

Estimación Estocástica y Determinística de Glucosa Sanguínea

Jesús R. Tavarez¹, Irma Y. Sánchez.^{2,3}, Víctor A. Maldonado⁴, Martín Montes⁵, y Raúl A. Ortiz⁶

- ¹ Universidad Politécnica de Aguascalientes, Ingeniería Mecatrónica, Calle Paseo San Gerardo No. 207, Fracc. San Gerardo C.P.20342 Aguascalientes, Ags., México, rafael.tavarez@upa.edu.mx
- ² Universidad Politécnica de Aguascalientes, Posgrado e Investigación, Calle Paseo San Gerardo No. 207, Fracc. San Gerardo C.P.20342 Aguascalientes, Ags., México, irma.sanchez@upa.edu.mx
- ³ Ingeniería Mecatrónica, S.A., Investigación y Desarrollo, Córdoba 204, Fracc. El Dorado C.P.20235 Aguascalientes, Ags., México, isanchez@ingmt.com
- ⁴ Universidad Politécnica de Aguascalientes, Posgrado e Investigación, Calle Paseo San Gerardo No. 207, Fracc. San Gerardo C.P.20342 Aguascalientes, Ags., México, victor.maldonado@upa.edu.mx
- ⁵ Universidad Politécnica de Aguascalientes, Posgrado e Investigación, Calle Paseo San Gerardo No. 207, Fracc. San Gerardo C.P.20342 Aguascalientes, Ags., México, martin.montes@upa.edu.mx
- ⁶ Universidad Politécnica de Aguascalientes, Posgrado e Investigación, Calle Paseo San Gerardo No. 207, Fracc. San Gerardo C.P.20342 Aguascalientes, Ags., México, raul.ortiz@upa.edu.mx

Resumen

Las estrategias de control propuestas como parte esencial del páncreas artificial (PA) frecuentemente requieren la predicción de la glucosa sanguínea y/o la estimación de estados internos que reflejen la dinámica del proceso fisiológico de la insulina y la glucosa. Adicionalmente, la velocidad y calidad de respuesta del medidor de glucosa sanguínea (GS) afecta el desempeño del controlador, modificando la dinámica del proceso instrumentado. Este proceso tiene características tales como no linealidades, fuerte interacción entre las variables fisiológicas, variabilidad ante distintos factores externos, como alimentación, actividad física, estado de ánimo, estrés, etc. Sin embargo, conviene apegarse al criterio de parsimonia en la modelación requerida para el desarrollo de los sistemas de estimación. En este trabajo se compara la estimación estocástica y determinística de GS. Por una parte, se diseña un filtro de Kalman discreto con la capacidad de manejar las limitaciones de un modelo lineal, de bajo orden y de sólo una entrada y la incertidumbre de la medición de GS. En base al mismo modelo, se diseña un observador de estados con la dinámica más rápida posible. El uso de ambos sistemas de estimación se evalúa en un paciente *in silico*. Los resultados de la determinación estocástica de GS ante suministro de insulina logran en promedio una integral del cuadrado de error ISE 35% menor con respecto al uso del observador de estados.

Palabras clave— Diabetes, Filtro de Kalman, Observador de Estados, Identificación Discreta, Paciente *in silico*.

I. INTRODUCCIÓN

LA DIABETES MELLITUS es un problema mundial de salud que ha atraído la atención de la investigación científica en búsqueda de innovaciones que mejoren la calidad de vida de un número creciente de pacientes [1], [2]. Se buscan alternativas de tratamiento que permitan la reducción de las secuelas a largo plazo no sólo en la salud, sino en aspectos socioeconómicos, debido al desarrollo de impedimentos para trabajar y muerte temprana [3]. La Federación Internacional de Diabetes reporta en el 2019 una prevalencia de la diabetes de 9.3% en el mundo y se pronostica un aumento a 14% en 24 años. En México, se estiman 13 millones de diabéticos. Los indicadores contabilizan adultos entre los 20 y 79 años de edad [3].

La ingeniería del páncreas artificial (PA), como una tecnología para el tratamiento de pacientes que requieren el suministro de insulina exógena, ha implicado el desarrollo de instrumentación portable y de acción continua, de modelos y plataformas de simulación para pruebas *in silico*, y del desarrollo de estrategias de control para la regulación automática de glucosa sanguínea (GS). La dosificación de insulina se ha propuesto con microbombas para el suministro subcutáneo, intravenoso, peritoneal, y transdérmico [4]. Los medidores continuos de glucosa incorporan características inteligentes para su recalibración, y la emisión de alarmas sobre

niveles de GS fuera del rango normal [5]. Frecuentemente, los efectos dinámicos del sensor se consideran críticos por el retraso dinámico en la detección de GS [6], debido tanto a su principio de medición como a la dinámica de cambio de los niveles de GS intersticiales hacia los valores subcutáneos. Las herramientas computacionales actuales permiten la simulación eficiente de modelos de pacientes virtuales para la evaluación preliminar de estrategias de control. Se han desarrollado diversos modelos fisiológicos validados con datos médicos y calificados desde minimalistas hasta maximalistas, según el nivel descriptivo de los fenómenos involucrados en el transporte de la glucosa e insulina en tejidos y órganos. La investigación en la modelación de la dinámica insulina y glucosa ha alcanzado la madurez de un recurso aprobado por la Food and Drug Administrations (FDA) para sustitución de pruebas *in vivo* utilizando animales [7]. Sin embargo, los distintos modelos han sido utilizados en investigaciones de aplicación de teoría de control no sólo contemporáneas a los mismos, sino posteriores. Es decir, la facilidad de uso de dichos modelos por el acceso a la plataforma en que están implementados, y/o por el detalle de su implementación determina en muchas ocasiones su selección. En esta investigación se utiliza el modelo de Sorensen por su alto nivel de detalle, y la posibilidad de modificarlo para la inclusión de efectos adicionales, dada la disponibilidad de sus ecuaciones y parámetros [8].

La identificación estocástica del proceso glucosa-insulina se ha realizado para modelos de tipo autorregresivos con variable exógena (*ARX*) utilizando el método de mínimos recursivos [9], [10]. La identificación de un modelo en base a los datos entrada-salida del proceso permite aproximar un modelo lineal útil para la implementación de estrategias de estimación (enfoque de este trabajo) y control de estados.

En cuanto a estrategias de control, destaca el suministro de insulina en lazo cerrado utilizando técnicas como control proporcional-integral-derivativo (PID), control lógico difuso (FLC), redes neuronales, control adaptivo, modelo de control predictivo (MPC), y control robusto; las estrategias PID, MPC y FLC han sido las más utilizadas en pruebas clínicas [11]. Los principales retos de estos sistemas, además de su uso prolongado y seguridad para evitar sobredosis, están asociados a la variedad de factores que pueden afectar el proceso metabólico [12], [13], de ahí la oportunidad de algoritmos que manejen explícitamente esta incertidumbre.

El filtro de Kalman es un algoritmo estocástico que adapta su ganancia en base a incertidumbres caracterizadas por covarianzas. Sus variantes han sido utilizadas en combinación con distintas estrategias de control y tipos de modelos estocásticos que incluyen términos en función del error del modelo [14], [15]. No obstante, bajo un criterio práctico, puede considerarse que estos modelos constituyen un recurso adicional para el manejo de incertidumbre, que añaden complejidad a la aplicación.

El filtro de Kalman se ha aplicado en sistemas de monitoreo para fines de predicción y alerta de hipoglicemia, calibración en tiempo real, y eliminación de ruido [16]. El filtro de Kalman extendido se ha empleado para la predicción de estados puntuales relacionados con nivel de glucosa subcutánea y sanguínea, desfasamiento de tiempo entre ambos, razón de cambio en el tiempo de GS, y factor de escalamiento de sensor subcutáneo [17]. El uso del modelo no lineal permite la conservación del significado físico de los estados estimados.

El observador de estados es un método determinístico por su ganancia constante. Se ha aplicado junto con una ley de control de retroalimentación de estados para la regulación de glucosa sanguínea utilizando un paciente virtual representado por una dinámica no lineal de cuarto orden, aproximado por un modelo lineal del mismo orden para fines de diseño [18]. En [19] se utiliza un observador de estados no lineal de alta ganancia, que permite estimar los tres estados de un modelo fisiológico del mismo orden. Puede notarse en estos casos, que tanto la conservación del orden del sistema que implementa el paciente *in silico*, como el uso de un modelo no lineal como base del algoritmo de estimación, son opciones para predecir variables concretas de la fisiología del paciente.

En este trabajo, la intención de minimizar los estados estimados lleva a la representación de conjuntos de condiciones fisiológicas por estado, sin mapearlos con variables concretas del proceso metabólico y del sensor de GS. Aún así, la combinación de estados produce la estimación de GS.

El objetivo de este estudio es contrastar la estimación de GS con filtro de Kalman y observador de estados, correspondientes a los tipos de algoritmos estocásticos y determinísticos,

respectivamente, utilizando un modelo de orden reducido, y la disponibilidad de datos de GS del paciente *in silico* para determinar el error en la estimación.

El presente artículo se organiza de la siguiente forma: en la Sección II se presentan los recursos y métodos para la modelación del paciente virtual, la identificación estocástica de modelos lineales, el análisis de controlabilidad y observabilidad de los modelos calculados, el diseño del filtro de Kalman y observador de estados, así como las pruebas de desempeño. La Sección III muestra los resultados obtenidos. Finalmente, en la Sección IV se plantean conclusiones y trabajo futuro.

II. RECURSOS Y MÉTODOS

A. Software

La plataforma de simulación utilizada es MATLAB® R2019a y su complemento Simulink®. Simulink® permite la integración de sistemas continuos y discretos, que corresponden a la implementación del modelo fisiológico o paciente *in silico*, y a los algoritmos de estimación estados, respectivamente.

B. Modelo de Paciente In Silico

El paciente *in silico* se representa con el modelo compartimental de Sorensen [8], con dinámicas añadidas de primer orden para el sensado (ganancia de 1 y constante de tiempo de 0.25 min) y absorción intestinal de glucosa (con ganancia de 1 y constante de tiempo de 60 min), dando un sistema de orden 21. La Fig. 1 representa esquemáticamente al paciente virtual.

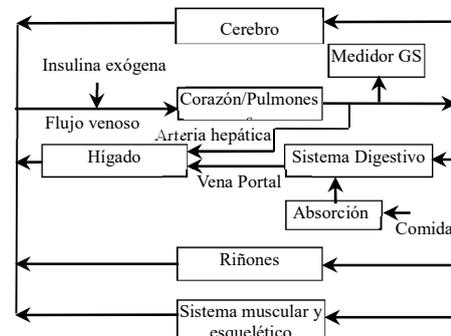


Fig. 1. Paciente *in silico*.

C. Identificación Estocástica

Dada la disponibilidad del paciente virtual, se implementa una prueba pseudoaleatoria binaria o PRBS (por sus siglas en inglés) [20], que consiste en una secuencia de manipulaciones de suministro de insulina con valores de 0 o 15 mU/min, con un tiempo de muestreo de 15 min. La secuencia pseudoaleatoria consta de 15 manipulaciones y una duración de 3.75 h. Este experimento no corresponde a una prueba clínica, pero se ha adaptado de la práctica industrial para hacerla aplicable o tolerable en un proceso fisiológico, con el objetivo de caracterizar su dinámica.

Con los datos de suministro de insulina y glucosa sanguínea generados, se aproxima un modelo $ARX(na, nb, d)$, donde na es el orden del modelo o número de términos autorregresivos, es decir, en función de niveles previos de GS, nb es el número de

coeficientes b utilizados en los términos en función de la entrada de insulina, y d es el número entero de tiempos de muestreo incluidos en el tiempo muerto estimado del proceso. Los datos son acondicionados eliminando el valor de estado estable inicial. Se utiliza el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos [21] para la estimación de los coeficientes de la estructura ARX propuesta. Finalmente, se valida el modelo en base a su error cuadrático medio, y el modelo ARX seleccionado se representa en espacio de estado [22] con matrices de estado, de entrada y de salida A , B y C respectivamente.

D. Estabilidad y Observabilidad

El modelo en espacio de estado obtenido se examina en cuanto a su estabilidad y observabilidad. El criterio de estabilidad requiere que los eigenvalores de la matriz de estado, A , tengan una magnitud menor a la unidad. La observabilidad de estados es condición indispensable para el diseño de un observador de estados. El criterio de observabilidad requiere que la magnitud de la matriz de observabilidad tenga rango completo [22], es decir, igual al orden n del sistema:

$$\text{rango}[C^T \quad A^T C^T \quad \dots \quad (A^T)^{n-1} C^T] = n. \quad (1)$$

En este trabajo, se utilizan modelos lineales en espacio de estados observables para permitir la comparación de la estimación de estados con el filtro de Kalman contra la estimación utilizando el observador de estados.

E. Filtro de Kalman

El filtro de Kalman considera explícitamente la incertidumbre de la medición de GS mediante la varianza del medidor R , y la incertidumbre del proceso mediante la matriz de covarianza de estados Q [21]. Estos parámetros pueden asignarse con valores arbitrarios conservadores, es decir, grandes con respecto al orden de magnitud del cuadrado de las mediciones: $R = 10^6$; $Q = 10^6 J_n$, donde los elementos de la matriz cuadrada J_n son valores unitarios.

Tras inicializar el vector de estados $X_{0,0}$, (como un vector nulo) y la matriz de covarianza del error de la estimación de estados $P_{0,0}$ (con valores arbitrarios, por ejemplo, $10^3 J_n$; la matriz P es ajustada por el algoritmo), se realiza la etapa de predicción del filtro de Kalman, de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$\hat{x}(k+1, k) = A\hat{x}(k, k) + Bu(k), \quad (2)$$

$$P(k+1, k) = AP(k, k)A^T + Q, \quad (3)$$

donde el primer subíndice representa el número de iteración y el segundo subíndice representa el número de datos considerados; por ejemplo, $\hat{x}(k+1, k)$ es el vector de estados estimado al siguiente tiempo de muestreo o iteración $k+1$, en base a las mediciones obtenidas hasta el instante o iteración k .

En preparación para el siguiente ciclo del algoritmo se realiza un corrimiento de variables:

$$\hat{x}(k+1, k) \rightarrow \hat{x}(k, k-1), \quad (4)$$

$$P(k+1, k) \rightarrow P(k, k-1), \quad (5)$$

La etapa de actualización del filtro de Kalman se realiza mediante estas ecuaciones:

$$K(k) = P(k, k-1)C^T[CP(k, k-1)C^T + R]^{-1}, \quad (6)$$

$$\hat{x}(k, k) = \hat{x}(k, k-1) + K(k)(z(k) - C\hat{x}(k, k-1)), \quad (7)$$

$$P(k, k) = (1 - K(k)C)P(k, k-1), \quad (8)$$

donde $K(k)$ es la ganancia del filtro de Kalman.

F. Observador de Estados

El observador de estados se implementa de la siguiente forma:

$$\hat{x}(k+1) = A\hat{x}(k) + Bu(k) + K_{obs}(z(k) - C\hat{x}(k)), \quad (9)$$

donde K_{obs} es la ganancia del estimador de estados, dada por

$$K_{obs} = O[\alpha_n - a_n \quad \alpha_{n-1} - a_{n-1} \quad \dots \quad \alpha_1 - a_1]^T, \quad (10)$$

donde O es la matriz de transformación de un modelo en espacio de estado a la forma observable, α_i es coeficiente del polinomio característico del observador, y a_i es coeficiente del polinomio característico del proceso. La matriz de transformación O se calcula de la siguiente manera:

$$O = (WN^T)^{-1}, \quad (11)$$

$$W = \begin{bmatrix} a_{n-1} & a_{n-2} & \dots & a_1 & 1 \\ a_{n-2} & a_{n-3} & \dots & 1 & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ a_1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (12)$$

$$N = [C^T \quad A^T C^T \quad \dots \quad (A^T)^{n-1} C^T]. \quad (13)$$

La ecuación característica del proceso está dada por

$$|zI - A| = z^n + a_1 z^{n-1} + \dots + a_n = 0, \quad (14)$$

mientras que la ecuación característica del observador se obtiene a partir de los polos deseados del mismo. En este trabajo se diseña en base a la máxima velocidad de respuesta posible del estimador, es decir, con n polos en el origen, es decir con un polinomio característico expresado por

$$z^n + \alpha_1 z^{n-1} + \dots + \alpha_n, \quad (15)$$

con $\alpha_i = 0$.

G. Evaluación de Desempeño

La estimación de glucosa sanguínea permite apreciar la adecuación de la estimación de estados, dado que éstos se combinan linealmente para producir la primera.

Las pruebas para observar el desempeño de los dos estimadores discretos planteados, Kalman y observador de estados, consisten en dos entradas pulso: uno para representar la ingesta de glucosa y otro para simular la infusión de insulina exógena. El pulso de comida tiene una duración de 30 min, con amplitud de 2200 mg/min, para contabilizar un total de 66 g correspondientes a los carbohidratos recomendados en una comida de 500 kcal (se asume que el consume de carbohidratos equivale al consumo de glucosa) [23]. El pulso de insulina se define con una amplitud de 20mU/min y duración de 15 min para una dosis total de 300mU.

Adicionalmente, se explora el desempeño de las dos alternativas de estimación ante variaciones aleatorias de la ganancia y constante de tiempo del medidor dentro del $\pm 70\%$ de su valor nominal. Dichas variaciones representan el deterioro del medidor, así como su descalibración.

Se observa el desempeño de los estimadores ante la pérdida de comunicación con el medidor por 45 minutos, lo cual puede suceder por falla del medidor o suspensión de su uso.

III. RESULTADOS

A. Modelo Discreto Lineal de Orden Reducido

La dinámica del proceso fisiológico se identificó como un sistema $ARX(3, 3, 0)$ con el tiempo de muestreo de 15 min:

$$x(k+1) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0.1137 & -0.5661 & 1.3417 \end{bmatrix} x(k) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} u(k), \quad (16)$$

$$y(k) = [0.2510 \quad -0.2571 \quad -0.4507]x(k), \quad (17)$$

donde u es la entrada de insulina exógena, y y es la salida de GS, ambas en valores de desviación. La Fig. 2 muestra que $d=0$ es conveniente para reducir el orden de magnitud del error cuadrático medio del modelo identificado, y que un orden superior a 3 no produce una mejora significativa en la precisión del modelo en términos del mismo indicador. El modelo descrito por (16) y (17) satisface las condiciones de estabilidad y observabilidad de estados, y se utiliza tanto para el filtro de Kalman como para el observador de estados.

B. Ingesta de Alimento y Administración de Insulina

La evaluación y comparación del desempeño del filtro de Kalman o método estocástico, y del observador de estados o método determinístico se realiza en base a la estimación de GS del paciente *in silico*. Para el observador de estados, se calculó:

$$K_{obs} = [-5.0396 \quad -4.0175 \quad -3.4917]^T. \quad (18)$$

Se muestran las gráficas de la estimación de GS, y se utiliza la integral del error cuadrático (ISE, por sus siglas en inglés) de cada estimador para una comparación cuantitativa. El indicador ISE se calculó durante el tiempo de simulación mostrado en las gráficas respectivas.

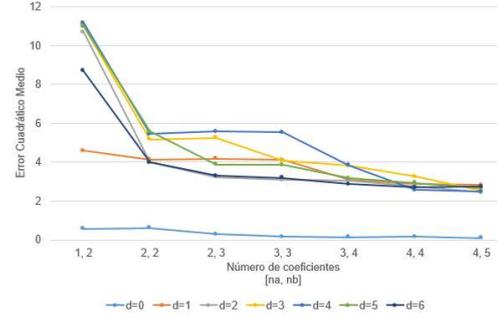


Fig. 2. Error cuadrático medio de la identificación del proceso fisiológico utilizando distintas estructuras ARX .

Cuando se simula la ingesta de glucosa en una comida, el observador de estados no estima la GS, dado que el modelo lineal discreto no considera esta entrada. En contraste, el filtro de Kalman sí es capaz de estimar los cambios en GS, a pesar de utilizar el mismo modelo, dado que la entrada no modelada del consumo de glucosa constituye parte de la incertidumbre del proceso. Ambos estimadores de GS, dan seguimiento al efecto de la entrada pulso de insulina exógena. Las gráficas con estos comportamientos se muestran en Fig. 3 y 4.

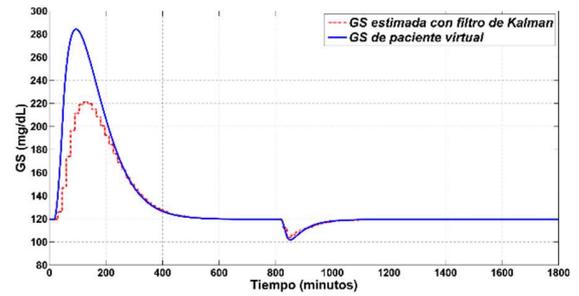


Fig. 3. Comparación entre GS de paciente *in silico* y GS estimada con filtro de Kalman.

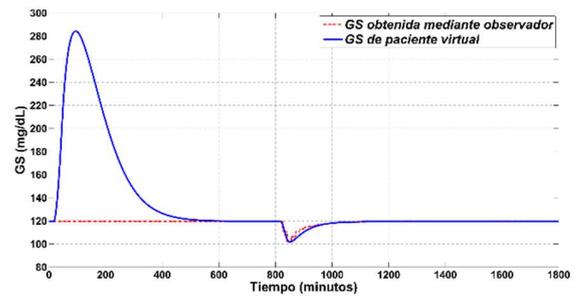


Fig. 4. Comparación entre GS de paciente *in silico* y GS estimada mediante el observador de estados.

Dado que el observador de estados no es sensible a la prueba de ingesta de glucosa, se realiza la comparación entre los métodos de estimación estocástica y determinística sólo en base a la administración de insulina exógena. Las Fig. 5 y 6 muestran con mayor resolución el comportamiento de la estimación utilizando ambas técnicas cuando ocurre el suministro de insulina, sin variación de factores de la dinámica del medidor ni pérdida de muestras, lo cual constituye el escenario básico de evaluación.

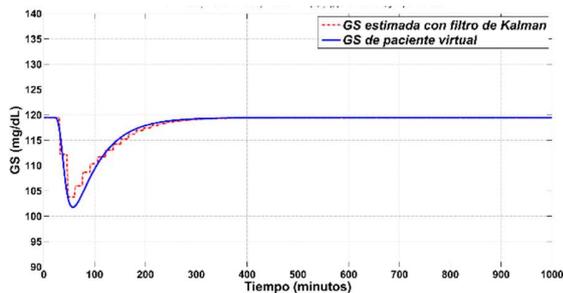


Fig. 5. Comparación entre GS de paciente *in silico* y GS estimada con filtro de Kalman al administrar insulina exógena. ISE=684.5834

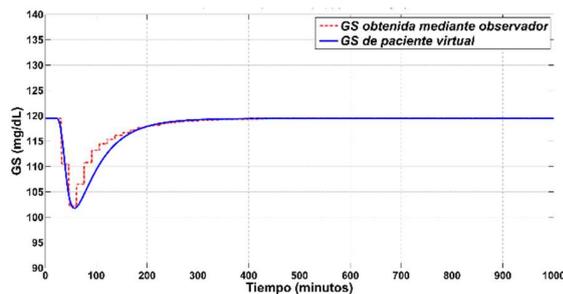


Fig. 6. Comparación entre GS de paciente virtual y GS estimada mediante el observador de estados al administrar insulina exógena. ISE=1215.4919

C. Variación de Parámetros del Medidor

Se prueban los métodos de estimación de GS considerando la variación aleatoria de los parámetros de ganancia y constante de tiempo del medidor en $\pm 70\%$ de su valor nominal, simulando la incertidumbre en la medición durante la prueba de administración de insulina. Las Fig. 7 y 8 muestran el comportamiento de la estimación de GS con respecto al nivel de GS del paciente virtual bajo una dinámica cambiante del medidor.

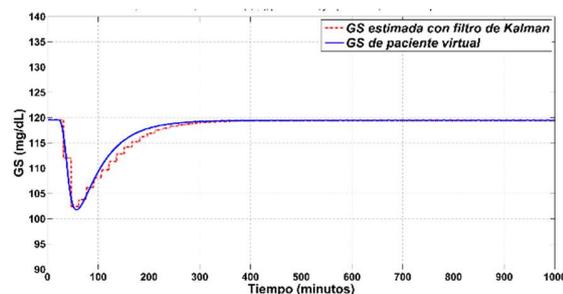


Fig. 7. Comparación entre GS de paciente virtual y GS estimada con filtro de Kalman al variar los parámetros del medidor durante administración de insulina. ISE=758.1115

D. Pérdida de Muestras

Se realizaron pruebas *in silico* asumiendo que el medidor no funciona correctamente y que incluso deja de tomar muestras o reportar mediciones por cierto tiempo. Durante el suministro de insulina exógena, se añade a la variación paramétrica de la dinámica del medidor del $\pm 70\%$, la omisión de datos del medidor por intervalos de 45 min, es decir, con la pérdida de 3 muestras de GS. Las Fig. 9 y 10 muestran la GS estimada por el filtro de Kalman y el observador de estados, respectivamente,

en el escenario de pérdida de muestras y medición de características variables.

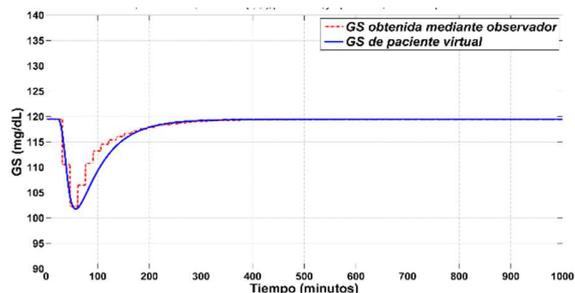


Fig. 8. Comparación entre GS de paciente virtual y GS estimada mediante el observador de estados al variar los parámetros del medidor durante administración de insulina. ISE=1215.2101

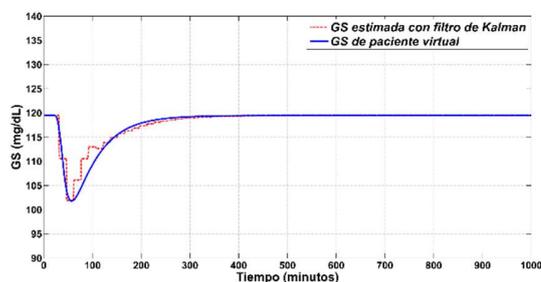


Fig. 9. Comparación entre GS de paciente virtual y GS estimada con filtro de Kalman al variar parámetros del medidor y perder repetidamente 3 muestras consecutivas durante administración de insulina. ISE=976.3842

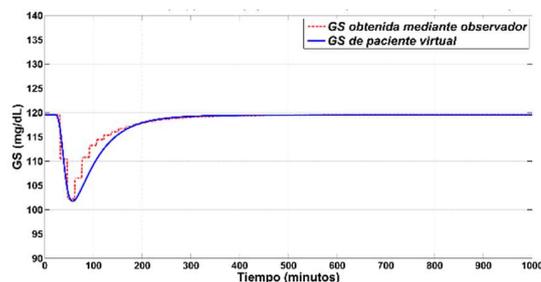


Fig. 10. Comparación entre GS de paciente virtual y GS estimada mediante el observador de estados al variar parámetros del medidor y perder repetidamente 3 muestras consecutivas durante administración de insulina. ISE= 1215.5655

La Tabla I resume las pruebas comparativas de los métodos del filtro de Kalman y el observador de estados en términos de la integral del cuadrado del error de la estimación de GS durante un tiempo de simulación fijo de 1000 min.

TABLA I
INDICADOR ISE AL ADMINISTRAR INSULINA EXÓGENA

Estimador	Escenario básico	Dinámica cambiante de medidor	Pérdida de muestras por 45 min y medición variable
Observador de estados	1215.49	1215.21	1215.57
Filtro de Kalman	684.58	758.11	976.38

En general, puede observarse en los distintos escenarios simulados bajo la perturbación de insulina exógena que las curvas de respuesta entre ambas técnicas son similares, particularmente en el descenso rápido inicial y el valor mínimo de GS alcanzado. La diferencia entre las técnicas se nota en la recuperación a partir del pico de GS: con el observador se obtiene un cambio más brusco hacia el punto de referencia (119.5 mg/dL); mientras que mediante el filtro de Kalman, dicho cambio no es brusco y trata de apegarse más a la respuesta de GS del paciente virtual. Estos comportamientos se reflejan en el cálculo del ISE presentado en la Tabla I.

IV. CONCLUSIONES

Como se pudo observar, aunque se utilice el mismo modelo discreto equivalente a la dinámica del proceso fisiológico con determinado tiempo de muestreo y ciertas características de medición, el observador de estados no estima la perturbación de glucosa sanguínea debido a la ingesta de comida, estimación que sí es realizable para el filtro de Kalman. Ambos métodos de estimación obtienen una estimación aceptable de la GS cuando se administra al paciente virtual insulina exógena ya que, en los dos casos, las gráficas de estimación tienden a seguir el comportamiento que tiene la GS del sistema fisiológico. De manera numérica, se demostró que el filtro de Kalman tiene un mejor desempeño que el observador de estados bajo un mismo escenario de simulación, según los cálculos del indicador ISE.

El filtro de Kalman, aún cuando pierda muestras y la dinámica del medidor varíe aleatoriamente en el tiempo, obtuvo un mejor ISE que el del observador cuando se estimaba la GS sin variar los parámetros del medidor y sin perder muestras, concluyendo con esto la capacidad que tiene el filtro de Kalman para manejar la incertidumbre de la medición y la pérdida de mediciones por cierto tiempo.

La estimación determinística de GS aunque tiene un mayor error, tiene un desempeño muy uniforme ante los distintos escenarios simulados, dada la pequeña variación del indicador ISE que se observó. En contraste, el creciente reto en la estimación, implicado por la variación dinámica del medidor y luego por su combinación con la pérdida de mediciones, se ve clara y consistentemente reflejado en el ISE obtenido con el filtro de Kalman.

Es importante enfatizar que la calidad en la estimación de la GS manifiesta la adecuación de la estimación de estados, los cuales pueden utilizarse en la evaluación de una ley de control. En el futuro, se desea utilizar la estimación discreta de estados para la implementación del tratamiento en lazo cerrado del proceso fisiológico de la diabetes.

REFERENCIAS

- [1] O. T. Herrera and Y. F. Lago, *Controlar su diabetes*. 2019.
- [2] "La Diabetes en la Práctica Clínica de Francisco Javier Tébar Massó Editorial Médica Panamericana." <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/la-diabetes-en-la-practica-clinica> (accessed Mar. 22, 2021).
- [3] "IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019." <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed Mar. 22, 2021).
- [4] R. B. Shah, M. Patel, D. M. Maahs, and V. N. Shah, "Insulin Delivery Methods: Past, Present and Future," *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 6, no. 1, Art. no. 1, Feb. 2016.
- [5] G. Sparacino, A. Facchinetti, and C. Cobelli, "'Smart' Continuous Glucose Monitoring Sensors: On-Line Signal Processing Issues," *Sensors*, vol. 10, no. 7, pp. 6751–6772, Jul. 2010, doi: 10.3390/s100706751.
- [6] L. M. Huyett, E. Dassau, H. C. Zisser, and F. J. Doyle, "Glucose Sensor Dynamics and the Artificial Pancreas: The Impact of Lag on Sensor Measurement and Controller Performance," *IEEE Control Syst.*, vol. 38, no. 1, pp. 30–46, Feb. 2018, doi: 10.1109/MCS.2017.2766322.
- [7] L. Lema-Perez, E. Aguirre-Zapata, and J. Garcia-Tirado, "Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of Type 1 Diabetes Mellitus," in *2015 IEEE 2nd Colombian Conference on Automatic Control (CCAC)*, Manizales, Colombia, Oct. 2015, pp. 1–6, doi: 10.1109/CCAC.2015.7345212.
- [8] S. Panunzi, M. Pompa, A. Borri, V. Piemonte, and A. D. Gaetano, "A revised Sorensen model: Simulating glycemic and insulinemic response to oral and intra-venous glucose load," *PLOS ONE*, vol. 15, no. 8, p. e0237215, Aug. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0237215.
- [9] D. A. Finan *et al.*, "Experimental Evaluation of a Recursive Model Identification Technique for Type 1 Diabetes," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1192–1202, Sep. 2009, doi: 10.1177/193229680900300526.
- [10] B. Benyo, "In-Silico Analysis of Stochastic Modelling of Human Blood Glucose Regulatory System," in *2019 IEEE 23rd International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, Gödöllő, Hungary, Apr. 2019, pp. 000229–000234, doi: 10.1109/INES46365.2019.9109467.
- [11] S. Bhonsle and S. Saxena, "A review on control-relevant glucose–insulin dynamics models and regulation strategies," *Proc. Inst. Mech. Eng. Part J. Syst. Control Eng.*, vol. 234, no. 5, pp. 596–608, May 2020, doi: 10.1177/0959651819870328.
- [12] A. Bertachi, C. M. Ramkissoon, J. Bondia, and J. Vehí, "Automated blood glucose control in type 1 diabetes: A review of progress and challenges," *Endocrinol. Diabetes Nutr. Engl. Ed.*, vol. 65, no. 3, pp. 172–181, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.endien.2018.03.001.
- [13] M. J. Khodaei, N. Candelino, A. Mehrvarz, and N. Jalili, "Physiological Closed-Loop Control (PCLC) Systems: Review of a Modern Frontier in Automation," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 23965–24005, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.2968440.
- [14] V. Batora *et al.*, "Bihormonal control of blood glucose in people with type 1 diabetes," in *2015 European Control Conference (ECC)*, Linz, Austria, Jul. 2015, pp. 25–30, doi: 10.1109/ECC.2015.7330520.
- [15] F. Jarollahi and A. Karsaz, "Chattering-free Higher Order Sliding Mode and Unscented Kalman Filter for Blood Glucose Level Control," in *2019 27th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE)*, Apr. 2019, pp. 1199–1206, doi: 10.1109/IranianCEE.2019.8786476.
- [16] N. Bidarahalli, M. Rajesh, V. Velappan, and P. T. Krishnan, "Noise Reduction in Continuous Blood Glucose Sensor using Physiology based Kalman Filter for Artificial Pancreatic System," in *2018 3rd International Conference on Circuits, Control, Communication and Computing (I4C)*, Bangalore, India, Oct. 2018, pp. 1–4, doi: 10.1109/CIMCA.2018.8739339.
- [17] E. J. Knobbe and B. Buckingham, "The Extended Kalman Filter for Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 7, no. 1, pp. 15–27, Feb. 2005, doi: 10.1089/dia.2005.7.15.
- [18] A. Hariri and L. Y. Wang, "Observer-Based State Feedback for Enhanced Insulin Control of Type 'I' Diabetic Patients," *Open Biomed. Eng. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 98–109, Dec. 2011, doi: 10.2174/1874120701105010098.
- [19] S. Bououden, "High gain observer design for blood glucose in type I diabetics," in *2016 8th International Conference on Modelling, Identification and Control (ICMIC)*, Nov. 2016, pp. 643–647, doi: 10.1109/ICMIC.2016.7804190.
- [20] H. Okawara's, "DSP-Based Testing – Fundamentals 50 PRBS (Pseudo Random Binary Sequence)," p. 8.
- [21] S. O. Haykin, *Adaptive Filter Theory*, 5th edition. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson, 2013.
- [22] OGATA, *Discrete-Time Control Systems*, 2nd edition. PEARSON INDIA, 2015.
- [23] J. A. Beto, *Educación nutricional: Guía para profesionales de la nutrición: Guía para profesionales de la nutrición*, 7th edition. Jones & Bartlett Learning, 2018.