

**SIMULACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA E INSULINA EN  
PACIENTES CON DIABETES INSULINODEPENDIENTES**

**HIMER ALBERTO MIELES PINTO**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS  
INGENIERÍA MECATRÓNICA  
BUCARAMANGA, SANTANDER  
2010**

**SIMULACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA E INSULINA EN  
PACIENTES CON DIABETES INSULINODEPENDIENTES**

**HIMER ALBERTO MIELES PINTO**

**Proyecto de grado para optar el título de Ingeniero Mecatrónico**

**Directores:**

**Mg. Ing. Diego Alexander Tibaduiza**

**Esp. Ing. Nayibe Chio Cho**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA  
1952

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS  
INGENIERÍA MECATRÓNICA  
BUCARAMANGA, SANTANDER  
2010**

# LISTA DE CONTENIDO

<b>1. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
3.1    DEFINICIÓN .....	11
3.2    PÁNCREAS .....	11
3.3    GLUCOSA.....	12
3.3.1 <i>Función de la Glucosa:</i> .....	12
3.4    TIPOS DE DIABETES .....	15
3.5    INSULINA .....	16
3.5.1 <i>Tipos de Insulina</i> .....	17
2.6. GLUCAGÓN .....	20
<b>4. ESTUDIO DE MODELOS MATEMÁTICOS PROPUESTOS.....</b>	<b>22</b>
4.1    MODELOS MATEMÁTICOS.....	22
4.1.1 <i>Modelos Lineales</i> .....	23
4.1.2 <i>Análisis por compartimientos (Tomado de [23])</i> .....	23
4.1.3 <i>Modelos No-lineales y Complejos</i> .....	25
<b>5. SELECCIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA Y LA INSULINA A UTILIZAR.....</b>	<b>28</b>
5.1    DESCRIPCIÓN DEL MODELO MÍNIMO DE BERGMAN .....	29
5.1.1 <i>Modelo mínimo de la glucosa</i> .....	32
5.1.2 <i>Modelo mínimo de la insulina</i> .....	34
5.2    SIMULACIÓN DEL MODELO DE BERGMAN .....	35
5.3    LINEALIZACIÓN DEL MODELO DE BERGMAN .....	37
<b>6. ESTRATEGIAS DE CONTROL.....</b>	<b>48</b>
6.1    INTRODUCCIÓN .....	48
6.2    ESTRATEGIAS DE CONTROL COMUNES EN LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA .....	49
6.3    APLICACIÓN DE CONTROLADORES PID .....	53
6.3.1 <i>Simulaciones de Controladores PID con primer método Ziegler-Nichols</i> .....	58
6.3.2 <i>Introducción al controlador PID</i> .....	60
<b>7. DISEÑO DE UN INSTRUMENTO PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN LA SANGRE.....</b>	<b>66</b>
7.1    TÉCNICAS DE MEDICIÓN.....	66
7.1.1 <i>Técnicas invasivas</i> .....	66
7.1.2 <i>Técnicas mínimamente invasivas</i> .....	68
7.1.3 <i>Técnicas no invasivas</i> .....	69
7.2    DISEÑO ELECTRÓNICO .....	70
7.2.1 <i>Biosensores</i> .....	71
7.2.2 <i>Tira Reactiva (Biosensor Amperométrico)</i> .....	73
7.2.3 <i>Convertidor corriente-voltaje</i> .....	75
7.2.4 <i>Etapa de Filtrado y Amplificación</i> .....	75
7.2.5 <i>Conversión análogo-digital</i> .....	77

7.2.6	<i>Unidad de Control y Procesamiento de la Señal</i> .....	78
7.2.7	<i>Visualización</i> .....	80
7.3	PROCEDIMIENTOS DE MEDICIÓN.....	80
7.4	DISEÑO MECATRÓNICO.....	81
7.5	CARACTERÍSTICAS ESTÁTICAS.....	82
7.5.1	<i>Campo de medida (rango)</i> .....	83
7.5.2	<i>Alcance, fondo de escala</i> .....	84
7.5.3	<i>Salida a fondo de escala</i> .....	84
7.5.4	<i>Sensibilidad</i> .....	85
7.5.5	<i>Zona muerta</i> .....	85
7.6	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DINÁMICA Y ALGUNOS RESULTADOS .....	85
	OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES.....	87

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1</b> Análisis por compartimientos. ....	24
<b>Figura 2</b> Único compartimiento para el modelo mínimo propuesto por Bergman (1979). ....	33
<b>Figura 3</b> Representación gráfica del modelo mínimo de la insulina. ....	34
<b>Figura 4</b> Curva de glucosa para una persona normal. ....	36
<b>Figura 5</b> Modelo construido en Simulink. ....	40
<b>Figura 6</b> Control and Estimation Tools Manager. ....	41
<b>Figura 7</b> Resultado de la linealización en Espacio de Estados. ....	42
<b>Figura 8</b> Resultado de la linealización en Funciones de Transferencias. ....	42
<b>Figura 9</b> Modelo en lazo abierto con una entrada escalón de 110 para la insulina. ....	43
<b>Figura 10</b> Respuesta del escalón de 110 para la insulina. ....	44
<b>Figura 11</b> Modelo en lazo cerrado sin controlador con una entrada escalón de 110 para la insulina. ....	44
<b>Figura 12</b> Respuesta del modelo en lazo cerrado sin controlador con una entrada escalón de 110 para la insulina. ....	45
<b>Figura 13</b> Modelo construido usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman. ....	45
<b>Figura 14</b> Modelo construido usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman. ....	46
<b>Figura 15</b> Resultado de la linealización en Funciones de Transferencia. ....	46
<b>Figura 16</b> Lazo de control del proyecto. ....	48
<b>Figura 17</b> Disposición general del control adaptativo. ....	52
<b>Figura 18</b> Control PID de una planta. ....	55
<b>Figura 19</b> Curva de respuesta escalón unitario que muestra un sobrepaso máximo de 25%. ....	55
<b>Figura 20</b> Respuesta escalón unitario de una planta. ....	56
<b>Figura 21</b> Curva de respuesta con forma de S obtenida con el software MATLAB. ....	56
<b>Figura 22</b> Oscilación sostenida con un periodo $P_{cr}$ . ....	63
<b>Figura 23</b> Respuesta de la aplicación del controlador P. ....	64
<b>Figura 24</b> Respuesta de la aplicación del controlador PI. ....	65
<b>Figura 25</b> Respuesta de la aplicación del controlador PID. ....	65
<b>Figura 26</b> Etapas electrónicas del instrumento de medida. ....	71
<b>Figura 27</b> Estructura general de un biosensor. ....	72
<b>Figura 28</b> Estructura de la tira reactiva. ....	74
<b>Figura 29</b> Biosensor amperométrico de glucosa. ....	75
<b>Figura 30</b> Señal de salida del sensor sin ningún tratamiento. ....	76
<b>Figura 31</b> Señal de salida del sensor después de realizar la etapa de filtrado y amplificación. ....	77
<b>Figura 32</b> Distribución de pines del ADC0804. ....	78
<b>Figura 33</b> Curva de calibración. ....	83
<b>Figura 34</b> Representación del campo o rango de medida, alcance y salida a fondo de escala sobre la curva de calibración. ....	84

## LISTA DE TABLAS

---

<i>Tabla 1. Actividad de las distintas insulinas .....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 2. Tabla comparativa de modelos matemáticos .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 3 Parámetros encontrados en la respuesta a la entrada escalón.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 4 Regla de sintonización de Ziegler-Nichols basada en la respuesta escalón de la planta (primer método).....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 5 Valores teóricos hallados a partir de las reglas de Ziegler-Nichols.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 6 Valores para un controlador PID teóricos hallados a partir de las reglas de Ziegler-Nichols. ....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 7 Tabla comparativa de los sensores electroquímicos [51]. ....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 8 Tabla de datos experimentales realizada a un grupo 11 personas jóvenes. ....</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 9 Tabla de datos experimentales con un voltaje estable. ....</i>	<i>80</i>

## 1. OBJETIVOS

### ***Objetivo General***

Simular y validar un sistema matemático que describa el comportamiento dinámico de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes insulino dependientes. Además, diseñar y fabricar un prototipo de un dispositivo medidor de glucosa en la sangre.

### ***Objetivos Específicos***

- Escoger un sistema matemático (Bergman, Sorensen, Cobelli, entre otros) que describa de manera explícita el comportamiento dinámico de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes insulino dependientes.
- Realizar una simulación por medio de una herramienta computacional (MATLAB) del sistema matemático escogido.
- Aplicar diferentes estrategias o técnicas de control al sistema matemático escogido en este trabajo.
- Diseñar y fabricar un prototipo de un dispositivo medidor de glucosa en la sangre.

## 2. INTRODUCCIÓN

Actualmente la diabetes es una enfermedad que se considera una epidemia mundial y se está haciendo un esfuerzo importante dirigido hacia la búsqueda de mejores maneras de controlar esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud adoptó una clasificación etiológica de los desordenes asociados al metabolismo de la glucosa en el ser humano, estableciendo los siguientes tipos de diabetes: Diabetes Mellitus tipo I; Diabetes tipo II; y Diabetes Gestacional. La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad crónica que puede aparecer a cualquier edad, sin embargo suele ser más frecuente entre los 5 y 7 años de vida. En Colombia es una enfermedad con baja incidencia, la cual oscila entre 3 y 4 casos anuales por cada 100000 niños menores de 15 años [1]. Contrario a lo que pasa en países más desarrollados; por ejemplo, el costo de esta enfermedad en EEUU se calcula en 91.8 billones de dólares en el año 2002 [2].

Por otro lado, el desarrollo de órganos artificiales y tratamientos médicos que regulen el nivel de glucosa en la sangre ha estado en marcha desde 1960. El objetivo de algunos dispositivos era medir el nivel de glucosa en la sangre *ex vivo*<sup>1</sup>, y de inmediato, aplicar una cantidad adecuada de insulina para los pacientes hiperglucémicos, de este modo se hacía la corrección de los altos niveles de glucosa. Pero este objetivo sigue siendo cuestionado por los obstáculos tecnológicos.

Hoy, la comunidad científica ha afrontado este problema desde diferentes puntos de vista, con el fin de modificar la terapia habitual para el tratamiento de la diabetes y así mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos esfuerzos van, desde el diseño de mejores insulinas (según necesidades del paciente) mediante técnicas biotecnológicas hasta los sofisticados sistemas de monitoreo de glucosa y suministro de insulina.

---

<sup>1</sup> Fuera del cuerpo viviente. Se refiere a un procedimiento médico mediante el cual se extirpa un órgano, células o tejidos de un cuerpo viviente para un tratamiento o procedimiento.



Mantener niveles de glucosa en la sangre lo más cerca posible de lo normal, da lugar a una disminución sustancial a largo plazo de las complicaciones de la diabetes y puede aportar importantes reducciones de costos asociadas con la enfermedad. Este método de control y el suministro intermitente de insulina puede garantizar mantener en todo momento la glucosa en la sangre cerca de los niveles normales, por lo tanto, existe un interés considerable en manejar la diabetes de una forma continua. Todos estos métodos de regulación de glucosa en la sangre van asociados a modelos matemáticos del metabolismo de la glucosa e insulina propuestos por diferentes autores, entre los que se pueden mencionar Sorensen [12], Cobelli [14] y Bergman [11].

Sin embargo, el monitoreo de la glucosa en la sangre y la dosificación de insulina se basa en un conocimiento previo que tiene el médico sobre el estado del paciente. Por tanto, surge la inquietud de contar con un sistema que determine la cantidad de insulina que necesita un diabético en determinado momento del día y bajo diversas condiciones.

Por esta razón, el propósito de este trabajo se basa en recopilar información referente a este tipo de diabetes, aplicar la teoría de control apropiada para el diseño de controladores, que mediante una simulación del modelo matemático de Bergman en una herramienta computacional (MATLAB) sean capaces de suministrar la cantidad de insulina requerida para que la metabolización de glucosa de una persona con diabetes mellitus tipo I se aproxime a la de una persona sana.

En el proceso para el planteamiento de un modelo con las condiciones óptimas, que permita a los pacientes diabéticos tener una predicción muy aproximada del comportamiento de su organismo, se realiza la simulación de la dinámica de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I como una herramienta de inmensa ayuda para esta enfermedad y en el primer paso para producir un “páncreas artificial”, se involucraron 7 capítulos distribuidos de la siguiente forma.

En el capítulo tres se presentan los conceptos básicos de la diabetes y las características fisiológicas para el metabolismo de la glucosa. Por otro lado en la quinta parte se describirá el modelo a utilizar para la simulación de la dinámica de la glucosa e insulina en

pacientes con diabetes mellitus tipo I y se presenta un análisis de las propiedades fundamentales del sistema de ecuaciones diferenciales que forman el modelo. En el sexto capítulo se recopilan las características de las diferentes estrategias de control, para hacer la elección de aquella que arroje los mejores resultados de acuerdo a las necesidades del sistema. Alcanzando la parte final del sexto capítulo de este trabajo, se muestra la simulación de la dinámica de la glucosa e insulina por medio de una herramienta computacional (MATLAB). Finalmente, en la última parte del documento se propone el diseño de un sensor mínimamente invasivo que permite medir la concentración de glucosa en la sangre, mostrando los parámetros principales para su funcionamiento y construcción, teniendo en cuenta las consideraciones hechas en los capítulos anteriores y citando algunas recomendaciones en materia de construcción y monitorización de las señales, a fin de que la calidad del dispositivo se asemeje a la de productos que se encuentran en el mercado, logrando que el usuario perciba una agradable experiencia al utilizar el sensor.

### **3. MARCO TEÓRICO**

Antes de continuar con el desarrollo del documento, es preciso definir el concepto de Diabetes, de igual forma sus características más importantes, como su clasificación, su fisiología, su diagnóstico, su tratamiento y los diferentes métodos para controlar esta enfermedad, de manera general.

#### **3.1 Definición**

Existen muchas definiciones de diabetes en el mundo, cada una es factible y en muchos casos, depende de puntos de vista médicos, pero para el asunto que compete al tema de estudio de este proyecto, la definición de diabetes que se adopta es la recomendada por la OMS (Organización Mundial de la Salud): “La diabetes es una enfermedad crónica debida a que el páncreas no produce insulina suficiente o a que el organismo no la puede utilizar eficazmente [1]”. Esta definición es sencilla y clara para el lector con poca experiencia en el tema de este proyecto, incluye términos como el páncreas, insulina y deja de mencionar algunos importantes como la palabra “glucosa”. Pero todos estos términos serán parte esencial de estudio en este proyecto.

Otras definiciones son más amplias y agregan más términos a los antes mencionados, como niveles de glucosa sanguínea, glucemia, hiperglucemia, hipoglucemia y muchos más, por tanto, estos términos también serán tratados en forma directa en este proyecto debido a que convergen en la diabetes mellitus tipo I. A continuación se describen estos términos y algunas de las características más importantes de la diabetes mellitus tipo I.

#### **3.2 Páncreas**

El páncreas es una glándula propia de los animales vertebrados que, en la mayoría de ellos, es compacta o lobulada. La glándula está situada junto al intestino delgado y tiene uno o varios conductos excretores que desembocan en el duodeno. Existen cúmulos de células (llamados islotes) que se distinguen por el tipo de hormona que secretan. Las principales hormonas que producen los islotes pancreáticos son insulina y glucagón. Estas hormonas son reguladoras del metabolismo, juntas coordinan la índole del consumo

de nutrientes procedentes de los alimentos, así como el flujo de sustratos endógenos durante el ayuno mediante acciones sobre el hígado, tejido adiposo y masa muscular. Las células que producen la insulina y el glucagón están entremezcladas en pequeños islotes distribuidos por todo el páncreas. Esta proximidad les permite ejercer una influencia mutua sobre sus secreciones. Los islotes están conformados por un 60% de células  $\beta$ , productoras de insulina, y un 25% de células  $\alpha$ , productoras de glucagón. El resto de las células de los islotes secretan diversos péptidos con funciones gastrointestinales [3].

### **3.3 Glucosa**

La glucosa es la principal fuente de energía para el metabolismo celular. Se obtiene fundamentalmente a través de la alimentación, y se almacena principalmente en el hígado, el cual tiene un papel primordial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en la sangre (glucemia).

Los alimentos de consumo encierran tres nutrientes: glúcidos, proteínas, y lípidos. Estos nutrimentos representan también las familias químicas de los constituyentes del cuerpo humano que deben ser renovados cada día con la alimentación. Estos tres nutrimentos de base son utilizables en medio acuoso y en presencia de vitaminas y sales minerales.

La función de todas las reacciones químicas y mecánicas puestas en juego por la digestión es precisamente la transformación de los alimentos en elementos fácilmente metabolizados por el organismo. Los alimentos transitan por el tubo digestivo y, al llegar al intestino delgado, la glucosa pasa a la sangre y del torrente circulatorio a las células. La sangre se encarga de transportar la glucosa al hígado (donde se encuentra la glucosa de reserva), al cerebro y a las células del cuerpo.

#### **3.3.1 Función de la Glucosa:**

Todas las células del cuerpo necesitan energía para estar en acción, mantener las funciones vitales (como el latido cardíaco, movimientos digestivos, respiración...) y

además mantener la temperatura corporal y los movimientos musculares. La glucosa es la principal fuente de energía para el cuerpo humano.

Para entrar dentro de las células y ser utilizada como energía, la glucosa necesita la mediación de la insulina. La insulina es como la llave que, encajada en la cerradura, abre la puerta de las células. El cerebro y las células del tejido nervioso son las únicas de todo el cuerpo que reciben glucosa directamente del torrente sanguíneo sin la mediación de la insulina.

Se conoce como hipoglucemia, cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de la normal [5]. En general se empiezan a sentir las manifestaciones físicas de falta de glucosa cuando el nivel de glucemia está en 55 mg/dl o menos, cifra por debajo de la cual empiezan los síntomas o “señales de alerta”, aunque la sensibilidad y/o percepción de los mismos es diferente para cada persona [4].

Las “señales de alerta” más frecuentes son:

- Sudoración (sin calor)
- Sensación de hambre de aparición brusca
- Debilidad
- Palidez
- Sensación de mareo
- Temblores y nerviosismo
- Palpitaciones
- Alteraciones del comportamiento
- Irritabilidad

Si no se corrigen rápidamente estos síntomas pueden aparecer: visión borrosa, dificultad para hablar, confusión mental y pérdida del conocimiento (lo que se conoce como coma hipoglucémico).

Cuando la glucosa escasea, el cerebro y las células del tejido nervioso no pueden ser nutridas normalmente, entonces el organismo activa una serie de mecanismos para

protegerse de la situación de peligro y para advertir al individuo que debe actuar con rapidez. Se produce la elevación de una serie de hormonas como la adrenalina, el glucagón, el cortisol, entre otras, con la finalidad de movilizar las reservas de glucosa que existen fundamentalmente en el hígado.

Ahora, cuando los valores de glucosa en sangre se encuentran elevados se produce una hiperglucemia [5]. La hiperglucemia es indolora, de implantación progresiva y muchas veces pasa inadvertida en los primeros estudios. Existen dos tipos de hiperglucemias:

- Hiperglucemia brusca o aguda: en pocos días la glucemia llega a valores de 250 mg/dl, o más. Después del ayuno y el descanso nocturno, algunas veces se eleva mucho más. Síntomas o señales de alerta:
  - Ganas de orinar con frecuencia y hacer micciones muy largas (poliuria)
  - Mucha sed (polidipsia), hambre (polifagia), fatiga
  - Aliento con olor a acetona (halitosis cetósica)
  - Olor de acetona en la orina

Cuando esto ocurre se encuentran niveles de glucemia altos, glucosuria (presencia de glucosa en orina) alta y cetonuria (presencia de acetona en orina) también alta. Si la glucosuria y la cetonuria altas persisten hay un riesgo importante de descompensación diabética. Cuando se instaura una descompensación diabética aparecen náuseas y vómitos, el hambre es sustituido por inapetencia y empeora la fatiga. El olor a acetona es perceptible en la orina y en el vómito.

Hiperglucemia sostenida o crónica: cuando los niveles de glucemia están permanentemente altos, aunque solo sea “un poco altos” y nunca se haya tenido una gran “subida”, de manera lenta y progresiva se dañan los vasos sanguíneos y los nervios encargados de la sensibilidad, de manera que al cabo de los años aparecen claras señales de enfermedad vascular (vasculopatía) y neurológica (neuropatía) asociadas a la diabetes.

La Asociación Estadounidense para la Diabetes (American Diabetes Association) recomienda mantener los niveles de glucemia en un rango con base en la edad. Aunque esta asociación también aconseja discutir estas metas con su médico ó educador en diabetes.

Antes de las comidas:

70 - 130 mg/dL para los adultos

100 - 180 mg/dL para los niños menores de 6 años

90 - 180 mg/dL para niños de 6 - 12 años de edad

90 - 130 mg/dL para niños de 13-19 años de edad

A la hora de acostarse:

Menos de 180 mg/dL para los adultos

110 - 200 mg/dL para los niños menores de 6 años

100 - 180 mg/dL para niños de 6 - 12 años de edad

90 - 150 mg/dL para niños de 13 - 19 años de edad

### **3.4 Tipos de diabetes**

Se viene aceptando desde 1985 la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [4], donde existen tres tipos de diabetes:

- La diabetes de tipo I: (antes conocida como diabetes insulino dependiente o de inicio en la infancia) se caracteriza por una ausencia de la producción de insulina. Sin la administración diaria de insulina exógena, este tipo de diabetes lleva rápidamente a la muerte. Sus síntomas, que pueden aparecer bruscamente, consisten en una producción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante, pérdida de peso, alteraciones visuales y fatiga.
- La diabetes de tipo II: (antes conocida como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a que el organismo no utiliza eficazmente la insulina. El 90% de los diabéticos del mundo padecen diabetes tipo II, que se debe en gran parte a la inactividad física y al peso corporal excesivo. Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes tipo I, pero menos acentuados. En consecuencia, es posible que la enfermedad solo se diagnostique varios años después de su inicio, una vez que ya han aparecido sus complicaciones. Hasta

hace poco este tipo de diabetes sólo se observaba en los adultos, pero ahora también empieza a verse en niños obesos.

- La diabetes gestacional: es la hiperglucemia que se identifica por vez primera durante el embarazo. Sus síntomas son similares a los de la diabetes de tipo II, pero suele diagnosticarse por las pruebas realizadas durante los exámenes prenatales, más que por la manifestación de síntomas.

Las alteraciones de la tolerancia a la glucosa y de la glucemia en ayunas son trastornos de transición entre la normalidad y la diabetes. Los pacientes con estos trastornos tienen mayor riesgo de progresar hacia la diabetes de tipo II, aunque esto no es inevitable.

### **3.5 Insulina**

Es una hormona del aparato digestivo que tiene la misión de facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía, la insulina se produce en el páncreas específicamente en las células betas pancreáticas. Cuando se empieza a comer alimentos que contienen carbohidratos, se activan unos sensores y el páncreas empieza a producir insulina que libera directamente a la sangre. La insulina es una hormona asociada con la abundancia de energía, ya que almacena energía sobrante del exceso de la alimentación de alimentos energéticos, en particular de exceso de carbohidratos y proteínas.

Estos hidratos de carbono en exceso se almacenan primordialmente como glucógeno en los músculos y en el hígado. También determina un depósito de grasa en el tejido adiposo. El exceso de carbohidratos que no se almacena de esta manera por acción de la insulina se convierte en grasa que se deposita en el tejido adiposo.

La insulina en la sangre, circula casi siempre en forma no ligada; su semivida plasmática es de aproximadamente unos 6 minutos por término medio y desaparece de la circulación en unos 10 o 15 minutos. Para que la insulina sea efectiva deben cumplirse dos condiciones:

- El páncreas segregue insulina en cantidad suficiente.
- Las células identifiquen la insulina y permitan su acción.



El páncreas segrega la insulina y también el glucagón el cual es una hormona que tiene el efecto exactamente contrario al de la insulina, es hiperglucemiante (hace subir los niveles de glucosa en la sangre).

### 3.5.1 Tipos de Insulina

La insulina que se usa en el tratamiento de la diabetes, puede ser de vacuno, cerdo, vacuno y cerdo combinado, o humana. Esto esta especificado en la etiqueta de la botella del producto.

La insulina humana se elabora usando técnicas de ingeniería genética a partir de la bacteria E. Coli. (Humulin) o de una levadura (Novolin). El 60% de la insulina que se usa es de origen humano. Es muy probable que reemplace los otros tipos de insulina en el futuro.

Las clases de insulina incluyen: Regular, Semi-Lenta, NPH, Lenta, Ultralenta, y el nuevo producto que se llama Lispro. Las distintas insulinas tienen diferentes características una de la otra en la Tabla 1 se hace la comparación, que son:

- Tiempo que tarda desde el momento de la inyección hasta que comienza el efecto.
- El momento de acción máxima.
- Cuanto tiempo dura el efecto.

Muchos factores como el tipo de insulina, sitio de la inyección, y ejercicio, afectan el tiempo del inicio de acción, acción máxima (pico) y duración del efecto de la insulina.

**La Insulina Regular:** (de cualquier origen), comienza su acción de manera rápida y dura poco tiempo una vez que es inyectada en el cuerpo. Se usa antes de las comidas para controlar la elevación del azúcar sanguíneo que sucede luego de ingerir una comida, y también para bajar rápidamente el nivel de glucemia cuando sea necesaria una corrección rápida.

**La Insulina Semi-Lenta:** (de cualquier origen), tiene una duración corta, pero en tiempo, es el doble de duración que la insulina regular. Se usa a veces para el control de la elevación de la glucemia que se produce luego de las comidas, y puede ser combinada con insulina lenta.

**La Insulina NPH:** (de cualquier origen), tiene de agregada una sustancia que se llama Protamina, para poder producir un efecto de acción intermedia. La insulina NPH provee una cantidad basal de insulina. Generalmente se usan dos inyecciones al día.

**La Insulina Lenta:** (de cualquier origen), tiene como agregado al zinc, lo cual le da un efecto similar al de la insulina NPH. La insulina lenta también provee una cantidad basal de insulina. Generalmente se usan dos inyecciones por día.

**La Insulina Ultra Lenta:** (de tipo vacuno o humano), contiene mucho zinc, para lograr la insulina con mayor duración. La insulina Humulin ultra lenta tiene un pico de acción y duración más cortos que la insulina ultra lenta de tipo vacuno. La insulina ultra lenta provee insulina basal de una manera más constante que las otras insulinas. Se usa una inyección al día combinada con inyecciones de insulina regular antes de las comidas.

**La Insulina Lispro:** que se vende con el nombre de Humalog, es una insulina sintética muy similar a la natural. Tiene un comienzo de acción más rápido y una duración más corta que la insulina humana regular. Debe ser inyectada en un tiempo menor a 15 minutos antes de ingerir una comida y en combinación con una insulina de efecto prolongado. En la clínica para la diabetes de la Universidad de Massachusetts, se encontró que esta insulina es muy útil para personas que necesitan tomar una insulina de corta duración antes de las comidas, pero que tienen dificultades en mantener un horario regular de comidas, o que tienen reacciones hipoglucémicas después de comer.

**La Insulina 70/30:** (humana), es en realidad una mezcla del 70% insulina NPH, y el 30% de insulina regular. Son recomendadas dos inyecciones al día.

Las complicaciones a largo plazo en un paciente diabético en tratamiento incluyen:

- Retinopatía diabética
- Nefropatía diabética
- Neuropatía diabética
- Enfermedad vascular periférica
- Hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis y enfermedad coronaria

**Tabla 1. Actividad de las distintas insulinas**

<b>Tipo</b>	<b>Inicio de la acción</b>	<b>Actividad máxima (Picos)</b>	<b>Duración</b>
<b>Regular</b>	15-30 minutos	2-3 horas	4-6 horas
<b>NPH</b>	1-2 horas	6-10 horas	18-24 horas
<b>Lenta</b>	1-2 horas	6-10 horas	18-24 horas
<b>Ultralenta</b>	2-3 horas	12-18 horas	24-36 horas
<b>Lispro (Humalog)</b>	Unos pocos minutos	30 minutos	1 hora
<b>70/30</b>	15-30 minutos	2-3 horas & 8-12 horas	18-24 horas

Fuente: Basilio Moreno Esteban, M. Gargallo Fernández, M. Lopez de la Torr Casares. Diagnostico y tratamiento en enfermedades metabólicas. Ediciones Díaz de Santos. Publicado en 1997, 680 páginas.

En los ensayos clínicos sobre las complicaciones y control de la diabetes (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) se estudiaron los efectos del control estricto del nivel de azúcar en la sangre sobre las complicaciones en la diabetes tipo I. Los pacientes tratados con un control estricto de glucosa en la sangre tuvieron un promedio de HbA1c<sup>2</sup> de aproximadamente el 7%, mientras que los pacientes que fueron tratados de manera menos agresiva tuvieron un promedio de Hba1c de aproximadamente el 9%. Al final del estudio, el grupo de pacientes con un control estricto de los niveles de glucosa en la sangre presentaban en forma impresionante menos grado de enfermedad renal, enfermedad ocular y enfermedad del sistema nervioso que los pacientes tratados de manera menos agresiva.

---

<sup>2</sup> Según la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. es un examen que mide la cantidad de hemoglobina glucosilada en la sangre. La hemoglobina glucosilada es una sustancia en los glóbulos rojos que se forma cuando el azúcar (glucosa) en la sangre se fija a la hemoglobina.

## **2.6. Glucagón**

Es una hormona secretada por las células alfa ubicadas en los islotes de Langerhans. Su función principal es elevar la concentración de glucosa. Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consisten en:

- Descomposición del glucógeno hepático (glucogenólisis)
- Aumento de la gluconeogénesis hepática.

Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de la glucosa hacia los demás órganos.

### **Inhibición de la insulina y el glucagón**

Existe una hormona llamada somatostatina que se produce en las células delta de los islotes de Langerhans que contiene 14 aminoácidos y una semivida de tan solo 3 minutos en la sangre circulante. Casi todos los factores de ingestión de alimentos estimulan la secreción de esta hormona:

1. Aumento de la glicemia
2. Aumento de los aminoácidos
3. Aumento de los ácidos grasos
4. Aumento en la secreción de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del tracto digestivo tras la ingestión de alimentos.

Entre sus efectos inhibidores se pueden contar:

1. Actúa localmente sobre la insulina y el glucagón dentro de sus islotes.
2. Reduce la motilidad del estomago, el duodeno y la vesícula biliar.
3. Disminuye tanto la secreción como la absorción por el tubo digestivo.

Esta hormona ayuda aumentar el período en el cual se absorben los nutrientes en la sangre.

### **Regulación de la Glucemia**

Normalmente la concentración de glucemia en una persona sana se encuentra entre 80 y 90mg/ml de sangre por la mañana antes del desayuno. Esta concentración se eleva hasta 120 a 140mg/ml en la primera hora después de las comidas. Estos valores son devueltos a sus valores normales gracias a los sistemas de retroacción luego de 2 horas de la última

absorción de carbohidratos. En un ayuno prolongado la gluconeogénesis hepática suministra la glucosa que se requiere para el mantenimiento en ayunas.

La regulación se describe a continuación<sup>3</sup>:

1. El hígado funciona como un amortiguador de la glucemia. Cuando la glucemia se eleva hasta una concentración determinada después de una comida y la tasa de secreción de insulina también hasta dos tercios de la glucosa absorbida por el intestino se almacena de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. Luego, en las horas sucesivas, cuando la concentración de la glucosa en la sangre y la tasa de secreción de insulina empiezan a disminuir, el hígado devuelve de nuevo la glucosa a la sangre. De esta manera el hígado reduce las fluctuaciones de la glucemia hasta un tercio de lo que sucedería en caso contrario. De hecho los enfermos con un hepatopatía grave no logran mantener la glucemia dentro de estos límites tan estrechos.
2. La insulina y el glucagón trabajan como sistemas retroactivos esenciales para mantener los niveles de glucosa dentro de los límites normales. El mecanismo retroactivo de la insulina tiene muchas más importancia que la del glucagón, pero en caso de ayuno o de utilización exagerada de la glucosa durante el ejercicio u otras situaciones de estrés, también se recurre al mecanismo del glucagón.
3. En las hipoglucemias graves, el efecto directo del descenso de la glucemia sobre el hipotálamo estimula el sistema nervioso simpático. Por su parte, la adrenalina secretada por las glándulas suprarrenales continúa propiciando la liberación de glucosa por el hígado. De esta manera se evita una hipoglucemia grave.
4. Por último, durante unas horas o días, tanto la hormona de crecimiento como el cortisol se liberan cuando existe una hipoglucemia prolongada; estas dos hormonas reducen la tasa de utilización de la glucosa por casi todas las células del organismo, que empiezan, en cambio a consumir más lípidos. De este modo se ayuda a la normalización de la glucemia.

---

<sup>3</sup>Guyton Hall. Tratado de Fisiología médica. Decima edición. Mc Graw Hill.

## 4. ESTUDIO DE MODELOS MATEMÁTICOS PROPUESTOS

Se pueden aplicar modelos matemáticos muy complejos, con muchos parámetros, para describir el metabolismo de la glucosa e insulina. Pero en muchos casos un simple modelo es suficiente para hacer un buen análisis. En este capítulo se describe la evolución de los modelos matemáticos que describen la dinámica de la glucosa e insulina.

En el siguiente capítulo se presenta un modelo basado en el modelo mínimo de Bergman. Además, se detalla en forma explícita, tanto la definición del modelo matemático a utilizar en la simulación de la dinámica de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I, como cada uno de los parámetros que se requieren para la implementación de este modelo y sus ventajas con relación a los otros modelos matemáticos.

### 4.1 Modelos Matemáticos

Los intentos por desarrollar la dinámica de la glucosa e insulina han dado lugar a la formulación de varios modelos matemáticos. Estos modelos van desde simples expresiones, a ecuaciones más complejas que describen el metabolismo de la glucosa y de la insulina. Los tres grupos generales de estos modelos matemáticos son los siguientes [7]:

- Modelos Lineales: en este grupo se encuentran los modelos como el de Ackerman, Bolie, Chorbajian, Janson y Salzsieder.
- Modelos No-lineales: el modelo más desarrollado en este grupo es el de Bergman, sin embargo existen otros como el de Furler, Candas & Radziuk y De Gaetano.
- Modelos Complejos: son modelos completos, que necesitan un modelado matemático más complejo, entre los que resaltan el de Cobelli y Sorensen.

### 4.1.1 Modelos Lineales

Los modelos lineales son apropiados cuando la dinámica interior del sistema metabólico es esencialmente lineal<sup>4</sup>. En los modelos lineales de la cinética glucosa-insulina, los modelos se describen con ecuaciones lineales donde el tiempo no cambia:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) + Du(t); \quad t_0 < t < T\end{aligned}$$

donde la variable de estado  $x(t)$  y su derivada aparecen en una relación únicamente lineal, y  $u(t)$  representa la entrada (o perturbación) del sistema. Los modelos cinéticos de glucosa-insulina pueden surgir utilizando una técnica como la del “análisis por compartimientos”.

### 4.1.2 Análisis por compartimientos (Tomado de [23])

El análisis por compartimientos es el método más simple en la bio-matemática para describir la transferencia de materiales en los sistemas biológicos, y que pueden dar lugar rápidamente a relaciones matemáticas.

Un compartimiento es fundamentalmente un lugar donde se produce idealmente una sustancia. El análisis por compartimientos consiste en estudiar el tema de los intercambios entre estos lugares (es decir, compartimientos) en función del tiempo,  $t$ . El material de intercambio entre los compartimientos se lleva a cabo, bien sea por transporte físico de un lugar a otro, o por reacciones químicas (Figura 1). El modelo matemático consiste entonces en las ecuaciones del balance de masa para cada compartimiento y las

---

<sup>4</sup> Citado de [31]: Un sistema se denomina “lineal” si se aplica el Principio de Superposición. Este principio establece que la respuesta producida por la aplicación simultánea de dos funciones de entradas diferentes es la suma de las dos respuestas individuales. Por tanto, para el sistema lineal, la respuesta a varias entradas se calcula tratando una entrada a la vez y sumando los resultados.

Por el contrario, un sistema es “no lineal” si no se aplica el Principio de Superposición. Por tanto, para un sistema no lineal la respuesta a dos entradas no puede calcularse tratando cada una a la vez y sumando los resultados.

relaciones que describen la tasa de transferencia de material entre los compartimientos, en la ecuación 3.1 se muestra esta relación:

$$\frac{dQ_{ij}}{dt} = \sum R_{ij} - \sum R_{ji} \quad (3.1)$$

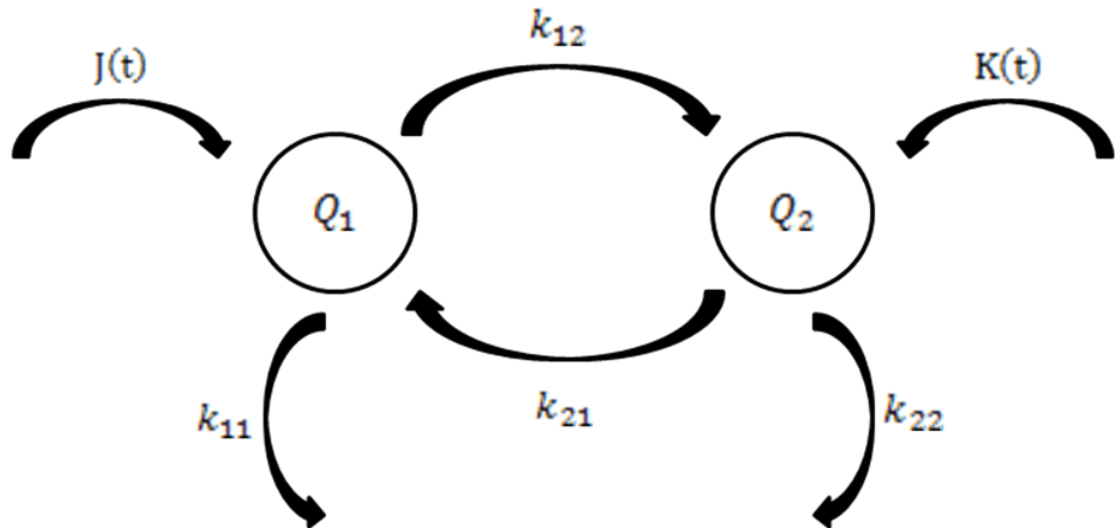
donde:

$Q_{ij}$  = Cantidad de sustancia en el compartimiento  $i$  que se intercambia con otros compartimientos;

$\sum R_{ij}$  = Sumatoria de las tasas de transferencias de masa entre el compartimiento  $i$  y los otros compartimientos;

$\sum R_{ji}$  = Sumatoria de las tasas de transferencia de masa del compartimiento  $i$  a otros compartimientos del sistema;

Un ejemplo de esta interacción se muestra a continuación, considere la posibilidad de dos compartimientos 1 y 2. La Figura 1. muestra el flujo de material entre los dos compartimientos.  $K_{ij}$  indica las tasas a las que los materiales en  $i$  se transfieren al compartimiento  $j$ , y viceversa.



Fuente: Frederick Chee, Tyrone Fernando. Closed-Loop Control of Blood Glucose, Mathematics of Glucose Control, Chapter 4, pp. 69-87, 2007.



donde  $Q_1, Q_2$  = cantidad de materiales en compartimientos 1 y 2, respectivamente, y  $J(t)$ ,  $K(t)$  = flujo de material procedente de fuentes exógenas, las ecuaciones del balance de masa pueden escribirse como sigue:

$$\frac{dQ_1}{dt} = -k_{11}Q_1 - k_{12}Q_1 + k_{21}Q_2 + J(t)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12}Q_1 - k_{21}Q_2 - k_{22}Q_2 + K(t)$$

Que puede simplificarse a:

$$\frac{dQ_1}{dt} = -m_1Q_1 + k_{21}Q_2 + J(t)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12}Q_1 - m_3Q_2 + K(t) \quad (3.2)$$

donde  $m_1 = (k_{11} + k_{12})$  y  $m_3 = (k_{21} + k_{22})$ .

La forma adoptada por la ecuación 3.2 es la forma más común de modelos para la linealización del modelo glucosa-insulina, donde la ecuación está compuesta de la glucosa e insulina como compartimientos principales.

### 4.1.3 Modelos No-lineales y Complejos

El modelo lineal tiene el inconveniente de ser una burda y excesiva simplificación del comportamiento fundamental de la interacción glucosa-insulina en el humano actual (esta interacción es mucho más compleja que el simple modelo lineal). Los sistemas biológicos dinámicos en la naturaleza frecuentemente son no lineales, los modelos de orden inferior no pueden describir adecuadamente el proceso real y, por tanto, podrían contener tanto niveles inaceptables de error en el modelado como desajustes significativos en el proceso del modelado [36].

Los modelos no lineales van desde algunos menos complejos (por ejemplo, el modelo de Bergman [11], [17] y [37, 38]) hasta otros más complejos (por ejemplo, el modelo de Cobelli [14], [39, 40], [41, 42] y Sorensen [43]). Los modelos complejos se esfuerzan por

juntar los conocimientos generales de la regulación metabólica, es decir, un modelo no lineal de orden superior, con un gran número de parámetros del modelo. Esto incluye el modelado de la distribución y metabolismo de la glucosa e insulina, balance de la glucosa hepática (es decir, la producción y eliminación de glucosa), la excreción renal, utilización de glucosa y la liberación y eliminación de insulina para describir el sistema a fondo ([14], [39, 40]). Incluso algunos investigadores tomaron el enfoque molecular, modelando de manera individual las células betas, y luego la población completa de células betas (ver [44]). Los modelos complejos, en general, no pueden ser fácilmente identificados.

A continuación se mencionan rápidamente algunos modelos matemáticos de gran importancia encontrados en la literatura, y que ayudan al desarrollo del modelo que se va a utilizar en este trabajo para la simulación de la dinámica de la glucosa e insulina.

**Modelo de Bolie:** en 1961, Bolie propuso un modelo matemático basado en el balance de masa de glucosa e insulina en un solo compartimiento [6]; de ese análisis resultó un sistema de ecuaciones de segundo orden que representa la variación de la concentración de la glucosa y la insulina en tal compartimiento.

**Modelo de Ackerman [10]:** Ackerman propuso un modelo de tolerancia y utilización de la glucosa oral. Este modelo es el más conocido y es el primero que se utilizó en la investigación de la diabetes mellitus.

**Modelo de Bergman:** en la década de los ochenta Bergman reportó un estudio de los factores involucrados en el control de la tolerancia a la glucosa en humanos [11]. Se observaron principalmente dos casos: la respuesta pancreática y la resistencia a la insulina. La contribución de la liberación y la acción de la insulina fue medida interpretando la dinámica de la glucosa plasmática y la insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa por la vía intravenosa. Esto en términos de dos ecuaciones matemáticas que representan la cinética tanto de la insulina como de la glucosa.

**Modelo de Sorensen [12]:** Sorensen propuso un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo I. En este modelo se hace uso de la técnica de

compartimientos para representar los principales órganos del cuerpo humano involucrados en la dinámica de la glucosa e insulina. Se realizó un análisis del balance de masa en cada uno de los compartimientos considerados para determinar la variación de la concentración de glucosa e insulina. El resultado fue un modelo matemático no lineal representado por un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, dividido en tres subsistemas que representan la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón respectivamente; en donde cada variable de estado corresponde a la variación de la concentración de la glucosa e insulina respecto a cada compartimiento del cuerpo considerado, además de dos variables que representa el efecto contra-regulatorio del glucagón. Los parámetros reportados en este modelo corresponden a los de una persona adulta, de sexo masculino y de 70kg; es decir, el modelo busca reproducir la dinámica de la glucosa e insulina para un paciente diabético que cumpla tales características.

**Modelo de Puckett [13]:** Puckett propuso un modelo de la dinámica de la diabetes, basado en la idea de compartimientos de Sorensen. En tal modelo, a diferencia del propuesto por Sorensen, se incluyen submodelos de procesos importantes para el metabolismo de la glucosa, tales como la absorción gástrica de la glucosa y la absorción subcutánea de la insulina.

**Modelo de Cobelli [14]:** consiste en una planta metabólica (glucosa), y dos hormonas reguladoras (insulina y glucagón). El subsistema de la glucosa se describe como un modelo de la distribución y del metabolismo de un solo compartimiento (los líquidos extracelulares), con la participación neta equilibrada de la glucosa hepática (es decir, la diferencia entre la producción hepática de glucosa en el hígado y la absorción), la excreción renal de glucosa, la utilización de glucosa insulino dependiente (principalmente en los músculos y el tejido adiposo), y la utilización de glucosa no insulino dependiente (principalmente en el sistema nervioso central y los glóbulos rojos).

## **5. SELECCIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA Y LA INSULINA A UTILIZAR**

El primer paso en la selección del modelo es comprender los procesos involucrados en el metabolismo de la glucosa. Por tanto, en la búsqueda de modelos matemáticos que representen de manera muy aproximada el metabolismo de la glucosa en los seres humanos, se encontró que desde hace más de cuarenta años se han propuestos diferentes modelos, la mayoría de los cuales consisten en modelos por compartimientos, idea que permite representar los procesos fisiológicos facilitando su comprensión sin perder la complejidad de su esencia.

A partir de la descripción hecha de cada modelo matemático, se realizó una elección del modelo a utilizar en este trabajo. En la Tabla 2. se muestra una pequeña comparación de los modelos incluyendo algunos criterios de selección como la técnica utilizada, sistema de ecuaciones y observaciones. Los criterios utilizados para realizar dicha selección se describen a continuación:

- Técnica utilizada en el modelo.
- Sistema de ecuaciones utilizado en el modelo.
- La viabilidad que posee el modelo para representar el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I.
- Propiedades necesarias para ejercer control sobre alguna de las variables del modelo.
- Algunas ventajas y desventajas en la descripción del metabolismo real del organismo.

Por otro lado, el modelo más utilizado y completo para representar al metabolismo de la glucosa e insulina en el contexto de control fue obtenido por Sorensen, sin embargo, el modelo mínimo de Bergman sobre el metabolismo de la glucosa ha sido popular entre los últimos estudios fisiológicos y posee un sistema de ecuaciones menos complejo. Por tanto, se determinó la utilización del modelo mínimo de Bergman como objeto de estudio ya que estos modelos son lo suficientemente simples para hacer con precisión la

identificación de los datos con la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT<sup>5</sup>), pero lo suficientemente complejos como para proporcionar una descripción adecuada del sistema.

**Tabla 2. Tabla comparativa de modelos matemáticos**

Modelo	Técnica o Número de Compartimientos	Sistema de Ecuaciones	Orden	Observaciones
Ackerman	N/A	Lineal	2	Tiene el inconveniente de ser una burda y excesiva simplificación del compartimiento fundamental de la interacción glucosa-insulina en el humano actual.
Bergman	1 (Glucosa, Remoto de Insulina e Insulina)	No lineal	3	No incluye la excreción renal, la utilización de glucosa y la liberación y eliminación de insulina para describir el sistema a fondo.
Sorensen	6 (cerebro, corazón y pulmones, hígado, intestinos, riñón y tejidos periféricos)	No lineal	21	Por ser complejos no pueden ser fácilmente identificados, contienen un gran número de parámetros además incluyen modelado de la distribución y metabolismo de la glucosa e insulina.
Cobelli	1 (subsistema glucosa, subsistema insulina, subsistema glucagón)	No lineal	16	

Fuente: Autor del Proyecto.

### 5.1 Descripción del modelo mínimo de Bergman

El modelo de Bergman es un modelo de un solo compartimiento, lo que significa que el cuerpo es descrito como un compartimiento/tanque con una concentración basal de glucosa e insulina. Actualmente el modelo mínimo consta de dos modelos mínimos. Uno que describe la cinética de la glucosa, donde se muestra la reacción de la concentración de la glucosa en la sangre con la insulina y el otro describe la cinética de la insulina, como la concentración de insulina en la sangre reacciona con la concentración de glucosa en la sangre. Estos dos modelos toman datos de insulina y glucosa como entradas en sus sistemas respectivamente. Generalmente, estos modelos han estado usando la interpretación de la cinética durante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa IVGTT.

Este modelo se compone de dos partes:

---

<sup>5</sup> Es un método de laboratorio para verificar la forma como el cuerpo metaboliza o descompone el azúcar en la sangre. La prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT, por sus siglas en ingles) no se utiliza con frecuencia. En esta prueba, se inyecta la glucosa en una vena durante tres minutos. Los niveles de insulina en la sangre se miden antes de la inyección; luego, se miden de nuevo en el minuto uno y en el tres después de la inyección.

1. **Modelo mínimo de la glucosa:** Dos ecuaciones diferenciales que describen la concentración plasmática de glucosa en el curso del tiempo, y explican la dinámica de absorción de glucosa insulino dependiente y no insulino dependiente. La concentración plasmática de insulina es tratada como una función forzada [15]. Ver ecuación 4.1 y 4.2:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_B \quad (4.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_B] \quad (4.2)$$

Donde el término  $p_1 G_B$  explica la tendencia natural del cuerpo a avanzar hacia los niveles de glucosa basal [16].

2. **Modelo mínimo de la insulina:** Consiste en una ecuación que describe en el curso del tiempo la concentración plasmática de insulina, lo que representa para la dinámica pancreática la liberación de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa. La concentración plasmática de glucosa es tratada también como una función forzada, a continuación se muestra la ecuación 4.3 que representa este modelo:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \begin{cases} \gamma[G(t) - h]t - n[I(t) - I_B] & \text{for } G(t) - h > 0 \\ -n[I(t) - I_B] & \text{for } G(t) - h \leq 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

Donde las variables de estado:

- $G(t)$  [mg/dl] = concentración de glucosa en la sangre a través del tiempo
- $I(t)$  [ $\mu$ U/ml] = concentración de insulina en la sangre a través del tiempo
- $X(t)$  [ $\text{min}^{-1}$ ] = una función que representa la actividad de absorción de la glucosa e insulina en los tejidos excitables, proporcional a la concentración de insulina en un

compartimiento "lejano"

- $G_B [mg/dl]$  = nivel basal de la glucosa en una persona
- $I_B [\mu U/ml]$  = nivel basal de la insulina en una persona
- $G_0 [mg/dl]$  = nivel de glucosa teórico en tiempo 0, después de la administración instantánea del bolo de glucosa, es decir, concentración de glucosa que se obtiene inmediatamente después de la inyección de glucosa instantánea mezclada con el líquido extracelular.

Los parámetros son:

- $\gamma [(\mu U/ml)/(mg/dl)^{-1}min^{-1}]$  = rata de liberación pancreática de insulina después del bolo, por minuto y por mg/dl de concentración de glucosa por encima del punto de glucemia
- $h [mg/dl]$  = el punto pancreático de glucemia
- $n [min^{-1}]$  = constante de tiempo para la desaparición de insulina
- $I_0 [\mu U/ml]$  = concentración plasmática teórica en el tiempo 0 de insulina, por encima de los niveles basales de insulina, inmediatamente después del bolo de glucosa.

Las dos partes han de ser estimadas separadamente por los datos disponibles. Es decir, el modelo de ajuste de parámetros se tiene que hacer en los siguientes 2 pasos:

1. El uso del registro de la concentración de insulina como dato de entrada, con el fin de obtener los parámetros en las dos primeras ecuaciones.
2. Luego, utilizando el registro de glucosa como dato de entrada para obtener los parámetros en la tercera ecuación.

Los registros de glucosa e insulina se obtienen por la inyección de un bolo de glucosa en la sangre a las personas experimentalmente, pueden inducir a un aumento (impulsivo) de la concentración plasmática de glucosa  $G(t)$  y el correspondiente aumento de la concentración plasmática de insulina  $I(t)$ , secretada por el páncreas. Estas concentraciones se miden durante un período de tres horas, intervalo de tiempo que comienza en la inyección, hasta que  $G(t)$  y  $I(t)$  han regresado a la normalidad.

Para representar a una persona en estado diabético, el modelo original adopta la siguiente forma general:

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_B + p(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_B] \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -n[I(t) - I_B] + u(t)\end{aligned}$$

Donde la secreción de insulina endógena, en la ecuación (4.3) fue reemplazado por un término exógeno de infusión de glucosa  $p(t)$  e insulina  $u(t)$ .

Hubo variaciones al modelo mínimo, por ejemplo, Furler entre otros [17], adoptaron el modelo mínimo original para representar el estado diabético e incluyeron la insulina (anticuerpo) en la descripción de la dinámica de la insulina; Van Herpe [18] entre otros, modificaron el modelo mínimo para la comunidad de unidades de cuidados intensivos (ICU), (denominado "ICU-MM" modelo hecho por los autores).

### 5.1.1 Modelo mínimo de la glucosa

El modelo mínimo original de la glucosa describe cómo se comporta el nivel de glucosa en la sangre de acuerdo a los datos de insulina medidos durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa IVGTT. El modelo es de un solo compartimiento, el cual se divide en dos partes. La primera parte es la parte principal y describe la liberación y absorción de la glucosa en dicho compartimiento. La segunda parte describe el retardo en la reacción de la insulina  $I$ , el cual es un compartimiento remoto y afecta los niveles de absorción de glucosa en los tejidos y en la producción y absorción del hígado. Estas dos partes se describen matemáticamente por dos ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1 G_B \quad (1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_B] \quad (2)$$

La mejor manera de describir el significado de estas ecuaciones es mostrar cómo se derivan. Una descripción de los parámetros y los términos de las ecuaciones nos ayudaría



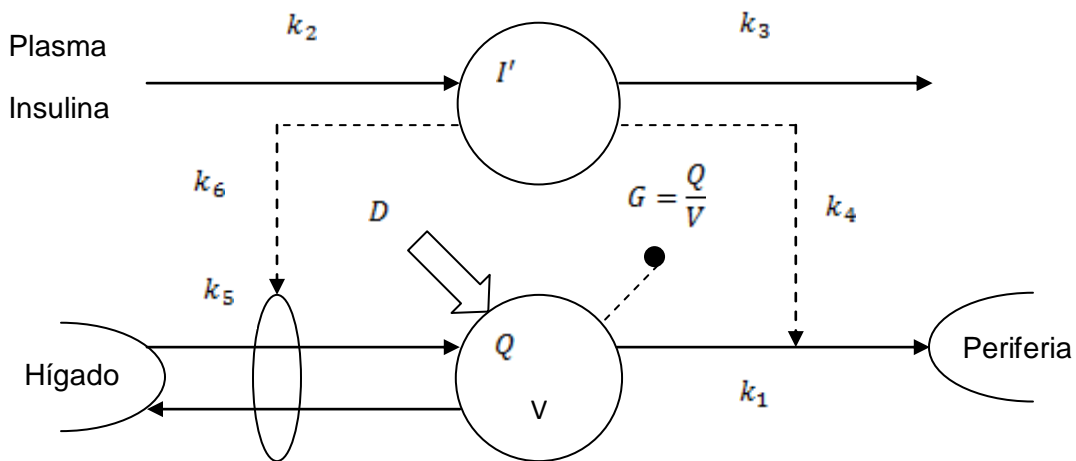
a entender más fácil su significado. El cálculo se basa en la descripción del modelo de Steil [19] entre otros, y su balance de masas:

$$acumulada = entra - sale + generada - consumida$$

Esta ecuación está dada en unidades de masa. Haciendo un análisis en el compartimiento del modelo mínimo de Bergman y aplicando este balance de masas para este compartimiento, obtenemos un modelo modificado del de Bergman, que explicaremos en la siguiente sección.

En la Figura 2. se muestra el modelo mínimo para la desaparición de la glucosa durante una prueba IVGTT propuesto por Bergman.

**Figura 2** Único compartimiento para el modelo mínimo propuesto por Bergman (1979).



Fuente: Ewart Carson, Claudio Cobelli. "Modelling Methodology for Physiology and Medicine". Academic Press. Chapter 12 "Glucose Modelling". Pp. 337-372. 2001.

Las características principales de este modelo son: 1) la cinética de la glucosa es descrita por un modelo de un solo compartimiento; 2) la inhibición de glucosa en su producción y la estimulación en su utilización son proporcionales a la concentración plasmática de glucosa; y 3) la inhibición de insulina en la producción y la estimulación en la utilización de la glucosa son proporcionales a la concentración de insulina en un compartimiento remoto de plasma. Este modelo también asume que durante una prueba IVGTT la inhibición de

glucosa en su producción y la estimulación en su utilización tienen descripciones similares en sus funciones.

### 5.1.2 Modelo mínimo de la insulina

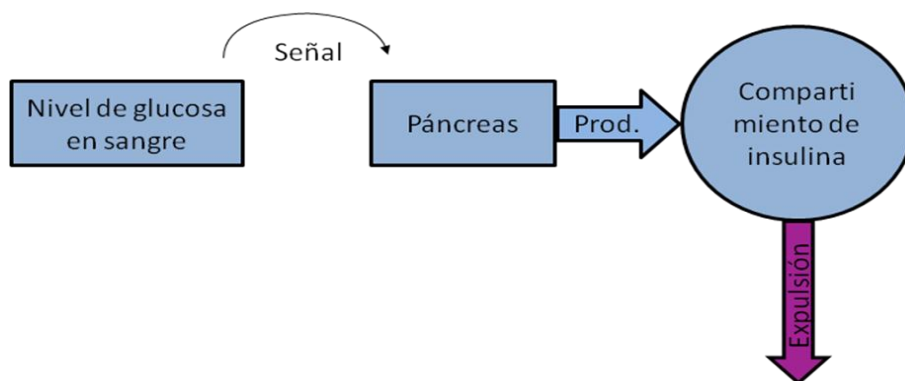
Ya ha sido descrito el modelo mínimo de la cinética de la glucosa como producto de la entrada de los datos de insulina. Sin embargo, falta una descripción de la cinética de la insulina. Bergman y otros científicos presentaron el siguiente modelo mínimo de la cinética de la insulina, representado aquí por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n[I(t) - I_B] + u(t) \quad (3)$$

Al igual que el modelo mínimo de la glucosa, este modelo de la insulina también utiliza la interpretación de la prueba IVGTT. La representación gráfica del modelo puede verse en la Figura 3, y al igual que con el modelo mínimo de la glucosa, este modelo utiliza el balance masas para su descripción

Ahora los dos modelos que describen el modelo mínimo, tanto el de la cinética de la glucosa como el de la cinética de la insulina se han presentado. Estos se utilizan normalmente, para estimar los parámetros, en la interpretación del test IVGTT. Acoplando las dos partes nos da lugar a un modelo que describe la totalidad del metabolismo en la sangre de la glucosa e insulina.

**Figura 3** Representación gráfica del modelo mínimo de la insulina.



Fuente: Autor del proyecto

Este modelo podría utilizarse para simular el metabolismo de la glucosa e insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I. El modelo está asociado a un solo tipo de prueba, por lo tanto, tiene más posibilidades en relación con simulaciones de la perturbación de la comida y las inyecciones de insulina. Puede ser utilizado para probar las diferentes estrategias de control en el modelo. Y esto podría convertirla en una herramienta en la búsqueda de un páncreas artificial.

## 5.2 Simulación del modelo de Bergman

Antes de evaluar las estrategias de control para realizar el diseño de un controlador para simular el metabolismo de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes. Se definen los parámetros y entradas a nuestro sistema o modelo. También, el modelo se discretiza con un muestreo en un tiempo de 5 minutos.

A continuación se muestran las entradas del sistema, que son obtenidas de la literatura a partir de pruebas realizadas a un grupo de 23 personas, en las cual se les realizó un análisis de la sensibilidad a la insulina. Esta técnica, determina la sensibilidad a la insulina en función de los valores de glucosa e insulinas obtenidos tras una inyección intravenosa de glucosa, seguida al poco tiempo de una infusión de insulina, también endovenosa.

Las entradas del sistema son:

$P(t)$  es la rata de infusión de glucosa exógena y  $U(t)$  la rata de infusión de insulina exógena, los valores de los parámetros para un paciente diabético tipo I son [38]:

$$p_1 = 0 \text{ min}^{-1}$$

$$p_2 = 0.025 \text{ min}^{-1}$$

$$p_3 = 0.000013 \text{ mU/L}$$

$$V_1 = 12 \text{ L}$$

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

Los valores basales de glucosa e insulina  $G_B$  y  $I_B$  son 4.5mmol/L y 15mU/L respectivamente. Las matrices que definen este sistema son las siguientes [48]:

$$A = \begin{bmatrix} 2.1684e - 20 & -0.4511 & -0.0001358 \\ 1.3552e - 21 & -0.02511 & 1.3014e - 05 \\ 0 & 0 & -0.09272480445663393 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 8.5934e - 06 \\ -2.4890e - 09 \\ 0.08347 \end{bmatrix}$$

$$C = [1 \ 0 \ 0]$$

$$D = 0$$

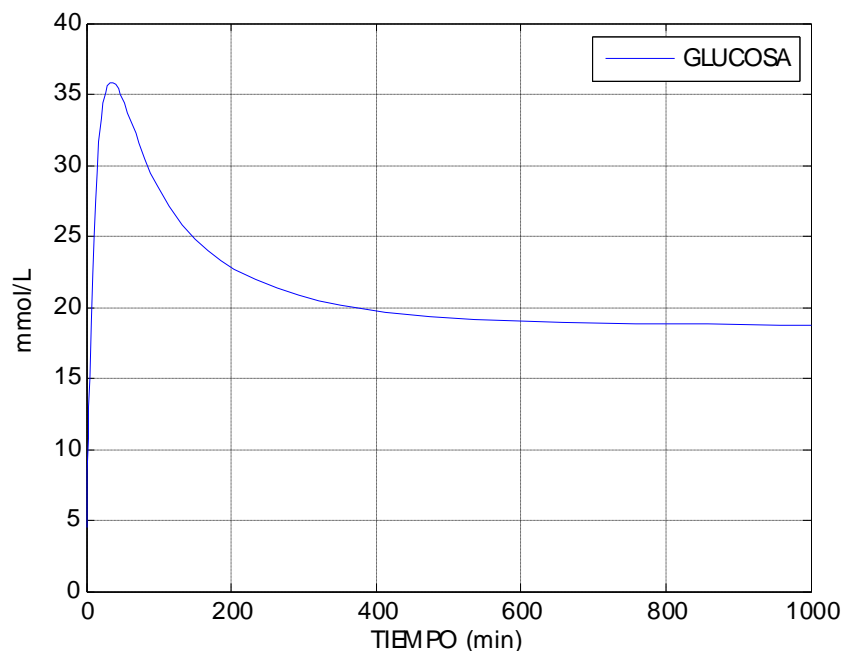
Cabe anotar que la entrada de glucosa o alimento al sistema se modela como una exponencial decreciente como se aprecia en la siguiente ecuación:

$$P(t) = 0.5 \exp(-0.05 * t)$$

Sin embargo se trabaja con el paciente en estado estable, es decir, no se tiene en cuenta la perturbación causada por la entrada de alimento al sistema en el diseño de los controladores.

En la Figura 4 se puede observar la curva de glucosa en un individuo normal, la cual sirve de punto de referencia para los controladores a diseñar.

**Figura 4** Curva de glucosa para una persona normal.



Fuente: Autor del proyecto

### 5.3 Linealización del modelo de Bergman

Antes de realizar el diseño de controladores para el modelo no lineal seleccionado, es necesario realizar la linealización de las ecuaciones diferenciales de primer orden que conforman el modelo mínimo utilizado para simular y que se encargan de retratar el metabolismo de una persona. Este modelo consta de 3 ecuaciones diferenciales que se muestran a continuación:

$$\dot{G}(t) = -p_1 G(t) - (G(t) + G_B)X(t) + h(t)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 X(t) + p_3 Y(t)$$

$$\dot{Y}(t) = -p_4 (Y(t) + Y_B) + i(t)/V_L$$

Donde las 3 variables de estado también son las salidas del sistema:

$\dot{G}(t)$  [mg/dL] Es la desviación de glucosa plasmática

$\dot{X}(t)$  [min<sup>-1</sup>] Es la forma de la utilización de la insulina en un compartimiento lejano

$\dot{Y}(t)$  [mU/min] Es la desviación de la insulina plasmática

Las variables de control son:

$i(t)$  [mU/min] Es la rata de infusión de insulina exógena

$h(t)$  [mg/dL min] Es la rata de infusión de glucosa exógena, representando esta ultima la perturbación.

Las otras variables representan los parámetros del sistema. Los parámetros fisiológicos son:

$G_B$  [mg/dL] Es el nivel de glucosa basal

$Y_B$  [mU/dL] Es el nivel de insulina basal

$V_L$  [dL] Es el volumen de distribución de insulina

Por último, los parámetros que representan el modelo son:

$p_1$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	Es la rata de liberación de glucosa no insulino dependiente
$p_2$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	Es la rata de liberación de la insulina activa
$p_4$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	Es la rata de descenso de la insulina en la sangre

La linealización del sistema se realizó por medio de la herramienta Simulink de MATLAB. Simulink es un paquete de software que se ejecuta acompañado a MATLAB para modelar, simular y analizar sistemas dinámicos. Funciona sobre MATLAB, es decir, para iniciar Simulink es necesario entrar antes en MATLAB. Ambos programas están desarrollados y comercializados por The MathWorks, Inc. Simulink es soportado en sistemas Windows, Unix o Macintosh. En este proyecto se trabajó sobre la versión R2008a de MATLAB.

Simulink puede simular cualquier sistema que pueda ser definido por ecuaciones diferenciales continuas y ecuaciones diferenciales discretas. Esto significa que se puede modelar sistemas continuos en el tiempo, discretos en el tiempo o sistemas híbridos.

Simulink puede trabajar con:

- Sistemas lineales y no lineales.
- Sistemas en tiempo continuo, muestreados o un híbrido de los dos.
- Sistemas multifrecuencia.

Simulink tiene dos fases de uso: la definición del modelo y el análisis del modelo. La definición del modelo significa construir el modelo a partir de elementos básicos contruidos previamente, tal como, integradores, bloques de ganancia, etc. El análisis del modelo significa realizar la simulación, linealización y determinar el punto de equilibrio de un modelo previamente definido.

Simulink posee una interfaz de usuario gráfica (GUI), con diagramas de bloques para construir los modelos utilizando operaciones con el ratón del tipo pulsar y arrastrar. De esta forma, podemos dibujar los modelos de la misma forma que lo haríamos con lápiz y papel. Esto supone un cambio radical respecto a los anteriores paquetes de simulación. Una vez contruidos los diagramas de bloques, podemos ejecutar simulaciones y analizar los resultados, también de forma gráfica.

En Simulink podemos encontrar una amplia biblioteca de bloques de sumideros, fuentes, componentes lineales y no lineales y conectores. También podemos personalizar y crear nuestros propios bloques.

Los modelos son jerárquicos, de forma que podemos ver un sistema desde un nivel superior y entrando en los bloques podemos ir descendiendo a través de los niveles para ver con más detalle el modelo.

Las librerías principales de Simulink son:

Sources (fuentes): Sirven para generar todo tipo de señales.

Sinks (sumideros): Se usan como salida o para visualizar la señal.

Discrete: Elementos de sistemas lineales y en tiempo discreto (funciones de transferencia, diagramas de espacio-estado).

Linear: Elementos y conexiones para sistemas lineales y en tiempo continuo (sumadores, multiplicadores).

Nonlinear: Operadores no lineales (funciones arbitrarias, saturación, retrasos).

Connections: Multiplexores, Demultiplexores, etc.

Además, existen una gran cantidad de Demos y de funciones complementarias.

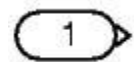
Después de definir un modelo, se puede simular utilizando cualquiera de los métodos de integración disponibles, desde el menú de órdenes de Simulink o introduciendo órdenes directamente desde la línea de comando de MatLab. Con los bloques de visualización podemos ver los resultados de la simulación mientras se esta ejecutando. Además, los resultados de la simulación se pueden transferir al espacio de trabajo de MatLab para su posterior tratamiento.

Para definir el modelo mínimo de 3 ecuaciones de Bergman se utilizaron los siguientes bloques de operaciones:

Puerto de salida



Puerto de entrada



Bloque integrador



Constante



Función matemática



Ganancia



Sumador

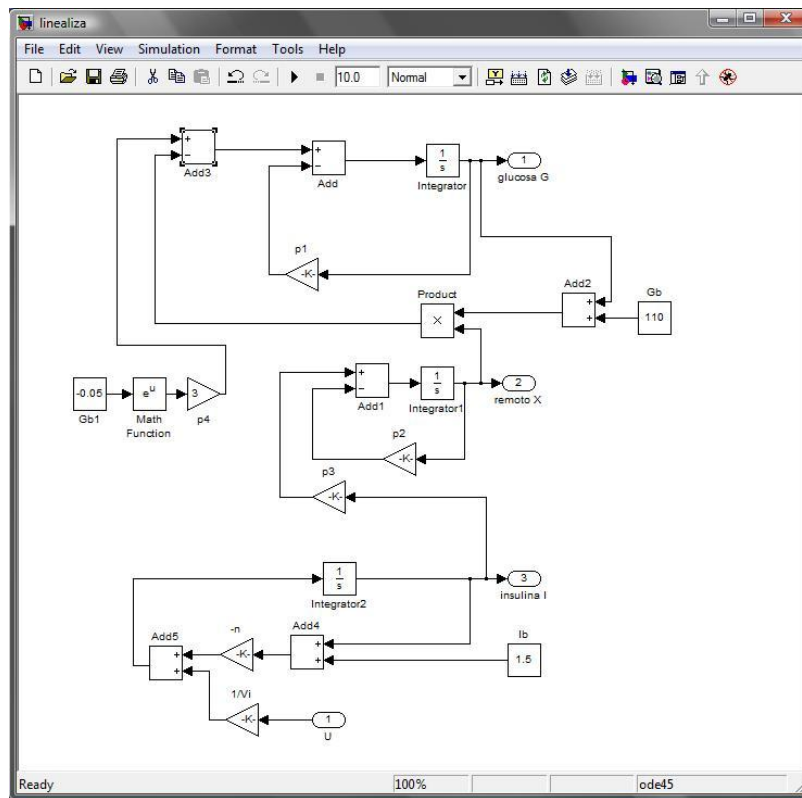


Multiplicador



En la Figura 5 se muestra la construcción del modelo a partir de los diagramas de bloques que ofrece la herramienta Simulink de MatLab. Esta construcción del modelo se realizó usando una sola entrada como indefinida en el modelo de Bergman.

**Figura 5** Modelo construido en Simulink.



Fuente: Autor del proyecto

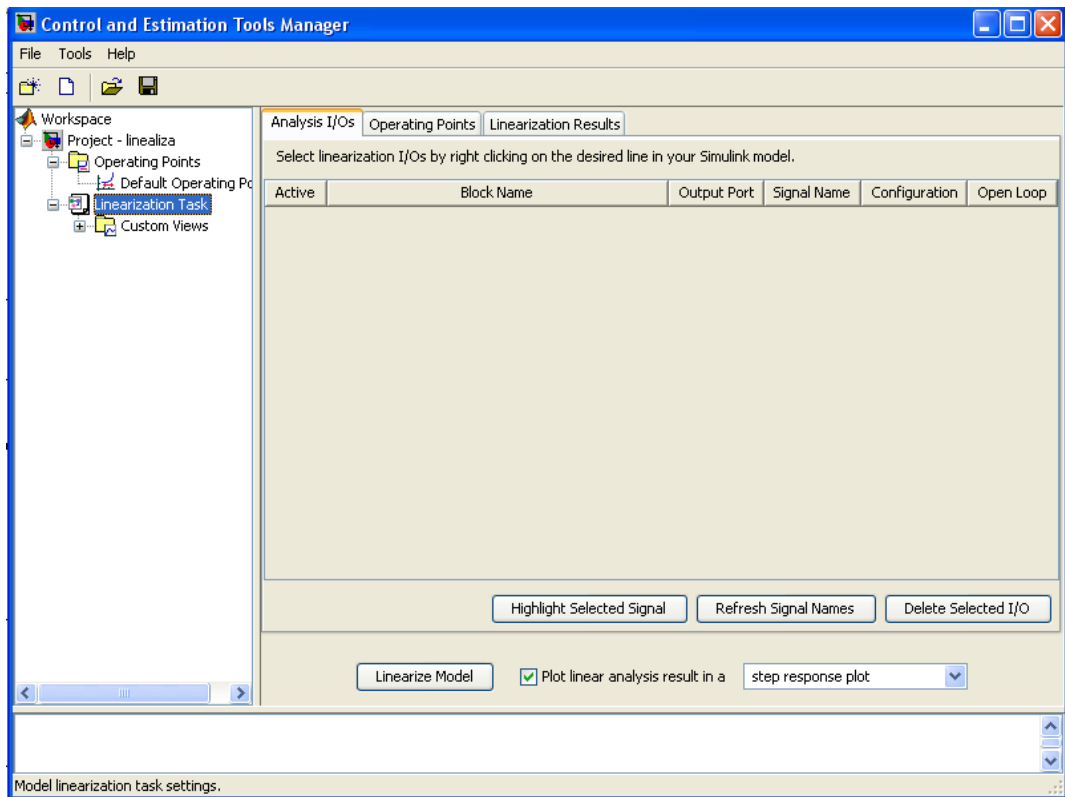
Después de definir y construir el modelo, se simuló utilizando el menú de órdenes de Simulink, en el menú Tools se dio clic en la opción Control Design y se seleccionó Linear



Analysis..., automáticamente salió la ventana Control and Estimation Tools Manager como se muestra en la Figura 6.

En la parte inferior de la ventana Control and Estimation Tools Manager, se observó la opción Linearize Model, se dio clic en esta opción y de esta manera se obtiene la linealización del modelo construido, inicialmente el resultado de la linealización se muestra en Espacio de Estados, pero también se puede mostrar mediante Funciones de Transferencia.

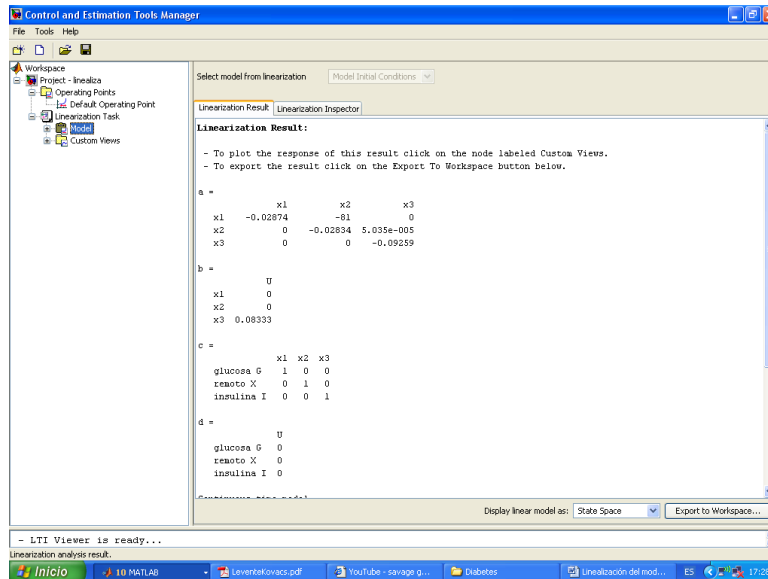
**Figura 6** Control and Estimation Tools Manager.



Fuente: Autor del proyecto

Se observó en la pestaña Linearization Result de la ventana Control and Estimation Tools Manager, el resultado de la linealización del modelo en Espacio de estados, como se muestra en la Figura 7.

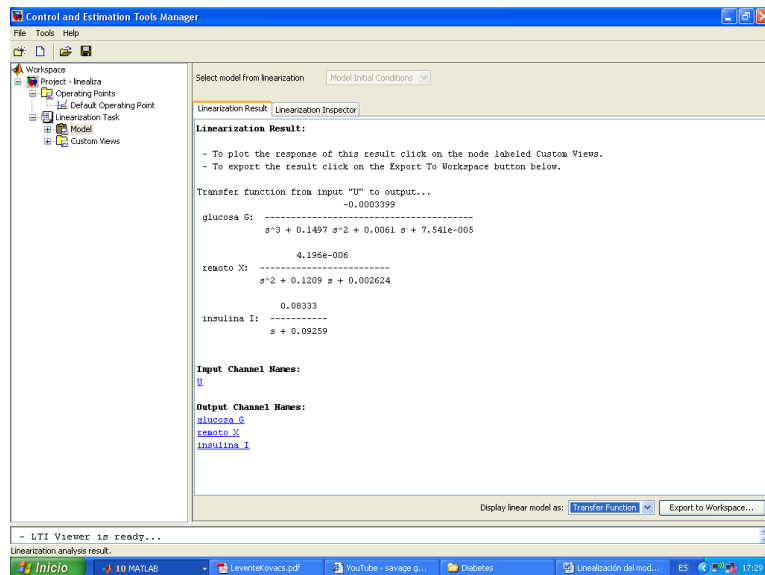
**Figura 7** Resultado de la linealización en Espacio de Estados.



Fuente: Autor del proyecto

También en esta ventana Control and Estimation Tools Manager, en la parte inferior se puede escoger el modo de visualización de los resultados de la linealización. En la Figura 8 se muestra el resultado de la linealización en Funciones de Transferencia.

**Figura 8** Resultado de la linealización en Funciones de Transferencias.



Fuente: Autor del proyecto

El resultado de la linealización en funciones de transferencias usando una entrada como indefinida en el modelo de Bergman son:

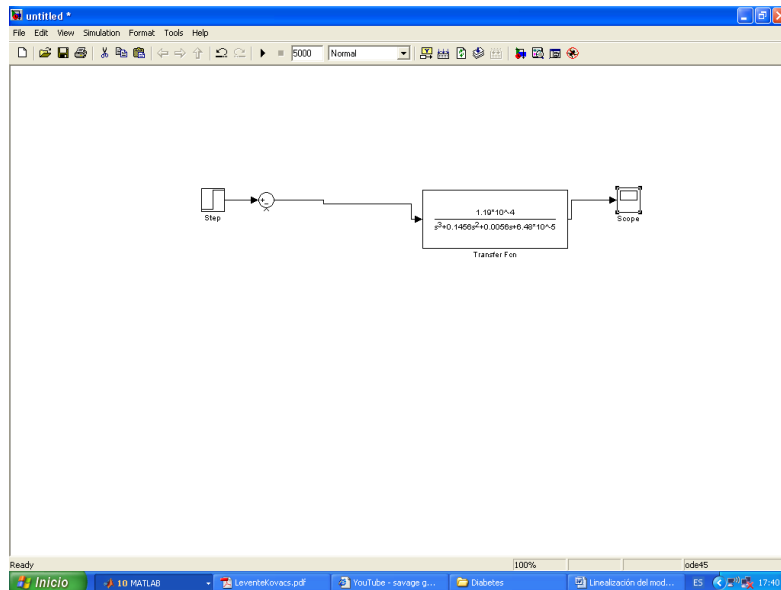
$$G = \frac{0.0003399}{s^3 + 0.1497 \cdot s^2 + 0.0061 \cdot s + 7.541e-005}$$

$$X = \frac{4.196e-006}{s^2 + 0.1209 \cdot s + 0.002624}$$

$$I = \frac{0.08333}{s + 0.09259}$$

A partir de estos resultados se realizaron pruebas en lazo abierto con una entrada escalón de 110 para la insulina como se muestra en la Figura 9, donde se obtiene:

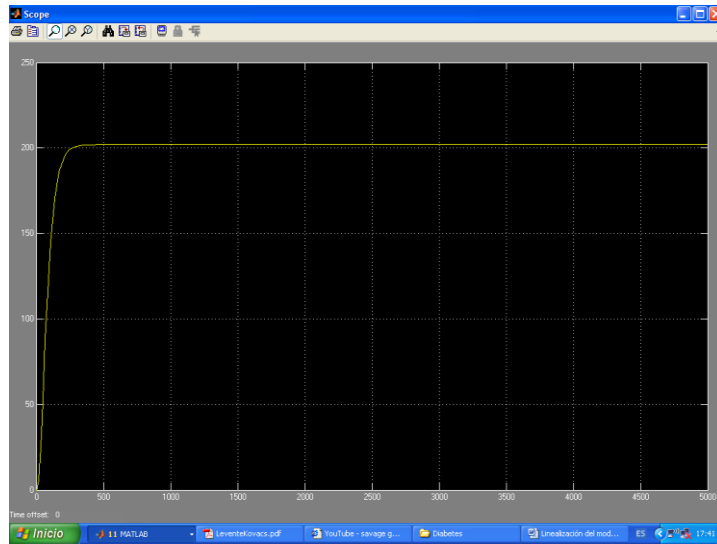
**Figura 9** Modelo en lazo abierto con una entrada escalón de 110 para la insulina.



Fuente: Autor del proyecto

En la Figura 10, se muestra la respuesta en lazo abierto del modelo ante la entrada de 110 para la insulina.

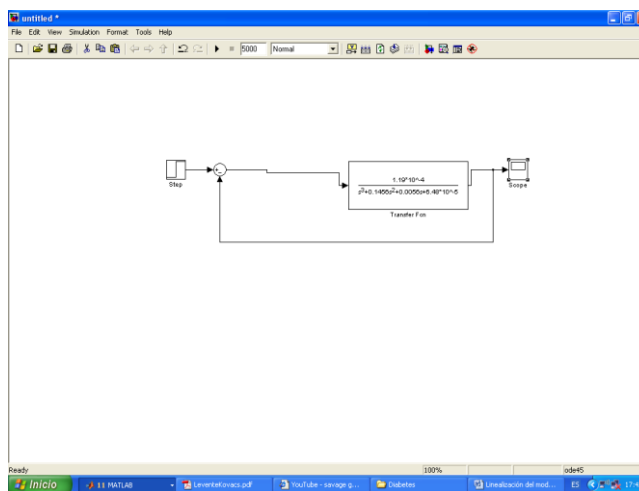
**Figura 10** Respuesta del escalón de 110 para la insulina.



Fuente: Autor del proyecto

Para el sistema en lazo cerrado sin controlador se construye la simulación como se muestra en la Figura 11.

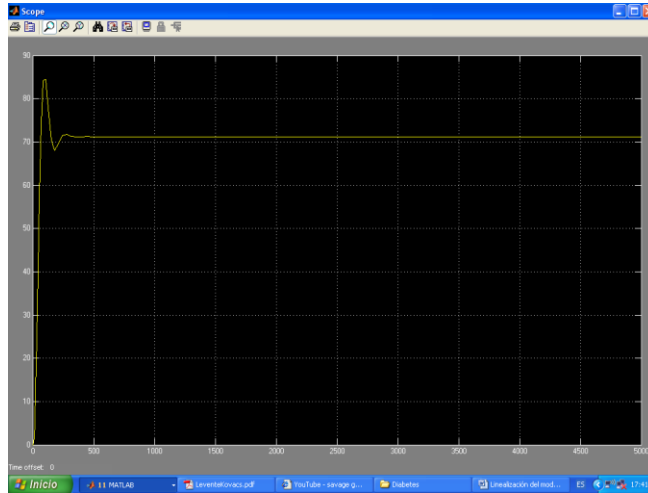
**Figura 11** Modelo en lazo cerrado sin controlador con una entrada escalón de 110 para la insulina.



Fuente: Autor del proyecto

En la Figura 12, se muestra la respuesta en lazo cerrado del modelo ante la entrada de 110 para la insulina.

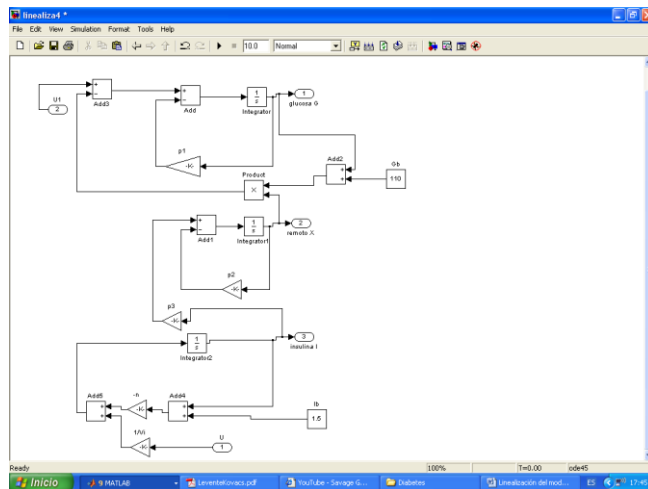
**Figura 12** Respuesta del modelo en lazo cerrado sin controlador con una entrada escalón de 110 para la insulina.



Fuente: Autor del proyecto

En la Figura 13, en cambio, se muestra la construcción del modelo usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman.

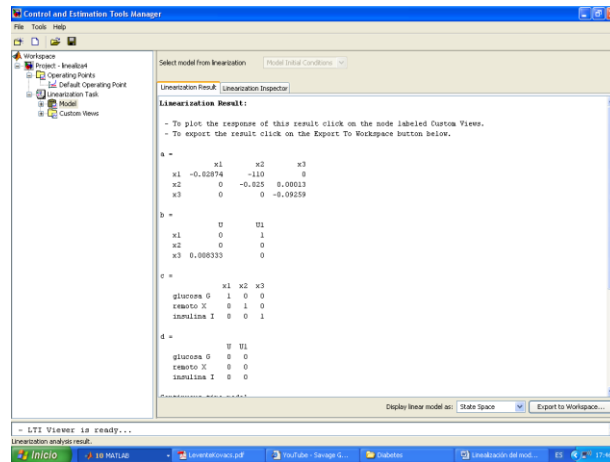
**Figura 13** Modelo construido usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman.



Fuente: Autor del proyecto

En la pestaña Linearization Result de la ventana Control and Estimation Tools Manager, se observó el resultado de la linealización del modelo en Espacio de estados, como se muestra en la Figura 14.

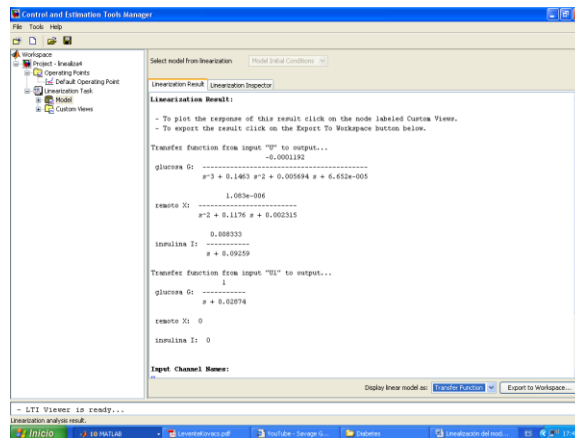
**Figura 14** Modelo construido usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman.



Fuente: Autor del proyecto

Al igual que en la simulación anterior, donde se uso una sola entrada indefinida, en la ventana Control and Estimation Tools Manager, en la parte inferior se puede escoger el modo de visualización de los resultados de la linealización. En la Figura 15 se muestra el resultado de la linealización en Funciones de Transferencia.

**Figura 15** Resultado de la linealización en Funciones de Transferencia.



Fuente: Autor del proyecto

El resultado de la linealización en funciones de transferencias usando las dos entradas como indefinidas en el modelo de Bergman son:

$$G = \frac{0.0001192}{s^3 + 0.1463 \cdot s^2 + 0.005694 \cdot s + 6.652e-005}$$

$$X = \frac{1.083e-006}{s^2 + 0.1176 \cdot s + 0.002315}$$

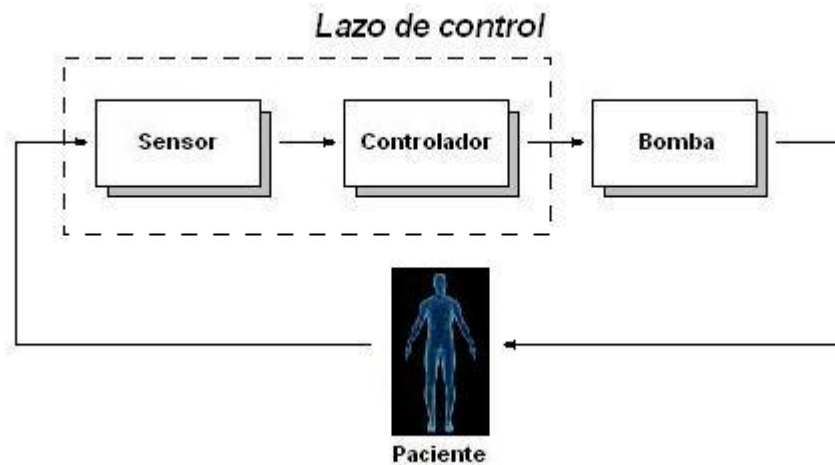
$$I = \frac{0.08333}{s + 0.09259}$$

## 6. ESTRATEGIAS DE CONTROL

### 6.1 Introducción

El control o regulación automática de un paciente con un nivel de glucosa en la sangre requiere un mínimo de tres componentes, es decir, un sensor de glucosa en la sangre, un controlador que haga coincidir el nivel de glucosa en la sangre con una adecuada suministración de insulina, y una bomba de infusión para entregar la insulina necesaria al paciente [7]. En este proyecto se trabajó tanto en el componente del sensor, como en el componente del controlador, como se muestra en el lazo de control de la Figura 16. A continuación se muestra un modelo simple del lazo de control:

**Figura 16** Lazo de control del proyecto.



Fuente: Autor del proyecto.

Como la variable a controlar es un paciente con un nivel determinado de glucosa en la sangre, se requiere saber el nivel de glucosa en la sangre. Esta es proporcionada por un sensor de glucosa, y representa la entrada del sistema de control. Dado que la insulina se utiliza para disminuir un alto nivel de glucosa en la sangre, la tasa de entrega de insulina representa la salida del sistema de control. El paciente es la "planta" que debe ser controlado en términos del sistema de control.



El controlador es el componente del sistema que regula los niveles de glucosa en la sangre del paciente. La formulación de las reglas de control dependen de los conocimientos concretos que tengamos sobre el sensor y el paciente, concretamente, los métodos de medición de glucosa en la sangre, el tipo (o preparación) de la insulina utilizada, la vía de infusión, y las características del paciente. Existen diversas técnicas de medición de glucosa en la sangre, y cada una tiene sus propias características. En cuanto a la insulina, cada tipo de insulina tiene diferente cinética, y las diferentes formas de infusión exhiben características diferentes.

En el capítulo del diseño de un instrumento para determinar la concentración de glucosa en la sangre se analizarán con una mayor profundidad las diferentes técnicas o métodos de medición de glucosa en la sangre que existen en la actualidad con sus respectivas características. En cuanto a las propiedades de los diferentes tipos de insulina y sus rutas de infusión, se propone estudiarlo exhaustivamente en la realización de próximos estudios para el desarrollo del páncreas artificial.

## **6.2 Estrategias de control comunes en la regulación de la glucosa**

En capítulos anteriores se mostraron los modelos matemáticos desarrollados hasta hoy por diversos autores en la búsqueda de representar el metabolismo de la dinámica de la glucosa e insulina en los seres humanos. Sin embargo, en años recientes las publicaciones se han enfocado en mostrar un poco más en el diseño de controladores que en la formulación de nuevos modelos matemáticos. La gran mayoría de artículos y trabajos publicados hacen referencia a algunos de los modelos fisiológicos antiguos y trabajan ya en la implementación de las primeras metodologías de regulación mediante software.

En 1996 Lehmann y Deutsch [22] realizaron una revisión del número de computadores que se habían usado hasta ese entonces para el tratamiento de la diabetes, ellos hablan de la experiencia del trabajo con este tipo de software para simulación de 24 horas de los perfiles de glucosa en la sangre de diferentes pacientes. Un año más tarde el mismo Lehmann en un artículo [23] indica la importancia de la aplicación de la tecnología de la información en el cuidado clínico de la diabetes.

En 1998 el mismo Lehmann realizó una revisión y una crítica de diferentes modelos por compartimientos para la predicción de la concentración de la glucosa en la sangre. El concluye que este tipo de modelos no ofrecen grandes beneficios en aplicaciones clínico/terapéuticos debido a que estos han sido usados como elementos de investigación y a nivel educativo. En contraste el propone un algoritmo basado en telemedicina y aplicaciones de Internet [24]. Posteriormente anuncia el éxito de un software desarrollado conocido como AIDA [25] el cual puede ser descargado de manera gratuita y sirve como un simulador educacional

Luego Ibbini, Masdeh y Bani [26] en el 2003 plantearon un controlador fuzzy basados en la idea de la complejidad de los sistemas biológicos. Con el controlador fuzzy elaborado definen que es posible adaptarlo a un número mayor de pacientes dado que en el caso del modelo se necesitaría sintonizar cada paciente pero en este sentido la lógica fuzzy da una posible solución. Muestran adicionalmente la eficiencia del controlador al ser sometido a perturbaciones en datos con pacientes severos y lo comparan con el diseño de un controlador convencional.

En el año 2005 Griselda Quiroz Compeán en su trabajo de maestría con su director Ricardo Femat [27] realizaron un análisis geométrico y dinámico de controladores para conocer el comportamiento del modelo a utilizar y determinar si es una herramienta viable en la representación del metabolismo de la glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. También muestra un análisis de sensibilidad paramétrica para determinar cuáles inciden de mayor manera en el sistema. El análisis de sensibilidad se realizó partiendo del modelo de Sorensen. Este mismo año Makroglou, Li y Kuan [28] realizan una revisión de los modelos matemáticos existentes en la literatura, pero adicionalmente incluye una revisión de los software que se han desarrollado en el área.

El siguiente año D. U. Campos-Delgado\*, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, and A. Gordillo-Moscoso [29] muestran un algoritmo de control para pacientes con diabetes mellitus tipo I en estado avanzado, es decir que requieren de un tratamiento diario de aplicación de inyecciones de insulina (MDIR). El algoritmo de control de glucosa en la sangre involucra un sistema experto sobre el tratamiento de la enfermedad usando controladores de Lógica Fuzzy tipo Mandani. La estrategia de control general posee dos lazos de realimentación para manejar la dinámica de la glucosa-insulina en cada paciente. Un lazo interior provee el manejo de insulinas de tipo rápido y de acción media los cuales

están formulados vía subcutánea para tres aplicaciones diarias antes de cada comida. El lazo exterior sirve como supervisor del lazo interno.

Este mismo año se publicó el desarrollo de un algoritmo Run to Run [30] para determinar los niveles de glucosa en un paciente virtual y la dosificación de insulina.

A la par, en la literatura reciente se analizan algunas de las estrategias de control, que como se ha indicado anteriormente, constan de la disponibilidad de los modelos de la glucosa e insulina, y que permiten que el problema de la glucosa sea tratado como un problema matemático, y las soluciones (algoritmos de control) puedan derivarse utilizando diversas técnicas matemáticas. En los modelos lineales de la glucosa e insulina, los resultados analíticos se pueden obtener en la mayoría de los casos. Para los modelos no lineales, los modelos también son linealizados para reducir el número de parámetros que se deben resolver (y aprovechar la disposición de técnicas matemáticas para modelos lineales), o el problema de control se resuelve numéricamente. A continuación se muestran algunos de esas estrategias de control utilizadas en la actualidad para el problema de control:

- **Ubicación de polos:** esta es una técnica estándar que se usa en el diseño de los sistemas de control. Esta técnica considera al sistema como si fuera una estación completamente controlable, entonces los polos del lazo cerrado del sistema pueden ser ubicados en cualquier lugar deseado por la respuesta de la retroalimentación del sistema a través de una apropiada retroalimentación de la ganancia de la matriz [31]. Considerando la posibilidad de un sistema de control:

$$\dot{x}(t) = Ax + Bu$$

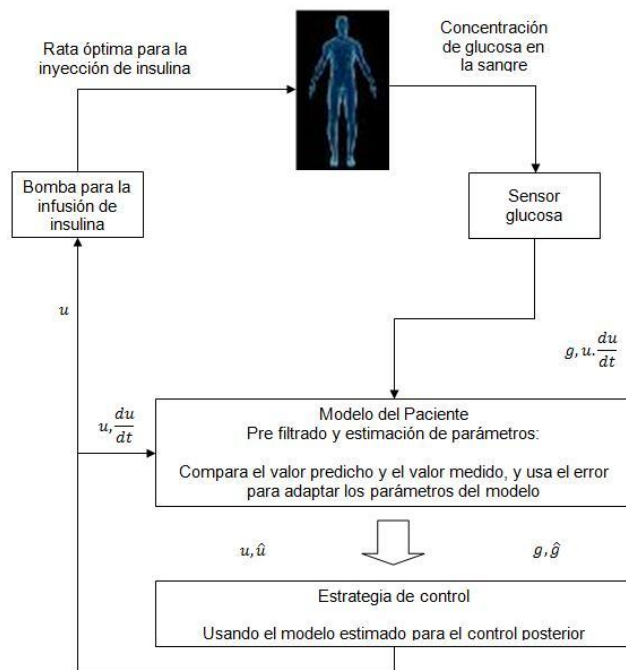
Donde  $x$ =vector de estado (vector- $n$ );  $u$ =es un escalar, es la señal de control;  $A$ =constante de la matriz  $n \times n$ ;  $B$ =matriz constante  $n \times 1$ . Si ponemos  $u=-Kx$ , entonces quedaría:

$$\dot{x}(t) = (A - BK)x(t)$$

Si la matriz  $K$  se elige adecuadamente, la matriz  $A-BK$  puede hacerse asintóticamente estable, y para todos las  $x(0) \neq 0$ , es posible hacer  $x(t)$  cercano a 0, como  $t$  cercano a infinito.

- **Control Adaptativo:** en un control adaptativo de los niveles de glucosa, el modelo de la glucosa e insulina se utilizaría como un modelo interno, y los parámetros del modelo son primero estimados usando algoritmos adaptativos. A continuación, otras técnicas matemáticas (incluyendo un control óptimo) se aplican en este modelo que tiene parámetros estimados, para el eventual cálculo de la velocidad de infusión de insulina. En la Figura 17 se muestra la disposición general del control adaptativo.

**Figura 17** Disposición general del control adaptativo.



Fuente: Frederick Chee, Tyrone Fernando. Closed-Loop Control of Blood Glucose, Mathematics of Glucose Control, Chapter 4, pp. 69-87, 2007.

El método adaptativo suele considerarse en la literatura como el algoritmo (recursivo) de estimación de mínimos cuadrados.

- **Modelo de Control Predictivo:** El control predictivo basado en modelo se puede definir como una estrategia de control que se basa en la utilización de forma explícita de un modelo matemático interno del proceso a controlar (modelo de predicción) [32] y

[33], el cual se utiliza para predecir la evolución de las variables a controlar a lo largo de un horizonte temporal de predicción especificado por el operador, de este modo se puede calcular las variables manipuladas futuras (señal de control futura) para lograr que en dicho horizonte, las variables controladas converjan en sus respectivos valores de referencia.

- **H $\infty$  Control:** H $\infty$  se refiere al espacio de todas las funciones limitadas que son analíticas y estables (es decir, los polos están al lado derecho del plano), y tiene sus respectivas funciones de transferencias (es decir, el grado del denominador  $\geq$  el grado del numerador) [34]. Considere la posibilidad de un sistema lineal de una sola entrada y una sola salida (SISO) con función de transferencia G (s), la regla H $\infty$  se define como:

$$\|G\|_{\infty} = \sup |G(j\omega)|$$

El interés es aprovechar al máximo el espacio en las funciones de transferencia. Gráficamente, es simplemente el pico en el diagrama de Bode de la función de transferencia. La regla de H $\infty$  es una medida en el peor de los casos de la ganancia del sistema.

### 6.3 Aplicación de Controladores PID

En esta sección se muestra primero la aplicación de las reglas de sintonización para los controladores PID básicos y a continuación se analiza las formas modificadas de los esquemas de control PID, incluyendo el control P, el control PD y el control PID.

Es interesante señalar que más de la mitad de los controladores industriales que se usan hoy en día utilizan esquemas de control PID o PID modificado. Los controladores PID analógicos son, principalmente, de tipo hidráulico, neumático, electrónico, eléctrico o sus combinaciones. En la actualidad, muchos de éstos se transforman en formas digitales mediante el uso de microprocesadores.

Debido a que casi todos los controladores PID se ajustan en el sitio, en la literatura se han propuesto muchos tipos diferentes de reglas de sintonización, que permiten llevar a cabo

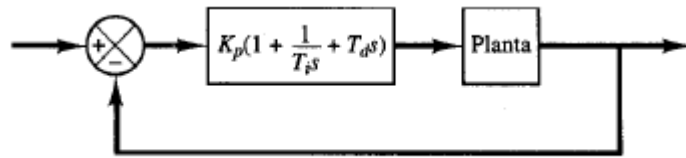
una sintonización delicada y fina de los controladores PID en el sitio. Asimismo, se han desarrollado métodos automáticos de sintonización y algunos de los controladores PID poseen capacidad de sintonización automática en línea. Actualmente se usan en la industria formas modificadas del control PID, tales como el control I-PD y el control PID con dos grados de libertad. Es posible obtener muchos métodos prácticos para una conmutación sin choque (desde la operación manual hasta la operación automática) y una programación del aumento.

La utilidad de los controles PID estriba en que se aplican en forma casi general a la mayoría de los sistemas de control. En el campo de los sistemas para control de procesos, es un hecho bien conocido que los esquemas de control PID básicos y modificados han demostrado su utilidad para aportar un control satisfactorio, aunque tal vez no aporten un control óptimo en muchas situaciones específicas.

La Figura 18. muestra el control PID de una planta. Si se puede obtener un modelo matemático de la planta, es posible aplicar diversas técnicas de diseño con el fin de determinar los parámetros del controlador que cumpla las especificaciones en estado transitorio y en estado estable del sistema en lazo cerrado. Sin embargo, si la planta es tan complicada que no es fácil obtener su modelo matemático, tampoco es posible un enfoque analítico para el diseño de un controlador PID. En este caso, debemos recurrir a los enfoques experimentales para la sintonización de los controladores PID.

El proceso de seleccionar los parámetros del controlador que cumplan con las especificaciones de desempeño se conoce como sintonización del controlador. Ziegler y Nichols sugirieron más reglas para sintonizar los controladores PID (lo cual significa establecer valores  $K_p$ ,  $T_i$  y  $T_d$ ) con base en las respuestas escalón experimentales o basadas en el valor de  $K_p$  que se produce en la estabilidad marginal cuando sólo se usa la acción de control proporcional. Las reglas de Ziegler-Nichols, que se presentan a continuación, son muy convenientes cuando no se conocen los modelos matemáticos de las plantas. (Por supuesto, estas reglas se aplican al diseño de sistemas con modelos matemáticos conocidos.)

**Figura 18** Control PID de una planta.



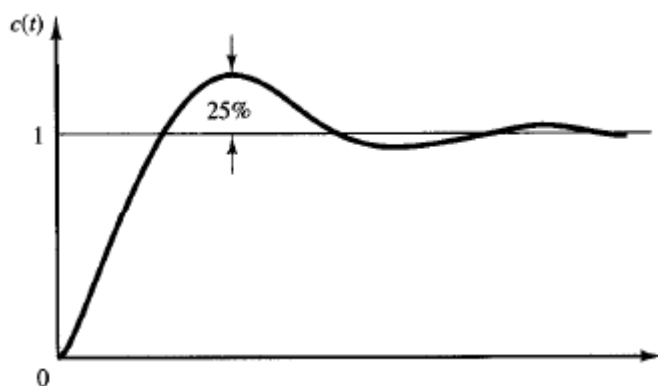
Fuente: Autor del proyecto.

### **Reglas de Ziegler-Nichols para sintonizar controladores PID.**

Ziegler y Nichols propusieron unas reglas para determinar los valores de la ganancia proporcional  $K_p$ , del tiempo integral  $T_i$  y del tiempo derivativo  $T_d$ , con base en las características de respuesta transitoria de una planta específica. Tal determinación de los parámetros de los controladores PID o de la sintonización de los controles PID la realizan los ingenieros en el sitio mediante experimentos sobre la planta. (Se han propuesto numerosas reglas de sintonización para los controladores PID desde la propuesta de Ziegler-Nichols que se encuentran en la literatura. Sin embargo, aquí sólo presentamos las reglas de sintonización de Ziegler-Nichols.)

Existen dos métodos denominados reglas de sintonización de Ziegler-Nichols. En ambos se pretende obtener un 25% de sobrepaso máximo en la respuesta escalón (véase la Figura 19).

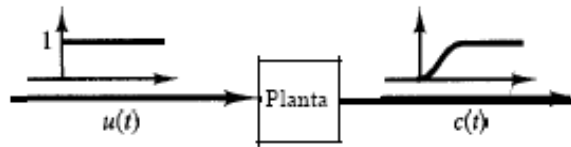
**Figura 19** Curva de respuesta escalón unitario que muestra un sobrepaso máximo de 25%.



Fuente: Autor del proyecto.

**Primer método.** En el primer método, la respuesta de la planta a una entrada escalón unitario se obtiene de manera experimental, como se observa en la Figura 20.

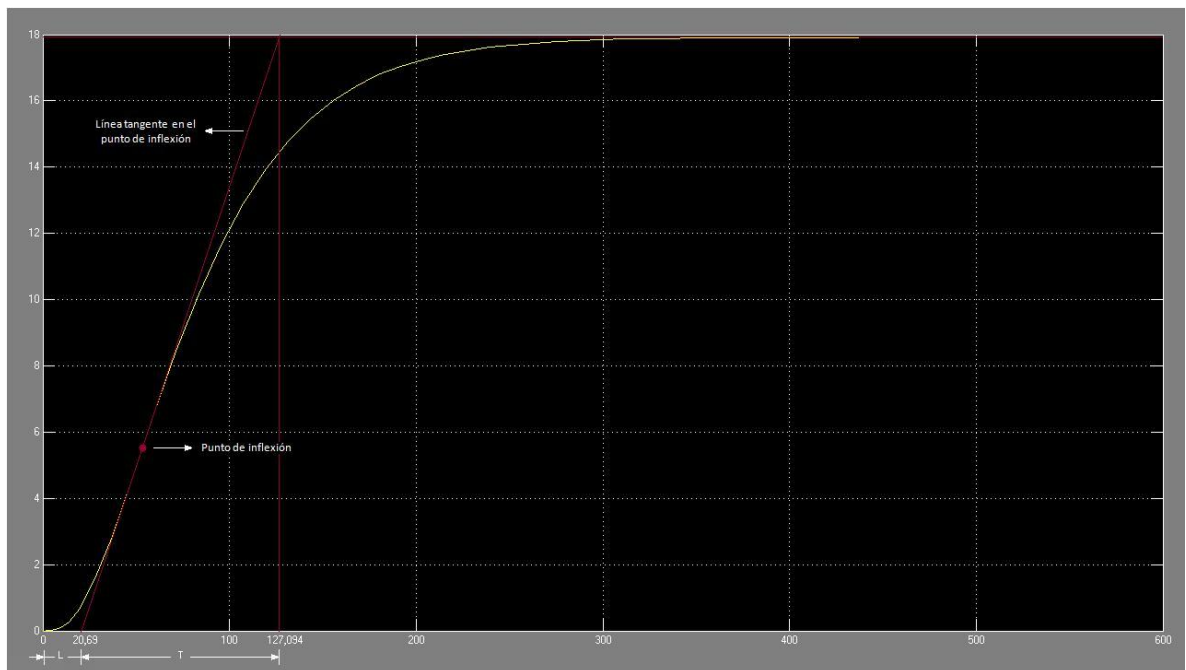
**Figura 20** Respuesta escalón unitario de una planta.



Fuente: Autor del proyecto.

Si la planta no contiene integradores ni polos dominantes complejos conjugados, la curva de respuesta escalón unitario puede tener forma de S, como se observa en la Figura 21. (Si la respuesta no exhibe una curva con forma de S, este método no es pertinente.) Tales curvas de respuesta escalón se generan experimentalmente o a partir de una simulación dinámica de la planta.

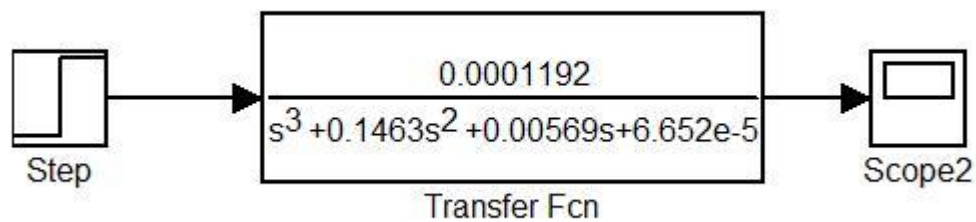
**Figura 21** Curva de respuesta con forma de S obtenida con el software MATLAB.



Fuente: Autor del proyecto.



La curva con forma de S se caracteriza por dos parámetros: el tiempo de retardo L y la constante de tiempo T. El tiempo de retardo y la constante de tiempo se determinan dibujando una recta tangente en el punto de inflexión de la curva con forma de S y determinando las intersecciones de esta tangente con el eje del tiempo y la línea  $c(t) = K$ , como se aprecia en la Figura 21, después de realizar la simulación en MATLAB de la planta en lazo abierto. Como se muestra a continuación:



En la Tabla 3 se muestra, los dos parámetros: el tiempo de retardo L y la constante de tiempo T, hallados mediante la Figura 21 obtenida de la simulación mediante el software MATLAB. Estos dos parámetros son necesarios para establecer los valores de  $K_p$ ,  $T_i$  y  $T_d$  en la regla de sintonización de Ziegler-Nichols en su primer método.

**Tabla 3 Parámetros encontrados en la respuesta a la entrada escalón**

<i>Parámetros encontrados en la respuesta a la entrada escalón</i>	
L [s]	T [s]
20,68965517	106,403941
20,690	106,404

Fuente: Autor del Proyecto.

Ziegler y Nichols sugirieron establecer los valores de  $K_p$ ,  $T_i$ , y  $T_d$  de acuerdo con la fórmula que aparece en la Tabla 4.

**Tabla 4 Regla de sintonización de Ziegler-Nichols basada en la respuesta escalón de la planta (primer método)**

Tipo de controlador	$K_p$	$T_i$	$T_d$
P	$\frac{T}{L}$	$\infty$	0
PI	$0.9 \frac{T}{L}$	$\frac{L}{0.3}$	0
PID	$1.2 \frac{T}{L}$	$2L$	<b>0.5L</b>

Fuente: K. OGATA. Ingeniería de Control Moderna. Prentice-Hall International, Inc, Upper Saddle River, New Jersey, 3a. Ed, 1997.

### 6.3.1 Simulaciones de Controladores PID con primer método Ziegler-Nichols

Luego de obtener los dos parámetros (L y T), teóricamente aplicamos las reglas de sintonización de Ziegler-Nichols basada en la respuesta escalón de la planta, como se muestra en la Tabla 4, y de donde obtenemos los valores teóricos  $K_p$ ,  $T_i$  y  $T_d$  como se muestra en la Tabla 5.

*Para un controlador P:*

**Tabla 5 Valores teóricos hallados a partir de las reglas de Ziegler-Nichols.**

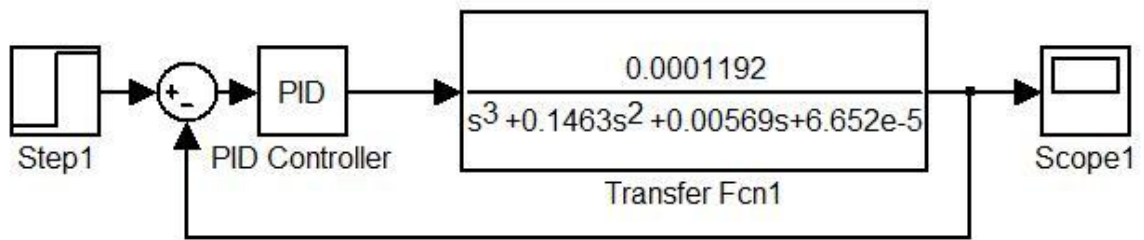
<b>Teórico</b>	
$K_p$	5,14285714
$T_i$	infinito
$T_d$	0

Fuente: Autor del Proyecto.

A partir de la siguiente ecuación:

$$G_C(s) = K_p \left( 1 + \frac{1}{T_i s} + T_d s \right)$$

Y mediante la herramienta Simulink del software MATLAB, se hizo la simulación de un controlador P, construyendo con diagrama de bloques como el que se muestra a continuación:



En la Tabla 6 se muestran los valores que se utilizaron para el controlador PID según los valores teóricos obtenidos a partir de Ziegler-Nichols.

**Tabla 6 Valores para un controlador PID teóricos hallados a partir de las reglas de Ziegler-Nichols.**

<i>MatLab</i>	
P	5,14285714
I	infinito
D	0

Fuente: Autor del Proyecto.

- **Control de Lazo Abierto**

La ruta más fácil para el uso de la función  $U(t)$ , es describiendo el uso de la inyecciones de insulina, o darle un valor constante. De esta manera se puede analizar cómo sería el día de un paciente con diabetes mellitus utilizando inyecciones como tratamiento. También se puede analizar la forma en que el nivel de glucosa en sangre y el nivel de insulina reaccionan a las inyecciones.

- **Control en Lazo Cerrado**

Muchos investigadores están trabajando en crear una bomba dosificadora de insulina, que funciona como un páncreas artificial. Esta bomba tendría que reaccionar ante el nivel de glucosa. Usted podría convertir a la bomba en un controlador, ya que está controla el nivel de glucosa mediante la manipulación de la dosis de insulina. Mediante el uso de la función  $U(t)$  en el modelo mínimo modificado, es posible llevar a cabo tal control y hacer pruebas. Esto a su vez podría cambiar de un control de lazo abierto a un control de lazo cerrado. En esta

sección se describirá el controlador a utilizar, todo esto es solo para mostrar como un controlador puede ser utilizado junto al modelo modificado. Por lo tanto, sería el intento en la creación de un controlador perfecto.

### 6.3.2 Introducción al controlador PID

En muchos procesos, especialmente en la industria, los controladores son usados para alcanzar algún estado estacionario. Esto podría ser tan sencillo como el llenado de un tanque con agua, donde se quiera llenar el tanque hasta cierto nivel. Uno de los controladores más usados es el control PID:

$$u(t) = K_c \left[ e(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(\tau) d\tau + \left[ T_d \frac{de(t)}{dt} \right] \right] = P + I + D$$

En este controlador se observa el error del sistema  $e=u-y$ , donde “u” es el punto de equilibrio y “y” es el valor medido. El controlador está conformado por tres elementos. P, que es la parte proporcional, I, la parte integral y D, la parte derivativa.

#### Parte Proporcional (P)

La parte proporcional de este controlador es la única que aumenta o disminuye de manera proporcional con el error e. K es una constante conocida como la ganancia proporcional, la proporción del error e, u es el cambio. Una forma de estimar esta constante es:

$$K_c = \frac{u_{max} - u_{min}}{p_B}$$

Donde u min. y u máx. son las limitaciones de la salida u, y pB es la banda proporcional.

#### Parte Integral (I)

La parte integral de este controlador, es también conocida como el Reset. Esta parte ayuda a obtener el valor del estado estacionario automáticamente. La constante Ti es Reset en el tiempo.

#### Parte Derivativa (D)

El último término es la parte derivativa. Esta parte también podría llamarse predicador. Esta parte del controlador predice la que pasara próximamente, and controla la salida acorde a está. La constante Td es derivada en el tiempo.

### Usando el controlador

Si se quiere utilizar el controlador con un determinado problema, solo se tiene que implementar la herramienta computacional MatLab. Una forma de hacerlo es encontrar la función de transferencia del controlador PID, para obtener el tiempo de respuesta:

$$L(s) = K_c \left( 1 + \frac{1}{T_i s} + T_d s \right)$$

Sin embargo, el derivativo no debe realizarse. En lugar de aplicar el derivativo, se aproxima el siguiente término:

$$T_d s \approx \frac{T_d s}{1 + \frac{T_d s}{N}}$$

Y se obtiene la siguiente función de transferencia:

$$L(s) = K_c \left( 1 + \frac{1}{T_i s} + \frac{T_d s}{1 + \frac{T_d s}{N}} \right) \Leftrightarrow$$

$$L(s) = K_c \frac{T_i T_d \left( 1 + \frac{1}{N} \right) s^2 + \left( T_i + \frac{T_d}{N} \right) s + 1}{T_i \left( \frac{T_d}{N} s^2 + T_d s \right)}$$

A partir de esta función de transferencia se puede realizar una prueba (ir al dominio de estado estacionario) y obtener las variables de estado A, B, C y D en el sistema:

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) + Be(t)$$

$$y = Cx(t) + De(t)$$

En esta etapa se implementa la función de MatLab “ssdata” para hallar las variables de estado aplicando a las ecuaciones anteriores.

### Controlador U (t)

La función del controlador consiste en mantener la concentración de glucosa en la sangre en un estado de equilibrio. Se sugiere en un rango de 60 mg / dL - 180 mg / dL [35]. Así

pues, escogemos un punto de equilibrio en este rango. Así también se encuentra el término de error  $e(t)$  dado por  $e(t) = G(t) - \text{punto de equilibrio}$ . Cuando este error es cero  $U(t)$  debe tener un valor basal, que describe el flujo normal de insulina en el compartimiento en una persona sana. Desde el modelo original, se puede ver que este valor normal es de  $U(t) = V/p4$  normal de insulina basal. Este nivel basal normal, es la cantidad, lo que hace que la glucosa permanezca en la concentración basal, cuando el término de error es cero. Esto sería  $I_b$  para una persona sana. De esta manera, se obtiene un control en lazo cerrado, que puede ser usado en un intento por describir el metabolismo de la glucosa e insulina a un diabético con un páncreas artificial. Las dos nuevas ecuaciones aplicadas en el modelo son las siguientes:

$$U(t) = |V_{IP4} I_{b_{normal}} + Cx(t) + D(G(t) - \text{setpoint})|$$

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax + B(G(t) - \text{setpoint})$$

Donde

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}, A = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 \\ A_3 & A_4 \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} B_1 \\ B_2 \end{pmatrix}, C = (C_1 \ C_2)$$

Y  $D$  es un escalar. Entonces aquí está listo el modelo. Pero todavía se necesitan ajustar los parámetros  $K_c$ ,  $T_i$  y  $T_d$  a fin de controlar  $U(t)$ , llegando a comportarse casi como un verdadero páncreas. Este proceso se conoce como sintonización del modelo y se profundizará en la siguiente sección.

### **Haciendo la sintonización de nuestro controlador PID**

El objetivo principal de este controlador PID, es la de actuar como un páncreas artificial, con el fin de hacerlo es necesario ajustar algunos parámetros como  $K_c$ ,  $T_i$  y  $T_d$ . Existen muchos métodos que pueden utilizarse para ajustar el controlador PID. Algunos métodos para sintonizar el controlador son empíricos, donde se pueden ajustar los parámetros en función de la producción hasta llegar a un buen resultado, y lo se puede ajustar a través del modelo matemático. Antes de ajustar el modelo, siempre se debe decidir cómo queremos que funcione el controlador. ¿Cuál sería el nivel de glucosa máximo y mínimo permitido?, tener en cuenta la rapidez del controlador en caso de que se quiera reducir los

niveles de glucosa. Y esto lleva a otra pregunta: ¿Cuál va a ser la máxima infusión de insulina posible? Todo esto se arregla antes de hacer todos los ajustes a los parámetros.

### Uso de otros controladores

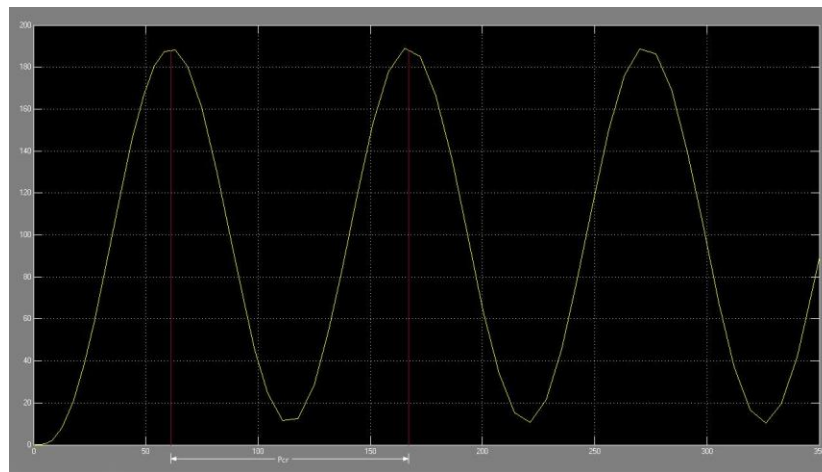
En este trabajo se escogió un controlador PID, para crear un control en lazo cerrado. Pero esto es solo para mostrar cómo se puede hacer. Se pueden utilizar controladores que respondan de una mejor forma, lo que nos ayudaría a predecir y controlar las inyecciones de insulina de una mejor forma. Se realizó para mostrar la aplicación de una de las estrategias de control.

### Modelo del control en lazo cerrado

La función  $U(t)$  reacciona a cada cambio de la concentración de la glucosa en la sangre. En lazo de control semi-cerrado, la lectura se hace de la concentración de glucosa en la sangre en predefinidos lapsos de tiempo. Podría ser en un tiempo de 3 horas. A continuación, se mostrará nuestro modelo aplicado en una herramienta computacional como MatLab.

En la Figura 22. es la gráfica que resulta para poder obtener la oscilación sostenida con un periodo  $P_{cr}$ , que nos sirve para hallar los valores de Ziegler Nichols para poder usar el controlador PID.

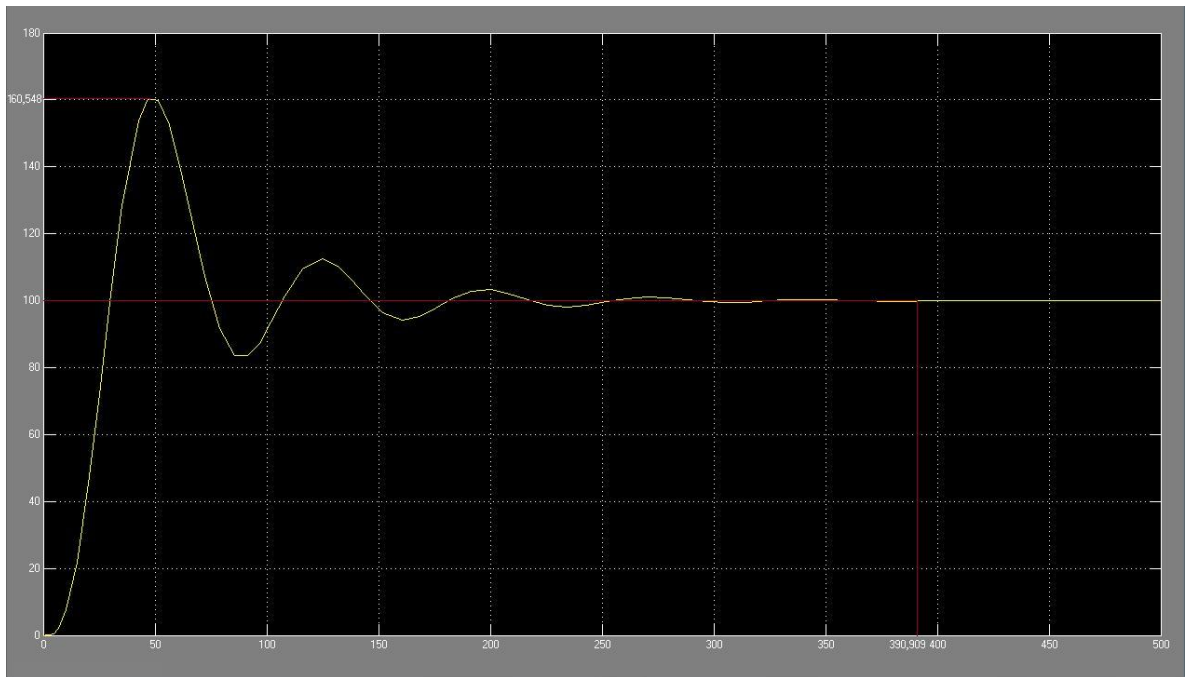
**Figura 22** Oscilación sostenida con un periodo  $P_{cr}$ .



Fuente: Autor del Proyecto.

En la Figura 23 encontramos la respuesta de la aplicación del controlador P, donde podemos visualizar que un se nota algo de oscilación de la señal de salida, además del retardo en el establecimiento de la misma.

**Figura 23** Respuesta de la aplicación del controlador P.

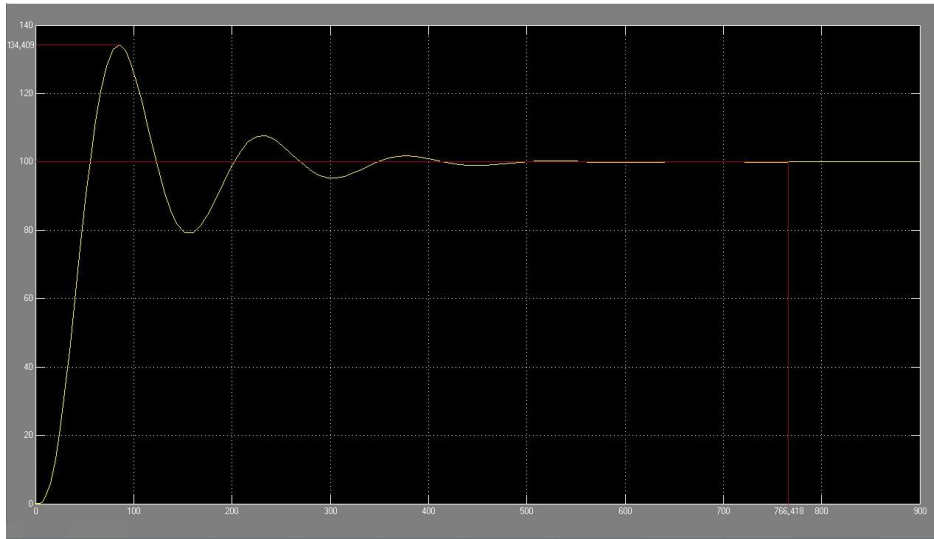


Fuente: Autor del Proyecto.

Ahora, en la Figura 24 se da la respuesta de la aplicación de un controlador PI, donde también se visualiza la respuesta de la señal de salida, aun también con algunos retardos en el establecimiento de la señal, además de la oscilación antes del establecimiento de la misma.



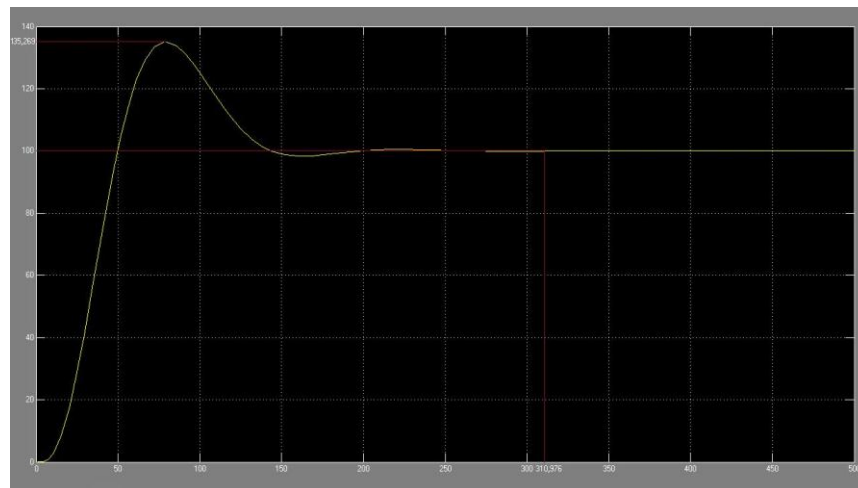
**Figura 24** Respuesta de la aplicación del controlador PI.



Fuente: Autor del Proyecto.

Por último, en la Figura 25 se muestra el controlador que nos da la respuesta ideal del sistema y nos muestra un retardo mucho menor a comparación de los controladores P y PI. Así concluimos que la mejor estrategia de control o técnica de control es la mostrada en la Figura 25.

**Figura 25** Respuesta de la aplicación del controlador PID.



Fuente: Autor del Proyecto.

## **7. DISEÑO DE UN INSTRUMENTO PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN LA SANGRE**

Actualmente existen muchos instrumentos para la medición de la glucosa en la sangre y cada vez presentan mayores adelantos tecnológicos, los últimos pasaron de ser fotocolorímetros a medir la glucemia por métodos electroquímicos con muestras de sangre cada vez menores y con tecnologías que aseguran un adecuado procedimiento, su costo varía de acuerdo a los diferentes países. Al igual que los medidores de glucemia, los punzadores de la yema de los dedos han progresado hasta ser casi indoloros, lo cual mejora la calidad de vida del diabético [45]. El propósito de este capítulo es ofrecer un instrumento de medición con los requisitos mínimos para que sea empleado en los pacientes diabéticos, quienes día a día necesitan realizar determinaciones de glucosa para poder controlar su enfermedad.

Hasta la fecha existen diversas técnicas de medición de glucosa en la sangre, las cuales generalmente se pueden clasificar en:

- Invasiva
- Mínimamente invasiva
- No invasiva

### **7.1 TÉCNICAS DE MEDICIÓN**

#### **7.1.1 Técnicas invasivas**

Históricamente, la medición de glucosa en la sangre se ha hecho directamente a través de acceso venoso, posteriormente se determina ex vivo<sup>6</sup> los niveles de glucosa de toda la sangre por medio de un sensor de glucosa (tal como se utiliza en [16, 17]). Como se trataba de un método invasivo, los pacientes necesitaban constantemente la supervisión médica [18, 19], mientras que una parte de su sangre se canalizaba desde una vena con

---

<sup>6</sup> Fuera del cuerpo viviente. Se refiere a un procedimiento médico mediante el cual se extirpa un órgano, células o tejidos de un cuerpo viviente para un tratamiento o procedimiento.

un catéter doble-lumen<sup>7</sup>, y se mezclaba con heparina (para evitar la coagulación de la sangre en el tubo), y se enviaba a un dispositivo de medición [16, 17]. La heparina no entra en la circulación del paciente.

En el dispositivo de medición, el nivel de glucosa en la sangre se medía sobre la base de una inmovilización de glucosa oxidasa combinado con un detector amperométrico de peróxido, oxígeno, cambios en el pH o modificaciones en el color [16, 17]. Otros métodos de detección incluyen el detector potenciométrico, detector calorimétrico, o un sin número de variaciones de estas técnicas de detección. Mas detalles de estas técnicas pueden encontrarse en [20] y [21].

El retardo del proceso de medición de glucosa en la sangre (es decir, tiempo transcurrido desde la extracción de sangre vía venosa para la medición final) fue inicialmente de 10 minutos, pero se redujo a 1,5 minutos con una mejor técnica de medición. La rapidez de la medición era importante en la década de los ochenta, porque el llamado “páncreas endocrino artificial” regula la entrega de insulina en un minuto a minuto. También se reportó que cualquier retraso de más de 6 minutos en la medida impediría la acción efectiva de la retroalimentación [22]. Hoy en día, analizadores de glucosa en línea tienen una medición del retardo de 50 segundos (tal como el Monitor Vía de Glucosa en la Sangre de Metracor, San Diego, CA).

#### *Ventajas*

- La ventaja de este método es la precisión de la medición, como toda la sangre se analiza por su contenido de glucosa, es decir, la medición se realiza en el fluido de interés.

#### *Desventajas*

- Desde entonces las mediciones invasivas de la glucosa en la sangre continuamente toman muestra de la sangre para el análisis, los estudios

---

<sup>7</sup> El doble lumen ofrece un lumen o canal pequeño y otro grande para la administración independiente de nutrición parenteral, quimioterapia, otros fármacos y sangre.

realizados mediante esta técnica son limitados en el tiempo como fue descrito anteriormente. La toma de muestra de sangre suele ser descartada (como se mezcla con heparina, y no es nada seguro que se devuelva al paciente).

- La viabilidad a largo plazo de mediciones invasivas como un lazo cerrado de control de la glucosa es obstaculizada principalmente por la preocupación de la seguridad de los pacientes, ya que esta técnica conlleva el riesgo de infecciones y trombosis. Por otra parte, el hecho de que la técnica no pueda ser llevada a cabo por los propios pacientes sin una supervisión adecuada [19, 23], limita la técnica y debe utilizarse solo en los hospitales.

### **7.1.2 Técnicas mínimamente invasivas**

Los métodos mínimamente invasivos proporcionan una solución más favorable a los métodos invasivos, debido principalmente a que la medición de la glucosa es ahora realizada fuera del árbol vascular, minimizando los riesgos asociados con el acceso de algún objeto (es decir, dolor, infección y trombosis).

Estos métodos de medición del nivel de glucosa en la sangre indirectamente, utilizando el nivel de glucosa en el líquido intersticial que rodea todas las células bajo la piel (o espacio subcutáneo) para reflejar el nivel de glucosa en plasma. Esta técnica se basa en la suposición de que existe una correlación entre el nivel de glucosa subcutánea (s. c.) y el nivel de glucosa en el plasma (o sangre total).

Esta hipótesis es válida hasta cierto punto, ya que muchos estudios han informado sobre la relación de glucosa subcutánea a nivel de glucosa en la sangre:

- En equilibrio, la concentración de glucosa s. c. en algunos sitios se correlaciona correctamente con las del plasma.
- Durante los periodos en que la concentración de la glucosa en la sangre está aumentando o disminuyendo, las dos diferentes concentraciones dan un retraso promedio de 10 minutos en los tejidos s. c. Sin embargo, los retrasos iguales o mayores a 45 minutos también se han reportado.

Lugares tales como el tejido adiposo y los tejidos subcutáneos se consideran más apropiados para determinar la glucosa en la sangre por la técnica mínimamente invasiva debido a la facilidad de acceso para la cirugía o reemplazo del sensor. Por otra parte, existe menor dolor en estos lugares.

La medición de la glucosa s. c. se puede hacer de forma directa, la implantación de un sensor de glucosa en los tejidos s. c., o por medio de la extracción de líquidos en el espacio s. c., (en general, por micro diálisis), tal como se describe a continuación.

### **Implantación**

En la implantación, los sensores miniaturizados de glucosa se insertan directamente en los tejidos subcutáneos [45, 46], y la medición se realiza in situ. Una vez que el sensor se inserta, el nivel de glucosa puede determinarse utilizando métodos como:

- Amperometría
- Detección por fluorescencia

### **Extracción de fluidos**

Algunas de las técnicas actuales de extracción de líquidos encierran:

- Microdiálisis
- Extracción transcutánea por iontoforesis inversa
- Extracción transdérmica por ultrasonido
- Microporación con un rayo laser (y la posterior extracción del líquido)

#### **7.1.3 Técnicas no invasivas**

Sin argumento alguno, la mayoría de los diabéticos acogió con beneplácito que la medición de la glucosa en la sangre sea un dolor y se tenga que pinchar el dedo para realizar la medición. Esta medida siempre ha requerido de un medio para examinar el contenido de la glucosa en el tejido sin necesidad de perforar la piel, o causar molestias (como irritación de la piel, etc.). Las técnicas no invasivas son:

1. Espectroscopia óptica;

La glucosa puede medirse por medios ópticos, ya que presenta propiedades ópticas como la absorción de luz, reflexión, polarización, dicroísmo circular y otras respuestas a la radiación. Los métodos que permitan a las propiedades ópticas de la glucosa para ser identificados pueden utilizarse para determinar la concentración de glucosa no invasiva. La mayoría de las técnicas de medición utilizados en química analítica se han utilizado para medir las glucosa.

## 2. Espectroscopia dieléctrica (o espectroscopia de impedancia).

Hasta el momento, ninguna de las técnicas no invasivas se ha utilizado en la práctica clínica habitual, y los progresos se están haciendo para traer estos sistemas no invasivos a la comercialización.

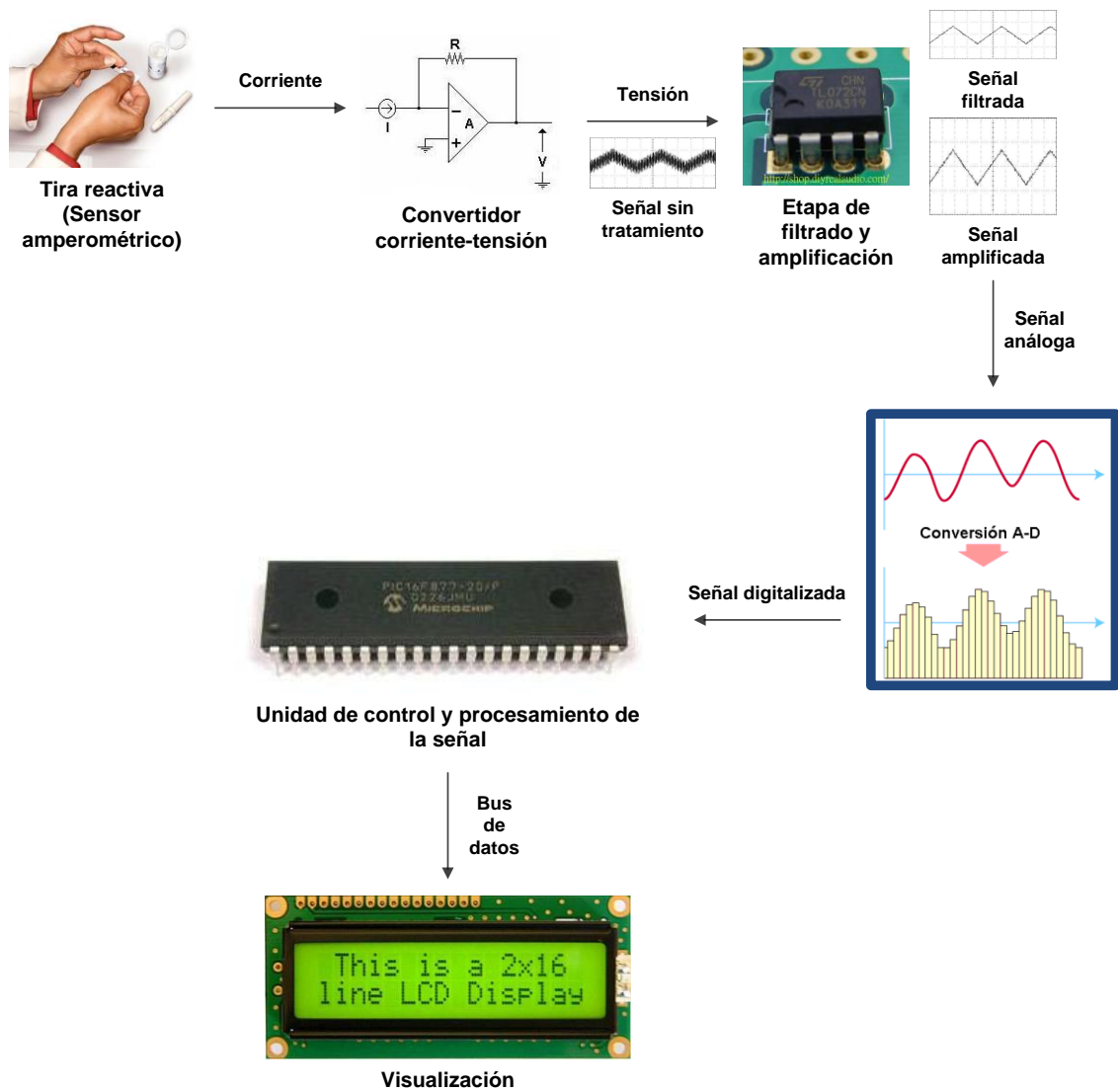
En este trabajo se realizó la elección de una técnica de medición mínimamente invasiva utilizando el método de la amperometría, ya que esta técnica ofrece una ventaja en la precisión de la medición, realizándose directamente en el fluido de interés (la sangre) y fuera del árbol vascular, minimizando los riesgos (dolor, infección o obstrucción de las vías vasculares) que pueden ser producidos por objetos extraños dentro del torrente sanguíneo. Además, entre los métodos basados en la química para la detección de glucosa, el sensor amperométrico es uno de los más simples, estable y con un enfoque ampliamente estudiado (y tal vez el más exitoso) [47]. Como se describe en [48],

“la amperometría es la determinación de la intensidad de corriente que pasa a través de una célula electroquímica bajo la acción de un potencial. Esta intensidad es una función de la concentración de las especies activas electroquímicamente en la muestra.”

## 7.2 DISEÑO ELECTRÓNICO

En este ítem se describe detalladamente la instrumentación electrónica comprendida en el desarrollo del medidor de glucosa, que permite convertir las señales de corriente obtenidas de la tira reactiva, en una diferencia de tensión, para luego filtrarla, amplificarla y procesarla a fin de obtener visualizaciones y respuestas del sistema para obtener una medición exacta. En la Figura 26 se presenta un diagrama con las etapas electrónicas desarrolladas en el proyecto.

Figura 26 Etapas electrónicas del instrumento de medida.



Fuente: Autor del proyecto

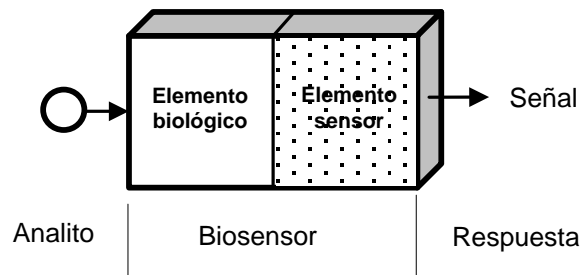
### 7.2.1 Biosensores

La unidad de medición del sistema está basada en un biosensor electroquímico, específicamente se empleó el método amperométrico, ya que cumplen con los requerimientos necesarios para un bioinstrumento de medida, que son: la sustancia a

detectar puede ser medido de forma directa e instantánea, no altera el evento o sustancia que está midiendo, respuesta en la señal de salida de tipo eléctrico, además de su sencillez de funcionamiento.

El término "biosensor" hace referencia a un dispositivo compuesto fundamentalmente por dos elementos: un elemento biológico (enzima, anticuerpo, microorganismo) y un elemento sensor (electroquímico, óptico, acústico, térmico). En esencia, en un biosensor el material biológico de reconocimiento interactúa con el analito (sustancia a detectar) y da una respuesta detectable por el elemento sensor, que convierte los cambios en las biomoléculas en una señal de salida, generalmente de tipo eléctrico. La Figura 27 muestra la estructura general de un biosensor.

**Figura 27** Estructura general de un biosensor.



Fuente: Pérez M. A., Álvarez J. C., Campo J. C., Ferrero F. J., Grillo G. J. Instrumentación Electrónica.

Sin embargo, en la actualidad existen diferentes tipos de biosensores, según su principio de funcionamiento, los biosensores pueden clasificarse en: electroquímicos, ópticos, de ion selectivo, térmicos y de masa.

En este caso, será utilizado un biosensor electroquímico, este tipo de biosensores son los más versátiles y mejor desarrollados. Utilizados principalmente en la detección de la hibridación de la secuencia del DNA, concentración de glucosa, etc., se basan en que muchas reacciones químicas producen o consumen iones o electrones, los cuales dan lugar a cambios en las propiedades eléctricas de la solución. Según cuál sea el parámetro eléctrico de medida pueden ser: potenciométricos (miden tensión), amperométricos (miden corriente) y conductimétricos (miden conductividad o resistividad). En los sensores



potenciométricos se genera un potencial eléctrico en la interfaz electrolito-electrodo debido a una reacción redox que tiene lugar en la superficie del electrodo. Los sensores conductimétricos miden los cambios en la conductividad o resistividad de un electrolito en una celda electrolítica. La Tabla 7 compara estos tres tipos de biosensores electroquímicos.

**Tabla 7 Tabla comparativa de los sensores electroquímicos [51].**

Características	Sensores Electroquímicos		
	Conductimétricos	Amperométricos	Potenciométricos
Parámetro medido	Conductividad	Corriente	Tensión
Tensión aplicada	Senoidal	Potencial constante	Rampa
Sensibilidad	Baja	Alta	Media
Ecuación de gobierno	Resistencia incremental	Ecuación de Cottrell	Ecuación de Nerst
Fabricación	FET+Enzima	FET+Enzima 2 electrodos	FET+Enzima Electrodo de óxido

Fuente: Pérez M. A., Álvarez J. C., Campo J. C., Ferrero F. J., Grillo G. J. Instrumentación Electrónica.

### 7.2.2 Tira Reactiva (Biosensor Amperométrico)

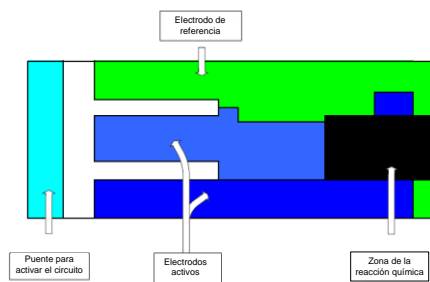
El método para medir la concentración de glucosa en una muestra de sangre será de tipo amperométrico. El sensor de glucosa es un dispositivo electroquímico que utiliza una tira reactiva que contiene enzimas de glucosa oxidasa con tres electrodos eléctricamente conductores. Dos de estos electrodos son “activos”, lo que significa que estos dos electrodos son los que toman la medida, y el tercero es un electrodo de referencia. Estos electrodos tienen una impedancia, la cual los hace aptos para la medición amperométrica. Con una tira insertada en el medidor, una corriente predeterminada aproximada de (1 $\mu$ A) se aplica constantemente entre los electrodos que miden y el electrodo de referencia. La diferencia de potencial de esta corriente es constantemente supervisada por el medidor, mientras que la tira permanece en su lugar.

Las enzimas de la tira están contenidas dentro de una “zona de reacción”. Cuando la enzima se convierte en activo catalíticamente (es decir, la muestra de sangre es aplicada correctamente), la enzima y el mediador componen la transferencia de electrones a los

electrodos. Esto reduce las diferencias entre los electrodos lo que provoca una rápida caída de voltaje. Cuando esta caída va por debajo de un límite predeterminado, la detección de la muestra se inicia. Una tensión constante de (400 mV) es aplicada a la tira, y la respuesta eléctrica se mide por un determinado periodo de tiempo. Si hay una diferencia del 10% en la respuesta eléctrica entre los dos electrodos de trabajo, entonces se considera un error en la muestra. Por lo tanto se necesitaría más sangre en la tira o insertar una nueva tira y repetir la prueba. La determinación de este requisito está relacionada con la cantidad de tiempo que haya pasado después del error. En la Figura 27 se muestra la estructura interna de la tira reactiva que se utiliza para tomar la muestra de sangre, además de ser el lugar donde ocurre la reacción de la enzima oxidasa.

La corriente que se produce con la aplicación correcta de líquido es proporcional a la concentración de glucosa de la muestra. La determinación de la concentración de glucosa se origina de la comparación previa con los valores de control. La relación corriente-glucosa se convierte en una relación lineal después de unos 3 segundos a partir de aplicar la muestra de sangre a la tira. La medición se toma en torno al 5 segundo después, a cuenta de cualquier retraso. La medida podría ser adoptada en un momento posterior, pero es beneficioso para el usuario mantener el proceso de medición relativamente rápido. Por supuesto, una vez que el tiempo predeterminado se establece en (5s), los resultados exactos y precisos requieren que cada vez se utilice el mismo tiempo. En cualquier caso, la exactitud en la determinación de la corriente depende de la exactitud en la determinación al inicio.

**Figura 28** Estructura de la tira reactiva.

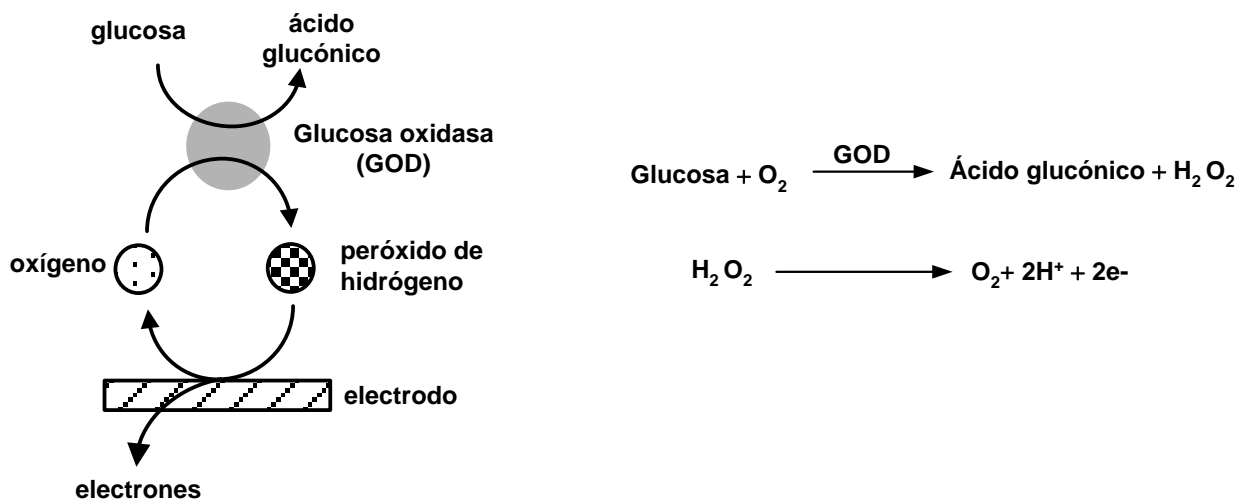


Fuente: Manual del usuario OneTouch Ultra

La Figura 29 muestra el principio de la reacción que ocurre en la tira reactiva: la glucosa (sustrato) reacciona con la enzima glucosa oxidasa (GOD) para formar ácido glucónico, produciendo al mismo tiempo dos electrones, dos protones y reduciendo la glucosa oxidasa.

Esta GOD reducida, el oxígeno circundante, los electrones y protones reaccionan para formar agua oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y oxidan la GOD (la forma original). Cuanta más cantidad de glucosa se tenga, mayor es el consumo de O<sub>2</sub> (menor la detección) y mayor la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La aplicación de una diferencia de potencial entre los electrodos generará a continuación una señal de respuesta.

**Figura 29** Biosensor amperométrico de glucosa.



Fuente: Pérez M. A., Álvarez J. C., Campo J. C., Ferrero F. J., Grillo G. J. Instrumentación Electrónica.

### 7.2.3 Convertidor corriente-voltaje

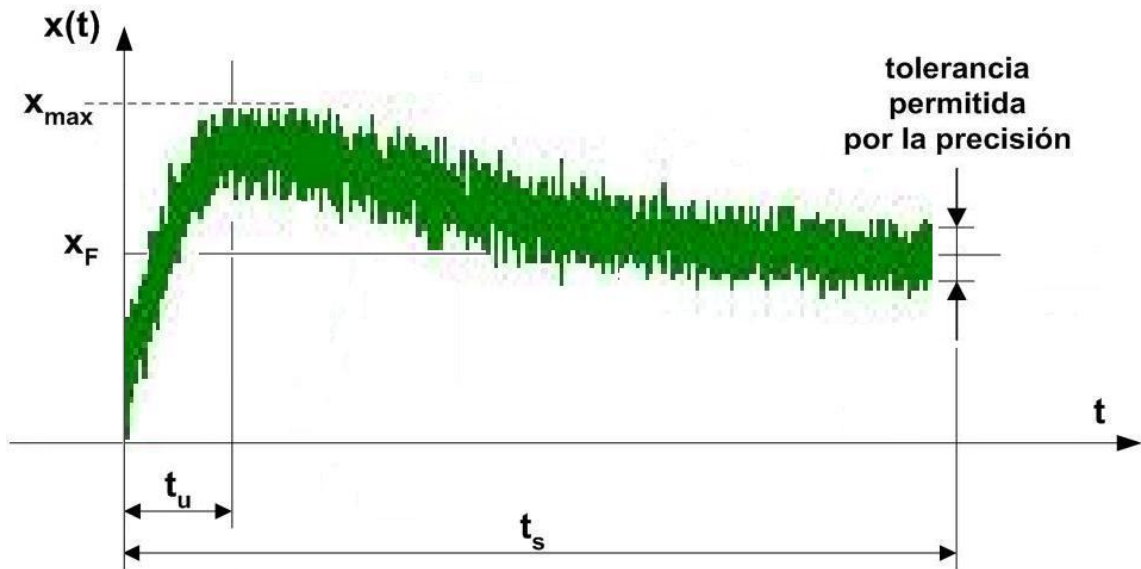
Convertidor corriente-voltaje, a este bloque ingresa la señal de corriente para transformarla en una señal de voltaje, este convertidor es un simple amplificador operacional con una resistencia de retroalimentación.

### 7.2.4 Etapa de Filtrado y Amplificación

En esta etapa de filtrado, como en casi todo sistema en el que se necesite un tratamiento de señales análogas se necesita la utilización de filtros para desechar los niveles de ruido que nos afectan la señal de interés y que nos puede representar algunos errores en la medición.

En este bloque también se encuentra la etapa de amplificación de la señal de voltaje, por medio de 3 amplificadores de instrumentación se logra obtener la ganancia deseada para realizar la comparación previa con los valores de control. En la Figura 30 se muestra la señal de salida del sensor sin ningún tratamiento aún.

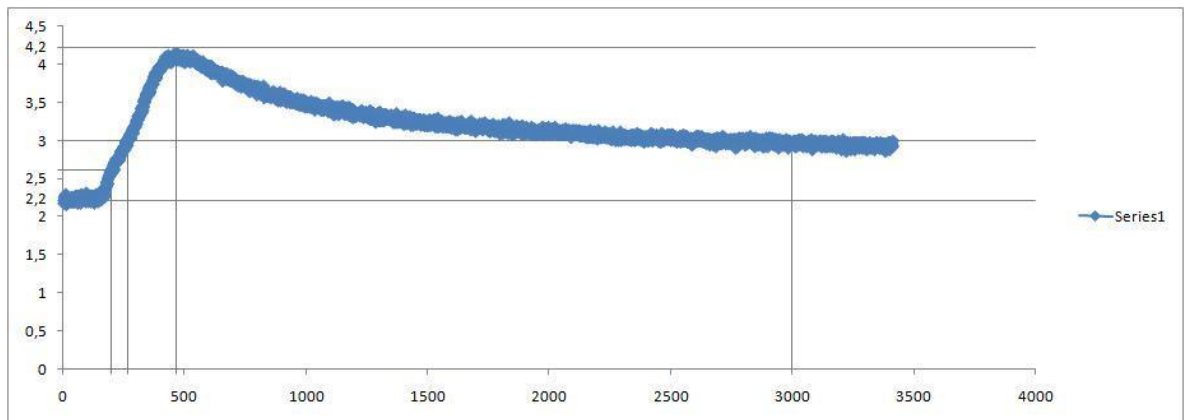
**Figura 30** Señal de salida del sensor sin ningún tratamiento.



Fuente: Autor del Proyecto.

Después de realizar un filtrado de la señal encontramos la siguiente respuesta en cuanto a la entrada de la tira reactiva. En la Figura 31. Se logra constatar que la etapa de filtrado y de amplificación tuvo un resultado exitoso, ya que se logra ver a gran escala la eliminación del ruido al aplicar un filtro pasa bajos.

**Figura 31** Señal de salida del sensor después de realizar la etapa de filtrado y amplificación.



Fuente: Autor del Proyecto.

### 7.2.5 Conversión análogo-digital

La conversión análogo-digital es el proceso por el cual una magnitud analógica se convierte a formato digital. La conversión A/D es necesaria cuando se debe expresar en forma digital una serie de magnitudes medidas, para procesarlas en una computadora, presentarlas en un display o almacenarlas.

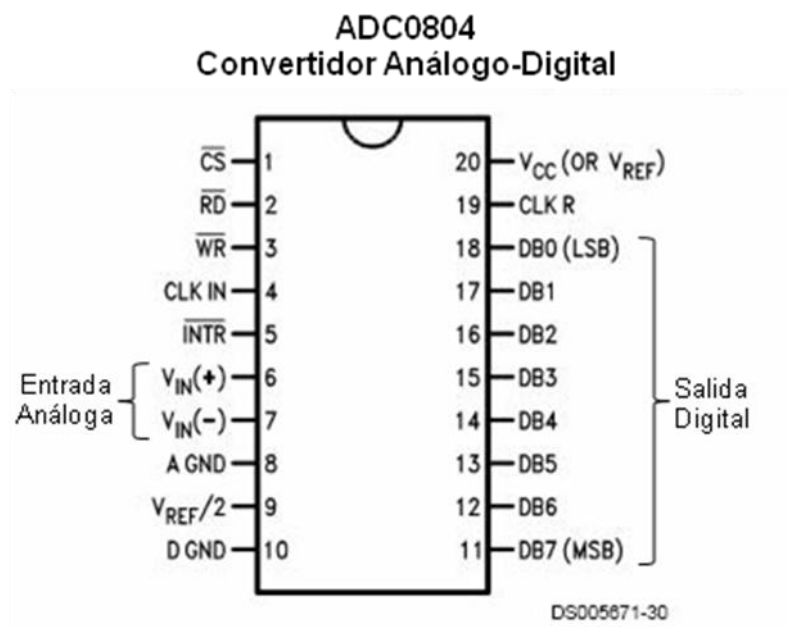
La entrada en un proceso de conversión A/D es la señal analógica que se define como aquella magnitud que tiene valores continuos dentro de un determinado rango, a diferencia de la salida que es un conjunto de valores discretos como es el caso de las señales digitales. Existen diferentes tipos de convertidores A/D, por el método de conversión se distinguen algunos como el de rampa en escalera, flash, seguimiento, pendiente simple, doble pendiente y el de aproximaciones sucesivas. Algunos vienen en circuitos integrados especializados para ello y otros vienen integrados en otros dispositivos. En este proyecto se emplea el convertidor ADC0804 de National Semiconductor, el cual funciona por el método de aproximaciones sucesivas.

Es importante tener en cuenta durante el proceso de conversión A/D las prestaciones básicas que determinan el correcto funcionamiento de los convertidores análogo-digitales,

como son: la resolución o el número de bits que se convierten, frecuencia de la señal, frecuencia de muestreo, el rango dinámico y el tiempo de digitalización.

El ADC0804 empleado es un ejemplo de convertidor A/D por aproximaciones sucesivas. En la Figura 32 se presenta la distribución de pines. Este dispositivo funciona con una alimentación de +5 V y tiene una resolución de 8 bits, con un tiempo de conversión de 100 microsegundos.

**Figura 32** Distribución de pines del ADC0804.



Fuente: Autor del Proyecto.

### 7.2.6 Unidad de Control y Procesamiento de la Señal

Este dispositivo electrónico se considera como el que realiza la tarea específica de control dentro del proceso de la señal en el instrumento. Recoge la señal digital que sale del convertidor y hace la comparación con los valores de control para así verificar los resultados de la medición y presentarle mediante el Display al usuario el resultado final de la medición.

En la Tabla 8. se muestran los datos experimentales tomados a un grupo de 11 jóvenes universitarios que sirvieron como muestra para la caracterización del sensor de glucosa en sangre. Aunque se realizo de la manera adecuada es importante comentar que es necesario realizar una mejor experimentación con una muestra de personas más alta, además de incluir personas que sufran de diabetes y realizar diferentes pruebas.

**Tabla 8 Tabla de datos experimentales realizada a un grupo 11 personas jovenes.**

Nombre	Con tira en el socalo pero sin sangre		
	Iouttira	VoutconvIV	Voutfiltro
Laura Hernandez Suarez	0,08	-0,5544	2,203
Leyra Paola Olarte Gomez	0,08	-0,5559	2,2057
Leonel Gomez Daza	0,08	-0,5537	2,2022
Luis Miguel Caro Ortiz	0,08	-0,5545	2,2042
Henry Sanabria Quintero	0,09	-0,5538	2,2017
Juan David Leal Avarez	0,09	-0,5539	2,2025
Jesus Andres Infante	0,09	-0,5535	2,2009
Nicolas Rincon Sanchez	0,09	-0,5534	2,2015
Jonathan Buenahora Paez	0,08	-0,5531	2,1993
Jaime Millan Arciniegas	0,09	-0,5527	2,1978
Diego Alezander Tibaduiza Burgos	0,09	-0,5538	2,202

Fuente: Autor del Proyecto.

En la Tabla 9 que se muestra a continuación se visualiza el Vstable, que es el voltaje de establecimiento de la señal después de realizar la prueba, este valor nos sirve directamente para realizar la caracterización del sensor de glucosa y así sacar las tablas necesarias para realizar el control de la señal dentro del microcontrolador y así dar los resultados esperados dentro de la etapa de visualización.

**Tabla 9 Tabla de datos experimentales con un voltaje estable.**

Valores maximos				
louttira max.	VoutconvIV	Voutfiltro	One Touch	Vestable
4,15	-0,5539	3,8258	98	3,3
3,96	-0,5538	3,7199	85	3,14
3,89	-0,5539	3,7805	110	3,28
3,74	-0,5539	3,6297	86	3,46
3,63	-0,5535	3,5633	84	3,14
3,31	-0,5537	3,4574	83	3,14
3,92	-0,5536	3,7252	113	3,4
3,27	-0,5528	3,4408	80	3,18
3,41	-0,5531	3,4977	84	3,08
3,66	-0,5528	3,5673	79	3,14
3,36	-0,5527	3,4866	81	3,12

Fuente: Autor del Proyecto.

### 7.2.7 Visualización

La visualización de la medición se realiza en este bloque, la principal función de esta etapa es interactuar visualmente con el usuario mostrándole finalmente el resultado de la medición. Se utilizo en el dispositivo un Display cotidiano para la visualización de los resultados de medida.

### 7.3 Procedimientos de medición

Secuencias y etapas para la visualización de la medición.

Paso1: mientras el medidor se encuentre apagado, inserte una tira reactiva en la ranura de análisis. Asegúrese de que la tira reactiva, se inserte con el extremo de las barras de contacto hacia arriba y en primer lugar. Empuje la tira reactiva hasta que no puedas ir más allá. El dispositivo de medición está diseñado para el trabajo con tiras reactivas OneTouch Ultra lote número 9. Por favor, compruebe que estas son las tiras que se utilizan.

Paso 2: con la tira reactiva insertada, pulse el interruptor de encendido. Una vez activado, el medidor mostrará una pantalla de bienvenida.



Paso 3: obtención de la muestra, obtenga una gota redonda de sangre empleando el dispositivo de punción regulable OneTouch UltraSoft. La muestra de sangre debe ser de al menos un microlitro (1 $\mu$ L) para llenar la ventana de confirmación.

Paso 4: aplicación de la muestra, cuando haya formado en la punta de su dedo una gota de sangre lo suficientemente grande, aplique y mantenga la gota de sangre en el pequeño canal del borde superior de la tira reactiva.

- No aplique la muestra en la parte delantera o posterior de la tira reactiva.
- No presione con el dedo sobre la tira reactiva.
- No aplique una muestra manchada.

Mantenga la gota de sangre en la parte superior de la tira reactiva hasta que la ventana de confirmación este completamente llena de sangre. Tras el éxito de la aplicación de la sangre, el dispositivo iniciará una cuenta regresiva de 2 segundos y calculara su nivel de glucosa.

Si no se llena la ventana de confirmación antes de que el dispositivo empiece la cuenta regresiva, no agregue más sangre a la tira. Deseche la tira reactiva y repita la prueba de nuevo.

Paso 5: resultado exacto, su nivel de glucosa en sangre aparecerá en la pantalla después de unos 2 segundos si la aplicación ha sido exitosa.

El dispositivo de medición no almacena los resultados de la prueba en la memoria, por lo que es necesario que lleve un registro diario en una libreta de anotaciones. Una vez que se completa la prueba. La tira reactiva puede ser removida del dispositivo de medición, y esté puede ser apagado.

Para repetir la prueba, asegúrese de que la tira reactiva anterior se ha quitado y botado, el dispositivo se ha apagado. Luego, puede repetir el procedimiento según las instrucciones.

#### **7.4 Diseño Mecatrónico**

Para el desarrollo de este proyecto se aplicará la metodología del diseño Mecatrónico basado en un sistema dinámico de investigación. A continuación mostramos un diagrama de bloques del proceso de diseño:

1. Analizar el sistema físico de interés que en nuestro caso es la marcha natural del humano.

2. Realizar un modelo físico que involucre la cantidad necesarias de variables y parámetros importantes para describir el fenómeno.
3. Realizar un modelo matemático, que consiste en escribir el modelo físico en ecuaciones de transferencia o en sistemas matriciales de ecuaciones de estado.
4. Definir la ley de control a emplear e integrarla al modelo matemático.
5. Analizar la correspondencia del modelo obtenido mediante simulación en el software Matlab.
6. Realizar el diseño mecánico con herramientas CAD, y simular el movimiento deseado del mecanismo.
7. Diseñar y simular los circuitos electrónicos en el software PROTEUS.
8. Construir un modelo que integre los diseños de mecánica, electrónica, el control y la programación, para realizar pruebas y análisis experimentales, y validar o no el sistema mecatrónico.

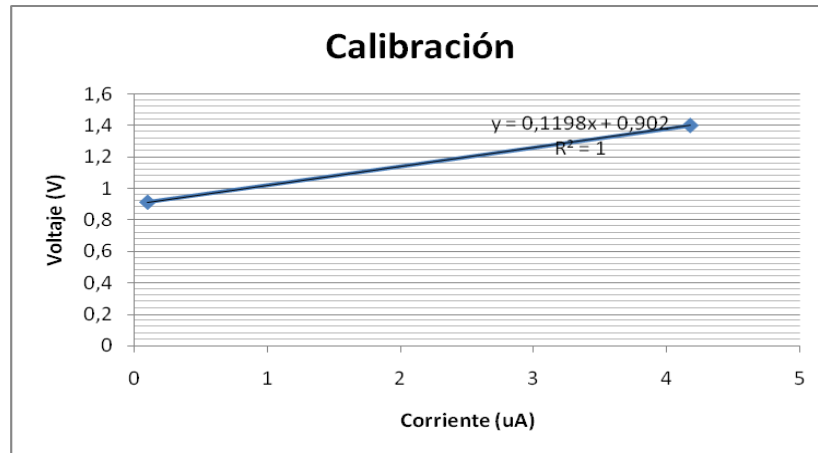
### **7.5 Características Estáticas**

El compartimiento de un sensor o de un instrumento de medida se puede definir, en general, mediante una función de transferencia, que indica tanto el comportamiento en régimen estático como dinámico. El primero corresponde a la relación entre la entrada y la salida cuando la entrada es constante o cuando ha transcurrido un tiempo suficiente para que la salida haya alcanzado el valor final o régimen permanente. El segundo indica la evolución del sistema hasta que la salida alcanza el valor final ante una variación en la entrada.

Una función de transferencia que recogiese con rigurosidad ambos compartimientos resultaría tremendamente compleja por lo que, en la práctica, suelen indicarse por separado mediante una serie de parámetros. A continuación se definen las características estáticas del instrumento de medición.

La Figura 31 muestra la curva de calibración del instrumento de medición, esta curva lineal es la relación entre la entrada del sensor o sistema (la corriente que produce la tira reactiva) y su salida (el voltaje que entre en el microcontrolador) en régimen estático.

**Figura 33** Curva de calibración.



Fuente: Autor del Proyecto.

Para poder definir esta curva adecuadamente se necesitó como mínimo indicar su forma y sus límites. Estos últimos se especifican con algunos de los siguientes parámetros:

### 7.5.1 Campo de medida (rango)

Conjunto de valores comprendidos entre los límites superior e inferior entre los que puede efectuarse la medida. Por ejemplo, en este instrumento de medición está diseñado para medir entre 70 y 150 mg/dL. Sin embargo cuando la medición es menor al límite inferior (70 mg/dL) se utilizan las letras "BA" para indicar un valor más bajo, por el contrario, cuando la medición es mayor al límite superior (150 mg/dL) se utilizan las letras "AL" para indicar un valor más alto. A continuación en la Figura 32. Se muestran los límites inferiores y superiores del dispositivo de medida.

**Figura 34** Representación del campo o rango de medida, alcance y salida a fondo de escala sobre la curva de calibración.



Fuente: Autor del Proyecto.

### 7.5.2 Alcance, fondo de escala

Es la diferencia entre los límites superior e inferior de medida. En el caso del instrumento de medición el alcance es de 80 mg/dL. Es conveniente no confundir este término con el límite superior de medida, que es de 150 mg/dL, aunque en otros sistemas el alcance y el límite superior puedan coincidir.

### 7.5.3 Salida a fondo de escala

Es la diferencia entre las salidas para los extremos del campo de medida. La salida a fondo de escala del instrumento de medida es de 488mV.

En cuanto a la forma de la curva de calibración, hay que tener en cuenta que en muchos de los sensores de mayor interés se presenta una respuesta que puede aproximarse a una línea recta. Por tanto, la curva de calibración puede definirse fácilmente mediante un punto y la pendiente o mediante dos puntos, siendo esta última definición la utilizada en la Figura 31. No obstante, cuando la recta pasa por el origen sólo es necesario especificar la pendiente. Además, es necesario indicar, de algún modo, el error cometido en la

aproximación, es decir, la diferencia entre la curva real y la curva linealizada. Por ello, para definir la curva linealizada se emplean los siguientes términos:

#### 7.5.4 Sensibilidad

Es la pendiente de la curva de calibración. Este parámetro se determinó a partir de la ecuación general de la recta, donde hallamos su respectiva pendiente, como se muestra a continuación:

$$m = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

$$m = \frac{1,402 - 0,914}{4,176 - 0,1}$$

$$m = \frac{0,488}{4,076}$$

$$m = 0,119725221 \cong 0,120 \cong 12\%$$

En algunos casos, la definición de la curva de calibración puede requerir algún parámetro adicional, entre los que cabe destacar los siguientes:

#### 7.5.5 Zona muerta

Es el campo de valores de la variable que no hace variar la indicación. También se define como la región de la curva de calibración que presenta una sensibilidad nula. Sin embargo, en el instrumento de medida diseñado no se observa ninguna zona muerta.

#### 7.6 Evaluación de la respuesta dinámica y algunos resultados

Si bien la respuesta dinámica de un sistema puede establecerse desde el punto de vista de los conceptos antes estudiados, también son posibles otras caracterizaciones en función de conceptos que se refieran directamente al tiempo en lugar de referirse a la frecuencia. En este sentido, tiene especial importancia en el ámbito de la instrumentación, la respuesta que proporciona un determinado sistema o equipo en su salida ante un

cambio brusco en la variable de entrada (escalón de entrada) ya que incorpora todos los efectos dinámicos propios del sistema. La rapidez en el cambio de la salida ante un cambio en la entrada y el aspecto que presenta durante el cambio la variable de salida permiten evaluar el comportamiento del sistema de la misma forma que se hacía con el ancho de banda.

La respuesta de un sistema ante un cambio en la entrada se traduce en un cambio en la salida con un cierto retraso y una determinada evolución desde el valor anterior hasta el nuevo.

Aunque los sistemas pueden tener muchos tipos de respuestas ante un escalón de entrada y que están directamente relacionadas con el orden del numerador y denominador de su función de transferencia lo cierto es que, en la inmensa mayoría de los casos, la respuesta es similar a la que presentaría un sistema de primer orden en el denominador o de segundo orden en el denominador. Así pues, vamos a tratar de caracterizar cómo se comportan en nuestro sistema en cuanto a su respuesta ante entrada por medio de la tira reactiva.

## OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

En este proyecto se ha presentado una propuesta de diseño de un sensor de glucosa en la sangre de tipo amperométrico invasivo, cuya validación se realizó de manera experimental con diferentes concentraciones de glucosa, debido a los altos costos que implicaría un prototipo real de un sensor no invasivo para la implementación sin dolor sobre las personas.

En el desarrollo de esta investigación se hizo uso de varias herramientas computacionales con el objeto de explotar la validación de modelos matemáticos y diseños de ingeniería a través de simulaciones que permiten observar una aproximación del problema en estudio. Este es uno de los aportes importantes de los resultados obtenidos, pues se integran áreas de la ingeniería mecatrónica como la biomecatrónica que ya se han venido desarrollado paulatinamente en la Universidad Autónoma de Bucaramanga, como son las simulaciones por medio de software y dispositivos de sensado, que permiten interactuar a la persona con los modelos computacionales directamente.

En lo referente al modelamiento matemático del sistema, se encontraron varias aproximaciones desarrolladas en estudios previos por otros autores, pero muchos de ellos despreciaban en su modelo dinámico la acción del compartimiento lejano por ignorar este mismo dentro de la acción de la insulina en la glucosa. Aun así, este trabajo desarrolla el modelo dinámico para simular el comportamiento de la ingesta de insulina en el metabolismo humano y así regular los niveles de glucosa en la sangre por métodos matemáticos, recursivos y gráficos, en los cuales se considero apropiado incluir un modelo con los parámetros de un compartimiento lejano ya que en el funcionamiento del organismo uno de los factores más importante para regular la glucosa en sangre es controlar de manera apropiada la insulina.

Aunque el sensor de glucosa no fue implementado con pacientes con diabetes mellitus tipo I, es importante destacar que el diseño del dispositivo sea realizado en conjunto con profesionales del área de la medicina que conozcan de la fisiología, las patologías y los correctos funcionamientos de estas hormonas dentro del metabolismo del organismo

humano, ya que errores desde conceptos hasta de procedimientos en la infusión de insulina pueden causar problemas crónicos dentro de los pacientes diabéticos.

El beneficio de esta propuesta es aprovechar los resultados médicos que aseguren que la forma de realizar la medición de la glucosa en la sangre sea lo menos dolorosa posible e igualmente lo más efectiva. Este sistema permitiría automatizar y optimizar la forma de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo I y desplazaría el papel de la asistencia médica constante hacia uno donde la principal tarea sea el correcto diagnóstico y análisis de la patología.

El sistema propuesto es simplemente un primer paso dentro del área de los nuevos dispositivos para construir un páncreas artificial, el cual está tomando gran fortaleza entre los desarrolladores de órganos artificiales. La principal dificultad encontrada para concebir el proyecto fue el componente dolor dentro del procedimiento de tomar muestras debido a la falta de un asesor en el área médica, ya que interactuar con pacientes o personas con problemas de diabetes es realmente complicado al requerirse algunos permisos y condiciones sanitarias para estos procedimientos. Por ello se valida este modelo y este dispositivo con pequeñas muestras de diferentes concentraciones de glucosa en la sangre y con la ayuda de algunas personas que quisieron colaborar, ya que el interés de este proyecto es también mostrar la parte de instrumentación que hace parte de la Ingeniería Mecatrónica.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] DOCUMENTO DEL MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, Consenso sobre prevención, control y tratamiento de la Diabetes No Insulino Dependiente. ALAD Referencia Incompleta. Colombia, 2005. Disponible en <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo16175DocumentNo4205.PDF>
- [2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. Diabetes Care 2003; 26:917-932. Disponible en <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/3/917>
- [3] R. M. BERNE Y M. N. LEVY. "Fisiología", Harcourt and Mosby, Madrid. (2001).
- [4] BASILIO MORENO ESTEBAN, M. GARGALLO FERNÁNDEZ, M. LÓPEZ DE LA TORRE CASARES. Diagnostico y tratamiento en enfermedades metabólicas. Ediciones Díaz de Santos. Publicado en 1997, 680 páginas.
- [5] M. C. D'OCÓN NAVAZA, MARÍA CARMEN D' OCON NAVAZA, M. JOSÉ GARCÍA GARCÍA-SAAVEDRA, J. C. VICENTE GARCÍA. Fundamentos y técnicas de análisis bioquímico. Cengage Learning Editores. Publicado en 2006, 422 páginas.
- [6] V. W. BOLIE. Coefficients of Normal Blood Glucose Regulation, Applied Physiology, Vol.16, pp. 783-788, 1961.
- [7] FREDERICK CHEE, TYRONE FERNANDO. Closed-Loop Control of Blood Glucose, Mathematics of Glucose Control, Chapter 4, pp. 69-87, 2007.
- [8] M. E. FISHER, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes", PHD. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.
- [9] E. RUIZ-VELÁZQUEZ, R. FEMAT Y D. U. CAMPOS-DELGADO, "Blood glucose control for type I diabetes Mellitus: A robust tracking  $H_{\infty}$  problem", Control Engineering Practice, vol 12, pp. 1179-1195, 2004.
- [10] E. ACKERMAN, L. C. GATEWOOD, J. W. ROSEVEAR Y G.D. MOLNAR, "Model Studies of Blood-Glucose Regulation". Bulletin of Mathematics and Biophysics, Vol. 27, pp. 21-35, 1965.
- [11] R. N. BERGMAN, L. S. PHILLIPS Y C. COBELLI, Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man, Journal of Clinical Investigation, Vol.68, pp. 1456-1467, December 1981.
- [12] J. T. SORENSEN. A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes, PHD. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.

- [13] W. R. PUCKETT, Dynamic Modelling of Diabetes Mellitus, PHD. Thesis, University of Wisconsin-Madison, USA, 1992.
- [14] C. COBELLI, G. FEDERSPIL, G. PACINI, A. SALVAN AND C. SCANDELLARI. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Mathematical Biosciences*, Vol. 58, pp. 27-60, 1982.
- [15] A. DE GAETANO AND O. ARINO. Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 40, pp. 136-168, 2000.
- [16] R. L. OLLERTON. Application of optimal control theory to diabetes mellitus. *Int. J. Control*, 50(6):2503-2522, 1989.
- [17] S. M. FURLER, E. W. KRAEGEN, R. H. SMALLWOOD, AND D. J. CHISOLM. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: Computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes Care*, 8(6): 553-561, 1985.
- [18] T. VAN HERPE, B. PLUYMERS, M. ESPINOZA, G. VAN DEN BERGHE, AND B. DE MOOR. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. Pages 5432-5435. *IEEE*, 30 August-3 September 2006.
- [19] BUD Clark M.A Sami Kanderian M.S.E G.M Steil, Ph.D. and Ph.D K. Rebrin, M.D. Modeling insulin action for development of a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes technology and therapeutics*, 7(1):94–108, 2005.
- [20] SANDRA M. LYNCH AND B. WAYNE BEQUETTE. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements. *Proceeding of the American Control Conference*, Anchorage., pages 4039-4043, May 2002.
- [21] MICHEL E. FISHER. A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 38(1):57-61, January 1991.
- [22] LEHMAN ED. T. DEUTSCH. A physiological model of glucose-insulin interaction. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Vol. 13 No.5 1991.
- [23] LEHMANN ED. "Application of information technology in clinical diabetes care". *Medical Informatics:Volume 21 Number 4 and Volume 22 Number 1*.
- [24] LEHMAN ED, DEUTSCH T."Comportamental models for glycemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 56 (1998) 193-204.
- [25] LEHMANN ED, "The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator". *MedSciMonit*. 2001 May-Jun;7: 504-15

- [26] M.S IBBINI, M.A. MASADEH AND M.M. BANI AMER. A fuzzy logic control technique for blood glucose level in diabetics. Proceeding (387) Biomechanics-2003.
- [27] G. QUIROZ COMPEÁN, A. FEMAT FLOREZ. " Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I". Trabajo de investigación de maestría. Instituto Potosino de Investigación científica y aplicada A.C. Mexico. Julio de 2005.
- [28] A. MAKOGLOU, J. LI, Y. KUANG. "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview". Applied Numerical Mathematics 56 (2006) 559-573.
- [29] D. U. CAMPOS-DELGADO\*, MEMBER, IEEE, M. HERNÁNDEZ-ORDOÑEZ, R. FEMAT, AND A. GORDILLO-MOSCOSO. Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 53, NO. 11, NOVEMBER 2006. pp. 2201-2210.
- [30] OWENS, C. ZISSER, H. JOVANOVIĆ, L. SRINIVASAN, B. BONVIN, D. DOYLE, J. Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with type I diabetes mellitus. Biomedical engineering, IEEE Transactions. Volume 53. Issue 6. pp 996-1005. June 2006.
- [31] K. OGATA. Ingeniería de Control Moderna. Prentice-Hall International, Inc, Upper Saddle River, New Jersey, 3a. Ed, 1997.
- [32] M. MORARI AND N. L. RICKER. Model Predictive Control Toolbox User's Guide. The Mathworks, Inc, Natick, MA, 1998.
- [33] C. E. GARCÍA, D. M. PRETT, AND M. MORARI. Model predictive control: Theory and practice – a survey. Automatica, 25(3):335-348, 1989.
- [34] R. T. STEFANI, B. SHAHIAN, C. J. SAVANT, AND G. H. HOSTETTER. Design of Feedback Control Systems. Oxford University Press, New York, 4th edition, 2002
- [35] SANDRA M. LYNCH AND B. WAYNE BEQUETTE. Model predictive control of blood glucose in type 1 diabetics using subcutaneous glucose measurements. Proceeding of the American Control Conference, Anchorage., pages 4039–4043, May 2002
- [36] F. J. DOYLE III, C DORSKI, J. HARTING, AND N.A. PEPPAS. Control and modelling of drug delivery devices for the treatment of diabetes. In Proceedings of the American Conference, volume 1, pages 776-780, Seattle, Washington, USA, 21-23 June 1995. IEEE.
- [37] R. N. BERGMAN AND J. URQUHART. The pilot gland approach to the study of insulin secretory dynamics. Recent Prog Horm Res, 27:583-605, 1971.

- [38] U. FISCHER, W. SCHENK, E. SALZSIEDER, G. ALBRECHT, P. ABEL, AND E.-J. FREYSE. Does physiological blood glucose control require and adaptive control strategy? *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 34(8):575-582, Aug. 1987.
- [39] C. COBELLI AND A. MARI. Control of diabetes with artificial systems for insulin delivery - algorithm independent limitations revealed by a modeling study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 32(10):840-845, October 1985.
- [40] C. COBELLI G. PACINI, G. TOFFOLO, AND L. SACCA Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance form minimal model: new insights from labeled IVGTT. *American Journal of Physiology*, 250:E591-E598, 1986.
- [41] C. DALLA MAN, G. TOFFOLO AND C. COBELLI. Glucose kinetics during meal: one vs two compartment minimal model. In *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*, pages 2222-2223, Houston, TX, USA, 23-26 October 2002. IEEE.
- [42] C. DALLA MAN, R. A. RIZZA, AND C. COBELLI. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. In *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, pages 307-310, New York City, USA, 30 August-3 September 2006. IEEE.
- [43] J. T. SORENSEN, C. K. COLTON, R. S. HILLMAN, AND J. S. SOELDNER. Use of a physiologic pharmacokinetic model of glucose homeostasis for assessment of performance requirements for improved insulin therapies. *Diabetes Care*, 5(3):148-157, 1982
- [44] M. GIUGLIANO, M. BOVE, AND M. GRATTAROLA. Insulin release at the molecular level: Metabolic-electrophysiological modeling of the pancreatic beta-cells. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 47(5):611-623, May 2000.
- [45] HERNAN VELEZ, WILLIAM ROJAS, JAIME BORREO, JORGE RESTREPO. *Endocrinología*. Publicado por Corporación para Investigaciones Biológicas, 2006. 448 páginas.
- [46] M. SHICHIRI, R. KAWAMORI, Y. GORIYA, Y. YAMASAKI, M. NOMURA, N. HAKUI, AND H. ABE. Closed-loop glycaemic control with a wearable artificial endocrine pancreas – variations in daily insulin requirements to glycaemic response. *Diabetes*, 33:1200-1202, December 1984.
- [47] M. SHICHIRI, R. KAWAMORI, Y. GORIYA, Y. YAMASAKI, M. NOMURA, N. HAKUI, AND H. ABE. Glycaemic control in pancreatectomized dogs with a wearable artificial endocrine pancreas. *Diabetologia*, 24:179-184, 1983.
- [48] U. FISCHER. Continuous in vivo monitoring in diabetes: the subcutaneous glucose concentration. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 39(104):21-29, 1995.

[49] TRAN MINH CANH. Biosensors, volume 1 of Sensor Physics and Technology Series, chapter 2, pages 7-19. Chapman & Hall and Masson, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, 1993.

[50] GBOR HARSNYI. Sensors in Biomedical Applications, - Fundamentals, Technology and Applications. Technomic Publishing Company, Inc., Pennsylvania USA, 2000.

[51] PINGARRÓN, J. M., BATANERO, P. S. Química Electroanalítica. Fundamentos y Aplicaciones. Editorial Síntesis. 1999.

[52] FRASER, D. M. Biosensors in Critical Care, Medical Device Technology, Vol. 6, No. 3, pp. 36-40, 1995.

[53] DEWA, A. S. AND KO, W. H. Biosensors, in: Semiconductor Sensors, Sze, S. M., ed. Pp. 415-472. Jhon Wiley & Sons, Inc. 1994.

[54] PEREZ M. A., ALVAREZ J. C., CAMPO J. C., FERRERO F. J., GRILLO G. J. Instrumentación Electrónica. 2 edición Thomson Editores Spain, Madrid, 2005.

[55] YU, P. Y DONG, S. A Disposable Sensor and Its Applications in the Measurements of Glucose and Lead, Proc. Of 8<sup>th</sup> International Conference on Solid-State Sensor and Actuators, 1995, pp. 513-516.