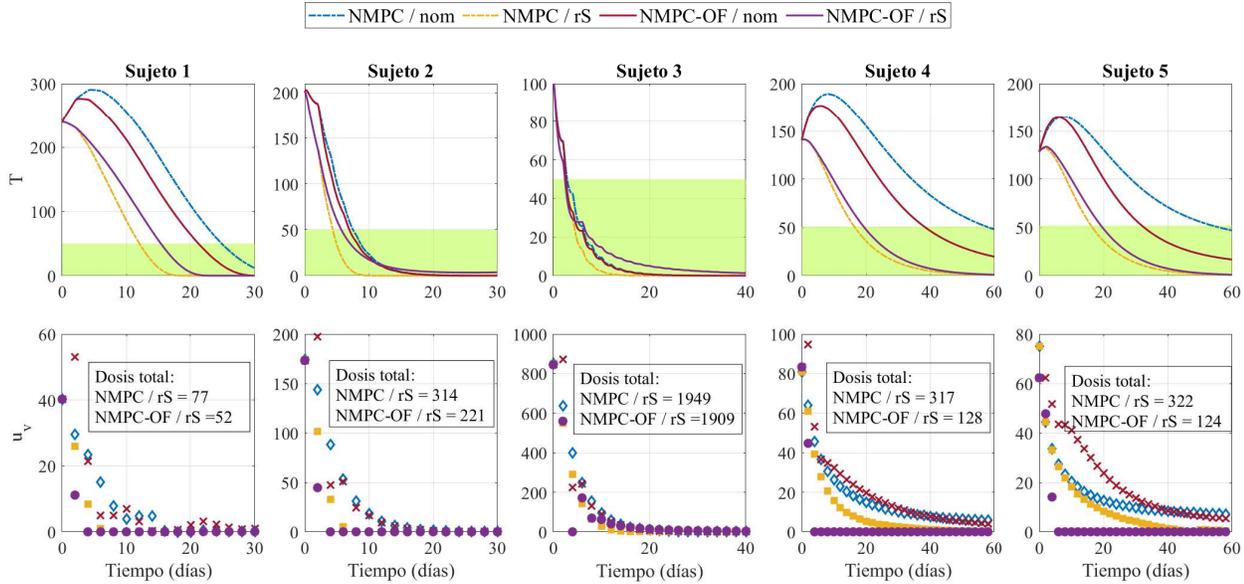


Figura 6-7: Comparación de la evolución de la terapia viral oncolítica con las estrategias NMPC y NMPC-OF en presencia de un error en la dinámica de crecimiento tumoral. El sistema real tiene un crecimiento tumoral exponencial y el modelo de predicción tiene un crecimiento de Gompertz.

por $rS(t)$, para considerar que el tumor crece exponencialmente sin tratamiento, como en [52, 101]. En la Figura 6-7 se observa que la terapia guiada por los esquemas de control logra reducir el tumor en la ventana de tiempo requerida para todos los sujetos. Sin embargo, aunque el NMPC y el NMPC-OF reducen el tumor rápidamente con este error planta-modelo, el NMPC-OF entregó dosis virales más bajas que las del NMPC. Esto se debe a que el NMPC no tiene en cuenta el error planta-modelo, por lo que genera dosis altas innecesarias. En resumen, la estrategia NMPC-OF también es ventajosa para este desajuste en la dinámica de crecimiento tumoral ya que el NMPC-OF reduce las dosis mientras mantiene una adecuada reducción del tumor.

Finalmente, los esquemas de control se evalúan en presencia de células estromales. Las células estromales tienden a ser ignoradas en estudios de modelos experimentales o matemáticos en la literatura, dado que las células estromales son pocas en los ratones portadores de tumores. No obstante, las células estromales son un desafío importante para la terapia viral oncolítica en ensayos clínicos debido a su alto número en cánceres humanos [101]. Para considerar estas células, se aumenta el modelo (6-8) con $\frac{dM(t)}{dt} = 0$, $T = S + I + M$, y se adiciona el término $-d_m M(t)V(t)$ a la dinámica del virus para modelar la captación de partículas virales libres por las células estromales. Luego, los esquemas de control se evalúan en los siguientes tres casos: Caso 1: $d_m = \beta/10$ y $M(0) = S(0) * 0,05$ para modelar el impacto menor de las células

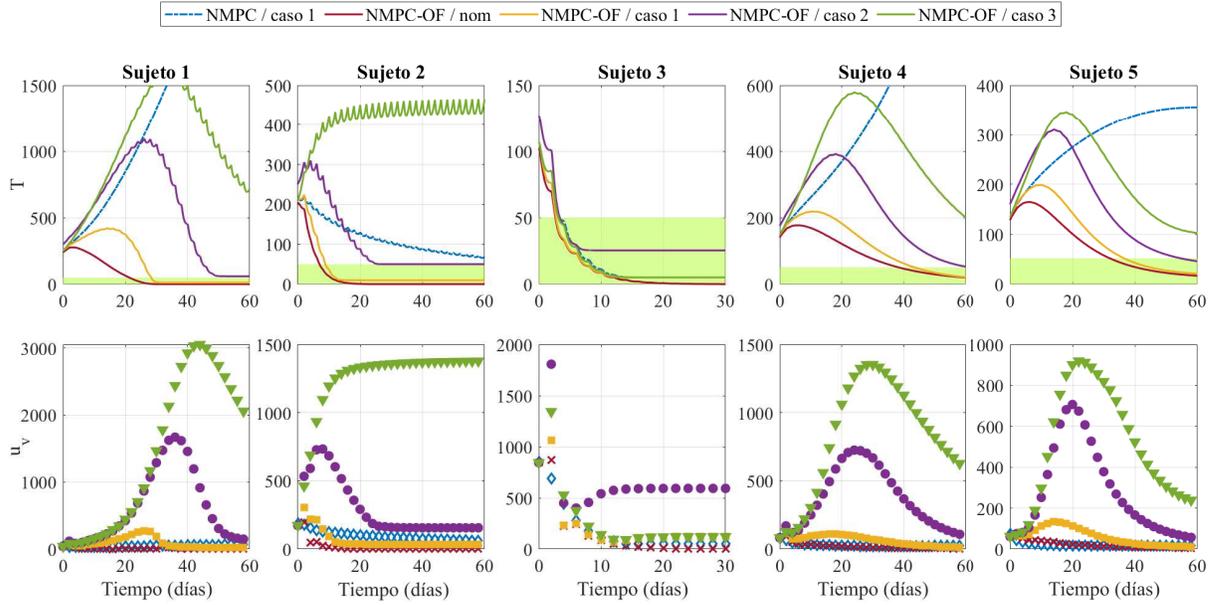


Figura 6-8: Comparación de la terapia viral oncolítica con la estrategia NMPC y la estrategia NMPC-OFF en presencia de incertidumbre en el modelado debido a las células estromales del sujeto. Caso 1: $d_m < \beta$ y $M(0) = 0,05S(0)$, caso 2: $d_m < \beta$ y $M(0) = 0,25S(0)$, caso 3: $d_m = \beta$ y $M(0) = 0,05S(0)$.

estromales en los tumores portadores ratones; Caso 2: $d_m = \beta/10$, y se elige un número inicial mayor de células estromales, es decir, $M(0) = S(0) * 0,25$ para modelar casos humanos; y Caso 3: $d_m = \beta/100$ y $M(0) = S(0) * 0,05$.

A diferencia del NMPC, el NMPC-OFF logra el objetivo de control en los casos 1 y 2 para todos los sujetos, aumentando las dosis virales, ver Figura 6-8. En particular, ambas estrategias logran cumplir con el objetivo de control en los tres casos al aplicarse en el sujeto # 3. Para el caso 3, no se consigue reducir el tumor en la ventana de 60 días, sin embargo, con el NMPC-OFF se logra reducir el tumor a largo plazo y, por lo tanto, se evita que las células tumorales crezcan hasta su máxima capacidad. Estos resultados sugieren que la estrategia de eliminación de offset es adecuada para que la terapia con virus oncolíticos muestre cierta solidez a los efectos perjudiciales de las células estromales.

6.4. Resumen

En este capítulo se presenta la extensión de estrategias de control impulsivas a sistemas no lineales. Se presentó el control por realimentación de estado cuando se utiliza un sistema linealizado, y se dio un primer acercamiento al MPC no lineal y el MPC no lineal con garantía

de eliminación de offset para sistemas impulsivos. Ambas estrategias MPC se han formulado utilizando un subsistema lineal subyacente de tiempo discreto con matrices que se aproximan al comportamiento no lineal en cada paso de tiempo.

Adicionalmente, se ha mostrado la aplicación de los resultados teóricos sobre sistemas impulsivos no lineales en la terapia viral oncolítica. Se han comparado las diferentes estrategias de control con el protocolo experimental utilizado hasta el momento. Se ha evidenciado la ventaja de utilizar el NMPC con garantía de eliminación de offset en escenarios con variaciones paramétricas en la planta y errores de modelado al considerar una función diferente para el crecimiento tumoral y al tener en cuenta las dinámicas de las células estromales, las cuales son usualmente despreciadas en los modelos encontrados en la literatura.

Para trabajos posteriores, el esquema de control podría mejorarse agregando una ecuación al sistema adicional o una restricción relacionada con el modelo de la dinámica de la toxicidad, de modo que el esquema maximice la seguridad y eficacia de la terapia con virus oncolíticos.

7 Conclusiones y recomendaciones

7.1. Conclusiones

Como resultado de este trabajo se pueden concluir los siguientes aspectos:

- El efecto de las variaciones fisiológicas sobre las dinámicas de la glucemia que tienen lugar en una persona puede caracterizarse a través de variaciones paramétricas en un modelo mínimo de glucosa. Dichos cambios en los parámetros producen un efecto neto sobre la glucosa en sangre al inducir un estado de hipoglucemia o hiperglucemia, los cuales pueden ocurrir cuando una persona hace ejercicio, se estresa, tienen un incremento o reducción en su sensibilidad a la insulina, entre otros.
- Se ha formulado una estrategia MPC con garantía de eliminación de offset, la cual consiste en aumentar el sistema con un modelo de perturbación, asegurar la observabilidad del sistema aumentado para estimar tanto el estado como la perturbación y proveer esta información al MPC para corregir el modelo de predicción y el objetivo. Las ventajas de esta estrategia se han mostrado en simulaciones en las cuales la planta difiere del modelo logrando eliminar el error de estado estacionario. En el contexto de la T1DM, esta estrategia ha logrado aumentar el tiempo en estado de normoglucemia cuando hay un error constante entre la planta y el modelo de predicción de glucosa.
- La estrategia de eliminación de offset provee información importante sobre el efecto neto de las variaciones fisiológicas que ocurren en el paciente, ya que por medio de la estimación del error planta-modelo puede conocerse cuándo las variaciones tienden hacia un estado de hipoglucemia o de hiperglucemia. Esta información puede utilizarse para el planteamiento de diferentes estrategias de control al prevenir dosis incorrectas de insulina cuando se detectan las variaciones.
- La estrategia de MPC adaptable logra mejorar el desempeño de la estrategia de MPC con garantía de offset al variar adecuadamente las sintonías de las matrices de penalización para obtener acciones de control agresivas o conservativas y obtener con ello, una reducción de los eventos de hiperglucemia e hiperglucemia en escenarios con variaciones fisiológicas que cambian cada día y con ruido en la medición.
- Las restricciones sobre la insulina a bordo, a pesar de ser beneficiosas para evitar eventos de hipoglucemia causados por el acumulamiento de insulina en el cuerpo, pue-

den ser peligrosas cuando hay variaciones en el paciente que inducen a un estado de hiperglucemia debido a que no permiten la aplicación de la insulina necesaria para corregirla. Por ello, estrategias de adaptación de la restricción según la detección de errores planta-modelo son necesarias para aplicar la restricción cuando la glucemia en el paciente tiende a hipoglucemia y liberar la restricción cuando las variaciones en el paciente inducen hiperglucemia.

- Se ha extendido la estrategia de eliminación de offset a sistemas impulsivos no lineales utilizando una aproximación del sistema en cada paso de tiempo. La estrategia se aplicó en un modelo no lineal que representa la terapia viral oncolítica y mostró buenos resultados en escenarios bajo incertidumbre en los parámetros e incertidumbre en las dinámicas del modelo.

7.2. Recomendaciones

El desarrollo de las estrategias de control para la aplicación en la regulación de la glucemia de pacientes reales aún tiene diferentes aspectos a mejorar. Algunas ideas puntuales para ello son:

- La estimación del error planta-modelo puede mejorarse al considerar diferentes modelos de perturbación (no solo el modelo constante aquí considerado) que representen eventos de ejercicio o del ciclo circadiano de la sensibilidad a la insulina por ejemplo. También podría incluirse un observador de perturbaciones de entrada (IDO) para utilizar dicha información en conjunto con la obtenida con el observador de perturbaciones a la salida que se utilizó en este trabajo.
- Como se describió en el Capítulo 5, el desempeño de la estrategia MPC con penalización adaptable y de la estrategia que varía la restricción IOB depende del cambio del signo de la perturbación estimada d . Hasta el momento se ha visto que el desempeño mejora si estos cambios de signo son rápidos, es decir, la estrategia mejora cuando d evoluciona rápidamente a valores negativos o positivos al detectar variaciones que inducen hipoglucemia o hiperglucemia, respectivamente. Esto abre la posibilidad de incluir también la tasa de cambio de d en las condiciones adaptables tal que se pueda anticipar el cambio en las variaciones fisiológicas.
- Otra manera de mejorar la adaptación de la estrategia con inclusión de la insulina a bordo, tal que esta no se realice sobre valores establecidos empíricamente, puede ser utilizando modelos intervalares de la insulina a bordo. Con ello se generarían una zona para el límite IOB que incluye la incertidumbre del modelo. Así, cuando d sea negativo, se podría usar la banda inferior, y en el caso contrario se utilizaría la banda superior de la zona.

Glosario

Control adaptable: Forma de control que se centra en controlar un sistema parcialmente conocido que puede cambiar sus características en el tiempo debido a diferentes factores, y que es capaz de ajustar sus parámetros utilizando la información disponible para mejorar su desempeño según un criterio establecido por el diseñador.

Control predictivo basado en modelo: Forma de control en donde la acción de control se obtiene al resolver un problema de optimización en un horizonte finito utilizando un modelo de predicción de las dinámicas de la planta y la inclusión de restricciones sobre las variables del sistema.

Diabetes mellitus tipo 1: Desorden del sistema regulatorio de glucosa en sangre causado por una completa o casi completa destrucción de las células beta del páncreas, causando una ausencia de insulina circulante y aumento de glucosa en sangre.

Filtro de Kalman: Estimador de estado basado en un modelo estocástico y que conserva la estructura propuesta por Kalman.

Hiperglucemia: Término técnico que se refiere a los niveles altos de glucosa en sangre (glucemia > 180 mg/dl en periodo postprandial y glucemia > 140 mg/dl en ayuno).

Hiperglucemia severa: Término que se refiere a los niveles de glucosa en sangre superiores a 250 mg/dl.

Hipoglucemia: Término técnico que se refiere a los niveles bajos de glucosa en sangre (glucemia < 70 mg/dl).

Hipoglucemia severa: Término que se refiere a los niveles de glucosa en sangre inferiores a 54 mg/dl.

Homeostasis de la glucosa: Proceso de regulación natural de la glucosa en sangre en la que se mantiene un balance entre el consumo, utilización y producción de glucosa.

Insulina a bordo: Cantidad de insulina activa en el cuerpo por bolos previos.

Normoglucemia: Rango sano en que permanece la glucosa en sangre. Generalmente se establece entre 70mg/dl y 140mg/dl en periodos de ayuno, y entre 70mg/dl a 180mg/dl para periodos postprandiales.

Offset: Error o desplazamiento en estado estacionario que hay entre la respuesta del sistema y el objetivo.

Paciente Virtual: Simulador basado en un modelo que representa las dinámicas de la glucosa, la insulina y los carbohidratos en pacientes con diabetes tipo 1.

Páncreas Artificial: Sistema automático para la terapia de insulina. Se compone de tres elementos principales: una bomba de infusión continua de insulina, un sensor para el monitoreo continuo de glucosa y una estrategia de control en lazo cerrado.

Periodo postprandial: Periodo entre 1 a 2 horas después de comenzar la ingesta de comidas.

Sensibilidad a la insulina: Habilidad de la insulina para estimular la utilización de glucosa e inhibir su producción, regulando que tan sensible es el cuerpo a los efectos de la insulina.

Sistema de control impulsivo: Sistemas en donde la entrada manipulada se considera como un impulso debido a su corta duración en relación al tiempo de muestreo. La aplicación de una entrada impulsiva genera un sistema caracterizado por una respuesta libre y una respuesta forzada en forma de discontinuidad.

Bibliografía

- [1] ABU-RMILEH, Amjad ; GARCIA-GABIN, Winston: A Gain-Scheduling Model Predictive Controller for Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (2010), Nr. 10, p. 2478–2484
- [2] ABUIN, P. ; RIVADENEIRA, Pablo S. ; FERRAMOSCA, Alejandro ; GONZÁLEZ, Alejandro: Artificial pancreas under stable pulsatile MPC: improving the closed-loop performance. En: *Journal of Process Control* 92 (2020), p. 246 – 260
- [3] AYERS, Gregory D. ; MCKINLEY, Eliot T. ; ZHAO, Ping ; FRITZ, Jordan M. ; METRY, Rebecca E. ; DEAL, Brenton C. ; ADLERZ, Katrina M. ; COFFEY, Robert J. ; MANNING, H C.: Volume of preclinical xenograft tumors is more accurately assessed by ultrasound imaging than manual caliper measurements. En: *Journal of Ultrasound in Medicine* 29 (2010), Nr. 6, p. 891–901
- [4] BAILEY, Timothy S. ; GRUNBERGER, George ; BODE, Bruce W. ; HANDELSMAN, Yehuda ; HIRSCH, Irl B. ; JOVANOVIČ, Lois ; LAWRENCE ROBERTS, Victor ; RODBARD, David ; TAMBORLANE, William V. ; WALSH, John: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. En: *Endocrine Practice* 22 (2016), Nr. 2, p. 231–261
- [5] BAKER, Alexander T. ; AGUIRRE-HERNÁNDEZ, Carmen ; HALLDÉN, Gunnel ; PARKER, Alan L.: Designer oncolytic adenovirus: coming of age. En: *Cancers* 10 (2018), Nr. 6, p. 201
- [6] BARISH, Syndi ; OCHS, Michael F. ; SONTAG, Eduardo D. ; GEVERTZ, Jana L.: Evaluating optimal therapy robustness by virtual expansion of a sample population, with a case study in cancer immunotherapy. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114 (2017), Nr. 31, p. E6277–E6286. – ISSN 0027–8424
- [7] BETTI, Giulio ; FARINA, Marcello ; SCATTOLINI, Riccardo: A robust MPC algorithm for offset-free tracking of constant reference signals. En: *IEEE Transactions on Automatic Control* 58 (2013), Nr. 9, p. 2394–2400

- [8] BOCK, A. ; FRANÇOIS, G. ; GILLET, D.: A therapy parameter-based model for predicting blood glucose concentrations in patients with type 1 diabetes. En: *Computer methods and programs in biomedicine* 118 (2015), Nr. 2, p. 107–123
- [9] BOIANELLI, A. ; SHARMA-CHAWLA, N. ; BRUDER, D. ; HERNANDEZ-VARGAS, E. A.: Oseltamivir PK/PD modeling and simulation to evaluate treatment strategies against Influenza-Pneumococcus coinfection. En: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6 (2016), Nr. 60, p. 1–11
- [10] BROWN, Sue A. ; THE OTHERS: Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. En: *New England Journal of Medicine* 381 (2019), oct, Nr. 18, p. 1707–1717. – ISSN 0028–4793
- [11] CAICEDO, Michelle A.: *Control predictivo robusto basado en modelo para sistemas impulsivos: Aplicación al tratamiento de diabetes mellitus tipo 1*, Universidad Nacional de Colombia, Tesis de Grado, 2018
- [12] CASSIDY, Tyler ; CRAIG, Morgan: Determinants of combination GM-CSF immunotherapy and oncolytic virotherapy success identified through in silico treatment personalization. En: *PLOS Computational Biology* 15 (2019), 11, Nr. 11, p. 1–16
- [13] CHANG, H. ; ASTOLFI, A. ; SHIM, H.: A control theoretic approach to malaria immunotherapy with state jumps. En: *Automatica* 47 (2011), p. 1271–1277
- [14] CHIS, Oana T. ; BANGA, Julio R. ; BALSACANTO, Eva: Structural identifiability of systems biology models: A critical comparison of methods. En: *PLoS ONE* 6 (2011), Nr. 11. – ISSN 19326203
- [15] COBELLI, Claudio ; THE OTHERS.: Diabetes: Models, Signals, and Control Claudio. En: *IEEE Rev Biomed Eng* 2 (2009), p. 54–96
- [16] DASSAU, E. ; THE OTHERS: Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: Effect on hemoglobin A1c and hypoglycemia. En: *Diabetes Care* 40 (2017), Nr. 12, p. 1719–1726
- [17] DASSAU, Eyal ; ZISSER, Howard ; HARVEY, Rebecca A. ; PERCIVAL, Matthew W. ; GROSMAN, Benyamin ; BEVIER, Wendy ; ATLAS, Eran ; MILLER, Shahar ; NIMRI, Revital ; JOVANOVIĆ, Lois ; DOYLE III, Francis J.: Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. En: *Diabetes Care* 36 (2013), Nr. 4, p. 801–809
- [18] DAVISON, E. J. ; SMITH, H. W.: Pole assignment in linear time-invariant multivariable systems with constant disturbances. En: *Automatica* 7 (1971), Nr. 4, p. 489–498

- [19] DONGA, Esther ; VAN DIJK, Marieke ; VAN DIJK, J. G. ; BIERMASZ, Nienke R. ; LAMMERS, Gert J. ; VAN KRALINGEN, Klaas ; HOOGMA, Roel P. ; CORSSMIT, Eleonora P. ; ROMIJN, Johannes A.: Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. En: *Diabetes Care* 33 (2010), Nr. 7, p. 1573–1577
- [20] DOYLE III, Francis J. ; HUYETT, Lauren M. ; LEE, Joon B. ; ZISSER, Howard C. ; DASSAU, Eyal: Closed-loop artificial pancreas systems: Engineering the algorithms. En: *Diabetes Care* 37 (2014), Nr. 5, p. 1191–1197
- [21] DYER, Arthur ; BAUGH, Richard ; CHIA, Suet L. ; FROST, Sally ; JACOBUS, Egon J. ; KHALIQUE, Hena ; POKROVSKA, Tzvetta D. ; SCOTT, Eleanor M. ; TAVERNER, William K. ; SEYMOUR, Len W. [u. a.]: Turning cold tumours hot: oncolytic virotherapy gets up close and personal with other therapeutics at the 11th Oncolytic Virus Conference. En: *Cancer gene therapy* 26 (2019), Nr. 3, p. 59–73
- [22] EFTIMIE, Raluca ; EFTIMIE, G.: Tumour-associated macrophages and oncolytic virotherapies: a mathematical investigation into a complex dynamics. En: *Letters in Biomathematics* 5 (2018), Nr. sup1, p. S6–S35
- [23] EL FATHI, Anas ; SMAOUI, Mohamed R. ; GINGRAS, Véronique ; BOULET, Benoit ; HAIDAR, Ahmad: The Artificial Pancreas and meal control: An overview of postprandial glucose regulation in type 1 diabetes. En: *IEEE Control Systems Magazine* 38 (2018), Nr. 1, p. 67–85
- [24] ELLINGSEN, Christian ; THE OTHERS: Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: An implementation of model predictive control with insulin on board. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 3 (2009), Nr. 3, p. 536–544. – ISSN 19322968
- [25] EREN-ORUKLU, M. ; CINAR, A. ; QUINN, L. ; SMITH, D.: Adaptive Control Strategy for Regulation of Blood Glucose Levels in Patients with Type 1 Diabetes. En: *Journal of Process Control* 19 (2009), Nr. 8, p. 1333–1346
- [26] FARABI, Sarah S.: Type 1 diabetes and sleep. En: *Diabetes Spectrum* 29 (2016), Nr. 1, p. 10–13
- [27] FEDERATION, International D. *IDF Diabetes Atlas: Ninth edition 2019*. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
- [28] FELDMAN, John P. ; GOLDWASSER, Ron ; MARK, Shlomo ; SCHWARTZ, Jeremy ; ORION, Itzhak: A mathematical model for tumor volume evaluation using two-dimensions. En: *J appl quant methods* 4 (2009), Nr. 4, p. 455–462
- [29] FERRAMOSCA, A. ; GONZÁLEZ, A.H. ; ODLOAK, D. ; CAMACHO, E.F.: MPC for tracking target sets. En: *Proceedings of the 48th IEEE Conference on Decision and Control held jointly with 2009 28th Chinese Control Conference* (2009), p. 8020–8025

- [30] FERRAMOSCA, A. ; LIMON, D. ; GONZÁLEZ, A.H. ; ODLOAK, D. ; CAMACHO, E.F.: MPC for tracking zone regions. En: *Journal of Process Control* 20 (2010), Nr. 4, p. 506–516
- [31] F.G., Banting ; C.H., Best ; COLLIP, J.B. ; CAMPBELL, W.R. ; A.A., Fletcher: Pancreatic extract in the treatment of diabetes mellitus. En: *The Canadian Medical Association Journal* 12 (1922), Nr. 3, p. 141–146
- [32] FOOD ; ADMINISTRATION, Drug. *FDA approves automated insulin delivery and monitoring system for use in younger pediatric patients.* <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611475.htm>. 2018
- [33] FUSHIMI, Emilia ; THE OTHERS: Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints. En: *Biomedical Signal Processing and Control* 45 (2018), p. 1–9. – ISSN 17468108
- [34] GARCIA-TIRADO, Jose ; ZULUAGA-BEDOYA, Christian ; BRETON, Marc D.: Identifiability Analysis of Three Control-Oriented Models for Use in Artificial Pancreas Systems. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 12 (2018), Nr. 5, p. 937–952. – ISBN 1932296818788
- [35] GINGRAS, Véronique ; THE OTHERS: Efficacy of Dual-Hormone Artificial Pancreas to Alleviate the Carbohydrate Counting Burden in Type 1 Diabetes: Randomized Crossover Trial. En: *Canadian Journal of Diabetes* 38 (2014), Nr. 5, p. S12–S13. – ISSN 14992671
- [36] GONDER-FREDERICK, Linda A. ; GRABMAN, Jesse H. ; KOVATCHEV, Boris ; BROWN, Sue A. ; PATEK, Stephen ; BASU, Ananda ; PINSKER, Jordan E. ; KUDVA, Yogish C. ; WAKEMAN, Christian A. ; DASSAU, Eyal ; COBELLI, Claudio ; ZISSER, Howard C. ; DOYLE, Francis J.: Is Psychological Stress a Factor for Incorporation into Future Closed-Loop Systems? En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 10 (2016), Nr. 3, p. 640–646
- [37] GONDHALEKAR, R. ; DASSAU, E. ; DOYLE, F. J.: Periodic zone-MPC with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes. En: *Automatica* 71 (2016), p. 237–246
- [38] GROSMAN, Benyamin ; DASSAU, Eyal ; ZISSER, Howard ; JOVANOVIC, Lois ; DOYLE III, Francis J.: Multi-zone-MPC: Clinical inspired control algorithm for the artificial pancreas. En: *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)* 44 (2011), p. 7120–7125

- [39] GROSMAN, Benyamin ; WU, Di ; MILLER, Diana ; LINTEREUR, Louis ; ROY, Anirban ; PARIKH, Neha ; KAUFMAN, Francine R.: Sensor-augmented pump-based customized mathematical model for type 1 diabetes. En: *Diabetes Technology and Therapeutics* 20 (2018), Nr. 3, p. 207–221
- [40] HAIDAR, Ahmad: The Artificial Pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes. En: *IEEE Control Systems* 36 (2016), Nr. 5, p. 28–47
- [41] HAJIZADEH, Iman ; SAMADI, Sediqeh ; SEVIL, Mert ; RASHID, Mudassir ; CINAR, Ali: Performance Assessment and Modification of an Adaptive Model Predictive Control for Automated Insulin Delivery by a Multivariable Artificial Pancreas. En: *Industrial and Engineering Chemistry Research* 58 (2019), Nr. 26, p. 11506–11520
- [42] HOVORKA, R.: Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. En: *Diabetic Medicine* 23 (2005), Nr. 1, p. 1–12
- [43] HOVORKA, Roman ; THE OTHERS: Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. En: *The Lancet* 375 (2010), Nr. 9716, p. 743–751
- [44] INCREMONA, Gian P. ; MESSORI, Mirko ; TOFFANIN, Chiara ; COBELLI, Claudio ; MAGNI, Lalo: Model predictive control with integral action for artificial pancreas. En: *Control Engineering Practice* 77 (201), p. 86–94
- [45] JDRF. *Artificial Pancreas*. <https://www.jdrf.org/research/artificial-pancreas/>
- [46] JENNER, Adrienne L. ; KIM, Peter S. ; FRASCOLI, Federico: Oncolytic virotherapy for tumours following a Gompertz growth law. En: *J Theor Biol* 480 (2019), p. 129–140
- [47] JENNER, Adrienne L. ; YUN, Chae-Ok ; KIM, Peter S. ; COSTER, Adelle C.: Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus: insights into the effects of treatment protocols. En: *Bulletin of mathematical biology* 80 (2018), Nr. 6, p. 1615–1629
- [48] KASPER, Dennis L. ; BRAUNWALD, Eugene ; FAUCY, Antony S. ; HAUSER, Stephen L. ; LONGO, Dan L. ; JAMESON, J. L.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19. New York : McGraw-hill, 2006
- [49] KELLY, Elizabeth ; RUSSELL, Stephen J.: History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. En: *Molecular Therapy* 15 (2007), Nr. 4, p. 651–659
- [50] KHALIL, Hassan K.: *Nonlinear systems*. 2. Prentice Hall, 1996

- [51] KHODAEI, M. J. ; CANDELINO, N. ; MEHRVARZ, A. ; JALILI, N.: Physiological Closed-Loop Control (PCLC) Systems: Review of a Modern Frontier in Automation. En: *IEEE Access* 8 (2020), Nr. 1, p. 23965–24005
- [52] KIM, Pyung-Hwan ; SOHN, Joo-Hyuk ; CHOI, Joung-Woo ; JUNG, Yukyung ; KIM, Sung W. ; HAAM, Seungjoo ; YUN, Chae-Ok: Active targeting and safety profile of PEG-modified adenovirus conjugated with herceptin. En: *Biomaterials* 32 (2011), Nr. 9, p. 2314 – 2326. – ISSN 0142–9612
- [53] KOMAROVA, Natalia L. ; WODARZ, Dominik: ODE models for oncolytic virus dynamics. En: *Journal of Theoretical Biology* 263 (2010), Nr. 4, p. 530 – 543. – ISSN 0022–5193
- [54] KOVATCHEV, Boris ; THE OTHERS: Randomized Controlled Trial of Mobile Closed-Loop Control. En: *Diabetes Care* (2020)
- [55] LAL, Rayhan A. ; EKHLASPOUR, Laya ; HOOD, Korey ; BUCKINGHAM, Bruce: Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. En: *Endocrine Reviews* 40 (2019), Nr. 6, p. 1521–1546. – ISBN 0000000280
- [56] LARSON, Christopher ; ORONSKY, Bryan ; SCICINSKI, Jan ; FANGER, Gary R. ; STIRN, Meaghan ; ORONSKY, Arnold ; REID, Tony R.: Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses. En: *Oncotarget* 6 (2015), Nr. 24, p. 19976
- [57] LEÓN-VARGAS, Fabian ; GARELLI, Fabricio ; DE BATTISTA, Hernán ; VEHÍ, Josep: Postprandial blood glucose control using a hybrid adaptive PD controller with insulin-on-board limitation. En: *Biomedical Signal Processing and Control* 8 (2013), Nr. 6, p. 724–732. – ISSN 17468094
- [58] LI, Lizhi ; LIU, Shixin ; HAN, Duoduo ; TANG, Bin ; MA, Jian: Delivery and Biosafety of Oncolytic Virotherapy. En: *Frontiers in Oncology* 10 (2020), p. 475
- [59] LUO, R. ; PIOVOSO, M. J. ; MARTINEZ-PICADO, J. ; ZURAKOWSKI, R.: Optimal antiviral switching to minimize resistance risk in HIV therapy. En: *PLoS ONE* 6 (2011), Nr. 11, p. e27047
- [60] MAAHS, David M. ; BUCKINGHAM, Bruce A. ; CASTLE, Jessica R. ; CINAR, Ali ; DAMIANO, Edward R. ; DASSAU, Eyal ; HANS DE VRIES, J. ; DOYLE, Francis J. ; GRIFFEN, Steven C. ; HAIDAR, Ahmad ; HEINEMANN, Lutz ; HOVORKA, Roman ; JONES, Timothy W. ; KOLLMAN, Craig ; KOVATCHEV, Boris ; LEVY, Brian L. ; NIMRI, Revital ; O’NEAL, David N. ; PHILIP, Moshe ; RENARD, Eric ; RUSSELL, Steven J. ; WEINZIMER, Stuart A. ; ZISSER, Howard ; LUM, John W.: Outcome measures for artificial pancreas clinical trials: A consensus report. En: *Diabetes Care* 39 (2016), Nr. 7, p. 1175–1179

- [61] MADRID, Asociación D. *Historia del tratamiento de la diabetes*. <https://diabetesmadrid.org/historia-del-tratamiento-de-la-diabetes/>
- [62] MAEDER, Urban ; BORRELLI, Francesco ; MORARI, Manfred: Linear offset-free model predictive control. En: *Automatica* 45 (2009), Nr. 10, p. 2214–2222
- [63] MAGDELAINE, Nicolas ; CHAILLOUS, Lucy ; GUILHEM, Isabelle ; POIRIER, Jean-Yves ; KREMPF, Michel ; MOOG, Claude H.: A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 62 (2015), Nr. 6, p. 1546–1552
- [64] MAGDELAINE, Nicolas ; THE OTHERS: Hypoglycaemia-free artificial pancreas project. En: *IET Systems Biology* 14 (2019), Nr. 1, p. 16–23. – ISSN 1751–8849
- [65] MAHASA, Khaphetsi J. ; ELADDADI, Amina ; DE PILLIS, Lisette ; OUIFKI, Rachid: Oncolytic potency and reduced virus tumor-specificity in oncolytic virotherapy. A mathematical modelling approach. En: *Plos one* 12 (2017), Nr. 9, p. e0184347
- [66] MALLAD, Ashwini ; HINSHAW, Ling ; DALLA MAN, Chiara ; COBELLI, Claudio ; BASU, Rita ; LINGINENI, Ravi ; CARTER, Rickey E. ; KUDVA, Yogish C. ; BASU, Ananda: Nocturnal Glucose Metabolism in Type 1 Diabetes: A Study Comparing Single Versus Dual Tracer Approaches. En: *Diabetes Technology and Therapeutics* 17 (2015), Nr. 8, p. 587–595
- [67] MAN, C. D. ; MICHELETTO, F. ; LV, D. ; BRETON, M. ; B., Kovatchev ; COBELLI, C.: The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. En: *Journal of diabetes science and technology* 8 (2014), Nr. 1, p. 26–34
- [68] MARCHETTI, G. ; BAROLO, M. ; JOVANOVIC, L. ; H, Zisser. ; SEBORG, D.E.: An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes. En: *IEEE Trans Biomed Eng* 55 (2006), Nr. 3, p. 857–865. ISBN 1424400333
- [69] MAYNE, D.Q.: Model predictive control: Recent developments and future promise. En: *Automatica* 50 (2014), Nr. 12, p. 2967–2986
- [70] MEDTRONIC. *MiniMed 530G System*. <https://www.medtronicdiabetes.com/products/minimed-530g-diabetes-system-with-enlite>
- [71] MESSORI, Mirko ; INCREMONA, Gian P. ; COBELLI, Claudio ; MAGNI, Lalo: Individualized Model Predictive Control for the Artificial Pancreas. En: *IEEE Control Systems Magazine* 38 (2018), Nr. 1, p. 86–104
- [72] MOSCOSO-VASQUEZ, Marcela ; COLMEGNA, Patricio ; ROSALES, Nicolas ; GARELLI, Fabricio ; SANCHEZ-PENA, Ricardo: Control-Oriented Model with Intra-Patient

- Variations for an Artificial Pancreas. En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 24 (2020), Nr. 9, p. 2681–2689
- [73] MOSCOSO-VASQUEZ, Marcela ; COLMEGNA, Patricio ; SANCHEZ-PENA, Ricardo S.: Intra-patient dynamic variations in Type 1 Diabetes: A review. En: *2016 IEEE Conference on Control Applications (CCA)* (2016), p. 416–421
- [74] MUSKE, K. R. ; BADGWELL, T. A.: Disturbance modeling for offset-free linear model predictive control. En: *Journal of Process Control* 12 (2002), Nr. 5, p. 617–632
- [75] NATH, Anirudh ; DEB, Dipankar ; DEY, Rajeeb ; DAS, Sipon: Blood glucose regulation in type 1 diabetic patients: an adaptive parametric compensation control-based approach. En: *IET Systems Biology* 12 (2018), Nr. 5, p. 219–225
- [76] NAUMOVA, V. ; PEREVERZYEV, S. V. ; SAMPATH, S.: A meta-learning approach to the regularized learning – case study: Blood glucose prediction. En: *Neural Networks* 33 (2012), p. 181 – 193
- [77] OVIEDO, Silvia ; VEHÍ, Josep ; CALM, Remei ; ARMENGOL, Joaquim: A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients. En: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 33 (2017), Nr. 6, p. e2833
- [78] PANNOCCHIA, G. ; RAWLINGS, J. B.: Disturbance Models for Offset-Free Model-Predictive Control. En: *AIChE Journal* 49 (2003), Nr. 2, p. 426–437
- [79] PANNOCCHIA, Gabriele: Offset-free tracking MPC: A tutorial review and comparison of different formulations. En: *2015 European Control Conference (ECC)* (2015), p. 527–532
- [80] PANNOCCHIA, Gabriele ; GABICINI, Marco ; ARTONI, Alessio: Offset-free MPC explained: novelties, subtleties, and applications. En: *IFAC Papers Online* 48 (2015), Nr. 23, p. 342–351
- [81] PAPADAKIS, Maxine A. ; MCPHEE, Stephen J. ; RABOW, Michael W.: *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 56. McGraw-hill, 2017
- [82] PARKER, Robert S. ; DOYLE III, Francis J. ; PEPPAS, Nicholas A.: The intravenous route to blood glucose control. En: *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 20 (1999), Nr. 1, p. 65–73
- [83] PARKER, Robert S. ; DOYLE III, Francis J. ; PEPPAS, Nicholas A.: A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46 (1999), Nr. 2, p. 148–157

- [84] PERCIVAL, M.W. ; BEVIER, W.C. ; WANG, Y. ; DASSAU, E. ; ZISSER, H.C. ; JONVIČ, L. ; DOYLE, F.J.: Modeling the effects of subcutaneous insulin administration and carbohydrate consumption on blood glucose. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 4 (2010), Nr. 5, p. 1214–1228
- [85] PERRIELLO, G. ; DE FEO, P. ; TORLONE, E. ; FANELLI, C. ; SANTEUSANIO, F. ; BRUNETTI, P. ; BOLLI, G. B.: The dawn phenomenon in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. En: *Diabetologia* 34 (1991), p. 21–28
- [86] PINSKER, J. E. ; LEE, E. ; SEBORG, D. E. ; BRADLEY, P. K. ; GONDHALEKAR, R. ; BEVIER, W. C. ; HUYETT, L. ; ZISSER, H. C. ; DOYLE, F. J.: Randomized crossover comparison of personalized MPC and PID control algorithms for the artificial pancreas. En: *Diabetes Care* 39 (2016), Nr. 7, p. 1135–1142
- [87] PINSKER, Jordan E. ; DESHPANDE, Sunil ; MCCRADY-SPITZER, Shelly ; CHURCH, Mei M. ; KAUR, Ravinder J. ; PEREZ, Jimena ; DESJARDINS, Donna ; PIPER, Molly ; REID, Corey ; DOYLE, Francis J. ; KUDVA, Yogish C. ; DASSAU, Eyal: Use of the Interoperable Artificial Pancreas System for Type 1 Diabetes Management During Psychological Stress. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 15 (2020), Nr. 1, p. 184–185
- [88] POMBO, M. ; AUDÍ, L. ; BUENO, M. ; CLAZADA, R. ; CASSORIA, F. ; DIÉGUEZ, C. ; FERRANDEZ, A. ; HEINRICH, J.J. ; LANES, R. ; MOYA, M. ; SANDRINI, R. ; TOJO, R.: *Tratado de endocrinología pediátrica*. 4. Madrid : McGraw-Hill Interamericana, 2010
- [89] POWERS, Alvin C. ; D’ALESSIO, David: *Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12. New York : McGraw-hill, 2012
- [90] RAWLINGS, J. B. ; MEADOWS, E. S. ; MUSKE, K. R.: Model predictive control: A tutorial and survey. En: *IFAC Proceedings Volumes* 27 (1994), Nr. 2, p. 185–197
- [91] RESALAT, Navid ; EL YOUSSEF, Joseph ; REDDY, Ravi ; CASTLE, Jessica ; JACOBS, Peter G.: Adaptive tuning of basal and bolus insulin to reduce postprandial hypoglycemia in a hybrid artificial pancreas. En: *Journal of Process Control* 80 (2019), p. 247–254
- [92] RIVADENEIRA, P. S. ; GONZÁLEZ, A. H.: Non-zero set-point affine feedback control of impulsive systems with application to biomedical processes. En: *International Journal of Systems Science* 49 (2018), Nr. 15, p. 3082 – 3093

- [93] RIVADENEIRA, P. S. ; MOOG, C. H.: Impulsive control of single-input nonlinear systems with application to HIV dynamics. En: *Applied Mathematics and Computation* 218 (2012), Nr. 17, p. 8462–8474
- [94] RIVADENEIRA, Pablo S. ; FERRAMOSCA, Antonio ; GONZÁLEZ, Alejandro H.: Control strategies for non-zero set-point regulation of linear impulsive systems. En: *IEEE Transactions on Automatic Control* 63 (2018), Nr. 9, p. 2994–3001
- [95] RIVADENEIRA, Pablo S. ; MOOG, Claude H.: Observability criteria for impulsive control systems with applications to biomedical engineering processes. En: *Automatica* 55 (2015), p. 125–131
- [96] RUAN, Y. ; WILINSKA, M. E. ; THABIT, H. ; HOVORKA, R.: Modeling day-to-day variability of glucose–insulin regulation over 12-week home use of closed-loop insulin delivery. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64 (2017), Nr. 6, p. 1412–1419
- [97] SHI, Dawei ; DASSAU, Eyal ; DOYLE III, Francis J.: Adaptive Zone Model Predictive Control of Artificial Pancreas Based on Glucose- and Velocity-Dependent Control Penalties. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 66 (2019), Nr. 4, p. 1045–1054
- [98] SIMON, Dan: *Optimal State Estimation: Kalman, H Infinity, and Nonlinear Approaches*. 1. New Jersey : Wiley Interscience, 2006
- [99] SOPASAKIS, P. ; P., Patrinos ; HARALAMBOS, S. ; BEMPORAD, A.: Model predictive control for linear impulsive systems. En: *IEEE Transactions on Automatic Control* 60 (2015), Nr. 8, p. 2277–2282
- [100] STEIL, Garry M.: Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for proportional-integral-derivative control. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 7 (2013), Nr. 6, p. 1621–1631
- [101] TEDCASTLE, A. ; ILLINGWORTH, S. ; BROWN, A. ; SEYMOUR, L. W. ; FISHER, K. D.: Actin-resistant DNase I Expression From Oncolytic Adenovirus Enadenotucirev Enhances Its Intratumoral Spread and Reduces Tumor Growth. En: *Molecular Therapy* 24 (2016), Nr. 4, p. 796–804
- [102] TINTINALLI, Judith E. ; STAPCZYNSKI, Stephan ; JHON MA, O. ; CLINE, David .. ; D., Meckler G. ; CYDULKA, Rita K.: *Tintinalli. Medicina de Urgencias*. 7. New York : McGraw-Hill Interamericana, 2013

- [103] TITZE, Melanie I. ; FRANK, Julia ; EHRHARDT, Michael ; SMOLA, Sigrun ; GRAF, Norbert ; LEHR, Thorsten: A generic viral dynamic model to systematically characterize the interaction between oncolytic virus kinetics and tumor growth. En: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2017), p. 38 – 46. – ISSN 0928–0987
- [104] TOFFANIN, C. ; ZISSER, H. ; DOYLE, F. J. ; DASSAU, E.: Dynamic insulin on board: Incorporation of circadian insulin sensitivity variation. En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 7 (2013), Nr. 4, p. 928–940
- [105] TOFFANIN, Chiara ; VISENTIN, Roberto ; MESSORI, Federico D. ; MAGNI, Lalo ; COBELLI, Claudio: Toward a Run-to-Run Adaptive Artificial Pancreas: In Silico Results. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 65 (2018), Nr. 3, p. 479–488
- [106] TURKSOY, Kamuran ; BAYRAK, Elif S. ; QUINN, Laretta ; LITTLEJOHN, Elizabeth ; CINAR, Ali: Multivariable Adaptive Closed-Loop Control of an Artificial Pancreas Without Meal and Activity Announcement. En: *Diabetes Technology and Therapeutics* 15 (2013), Nr. 5, p. 386–400
- [107] TURKSOY, Kamuran ; CINAR, Ali: Adaptive Control of Artificial Pancreas Systems - A Review. En: *Journal of Healthcare Engineering* 5 (2014), Nr. 1, p. 1–22
- [108] UUSI-KERTTULA, Hanni ; HULIN-CURTIS, Sarah ; DAVIES, James ; PARKER, Alan L.: Oncolytic adenovirus: strategies and insights for vector design and immuno-oncolytic applications. En: *Viruses* 7 (2015), Nr. 11, p. 6009–6042
- [109] VETTORETTI, Martina ; FACCHINETTI, Andrea ; SPARACINO, Giovanni ; COBELLI, Claudio: Type-1 diabetes patient decision simulator for in silico testing safety and effectiveness of insulin treatments. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 65 (2018), Nr. 6, p. 1281–1290
- [110] WANG, Youqing ; DASSAU, Eyal ; ZISSER, Howard ; JOVANOVIČ, Lois ; DOYLE III, Francis J.: Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic β -Cell. En: *Diabetes Technology and Therapeutics* 12 (2010), Nr. 11, p. 879–887
- [111] XU, Bo ; MA, Rui ; RUSSELL, Luke ; YOO, Ji Y. ; HAN, Jianfeng ; CUI, Hanwei ; YI, Ping ; ZHANG, Jianying ; NAKASHIMA, Hiroshi ; DAI, Hongsheng [u. a.]: An oncolytic herpesvirus expressing E-cadherin improves survival in mouse models of glioblastoma. En: *Nature biotechnology* 37 (2019), Nr. 1, p. 45–54