



Institución Universitaria

Acreditada en Alta Calidad

**Estimación de estados para una clase de
sistemas no lineales con retardo en la
medición. Caso de estudio: mecanismo
homeostático de la glucosa en pacientes con
DMT1**

Estefanía Aguirre Zapata

Instituto Tecnológico Metropolitano - ITM
Facultad de Ingenierías
Medellín, Colombia
2018

Estimación de estados para una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición. Caso de estudio: mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1

Estefanía Aguirre Zapata

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Automatización y Control Industrial

Director(a):
José F. García-Tirado, PhD

Grupo de Investigación:
Automática, Electrónica y Ciencias Computacionales
Sistemas de control y robótica

Instituto Tecnológico Metropolitano
Facultad de Ingenierías
Medellín, Colombia
2018

(Dedicatoria)

A ti mi viejo que siempre creíste en mi. A ti que soñaste primero que yo con lo que podía hacer. A ti mi abuelo, que aunque la Diabetes te llevó demasiado pronto de mi lado te convertiste en mi inspiración y motivación para sacar ésta investigación adelante.

A ti mi buen Dios que has fijado sobre mi tus ojos y has trazado un camino para mi.

*El temor de Dios es el principio de la sabiduría;
el conocimiento del Santísimo es la inteligencia.
Proverbios 9:10*

Agradecimientos

Agradezco a mi director José Fernando García tirado por su paciencia infinita para enseñarme, corregirme y motivarme para llegar al final. Por su visión siempre clara y su disposición para escuchar y trabajar de la mano conmigo. Agradezco al semillero de investigación *itemática* porque su realimentación fue fundamental para la culminación de esta tesis y a mi familia que ha sido paciente, que ha sabido levantarme e inspirarme para seguir hacia adelante.

Resumen

Los sistemas dinámicos pueden representarse mediante modelos matemáticos no lineales para diferentes fines, entre ellos el control de sistemas, aplicación para la cual se hace necesario medir las variables relevantes o estados para realizar la debida corrección cuando no se esté en el punto de operación deseado. No obstante, salvo algunas excepciones, no es posible acceder a una medición directa de todos los estados ya sea porque no existen elementos primarios para algunas variables, porque los sensores disponibles operan en rangos restrictivos, su operación y mantenimiento es delicado y complejo, o porque estos tienen costos prohibitivos, por lo que se hace necesaria la implementación de estimadores de estado. En este sentido, a partir de la revisión del estado del arte, se pudo identificar que los retardos en la medición son un problema que aparece en la salida del sistema y que ingresa directamente al estimador afectando la calidad de la estimación y por ende las acciones de control que dependen de ella. Para dar solución a lo anterior, en esta tesis se propone una metodología de diseño de estimadores de estado para una clase de sistemas no lineales sobre los cuales se obtienen mediciones con un retardo desconocido pero acotado. La metodología propuesta integra la técnica de análisis de correlación máxima para la estimación del tiempo de retardo, un Filtro de Kalman Unscented como esquema de estimación de estados y el Predictor de Smith como herramienta para la corrección del tiempo de retardo. Mediante la integración de los tres métodos ya mencionados, fue posible proponer un nuevo esquema de estimación en cascada que permite obtener un mejor desempeño en comparación con un estimador convencional que no tiene en cuenta el retardo en la medición.

Palabras clave: estimación de estados, UKF, retardo, predictor de Smith, DMT1.

Abstract

Dynamic systems can be represented by non-linear mathematical models for different purposes, including system control, the application for which it is necessary to measure the relevant variables or states to perform the correct correction when not in the point of operation wanted. No, except for some exceptions, it is not possible to access a direct measurement of all states and the sea because there are no primary elements for some variables, because the available sensors operate in restrictive ranges, their operation and maintenance is delicate and complex, or because they have prohibitive costs, so the implementation of state estimators is needed. In this sense, from the review of the state of the art, it can be identified that the delays in the measurement are a problem that appears in the output of the system and that enters directly into the estimator affecting the quality of the estimate and therefore the actions of control that depends on it. To give a solution to the above, this test proposes a design methodology for state estimators for a class of non-linear systems on which it can be measured with an unknown but limited delay. The proposed methodology was carried out with the technique of maximum correlation analysis for the estimation of the delay time, a Kalman filter without fragrance as a state estimation scheme and the Smith predictor as a tool for the correction of the delay time. By integrating the three methods, it is possible to propose a new cascade estimation scheme that allows obtaining a better performance in comparison with a conventional estimator that does not take into account the delay in the measurement.

Keywords: State estimation, UKF, delay, Smith predictor, T1DM

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Contenido	XI
Lista de Figuras	XIV
Lista de Tablas	1
1. Introducción	2
1.1. Antecedentes	2
1.2. Justificación	3
1.3. Planteamiento del problema	4
1.3.1. Pregunta de investigación	4
1.3.2. Hipótesis	5
1.4. Objetivos de la tesis	5
1.4.1. Objetivo general	5
1.4.2. Objetivos específicos	5
1.5. Estructura de la tesis	5
1.6. Producción científica asociada al trabajo de investigación	6
1.6.1. Memorias en eventos científicos	6
1.6.2. Publicaciones en revistas indexadas	7
2. Marco Teórico	8
2.1. Índices de desempeño	8
2.1.1. Raíz cuadrada del error cuadrático medio (RMSE)	8
2.1.2. Integral del error absoluto ponderado por el tiempo (ITAE)	9
2.1.3. Integral del error absoluto (IAE)	9
2.1.4. Integral del cuadrado del error (ISE)	9
2.1.5. Integral del cuadrado del error ponderado por el tiempo (ITSE)	9
2.2. Técnicas de estimación de estados para sistemas no lineales	10
2.2.1. Estimadores de estado: Una visión general	11
2.2.2. Estimadores de estado en Diabetes Mellitus	12

2.2.3.	Conceptos preliminares	14
2.2.4.	Filtro de Kalman (KF)	16
2.2.5.	Filtro de Kalman Extendido (EKF)	17
2.2.6.	Filtro de Kalman Unscented (UKF)	19
2.3.	Métodos de compensación de retardo en la medición	23
2.3.1.	Recálculo del filtro:	24
2.3.2.	Método de Alexander:	25
2.3.3.	Predictor de Smith	25
3.	Métodos de identificación del retardo en la medición en sistemas no lineales	28
3.1.	Conceptos preliminares	28
3.1.1.	Correlación lineal [Rodríguez Ojeda, 2014]	28
3.1.2.	Coefficiente de correlación lineal [Rodríguez Ojeda, 2014]	28
3.2.	Métodos analíticos para la identificación de retardos	29
3.2.1.	Función de correlación cruzada	29
3.2.2.	Análisis de correlación máxima	30
3.2.3.	Funciones de correlación alternativas	31
4.	Metodología propuesta	33
4.1.	Etapa inicial o de definición	33
4.1.1.	Definición de condiciones iniciales	33
4.1.2.	Almacenamiento de conjunto de datos	34
4.2.	Etapa de estimación de retardo	35
4.2.1.	Definición de tiempo de retardo máximo	35
4.2.2.	Estimación del tiempo de retardo	35
4.3.	Etapa de estimación de estados	36
4.3.1.	Inicialización del UKF	36
4.3.2.	Inicialización del PS	36
5.	Caso de estudio	39
5.1.	Caso de estudio: mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1	39
5.1.1.	Mecanismo homeostático de la glucosa	39
5.1.2.	Diabetes Mellitus	41
5.1.3.	Origen del retardo en la medición	42
5.1.4.	Modelos matemáticos	45
5.2.	Filtros de Kalman en presencia de retardo en la medición	49
5.2.1.	Filtro de Kalman	52
5.2.2.	Filtro de Kalman Extendido	56
5.2.3.	Filtro de Kalman Unscented	57
5.3.	Evaluación de la metodología propuesta en el caso de estudio seleccionado .	62
5.3.1.	Etapa inicial o de definición:	62

5.3.2. Etapa de estimación de retardo:	66
5.3.3. Etapa de estimación de estados:	66
6. Conclusiones y recomendaciones	72
6.1. Conclusiones	72
6.2. Recomendaciones	74
A. Códigos usados	75
A.1. Linealización del modelo matemático	75
A.2. Filtros de Kalman	78
A.2.1. Filtro de Kalman	78
A.2.2. Filtro de Kalman Extendido	78
A.2.3. Filtro de Kalman Unscented	81
A.3. Predictor de Smith	85
A.4. Análisis de correlación máxima	87
Bibliografía	89

Lista de Figuras

2-1. Escala de tiempo en la que operan los suavizadores, filtros y predictores, modificada de [Simon, 2006].	14
2-2. Linealización y transformación Unscented, modificado de [Wan and Van Der Merwe, 2000]	20
2-3. Representación de un sistema para el que se obtienen mediciones primarias y secundarias, modificado de [Gopalakrishnan et al., 2011]	24
2-4. Lazo de control con compensación de retardo - Predictor de Smith, modificado de [Bahill, 1983]	26
4-1. Longitud del retardo estimada.	36
4-2. Estimador de estados en cascada	36
4-3. Diagrama de flujo de la metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición	37
5-1. Mecanismo homeostático de la glucosa, modificado de [Lema-Perez et al., 2015]	40
5-2. Descripción gráfica de Diabetes Mellitus Tipo 1	42
5-3. Origen del retardo en la medición	43
5-4. Glucómetro, tirilla reactiva y muestra de sangre, modificado de [How, 2017].	44
5-5. Abstracción del modelo matemático de Chase	48
5-6. Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral	51
5-7. KF con y sin retardo en la medición	55
5-8. EKF con y sin retardo en la medición	58
5-9. UKF con y sin retardo en la medición	61
5-10. Estimación de estados para el sistema glucosa-insulina con retardo en la medición en pacientes con DMT1	63
5-11. Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral	65
5-12. Mediciones de glucosa intersticial mediante el uso de un MCG	65
5-13. Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral	68
5-14. Resultados de estimación de estados con el UKF convencional Vs. el UKF en cascada con corrección de retardo	71

Lista de Tablas

3-1. Relación entre el valor del coeficiente de correlación y el tipo de correlación, tomado de [Rodríguez Ojeda, 2014]	29
5-1. Tiempo de retardo fisiológico reportado en la literatura	45
5-2. Estados, entradas y perturbación del modelo matemático de Chase	48
5-3. Parámetros del modelo matemático de Chase	50
5-4. Condiciones iniciales de simulación para los Filtros de Kalman (KF, EKF y UKF)	51
5-5. Sintonización del KF	53
5-6. Índices de desempeño para KF con y sin retardo en la medición	54
5-7. Sintonización del EKF	56
5-8. Índices de desempeño para EKF con y sin retardo en la medición	57
5-9. Sintonización del UKF	59
5-10. Índices de desempeño para EKF con y sin retardo en la medición	60
5-11. Comparación de índices de desempeño para los observadores KF, EKF y UKF con y sin retardo en la medición	62
5-12. Valores de entrada de alimentación parenteral PN	64
5-13. Valores de entrada de insulina de acción rápida u_{ex}	65
5-14. Tiempo de retardo estimado	66
5-15. Valores de entrada de alimentación parenteral PN para el día 2	67
5-16. Valores de entrada de insulina de acción rápida u_{ex} para el día 2	67
5-17. Sintonización del UKF para el caso de estudio seleccionado	69
5-18. Resultados cuantitativos para la estimación de estados con corrección de retardo	70

1. Introducción

En este capítulo se presenta el alcance, objetivos y estructura de la presente investigación, iniciando con la descripción de los antecedentes institucionales para el desarrollo de investigaciones asociadas al área de automatización y control industrial. En segundo lugar se presenta la justificación de la investigación para dar paso al planteamiento del problema donde se enuncian la pregunta de investigación y la hipótesis. En tercer lugar se exponen los objetivos de la tesis, delimitando claramente su alcance. Se concluye el Capítulo 1 con la descripción de la estructura de la tesis y una lista de la producción científica asociada a la misma.

1.1. Antecedentes

El Instituto Tecnológico Metropolitano- ITM, de Medellín, es una Institución Universitaria de carácter público que ofrece el servicio de educación superior para la formación integral con excelencia en la investigación, la innovación, el desarrollo, la docencia, la extensión y la administración y que se encuentra acreditada en alta calidad. El ITM cuenta en la actualidad con 46 convenios marco y 26 convenios específicos nacionales, para el fortalecimiento de los procesos de cooperación institucional. Dentro de los convenio marco cuyo propósito es la cooperación mutua en actividades académicas, docentes e investigativas se encuentran convenios con la Universidad Nacional de Colombia, Universidad EAFIT, Universidad Tecnológica de Pereira, el Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid, entre otros; dentro de los convenios específicos cuyo propósito va desde permitir el acceso a los laboratorios de las diferentes instituciones hasta la construcción de bancos de proyectos de investigación se encuentran convenios con la Universidad de Antioquia, el Colegio Mayor de Antioquia, Institución Pascual Bravo, el Hospital General de Medellín, entre otros.

Esta investigación se encuentra inscrita al grupo de investigación Automática, Electrónica y Ciencias Computacionales del ITM que se encuentra clasificado en categoría A1 que es la máxima categoría otorgada por Colciencias a los grupos de investigación nacional. Este grupo tiene más de 10 años de experiencia en las áreas de investigación en sistemas de control, sistemas electrónicos, automática, visión artificial, robótica, maquinas inteligentes, reconocimiento de patrones entre otros.

1.2. Justificación

La medición de variables en los procesos es una tarea necesaria para la implementación de lazos de control. Esta labor es difícil de lograr debido a la no disponibilidad de dispositivos de medición, a la no confiabilidad de algunos dispositivos existentes, a los retardos de tiempo y los errores en el sistema de medición [Botero Castro and Alvarez Zapata, 2009]. Por lo anterior se hace necesario abordar desde la teoría de estimación de estados la problemática de la falta de sensores para la medición de algunas variables físicas y los retardos asociados a las mediciones disponibles.

Según [Botero Castro and Alvarez Zapata, 2009], un estimador de estados es un sistema dinámico que, con base en un modelo matemático y algunas mediciones disponibles, es capaz de reconstruir las variables de estado inaccesibles e importantes en un proceso. En términos generales, un estimador de estados usa un modelo matemático del sistema dinámico de interés y las mediciones de ciertas variables accesibles del sistema para reconstruir el comportamiento dinámico del estado [Kalman, 1959]. Los estimadores de estado han sido ampliamente usados en diferentes disciplinas como la electrónica [Pei et al., 2014], el procesamiento de imágenes [Ran and Deng, 2011], los bio-procesos [Bock et al., 2014], entre otras, debido al aporte tecnológico y económico que estos representan a la hora de implementar lazos de control.

Teniendo en cuenta que la estimación requiere, entre otras cosas, que por lo menos uno de los estados pueda ser medido mediante un sensor físico, todos los problemas asociados a dicha medición (ruido, incertidumbre, retardos, entre otros) afectan de manera directa la calidad de la estimación. La tolerancia al retardo dependerá del sistema sobre el cual se esté implementando la estimación de estados, es decir, que en algunas aplicaciones el retardo podría ser despreciable o tomarse como una constante dentro de la dinámica del sistema [Choi et al., 2009]. Sin embargo, existen aplicaciones en las cuales el retardo sobre las mediciones es significativo en relación a las constantes de tiempo del sistema lo cual podría tener una influencia significativa sobre el desempeño de cualquier estrategia de estimación de estados diseñada y en las estrategias de control derivadas.

Una de las aplicaciones en las que se tiene un retardo significativo en la variable medida es en el control automático del sistema glucosa-insulina en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). En este caso, la variable medida es la concentración de glucosa intersticial por medio de un monitor continuo de glucosa (CGM, por sus siglas en inglés). Esta variable en varias ocasiones se asume como una copia retardada de uno de los estados del sistema glucosa-insulina antes mencionado: la glucosa en plasma. En este caso, haciendo el enlace entre la glucosa intersticial y la glucosa en plasma, puede decirse que se tiene una variable medida con retardo donde dicho retardo es lo suficientemente grande como para tener un

efecto negativo en las acciones de control tomadas a partir de esta medición. Stout y colaboradores realizaron un estudio para determinar el tiempo de retardo existente entre la medición de concentración de glucosa en plasma y la medición de la concentración de glucosa en el líquido intersticial dérmico y a partir de los análisis realizados concluyeron que el tiempo de retardo se encuentra agrupado en un rango entre 15 y 25 minutos [Stout et al., 2001]. En algunos otros trabajos se ha concluido que el retardo en la medición se encuentra agrupado en el intervalo de 15 – 45 minutos.

Por lo anterior, se hace necesario el diseño e implementación de un estimador de estados que tenga en cuenta los retardos generados en la medición con el fin de obtener un control más preciso sobre todas las variables del sistema glucosa – insulina.

1.3. Planteamiento del problema

Las técnicas de estimación de estados han sido ampliamente utilizadas para la reconstrucción de aquellas variables importantes de algunos sistemas que por diversas razones no pueden ser medidas de manera directa, sin embargo, para la mayoría de estas aplicaciones se ha considerado que los sistemas se encuentran libres de retardo, con retardos constantes o con tiempos de retardo tan pequeños como para ser despreciados. Si bien, para algunas aplicaciones dichas suposiciones son viables, para aplicaciones como procesamiento de imágenes, control de sistemas biológicos y control de sistemas bioquímicos estas consideraciones no son factibles sin que el desempeño del estimador de estados se vea afectado.

Los retardos en la medición son un problema que aparece en la salida del sistema y que ingresa directamente a la estructura del estimador de estados generando estimaciones inexactas que pueden traducirse en acciones de control erróneas, dado que para cada instante de tiempo k el controlador podría ejecutar una acción de control basada en el valor del estado en un tiempo $k - d$, donde d corresponde al tiempo de retardo.

1.3.1. Pregunta de investigación

Supóngase que se tiene un sistema no lineal de la forma presentada en la Ecuación 1-1

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= f_k(x_k, u_k) + w_k \\ y_k &= h_k(x_k, d_k) + v_k \end{aligned} \tag{1-1}$$

donde x_{k+1} es el estado del sistema dinámico, u_k es el vector de variables de entrada, y_k es el vector de salidas del sistema sujeto a un retardo de medición desconocido pero aco-

tado d_k , y w_k y v_k son la incertidumbre de modelado y el ruido de medición, respectivamente.

De acuerdo al sistema dinámico anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los pasos metodológicos que deben seguirse para la obtención de un estimador de estados para sistemas no lineales de la forma 1-1, con retardo en la medición desconocido y acotado, de forma que se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos?

1.3.2. Hipótesis

Se puede obtener un estimador de estados para el sistema descrito en 1-1 con retardo en la medición desconocido y acotado de forma que se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

1.4. Objetivos de la tesis

1.4.1. Objetivo general

Proponer una metodología de diseño de estimadores de estado para una clase de sistemas no lineales sobre los cuales se obtienen mediciones con un retardo desconocido pero acotado, de forma que, se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Analizar mediante simulación las técnicas más usadas para la estimación de estados en sistemas no lineales usando como caso de estudio el mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1.
2. Identificar un mecanismo de caracterización de retardos en las mediciones tal que la información obtenida pueda ser aprovechada por un esquema de estimación no lineal seleccionado.
3. Integrar el mecanismo de caracterización del retardo previamente obtenido a un estimador de estados no lineal con el fin de mejorar el desempeño del estimador en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

1.5. Estructura de la tesis

La presente tesis se desarrollo en 5 capítulos que se encuentran organizados como sigue:

- **Capítulo 1:** se presenta la introducción general al trabajo y se incluyen los elementos necesarios para la comprensión del objetivo general y los objetivos específicos de la presente investigación.
- **Capítulo 2:** se presentan los fundamentos conceptuales necesarios para la comprensión de la metodología propuesta. Se presentan diferentes índices de desempeño usados en la evaluación de estimadores de estados, los diferentes esquemas de estimación de Kalman (KF, EKF y UKF) con su respectiva formulación matemática y finalmente se presentan tres métodos para la compensación del retardo en la medición.
- **Capítulo 3:** se presentan algunos conceptos preliminares introductorios a los diferentes métodos reportados en la literatura para la identificación de tiempos de retardo.
- **Capítulo 4:** se presenta la metodología propuesta y con la cual se da cumplimiento al objetivo general del trabajo de investigación.
- **Capítulo 5:** se presentan el caso de estudio “mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1”, el modelo matemático asociado al mismo y el desempeño de los esquemas de estimación descritos en el Capítulo 2 frente a las mediciones retardadas propias de dicha aplicación. Finalmente se presentan los resultados obtenidos para la aplicación de la metodología propuesta en el caso de estudio.
- **Capítulo 6:** se presentan conclusiones del trabajo de investigación y da cuenta del cumplimiento de los objetivos propuestos.

1.6. Producción científica asociada al trabajo de investigación

Durante el desarrollo de la tesis se publicaron y presentaron diferentes trabajos producto de los avances de la investigación. A continuación se listan los trabajos realizados.

1.6.1. Memorias en eventos científicos

- Lema-Perez, L., Aguirre-Zapata, E., & Garcia-Tirado, J. (2015, October). Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. In Automatic Control (CCAC), 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on (pp. 1-6). IEEE.
- Aguirre-zapata, E., & García-tirado, J. F. (2016). Output-Feedback Model Predictive Control for Tight Glycaemic Control in Patients at the Intensive Care Unit. In G. Ale-

jandro, S. Henao, & O. L. Quintero (Eds.), XVII LATIN AMERICAN CONFERENCE IN AUTOMATIC CONTROL (pp. 72–77). Medellín, Colombia.

1.6.2. Publicaciones en revistas indexadas

- **Categoría pubindex - nacional:**

Aguirre-Zapata, E., & García-Tirado, J. F. (2016). Monitoring Plasma Glucose Concentration from Interstitial Glucose Measurements for Patients at the Intensive Care Unit. *Ingenierías USBmed*, 7(2), 7-13.

- **Categoría Q3 - internacional:**

Aguirre-Zapata, E., Cardenas-Cartagena, J., & Garcia-Tirado, J. (2017). Glycemic Monitoring in Critical Care using Nonlinear State Estimators. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1), 4430-4435.

2. Marco Teórico

En este capítulo se presentan los conceptos teóricos necesarios para la contextualización del trabajo de investigación. En primer lugar se definen los índices más utilizados para la evaluación del desempeño de los estimadores de estado. En la segunda Sección se presenta una revisión del estado del arte sobre las aplicaciones y principales problemas asociados a la estimación de estados haciendo énfasis en el retardo en la medición. En la misma sección, se presentan los conceptos generales asociados a la estimación de estados y la descripción y formulación matemática de las técnicas de estimación más ampliamente usadas para sistemas no lineales. Finalmente, se presentan las técnicas más usadas para la compensación del retardo en la medición.

2.1. Índices de desempeño

Los índices de desempeño son herramientas que proporcionan información cuantitativa sobre el desempeño de un proceso específico [Barreto and Howland, 2005]. A continuación, se presentan los índices de desempeño más comúnmente usados para la evaluación de estimadores de estado, con el fin de dar una mirada general en cuanto a sus principales diferencias, con el fin de determinar cual de ellos puede proporcionar información más acertada sobre el desempeño de la metodología de compensación del retardo en la medición en estimadores de estado que se propone adelante.

2.1.1. Raíz cuadrada del error cuadrático medio (RMSE)

La raíz del error cuadrático medio o RMSE por sus siglas en inglés, es una métrica estadística estándar que amplifica y penaliza con mayor fuerza aquellos errores de mayor magnitud. Su formulación matemática está dada como se muestra en la Ecuación 2-1 [Barreto and Howland, 2005].

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{k=1}^m (x_k - \hat{x}_k)^2} \quad (2-1)$$

donde m corresponde al número de muestras, k es el vector de tiempo del sistema, x_k corresponde al valor del estado real y \hat{x}_k corresponde al valor del estado estimado.

2.1.2. Integral del error absoluto ponderado por el tiempo (ITAE)

La integral del error absoluto ponderado por el tiempo, también conocido como ITAE por sus siglas en inglés, es un índice de desempeño que se basa en análisis de la señal del error de estimación dando menor importancia a los errores iniciales. Dado que para este caso el error absoluto se encuentra ponderado por el tiempo, en los momentos iniciales el producto entre el tiempo y el error es mas pequeño y éste va aumentando dando mayor peso a los errores finales [Duarte-Mermoud and Prieto, 2004] [Dorf and Bishop, 2011] [Carrasco and Salgado, 2009].

$$ITAE = \sum_{K=0}^{\infty} |k \cdot e[k]| \quad (2-2)$$

donde k es el vector de tiempo del sistema, y $e[k]$ es el error de estimación.

2.1.3. Integral del error absoluto (IAE)

La Integral del error absoluto o IAE por sus siglas en inglés, es un índice de desempeño que no añade peso a ninguno de los errores de la respuesta del sistema [Shuaib and Ahmed, 2014].

$$IAE = \sum_{K=0}^{\infty} |e[k]| \quad (2-3)$$

donde $|e[k]|$ corresponde al valor absoluto del error de estimación y k es el vector de tiempo del sistema.

2.1.4. Integral del cuadrado del error (ISE)

La integral del cuadrado del error o ISE por sus siglas en inglés está asociada a la energía de error, dando mayor importancia a errores mayores y menos importancia a errores pequeños [Duarte-Mermoud and Prieto, 2004] [Ramakrishna and Bhatti, 2007].

$$ISE = \sum_{K=0}^{\infty} e[k]^2 \quad (2-4)$$

donde $e[k]^2$ es el cuadrado del error de estimación y k es el vector de tiempo del sistema.

2.1.5. Integral del cuadrado del error ponderado por el tiempo (ITSE)

La integral del cuadrado del error ponderado por el tiempo o ITSE por sus siglas en inglés, es un índice de desempeño que da muy poca importancia a los errores iniciales en comparación

con los más recientes. Además, da mayor importancia a errores mayores y menos importancia a errores pequeños [Duarte-Mermoud and Prieto, 2004].

$$ITSE = \sum_{K=0}^{\infty} k \cdot e[k]^2 \quad (2-5)$$

donde k es el vector de tiempo del sistema y $e[k]^2$ es el error de estimación elevado al cuadrado.

2.2. Técnicas de estimación de estados para sistemas no lineales

Los modelos matemáticos representan un medio para obtener información sobre el comportamiento de los sistemas. Un modelo matemático, debe describir o reflejar de alguna manera las propiedades relevantes del sistema a modelar [Hangos and Cameron, 2001]. Hangos y Cameron exponen que en el proceso de modelado se traslada un problema del mundo real a un equivalente matemático para ser resuelto e interpretado, y aclaran que los modelos matemáticos nunca son idénticos al objeto real, pero si deben ser sustancialmente menos complejos. Para representar un problema del mundo real en términos matemáticos, se requiere en primer lugar el conocimiento fenomenológico del sistema a intervenir, se debe delimitar el alcance del modelo matemático y tener en cuenta los datos disponibles, su precisión y aquellos datos que no se encuentran disponibles para ser medidos [Hangos and Cameron, 2001]. En este sentido, la medición de variables en los procesos es una tarea necesaria para implementar los lazos de control, realizar el diagnóstico de fallas y permitir el monitoreo y visualización de variables críticas que indican la calidad de los productos. Esta labor es, entre muchas otras cosas difícil de lograr debido a la no disponibilidad de dispositivos confiables, a los retardos de tiempo y los errores en el sistema de medición [Botero Castro and Alvarez Zapata, 2009]. Teniendo en cuenta que las técnicas más sofisticadas de control basadas en modelos matemáticos requieren señales que no están disponibles para la medición por medio de sensores, se hace necesario el uso de estimadores de estado o filtros basados en modelos que pueden satisfacer la necesidad de estimar parámetros variables que no son medibles de manera directa [Szalay et al., 2014].

Los estimadores de estado pueden ser de tipo estocástico o determinístico. Cuando se trata de sistemas dinámicos estocásticos se hace referencia al término filtros, pero cuando se trata de un sistema determinístico, se hace referencia al término observador de estado. Se puede decir que los estimadores de estado estocásticos abarcan todos aquellos sistemas dinámicos cuya evolución temporal está afectada por una componente aleatoria. Dentro de las técnicas de filtrado más representativas se destacan el Filtro de Kalman clásico, el filtro de Kalman tipo

Unscented, el Filtro de Kalman Extendido y en los últimos años el Estimador de Horizonte Deslizante y el Filtro de Partículas [Gondhalekar et al., 2014] [Rao and Rawlings, 2000] [Arulampalam et al., 2002].

2.2.1. Estimadores de estado: Una visión general

Desde su concepción, los estimadores de estado han sido utilizados como herramientas de predicción en diferentes disciplinas. De acuerdo a una revisión del estado del arte realizada para los últimos diez años (2007 – 2017), la literatura registra aplicaciones relevantes en diferentes áreas del conocimiento como la ingeniería eléctrica, el procesamiento digital de imágenes, la estadística y el análisis de datos, bioprocesos, entre otros.

En el año 2009, Choi y colaboradores presentaron un trabajo relacionado con la estimación de estados con incertidumbre y retardos en la medición. En las conclusiones de su trabajo, los autores resaltaron el hecho de que en aplicaciones en las que la medición es retardada, no debe considerarse el uso de esquemas de estimación que no tengan en cuenta dichos retardos, por lo cual los autores propusieron el uso de un Filtro de Kalman de estado aumentado para tratar con el problema del retardo en la medición. A pesar de que los resultados son validados, se evidencia que el método tiene una tendencia a sobreestimar la covarianza del error.

Chuang Lin (2010) proponen el desarrollo de un filtro de Kalman extendido (EKF) para la estimación de estados y parámetros de una clase de sistemas de redes de genes con ruido; ellos plantean que el ruido en los sistemas no debe ser ignorado (especialmente en los sistemas biológicos) y apuntan al desarrollo de estimadores que estén en la capacidad de enfrentar el problema del ruido y la incertidumbre [Chuang and Lin, 2010]. Un año más tarde, Kostelich y colaboradores realizaron la estimación del estado exacto de los datos en un modelo matemático de tumores cerebrales [Kostelich et al., 2011].

En el año 2012, Dimassi y colaboradores propusieron el uso un observador adaptable para sistemas no lineales con parámetros desconocidos y salidas con retardos. En su trabajo, los autores supusieron un retardo constante y tiempos de retardo muy pequeños; la validación se realizó en sistemas masa-resorte de menor complejidad. No obstante, se sabe que para sistemas más complejos la suposición de un retardo constante y los tiempos de retardo muy pequeños no son viables [Dimassi et al., 2012]. En contraste, el trabajo presentado por Sanchis y colaboradores en el año 2007 tiene en cuenta que los retardos generados en el sistema son variables en el tiempo [Sanchis et al., 2007]. En el mismo año, Eberle y Ament propusieron el uso de el UKF (Filtro de Kalman tipo Unscented) para la estimación de estados en tiempo real en una aplicación de bioprocesos; de su trabajo concluyeron que una estimación de estado en tiempo real permite una mejor predicción y la obtención de un modelo personalizado. Sin embargo, los autores encontraron que los escenarios de estimación muestran un

retardo de hasta una 1 hora [Eberle and Ament, 2012]. En la misma área del conocimiento, en el año 2013, Lakshmanan y colaboradores propusieron el diseño de un estimador de estado para redes de regulación genética, teniendo en cuenta los retardos que son uno de los principales problemas asociados al diseño de estimadores de estado [Lakshmanan et al., 2013].

En el año 2014, Bock y colaboradores realizaron un estudio para la estimación de estados en un modelo biológico aplicando un filtro de Kalman tipo Unscented (UKF) para tratar con las no linealidades del sistema, donde además identificaron varios problemas que afectan la calidad de la estimación, entre ellos el ruido de la medición y la incertidumbre de la misma [Bock et al., 2014]. En el mismo año, Gondhalekar y colaboradores propusieron un trabajo donde se comparaban dos técnicas diferentes para la estimación de estado con recalibraciones en un páncreas artificial. En dicho trabajo se analizaron los resultados mediante el Filtro de Kalman y el observador de estado tipo Luenberger. A pesar de que los resultados fueron satisfactorios, los autores muestran que aún debe tratarse con problemas relevantes para la estimación como lo son el ruido y los retardos del sistema [Gondhalekar et al., 2014]. En el mismo año, en [Chen and Xu, 2014] se realizó una investigación sobre la aplicación de las técnicas de filtrado de Kalman para una clase de sistemas estocásticos con retardo en la medición, y los autores propusieron un filtro óptimo que a diferentes tasas de retardo minimizaba el error de estimación. No obstante, los autores concluyeron que su trabajo representaba sólo uno de los primeros pasos, ya que para tratar con los retardos, debía tenerse en cuenta la influencia del medio en el sistema.

En el año 2015, Ji y colaboradores presentaron una novedosa aplicación del Filtro de Horizonte Deslizante (MHE) para abordar el problema de la estimación de estados en sistemas no lineales en procesos que contienen varias mediciones en laboratorio con retraso en el tiempo. Los autores validaron su propuesta mediante simulación. Si bien los resultados fueron satisfactorios, el esquema de estimación propuesto se limita a procesos en los que se obtienen dos tipos de mediciones primarias y secundarias y no ha sido evaluado para aplicaciones en las que la única medición disponible se encuentra retardada [Ji and Rawlings, 2015].

2.2.2. Estimadores de estado en Diabetes Mellitus

A partir de la revisión de la literatura, se encuentran algunos estudios acerca de la aplicación de estimadores de estado en el caso de estudio de pacientes con DMT1. Lo anterior, con el fin de completar la información necesaria para el correcto monitoreo de pacientes con DMT1, y el posterior diseño de controladores que permitan cerrar el lazo de control roto a causa de la enfermedad. A continuación, y en orden cronológico, se resumen algunos trabajos realizados en la aplicación de estimadores de estado en modelos para pacientes con DMT1.

En el año 2007, en [Gillis et al., 2007] se presentó una aplicación de un KF para la estimación de variables de estado del modelo mínimo de Bergman para pacientes con DMT1. Los autores además evaluaron el deterioro del modelo para la predicción de glucosa con el fin de determinar un horizonte de control para el diseño de un controlador predictivo basado en modelo (MPC). Los resultados obtenidos demostraron que el MPC diseñado permitió un ajuste efectivo para un controlador moderadamente agresivo que respondía bien a las perturbaciones alimentarias.

En el año 2011, en [Eberle and Ament, 2011] se usó el modelo mínimo de Bergman, un UKF y la medición de glucosa plasmática disponible para la estimación de la concentración de insulina en plasma. Los resultados obtenidos mediante el uso del UKF fueron mejores en comparación con una estimación en lazo abierto.

Años más adelante, en [Palumbo et al., 2012] los autores usaron un observador no lineal para estimar la concentración de insulina plasmática y diseñaron un controlador no lineal por realimentación entrada/salida. Los investigadores evaluaron el esquema propuesto mediante simulación y demostraron la robustez del mismo frente a las diferentes incertidumbres (paramétricas, errores de medición y mal funcionamiento del elemento de control). En el mismo año, [Lunze et al., 2012] presentaron una aplicación de un observador de Luenberger para la estimación de la trayectoria de la glucosa plasmática durante un test de tolerancia oral a la glucosa en cerdos. De los resultados obtenidos los autores manifiestan que la aproximación fue buena. Sin embargo, mencionan que es necesaria una mejora en el modelo de manera que puedan tenerse en cuenta otras interacciones del sistema glucosa-insulina.

En el año 2014, en [Bock et al., 2014] se usó un KF para la predicción de las concentraciones individuales de glucosa plasmática teniendo en cuenta la variabilidad inter e intra paciente. Los autores demostraron que las predicciones obtenidas eran confiables usando el simulador de UVa/Padova. Un año más tarde, [de Pereda et al., 2016] presentaron una aplicación de un EKF para la estimación de insulina plasmática a partir de la medición de glucosa intersticial obtenida mediante el uso de un MCG. El diseño del EKF se realizó usando el modelo matemático de Hovorka. Los autores validaron su propuesta mediante un estudio in-silico con 100 pacientes con DMT1 durante 25h.

En términos generales, si bien se evidencian aplicaciones donde intervienen estimadores de estado con mediciones retardadas y por ende algunos progresos tanto teóricos como prácticos, aún quedan algunas situaciones en las cuales la solución al problema de estimación de estados no es claro. Por ejemplo, en el caso puntual de este trabajo, se aborda el problema de estimación de estados cuando la única medición que se dispone tiene un retardo posiblemente desconocido.

2.2.3. Conceptos preliminares

Estado

En teoría de control, el concepto de estado de un sistema dinámico se refiere al mínimo conjunto de variables, conocidas como variables de estado, que describen de forma completa la respuesta de tal sistema dinámico a un conjunto dado de entradas. En forma matemática, se tiene que $x(t)$, el estado del sistema, es la información que junto a la condición inicial x_0 y a la entrada para $t \geq t_0$ son suficientes para predecir el estado futuro y las salidas para $t \geq t_0$ [Hangos and Cameron, 2001].

Estimador

Un estimador de estados es una herramienta matemática que mediante el uso de un modelo matemático y la información disponible del sistema (mediciones), proporciona información en tiempo real del estado del sistema, lo cual generalmente es requerido para labores de monitoreo, supervisión y control de sistemas dinámicos [Eberle and Ament, 2012] [Gillis et al., 2007]. Los estimadores de estado pueden ser usados como suavizadores, filtros o predictores dependiendo en cómo se use la información disponible en el instante de tiempo actual, ver Figura 2-1.

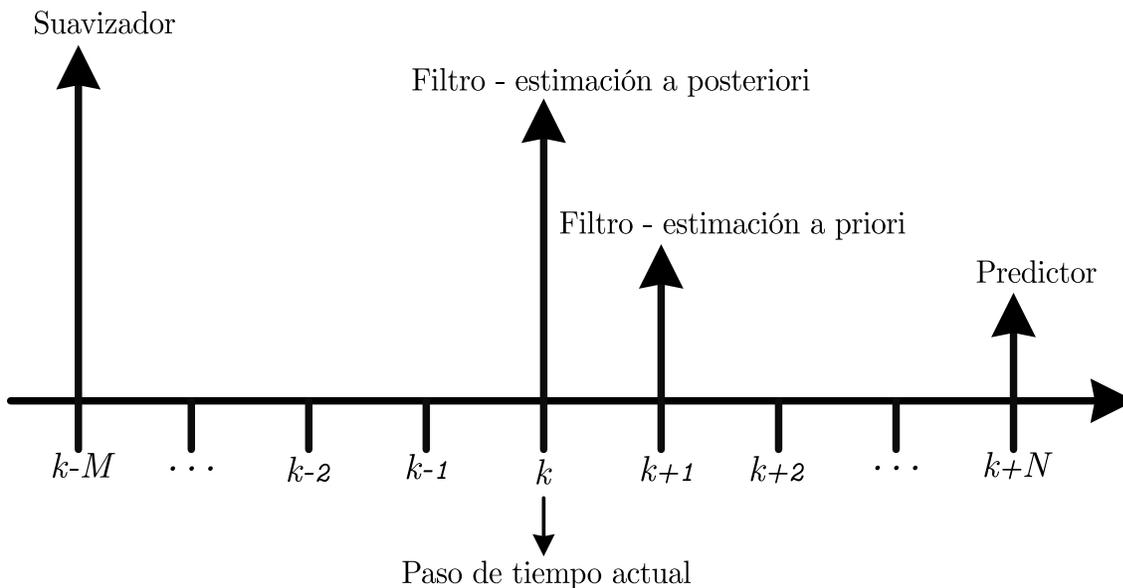


Figura 2-1.: Escala de tiempo en la que operan los suavizadores, filtros y predictores, modificada de [Simon, 2006].

1. **Suavizador:** siempre que se tengan disponibles mediciones después del instante de tiempo k , se puede formar una estimación x_k suavizada. Es decir, el tiempo obser-

vado es estrictamente mayor al tiempo estimado ($t_{observado} > t_{estimado}$) [Simon, 2006] [Grewal and Andrews, 2011]. Matemáticamente la estimación suavizada se denota como se muestra en la Ecuación 2-6.

$$\hat{x}_{k|k+N} = E[x_k | y_1, y_2, y_3, \dots, y_k, \dots, y_{k+N}] \quad (2-6)$$

2. **Predictor:** usa las mediciones disponibles hasta el instante de tiempo k para formar una estimación x_k uno o mas pasos adelante de la última medición disponible. Es decir, el tiempo observado es estrictamente menor al tiempo estimado ($t_{observado} < t_{estimado}$) [Simon, 2006] [Grewal and Andrews, 2011]. Matemáticamente se denota como se muestra en la Ecuación 2-7.

$$\hat{x}_{k|k-M} = E[x_k | y_1, y_2, y_3, \dots, y_{k-M}] \quad (2-7)$$

3. **Filtro:** usa las mediciones disponibles hasta e incluyendo el instante de tiempo k para formar una estimación x_k a posteriori denotada como se muestra en la Ecuación 2-8. Además, cuando no se encuentra disponible la medición en el tiempo k , usa las mediciones disponibles hasta el instante de tiempo $k - 1$ para formar una estimación x_k a priori denotada como se muestra en la Ecuación 2-9 [Simon, 2006] [Grewal and Andrews, 2011].

$$\hat{x}_k^+ = E[x_k | y_1, y_2, y_3, \dots, y_k] \quad (2-8)$$

$$\hat{x}_k^- = E[x_k | y_1, y_2, y_3, \dots, y_{k-1}] \quad (2-9)$$

Valor esperado

El valor esperado o esperanza matemática corresponde al valor medio de un fenómeno aleatorio. Ésta medida estadística describe la tendencia central de una variable aleatoria, es decir que representa el valor promedio que podría tomar la variable aleatoria al realizar un gran número de experimentos [Simon, 2006] [Ojeda, 2007].

$$E[x] = \sum x_i P(x = x_i) \quad (2-10)$$

donde x corresponde a la variable aleatoria discreta, $P(x = x)$ es la función de distribución de probabilidad de x y $E[x]$ es el valor esperado de la variable aleatoria (x).

1. **Estimación a priori** [x_k^-]: la estimación a priori o valor esperado a priori corresponde a la estimación del estado x_k antes de procesar la medición en el tiempo k .

$$x_k^- = E[x_k | y_1, y_2, \dots, y_{k-1}] \quad (2-11)$$

2. **Estimación a posteriori** [x_k^+]: la estimación a posteriori o valor esperado a posteriori corresponde a la estimación del estado x_k una vez ha sido procesada la medición en el tiempo k .

$$x_k^+ = E[x_k | y_1, y_2, \dots, y_k] \quad (2-12)$$

Covarianza del error

La covarianza del error es una medida estadística que da cuenta de la dispersión del error al rededor de la media [Simon, 2006].

1. **Covarianza del error a priori** [P_k^-]: la covarianza del error a priori da cuenta de la dispersión del error de estimación al rededor de la media en la etapa de predicción del Filtro de Kalman. La covarianza del error a priori en términos estadísticos se escribe como sigue:

$$P_k^- = Cov(x_k, x_k | y_1 : k - 1) \quad (2-13)$$

2. **Covarianza del error a posteriori** [P_k^+]: la covarianza del error a posteriori da cuenta de la dispersión del error de estimación al rededor de la media en la etapa de corrección del Filtro de Kalman. P_k^+ en términos estadísticos se escribe como sigue:

$$P_k^+ = Cov(x_k, x_k | y_1 : k) \quad (2-14)$$

2.2.4. Filtro de Kalman (KF)

El Filtro de Kalman (KF) es un método recursivo que permite estimar el estado de un sistema lineal corrompido por un ruido blanco utilizando mediciones linealmente relacionadas con el estado pero corrompidas también por un ruido blanco. El estimador resultante es estadísticamente óptimo con respecto a cualquier función cuadrática del error de estimación [Simon, 2006] [Grewal and Andrews, 2011].

Formulación matemática [Simon, 2006]

El KF se implementa en tres etapas que corresponden a la definición del sistema dinámico, inicialización del filtro y actualización de las ecuaciones del filtro, y puede escribirse como sigue.

1. En primer lugar se define un sistema dinámico lineal de la forma que se presenta en la Ecuación 2-15, con matrices de la representación en espacio de estados A , B y C , donde $x_k \in R^n$ es el vector de estados, $u_k \in R^m$ es la entrada de control, $y_k \in R^p$ es el vector de mediciones, y $w_k \in R^n$ y $v_k \in R^p$ son la incertidumbre de modelado y el ruido en la medición con matrices de covarianza $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$, respectivamente.

$$\begin{aligned} x_{k-1} &= Ax_k + Bu_k + w_k \\ y_k &= Cx_k + v_k \\ w_k &\sim (0, Q_{e,k}) \\ v_k &\sim (0, R_{e,k}) \end{aligned} \quad (2-15)$$

2. En segundo lugar se asignan condiciones iniciales tanto para la matriz de covarianza del error de estimación a posteriori P_k^+ , el vector de estado estimado \hat{x}_0^+ y para las matrices de covarianza $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$.

$$\hat{x}_0^+ = E[x_0] \quad (2-16)$$

$$P_k^+ = E[(x_0 - \hat{x}_0^+)(x_0 - \hat{x}_0^+)^T] \quad (2-17)$$

3. Finalmente calculan las ecuaciones del KF como sigue y se repite el proceso para todo $k = 1, 2, 3, \dots$

$$P_k^- = A_{k-1}P_k^+A_{k-1}^T + Q_{e,k-1} \quad (2-18)$$

$$K_k = P_k^+C_k^TR_{e,k}^{-1} \quad (2-19)$$

$$\hat{x}_k^- = A_{k-1}\hat{x}_{k-1}^+B_{k-1}u_{k-1} \quad (2-20)$$

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^-K_k(y_k - C_k\hat{x}_k^-) \quad (2-21)$$

$$P_k^+ = (I - k_KC_k)P_k^- \quad (2-22)$$

2.2.5. Filtro de Kalman Extendido (EKF)

El Filtro de Kalman Extendido (EKF) es una variación del filtro de Kalman que permite abordar el problema de la estimación en sistemas no lineales [Pascual, 2004]. La derivación del EKF se basa en la linealización del sistema no lineal alrededor de una trayectoria de estado nominal y fue propuesto originalmente por Stanley Schmidt para que el KF pudiera aplicarse en sistemas no lineales [Simon, 2006].

Formulación matemática [Simon, 2006]

La implementación del EKF se da en cuatro momentos: la definición del sistema dinámico no lineal, la inicialización del EKF, la linealización punto a punto del sistema dinámico no lineal definido inicialmente y por ultimo la actualización de la estimación como se detalla a continuación.

1. En primer lugar se define el sistema dinámico no lineal de la forma que se presenta en la Ecuación 2-23, donde f_k es el modelo no lineal del sistema dinámico, h_k es la función de medición, $x_k \in R^n$ es el vector de estados, $u_k \in R^m$ es la entrada del sistema, $y_k \in R^p$ es el vector de mediciones, y $w_k \in R^n$ y $v_k \in R^p$ son la incertidumbre de modelado y el ruido en la medición con matrices de covarianza $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$, respectivamente.

$$\begin{aligned} x_{k-1} &= f_k(x_k, u_k, w_k) \\ y_k &= h_k(x_k, v_k) \\ w_k &\sim N(0, Q_{e,k}) \\ v_k &\sim N(0, R_{e,k}) \end{aligned} \quad (2-23)$$

2. Una vez definido el sistema dinámico no lineal se inicializa el vector de estado estimado a posteriori \hat{x}_k^+ y la matriz de covarianza del error de estimación a posteriori P_k^+ como se muestra en las Ecuaciones 2-24 y 2-25, respectivamente. Las condiciones iniciales se asignan de acuerdo al conocimiento del sistema dinámico de estudio.

$$\hat{x}_0^+ = E(x_0) \quad (2-24)$$

$$P_0^+ = E[(x_0 - \hat{x}_0)(x_0 - \hat{x}_0)^T] \quad (2-25)$$

3. En tercer lugar y una vez inicializado el EKF, para todo instante de tiempo k (con $k = 1, 2, 3, \dots$) se linealiza el sistema dinámico no lineal mediante el cálculo de las matrices en espacio de estados y se calculan el vector de estados estimado \hat{x}_k^+ y la matriz de covarianza del error a posteriori P_k^+ .

- a) Se calculan las matrices A y L , que corresponden a la matriz de derivadas parciales del sistema f_{K-1} respecto al estado x y a la matriz de derivadas parciales del sistema f_{K-1} respecto a la incertidumbre de modelado w , respectivamente (Ver Ecuaciones 2-26 y 2-27), evaluadas en \hat{x}_{k-1}^+, u_k .

$$A_{k-1} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial x} \right|_{\hat{x}_{k-1}^+, u_k} \quad (2-26)$$

$$L_{k-1} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial w} \right|_{\hat{x}_{k-1}^+, u_k} \quad (2-27)$$

- b) Haciendo uso de la matriz A_{k-1} ya encontrada, se calcula la matriz de covarianza del error de estimación a priori P_k^- y el vector de estado estimado a priori \hat{x}_k^- .

$$P_k^- = A_{k-1}P_{k-1}^+A_{k-1}^T + Q_{e,k-1} \quad (2-28)$$

$$\hat{x}_k^- = f_{k-1}(\hat{x}_{k-1}^+, u_{k-1}) \quad (2-29)$$

- c) Se calculan las matrices C y M , que corresponden a la matriz de derivadas parciales de la salida del sistema h_k respecto al estado x_k , y la matriz de derivadas parciales de la salida del sistema h_k respecto al ruido en la medición v_k , respectivamente, y evaluadas en \hat{x}_k^-, u_k .

$$C_k = \left. \frac{\partial h_k}{\partial x} \right|_{\hat{x}_k^-, u_k} \quad (2-30)$$

$$M_k = \left. \frac{\partial h_k}{\partial v} \right|_{\hat{x}_k^-, u_k} \quad (2-31)$$

- d) Finalmente se calcula la ganancia de Kalman K_k , el vector de estados estimado y la matriz de covarianza del error de estimación a posteriori \hat{x}_k^+ y P_k^+ , respecti-

vamente, por medio de las Ecuaciones 2-32, 2-33 y 2-34.

$$K_k = P_k^- H_k^T (H_k P_k^- H_k^T + R_{e,k})^{-1} \quad (2-32)$$

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_k [y_k - h_k(\hat{x}_k^-)] \quad (2-33)$$

$$P_k^+ = (I - K_k H_k) P_k^- \quad (2-34)$$

2.2.6. Filtro de Kalman Unscented (UKF)

El Filtro de Kalman extendido (EKF) es el algoritmo de estimación de estado más comúnmente usado para sistemas no lineales, sin embargo, el EKF puede ser difícil de ajustar y a menudo da estimaciones poco confiables si las no linealidades del sistema son fuertes [Simon, 2006]. Esto se debe principalmente a que el EKF usa la linealización del sistema dinámico para propagar la media y covarianza del estado [Simon, 2006]. Por lo anterior, en el año 1997 los investigadores Julier y Uhlmann propusieron una nueva aproximación para sistemas no lineales denominada Filtro de Kalman Unscented (UKF) [Julier and Uhlmann, 1997] [Pascual, 2004]. El UKF es considerado el resultado de la incorporación de una transformación Unscented a el Filtro de Kalman Extendido (EKF) con el fin de mejorar las aproximaciones de la media y la covarianza del error de estimación, reduciendo los errores de linealización del EKF [Simon, 2006].

Transformación Unscented

La transformación Unscented es un método que permite calcular los dos primeros momentos (media y covarianza) de una función de distribución de probabilidad de una variable aleatoria $y = f(x)$ que resulta de aplicar una transformación no lineal f a una variable aleatoria x de estadística conocida [Simon, 2006] [Julier and Uhlmann, 1997].

La transformación Unscented se basa en dos principios [Simon, 2006]:

- En primer lugar, se parte del principio de que es más fácil realizar una transformación no lineal en un solo punto que para toda la función de densidad de probabilidad (FDP).
- En segundo lugar, se ha demostrado que se puede encontrar un conjunto de puntos individuales en el espacio de estados cuya FDP se aproxime a la verdadera FDP de un vector de estado.

La Figura 2-2 representa la diferencia existente entre el EKF y el UKF (de izquierda a derecha). Para el caso del EKF, se realiza una linealización en cada instante de tiempo k , al rededor de un punto de operación y se actualizan de manera aproximada tanto la media como la covarianza (ver parte inferior izquierda - rojo). Para el caso del UKF, en lugar de realizar una linealización del sistema punto a punto, se realiza una transformación Unscented que consiste en hacer pasar un vector de puntos sigma (con estadísticas conocidas) a través

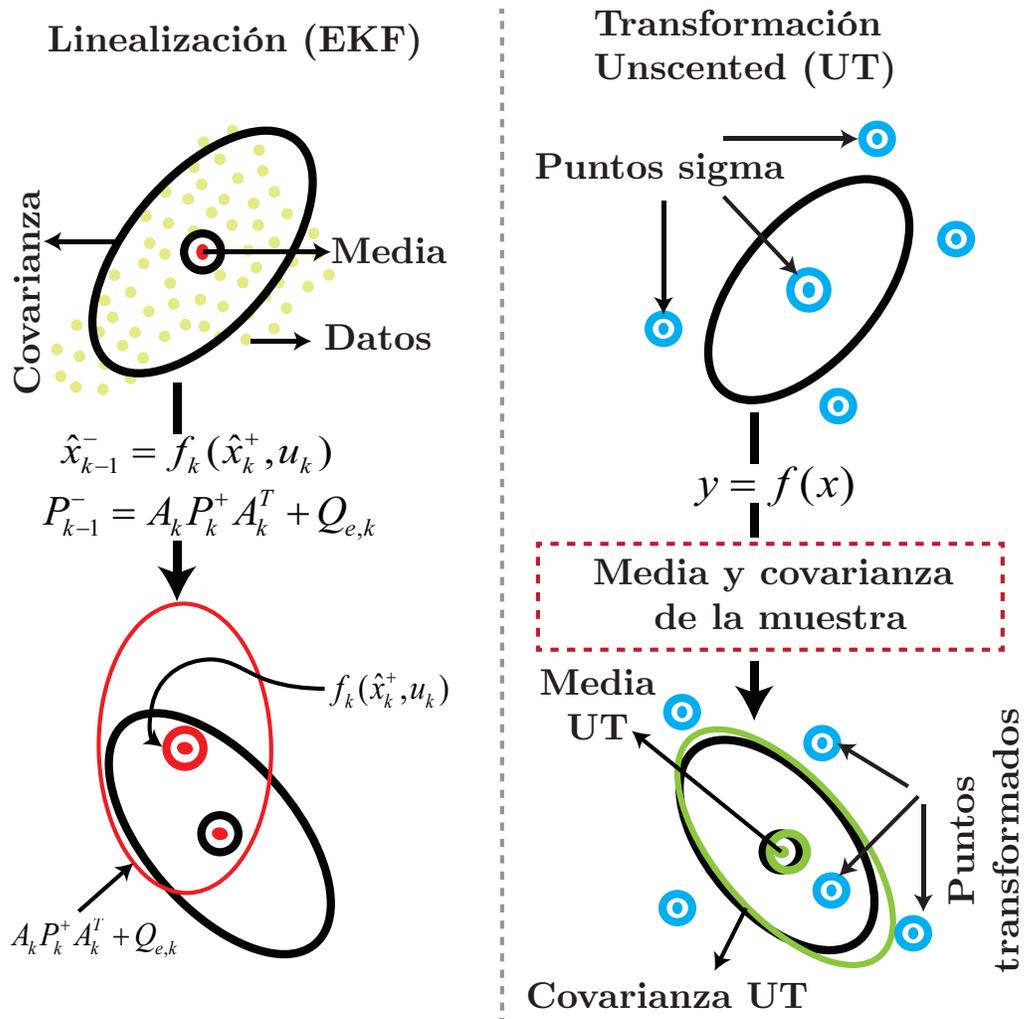


Figura 2-2.: Linealización y transformación Unscented, modificado de [Wan and Van Der Merwe, 2000]

de la función $y = f(x)$ de manera que se obtiene un nuevo vector de puntos transformados, cuyas estadísticas (media y covarianza) son una buena estimación de la verdadera media y covarianza de y (ver parte inferior derecha - verde).

Formulación matemática [Simon, 2006]

La implementación del UKF se da en cuatro momentos: definición del sistema dinámico no lineal, definición de condiciones iniciales para el UKF, primera generación de puntos sigma, segunda generación de puntos sigma y finalmente el calculo de las ecuaciones del UKF.

1. En primer lugar se define el sistema dinámico no lineal de la forma que se presenta en la Ecuación 2-23 (Ver Sección 2.2.5).
2. Considerando el sistema no lineal anterior, se definen las condiciones iniciales para el UKF. De acuerdo al conocimiento del sistema se inicializa el vector de estados \hat{x}_k y la matriz de covarianza del error de estimación P_k^+ , como se muestra en las Ecuaciones 2-35 y 2-36.

$$\hat{x}_0 = E(x_0) \quad (2-35)$$

$$P_0^+ = [(x_0 - \hat{x}_0^+)(x_0 - \hat{x}_0^+)^T] \quad (2-36)$$

3. Una vez definidas las condiciones iniciales, para todo instante de tiempo k (con $k = 1, 2, 3, \dots$) se calculan las ecuaciones necesarias para la actualización de la estimación a priori. Esta etapa del algoritmo es significativamente diferente a la etapa de actualización del EKF teniendo cuenta que este último requiere la linealización del sistema dinámico. La etapa de actualización del UKF se ejecuta como sigue:

- (a) Partiendo de los principios ya descritos, se encuentra un conjunto de vectores llamados puntos sigma $x_{k-1}^{(i)}$, cuya media y covarianza son aproximadamente iguales a las del vector x_k , como se muestra en la Ecuación 2-37 donde n es el número de variables de estado.

$$\begin{aligned} x_{k-1}^{(i)} &= \hat{x}_{k-1}^+ + \tilde{x}^{(i)}, & i &= 1, \dots, 2n \\ \tilde{x}^{(i)} &= \left(\sqrt{nP_{k-1}^+} \right)_i^T, & i &= 1, \dots, n \\ \tilde{x}^{(n+i)} &= - \left(\sqrt{nP_{k-1}^+} \right)_i^T, & i &= 1, \dots, n \end{aligned} \quad (2-37)$$

donde $(\sqrt{nP_{k-1}^+})^T$ es la transpuesta de $\sqrt{nP_{k-1}^+}$.

- (b) A continuación se aplica la función no lineal conocida $x_{k-1} = f_k(x_k, u_k)$ a cada punto sigma $x_{k-1}^{(i)}$ para obtener vectores transformados.

$$\hat{x}_k^{(i)} = f(\hat{x}_{k-1}^{(i)}, u_k, t_k), \quad i = 1, \dots, 2n \quad (2-38)$$

- (c) Una vez se obtienen los puntos sigma transformados, se calcula tanto el vector de estados estimado a priori \hat{x}_k^- , como la matriz de covarianza del error de estimación a priori P_k^- como sigue

$$\hat{x}_k^- = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} \hat{x}_k^i \quad (2-39)$$

$$P_k^- = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} (\hat{x}_k^i - \hat{x}_k^-) (\hat{x}_k^i - \hat{x}_k^-)^T + Q_{e,k-1} \quad (2-40)$$

donde $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$ son las matrices de covarianza de $w_k \in R^n$ y $v_k \in R^p$ (incertidumbre de modelado y el ruido en la medición), respectivamente.

4. Teniendo como insumo el vector de estados estimado a priori \hat{x}_k^- y la matriz de covarianza del error de estimación a priori P_k^- , se da paso a una segunda etapa de actualización que se da como sigue

- (a) En primer lugar, se encuentra un nuevo conjunto de de puntos sigma $x_k^{(i)}$, que varían respecto al primer vector de puntos sigma generado, en que este último vector se encuentra usando la matriz de covarianza del error de estimación a priori P_k^- en lugar de usar la matriz de covarianza del error a posteriori P_{k-1}^+ como se observa en la Ecuación 2-41.

$$\begin{aligned} x_k^{(i)} &= \hat{x}_k^- + \tilde{x}^{(i)}, \quad i = 1, \dots, 2n \\ \tilde{x}^{(i)} &= \left(\sqrt{nP_k^-} \right)_i^T, \quad i = 1, \dots, n \\ \tilde{x}^{(n+i)} &= - \left(\sqrt{nP_k^-} \right)_i^T, \quad i = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (2-41)$$

- (b) A continuación se aplica la función no lineal de salida $y_k = h_k(x_k)$ a cada vector $x_{k-1}^{(i)}$ para obtener vectores transformados. La media del conjunto y la covarianza de los vectores transformados proporcionan una buena estimación de la verdadera media y covarianza de y .

$$\hat{y}_k^i = h \left(\hat{x}_k^{(i)} \right) \quad (2-42)$$

Una vez obtenidos los puntos sigma transformados, se calcula la medida estimada \hat{y}_k en el tiempo k .

$$\hat{y}_k = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} \hat{y}_k^i \quad (2-43)$$

- (c) Usando como insumo la salida esperada (\hat{y}_k) calculada en el paso anterior, se calcula la covarianza matriz de covarianza P_y de y . Se incluye el término $R_{e,k}$ al final de la Ecuación 2-44, con el fin de tener en cuenta el ruido en la medición.

$$P_y = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} (\hat{y}^{(i)} - \hat{y}_k) (\hat{y}^{(i)} - \hat{y}_k)^T + R_{e,k} \quad (2-44)$$

- (d) Finalmente se calcula la covarianza P_{xy} entre \hat{x}_k^- y \hat{y}_k y se calcula la ganancia de Kalman K_k , el vector de estado estimado a posteriori \hat{x}_k^+ y la matriz de covarianza del error de estimación a posteriori P_k^+ .

$$P_{xy} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} (\hat{x}_k^i - \hat{x}_k^-) (\hat{y}^{(i)} - \hat{y}_k)^T \quad (2-45)$$

$$K_k = P_{xy} P_y^{-1} \quad (2-46)$$

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_k (y_k - \hat{y}_k) \quad (2-47)$$

$$P_k^+ = P_k^- - K_k P_y K_k^T \quad (2-48)$$

2.3. Métodos de compensación de retardo en la medición

De acuerdo a la revisión del estado del arte realizada previamente, se identificó que uno de los principales problemas para la estimación de estados en sistemas no lineales, es que muchos de estos sistemas poseen mediciones retardadas que degradan el rendimiento de los estimadores de estado y afectan negativamente el desempeño de los mismos.

De acuerdo a Khosravian en [Khosravian et al., 2015], los retardos en la medición pueden provenir de diferentes fuentes como las propiedades físicas del sistema (transitorios lentos), el tiempo de procesamiento de señales internas de los sensores, el análisis extenso de medidas de los sensores para la reducción de ruido y retardos de comunicación desde los sensores hacia la unidad de procesamiento de la información, entre otros. En este sentido, se hace necesaria la implementación de métodos que permitan compensar el retardo y por ende corregir el desempeño de los estimadores de estado en presencia del retardo en la medición.

Se reportan en la literatura diferentes métodos de compensación o incorporación de retardos. Entre los métodos encontrados se destacan los métodos de Recálculo del Filtro [Prasad et al., 2002] [Gopalakrishnan et al., 2011], Método de Alexander [Alexander, 1991], y el Predictor de Smith [Khosravian et al., 2015] que se detallan a continuación.

2.3.1. Recálculo del filtro:

Suponiendo que se tiene un modelo matemático de la forma

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= f_k(x_k, u_k) + w_k \\ y_k^1 &= h_k(x_k) + v_k \\ y_k^2 &= h_k(x_k, d_k) + v_k \end{aligned} \quad (2-49)$$

donde y_k^1 es la medición secundaria que se obtiene en línea y y_k^2 es la medición primaria que se obtiene fuera de línea y que por lo tanto tiene asociado un retardo d_k como se observa en la Figura 2-3.

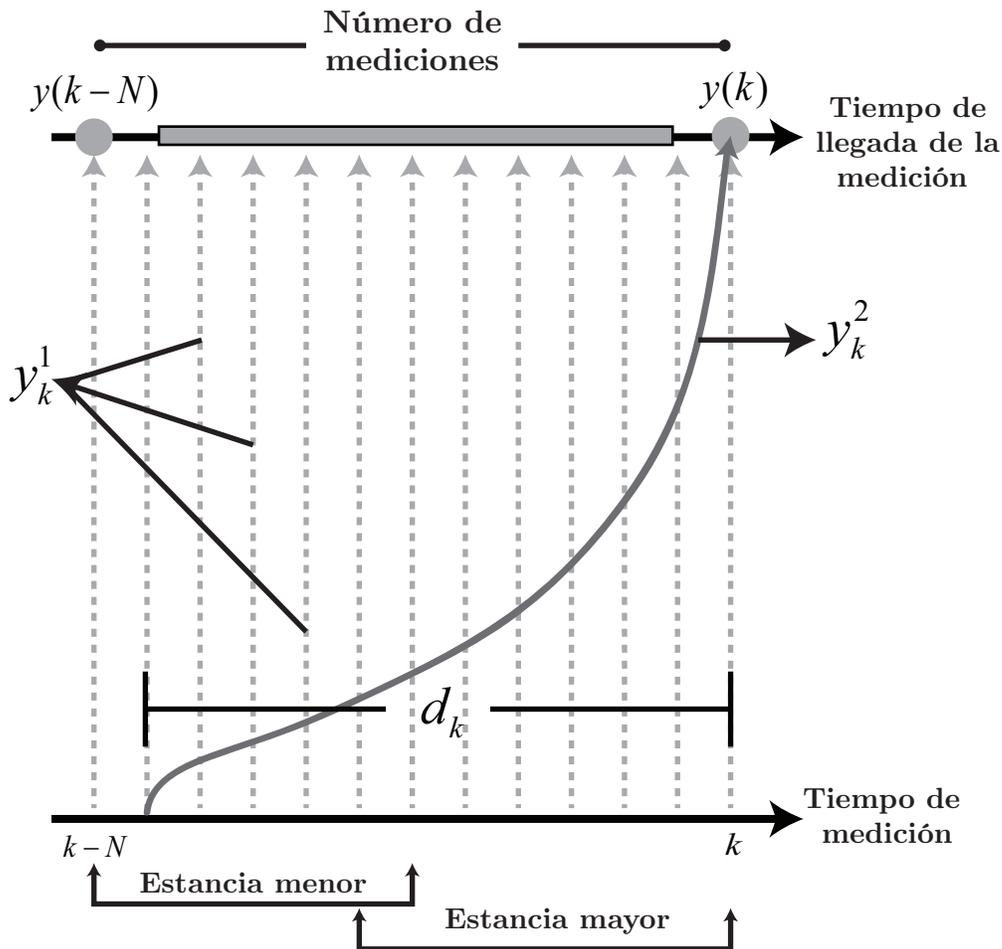


Figura 2-3.: Representación de un sistema para el que se obtienen mediciones primarias y secundarias, modificado de [Gopalakrishnan et al., 2011]

La Figura 2-3, representa la escala de tiempo de medición de un proceso para el cual se obtienen mediciones de dos tipos (primarias y secundarias). Las mediciones primarias denotadas como y_k^2 son aquellas que se obtienen fuera de línea y que por lo tanto tienen asociado un

tiempo de retardo d_k (tiempo transcurrido desde el momento que se tomó la medida, hasta el momento en el que ésta estuvo disponible). Por otra parte, las mediciones secundarias denotadas como y_k^1 corresponden a aquellas mediciones que se obtienen en línea, es decir aquellas mediciones que están disponibles en el mismo instante de tiempo k en el que fueron tomadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el método de recálculo del filtro consiste en volver al paso de tiempo cuando se tomo la medición primaria y_k^2 e incorporar la medición y_{k+d}^2 al esquema de estimación para recalculer toda la trayectoria de las estimaciones hasta el paso actual para de esta manera actualizar el vector de estados estimado \hat{x}_k y la covarianza del error de estimación a priori P_k^- .

2.3.2. Método de Alexander:

Partiendo de la premisa que se tiene un sistema de la forma presentada en la Ecuación 2-49, el método de Alexander propone el uso del procesamiento secuencial de las mediciones y_k^1 y y_k^2 en dos momentos, es decir, cuando se tiene disponible solo la medida secundaria y_k^1 (estancia menor), y cuando se tienen disponible tanto las medidas primarias y_k^2 como las secundarias y_k^1 (estancia mayor). Esto es, siempre que los errores de ambas mediciones sean estadísticamente independientes.

En la estancia menor, las mediciones secundarias (no retardadas) y_k^1 son incorporadas inicialmente a un esquema de estimación como si fuesen las únicas mediciones disponibles del sistema, de manera que pueda calcularse la ganancia de Kalman K_k^1 y la matriz de covarianza del error de estimación $P1_k^-$ que permita calcular el vector de estados estimados X_k^1 . En la estancia mayor, se calcula una nueva ganancia de Kalman K_k^2 y una nueva matriz de covarianza del error de estimación $P2_k^-$ que incluye el efecto de ambos conjuntos de medición.

2.3.3. Predictor de Smith

El predictor de Smith (PS) es un método de compensación de tiempo muerto para tareas de control y estimación propuesto por Otto Smith en el año 1957 [Smith, 1957]. El PS se considera el compensador de tiempo muerto más utilizado para el control de sistemas con retardo de tiempo debido a su elevada efectividad y su simple implementación, y al ser ampliamente utilizado, se presentan en la literatura diferentes modificaciones del mismo que apuntan a mejorar su desempeño frente a perturbaciones medibles y no medibles, su aplicación en el control de plantas inestables, entre otros [Benítez-González and Rivas-Pérez, 2017].

En la Figura 2-4 se observa el esquema general del lazo de control con compensación de retardo propuesto inicialmente [Smith, 1957]. Partiendo de la idea de que se desea controlar un proceso $P(S)$ que tiene asociado un tiempo de retardo L , se adiciona al lazo de control un

de modelado, y su baja robustez frente a perturbaciones externas [Khosravian et al., 2015] [Benítez-González and Rivas-Pérez, 2017].

Resumen del capítulo

En este capítulo, se presentaron los elementos conceptuales necesarios para la comprensión del presente trabajo de investigación. En primer lugar, se presentaron los fundamentos conceptuales asociados a la estimación de estados y se introdujeron diferentes índices de desempeño útiles para la evaluación de esquemas de estimación de estados de Kalman. En segundo lugar, se mostraron tres diferentes esquemas de estimación de Kalman con sus respectivas formulaciones matemáticas, esto con el fin de preparar el camino para la posterior simulación y evaluación de desempeño de dichos esquemas en presencia del retardo en la medición. Finalmente, se presentaron tres métodos de compensación de retardo, elemento necesario para la posterior formulación de una nueva metodología que permita obtener un mejor desempeño en presencia del retardo en la medición. En el siguiente capítulo se presentará una revisión de diferentes técnicas para la identificación del retardo en la medición.

3. Métodos de identificación del retardo en la medición en sistemas no lineales

En este capítulo se presentan inicialmente algunos conceptos estadísticos preliminares necesarios para la comprensión de las técnicas de identificación de retardo en sistemas dinámicos. Finalmente se presenta la revisión de algunas técnicas usadas para la identificación de retardos en sistemas dinámicos no lineales.

3.1. Conceptos preliminares

3.1.1. Correlación lineal [Rodríguez Ojeda, 2014]

El término correlación lineal permite describir la relación lineal existente entre los datos de dos muestras diferentes y que puede ser cuantificado mediante el cálculo de la covarianza muestral [Rodríguez Ojeda, 2014]. Para explicar este concepto, sean a y b variables muestrales, n el tamaño de la muestra, \bar{a} y \bar{b} las medias aritméticas de a y b , respectivamente, S_a^2 y S_b^2 las varianzas muestrales de a y b , respectivamente y S_a y S_b las desviaciones estándar muestrales de a y b , respectivamente. La covarianza muestral se denota como se muestra en la Ecuación 3-1.

$$S_{ab} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (a_i - \bar{a})(b_i - \bar{b}) \quad (3-1)$$

Si en 3-1, los valores a_i, b_i son ambos mayores o ambos menores que su media (\bar{a} y \bar{b} , respectivamente), entonces el producto de las diferencias tendrá signo negativo y la suma tendrá signo positivo, lo que significa que los datos tienen tendencia lineal positiva. En el caso contrario, cuando uno de los valores a_i, b_i es mayor que su media, y el otro resulta ser menor que su media, entonces el producto de una de las diferencias $(a_i - \bar{a})(b_i - \bar{b})$ tendrá signo negativo y por lo tanto la suma tendrá signo negativo, lo que significa que los datos tienen tendencia lineal negativa.

3.1.2. Coeficiente de correlación lineal [Rodríguez Ojeda, 2014]

El coeficiente de correlación lineal permite determinar de manera cuantitativa el grado de correlación entre dos o más conjuntos de datos. El coeficiente de correlación se define como

se muestra en la Ecuación 3-2.

$$r = \frac{S_{ab}}{S_a S_b}, \quad -1 \leq r \leq 1 \quad (3-2)$$

La relación entre el valor de r y el grado de correlación entre los datos de las muestras a y b se presentan en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1.: Relación entre el valor del coeficiente de correlación y el tipo de correlación, tomado de [Rodríguez Ojeda, 2014]

Valor r	Tipo de correlación entre a y b
Cercano a 1	Correlación lineal positiva - fuerte
Cercano a -1	Correlación lineal negativa -fuerte
Cercano a 0	Correlación lineal débil o ausencia de correlación lineal

3.2. Métodos analíticos para la identificación de retardos

Se han reportado en la literatura diferentes métodos para la identificación de retardos en sistemas que poseen mediciones retardadas. Entre los métodos reportados mas recientemente se encuentran la Función de Correlación Cruzada [Yang et al., 2017] y el Análisis de Correlación Máxima [Li et al., 2017]. En [Jacovitti and Scarano, 1993] se presentan algunas técnicas alternativas para la estimación de tiempo de retardo (Estimador de Correlación Directa, Estimador de la Función de Diferencia Cuadrática Media y por último el Estimador de la Función de Diferencia de Magnitud Promedio). A continuación se presenta la definición y formulación matemática para cada una de las técnicas mencionadas.

3.2.1. Función de correlación cruzada

El método de Función de Correlación Cruzada (FCC) permite determinar la dirección y tamaño del retardo existente entre dos variables. La FCC, supone que existe un desfase temporal entre dos series de tiempo a y b . Por lo anterior, se considera que el valor absoluto máximo de $\phi_{ab}(k)$ puede considerarse como el coeficiente de correlación, y k puede considerarse como el tiempo de retardo entre dos variables [Yang et al., 2017].

Suponiendo que se tienen dos series de tiempo a y b , con media μ_a y μ_b y covarianza σ_a y σ_b respectivamente, la función de correlación cruzada $\phi_{ab}(k)$ con retardo k supuesto, se caracteriza como se muestra en la Ecuación 3-3.

$$\phi_{ab}(k) = \frac{E[(a_i - \mu_a)(b_i - \mu_b)]}{\sigma_a \sigma_b}, \quad k = -n + 1, \dots, n - 1 \quad (3-3)$$

Partiendo de la Ecuación 3-3, el coeficiente de correlación se calcula como sigue:

$$\hat{\phi}_{ab}(k) = \begin{cases} \frac{1}{n-k} \sum_{i=1}^{n-k} (a_i - \mu_a)(b_{i+k} - \mu_b) / S_a S_b, & \text{si } k \geq 0 \\ \frac{1}{n-k} \sum_{i=1-k}^n (a_i - \mu_a)(b_{i+k} - \mu_b) / S_a S_b, & \text{si } k < 0 \end{cases} \quad (3-4)$$

donde S_a y S_b corresponden al muestreo de la derivación estándar de a y b , respectivamente. El valor máximo y mínimo de $\phi_{ab}(k)$ puede calcularse como se muestra en la Ecuación 3-5, así como los argumentos correspondientes k^{max} y k^{min} .

$$\begin{aligned} \phi^{max} &= \max_k [\phi_{ab}(k), 0] \geq 0 \\ \phi^{min} &= \min_k [\phi_{ab}(k), 0] \leq 0 \end{aligned} \quad (3-5)$$

Por lo tanto, el retardo de tiempo estimado λ entre a y b se denota como se muestra en la Ecuación 3-6. El Signo que acompaña a λ da cuenta de la dirección del retardo (si va desde a hasta b , o de manera contraria).

$$\lambda = \begin{cases} k^{max}, & \text{si } \phi^{max} \geq -\phi^{min} \\ k^{min}, & \text{si } \phi^{max} < -\phi^{min} \end{cases} \quad (3-6)$$

Si $\lambda < 0$ significa que el retardo va desde b hasta a . De manera contraria, si $\lambda > 0$ significa que el retardo va desde a hasta b .

3.2.2. Análisis de correlación máxima

El método de análisis de correlación máxima parte de la premisa de que cada valor de salida en un sistema es causado completamente por un cambio en la entrada del mismo. En el algoritmo de estimación de retardos basado en el análisis de correlación máxima, se calculan los coeficientes de correlación entre la secuencia de entrada U_k y la secuencia de salida Y_k que se definen como sigue [Li et al., 2017]. Suponiendo que se tiene un sistema estático con entrada u y salida y , donde la variable de entrada u cambia en el tiempo k , y la salida y cambia en el tiempo $k + \tau$, el conjunto de muestras de u y y puede definirse como sigue.

$$\{U(k), Y(k), (k = 1, \dots, N ; \tau = 1, \dots, \tau_{max})\} \quad (3-7)$$

donde τ_{max} es el retardo máximo que se asigna de acuerdo al conocimiento del sistema, y N es el tamaño de la muestra de entrenamiento. Teniendo el conjunto de muestras, se plantea el siguiente problema de optimización.

$$\max_{\tau} |\rho(u(k), y(k + \tau))| \quad (3-8)$$

sujeto a la función objetivo $\rho(\Delta U_i(k), \Delta y_j^o(k + \tau))$ y la restricción en τ , como se muestra en las Ecuaciones 3-9 y 3-10.

$$\begin{aligned} \rho(u_i(k), y(k + \tau)) &= \frac{Cov(U(k), Y(k + \tau))}{\sqrt{D(U(k))}\sqrt{D(Y(k + \tau))}} \\ &= \frac{\sum_{k=1}^N (u(k) - \mu_u(k))(y(k + \tau) - \mu_y(k + \tau))}{\sqrt{\sum_{k=1}^N (u(k) - \mu_u(k))^2 \sum_{k=1}^N (y(k + \tau) - \mu_y(k + \tau))^2}} \end{aligned} \quad (3-9)$$

$$\tau \leq \tau_{max} \quad (3-10)$$

donde D es la desviación estándar, $\rho(u(k), y(k + \tau))$ es el coeficiente de correlación entre $u(k)$ y $y(k + \tau)$, $\mu_u(k)$ y $\mu_y(k + \tau)$ corresponden a la media del conjunto de datos $U(k)$ y $Y(k)$, respectivamente, y τ es el argumento de la solución al problema de optimización.

3.2.3. Funciones de correlación alternativas

En el trabajo presentado por Jacovitti en el año 1993, se citan y comparan tres diferentes funciones de correlación para la estimación de retardos. Para explicar estas aproximaciones, suponga que se tiene un sistema dinámico para el cual se tienen disponible dos mediciones x_1 y x_2 que se denotan como se muestra en 3-11.

$$\begin{aligned} x_1(t) &= s(t) + n_1(t) \\ x_2(t) &= As(t - \tau) + n_2(t) \end{aligned} \quad (3-11)$$

donde $s(t)$ es la versión no retardada de la medición, τ es el tiempo de retardo, y $s(t - \tau)$ es la versión retardada de la misma señal con ruidos de medición n_1 y n_2 respectivamente.

Estimador de Correlación Directa

Para el Estimador de Correlación Directa (DC, por sus siglas en inglés) se plantea el problema de optimización que se muestra en la Ecuación 3-12.

$$\hat{D}_{DC} = \operatorname{argmax} \hat{R}_{DC}(\tau) \quad (3-12)$$

sujeto a 3-13.

$$\hat{R}_{DC}(\tau) = \frac{1}{N_{DC}} \sum_{k=1}^{N_{DC}} x_1(kT)x_2(kT + \tau) \quad (3-13)$$

donde T es el intervalo de muestreo y $(N_{DC} - 1)T$ es el ancho de la ventana de estimación.

Estimador de la Función de Diferencia cuadrática media

Para el Estimador de la Función de Diferencia Cuadrática media (ASDF) se plantea el problema de optimización que se muestra en la Ecuación 3-14.

$$\hat{D}_{ASDF} = \operatorname{argmin} \hat{R}_{ASDF}(\tau) \quad (3-14)$$

sujeto a 3-15.

$$\hat{R}_{ASDF}(\tau) = \frac{1}{N_{ASDF}} \sum_{k=1}^{N_{ASDF}} [x_1(kT) - x_2(kT + \tau)]^2 \quad (3-15)$$

donde T es el intervalo de muestreo y $(N_{ASDF} - 1)T$ es el ancho de la ventana de estimación.

Estimador de la Función de Diferencia de Magnitud Promedio

Para el estimador de la Función de Diferencia de Magnitud Promedio (AMDF) se plantea el problema de optimización que se muestra en la Ecuación 3-16.

$$\hat{D}_{AMDF} = \operatorname{argmin} \hat{R}_{AMDF}(\tau) \quad (3-16)$$

sujeto a 3-17.

$$\hat{R}_{AMDF}(\tau) = \frac{1}{N_{AMDF}} \sum_{k=1}^{N_{AMDF}} |x_1(kT) - x_2(kT + \tau)| \quad (3-17)$$

donde T es el intervalo de muestreo y $(N_{AMDF} - 1)T$ es el ancho de la ventana de estimación.

Resumen del capítulo

Teniendo en cuenta que el Predictor de Smith requiere como insumo principal el conocimiento exacto del tiempo de retardo para garantizar la respectiva corrección, en este capítulo, se presentaron diferentes métodos de identificación del retardo con el fin de elegir el que se acoplara de mejor forma al Predictor de Smith. En este sentido, se eligió el Método de Análisis de Correlación Máxima (ACM), debido a que éste método arroja un valor exacto de retardo y no un intervalo en el cual dicho retardo pueda encontrarse, permitiendo de esta manera que su resultado sea directamente alimentado al predictor sin necesidad de otros procesos.

Teniendo como insumo los esquemas de estimación de estados de Kalman descritos en el Capítulo 2, el método de compensación de retardo (Predictor de Smith) descrito en el mismo capítulo, y un método para la identificación del tiempo de retardo (ACM) presentado en este capítulo, en el siguiente capítulo se presentará una nueva metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición.

4. Metodología propuesta

En capítulos anteriores se resaltó el impacto negativo que tiene el retardo en la medición sobre los esquemas de estimación basados en Kalman y se presentaron los elementos necesarios para la identificación del retardo y la corrección de la estimación en presencia del mismo. En este capítulo, se presenta en síntesis la metodología propuesta para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición.

Metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición

Se plantea una metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición que permite que, siempre que se tenga un retardo desconocido pero acotado a un intervalo de tiempo definido $\tau_{min} \leq \tau \leq \tau_{max}$, donde τ_{min} corresponde al tiempo de retardo mínimo en la medición y τ_{max} corresponde al tiempo de retardo máximo en la misma, se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

Se parte de un sistema de la forma que se presenta en la Ecuación 4-1

$$\begin{aligned}x_{k+1} &= f_k(x_k, u_k) + w_k \\y_k &= h_k(x_k, \tau) + v_k\end{aligned}\tag{4-1}$$

donde τ es el retardo en la medición desconocido y acotado. Con base en lo anterior, la metodología propuesta se desarrolla en tres etapas que son la etapa inicial o de definición, la etapa de estimación del retardo y la etapa de estimación de estados.

4.1. Etapa inicial o de definición

4.1.1. Definición de condiciones iniciales

En este paso, se definen tanto el número de datos que constituirán el insumo para la estimación del retardo en la medición (N_{set}) como el tiempo de operación máximo del algoritmo sin la actualización del tiempo de retardo τ (T_{opmax}). Además, se define el número de entradas

(N_u) y el número de salidas (N_y) a tener en cuenta para la posterior estimación del tiempo de retardo. Es importante resaltar que el esquema que se presenta se ha probado en sistemas estables en lazo abierto usando entradas del tipo escalón. Para sistemas inestables en lazo abierto o sistemas excitados por medio de otro tipo de entradas tales como senoidales, impulsivas, tipo pulso, entre otras, se debe considerar otro tipo de análisis.

- N_{set} : corresponde al número de datos de entrada y salida $u(k)$ y $y(k)$, respectivamente, que serán almacenados en los vectores $U(k)$ y $Y(k)$ para la posterior estimación del tiempo de retardo de la medición. El número de datos debe ser definido de acuerdo al conocimiento del sistema y debe ser el tiempo suficiente para que el sistema pase de un estado estacionario a otro.
- T_{opmax} : corresponde al tiempo máximo en el que la etapa de estimación (ver mas adelante), estará operando sin necesidad de recalculer el tiempo de retardo τ .
- N_u : corresponde al número de entradas del sistema que serán tenidas en cuenta para la estimación del tiempo de retardo. La entrada o entradas a tener en cuenta para la estimación del tiempo de retardo, depende exclusivamente del conocimiento del sistema, dado que éste permite determinar cuales entradas generan un cambio significativo en la variable de estado de interés que se espera estimar.
- N_y : corresponde al número de salidas del sistema que serán tenidas en cuenta para la estimación del tiempo de retardo.

4.1.2. Almacenamiento de conjunto de datos

Se almacenan los conjuntos de datos $U(k)$ y $Y(k)$ correspondientes a los datos de entrada y salida del sistema, respectivamente. Dichos conjuntos de datos pueden ser datos reales tomados directamente del proceso o pueden provenir de un modelo matemático validado. El conjunto de datos de entrada y salida almacenados tienen la forma que se muestra en las Matrices 4-2 y 4-3.

$$U(k) = \begin{bmatrix} u_i^j & u_1^2 & \cdots & u_1^{N_u} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{N_{set}}^1 & u_{N_{set}}^2 & \cdots & u_{N_{set}}^{N_u} \end{bmatrix} \quad (4-2)$$

donde u_i^j es el dato i de la entrada j , con $i = 1, \dots, N_{set}$ y $j = 1, \dots, N_u$.

$$Y(k) = \begin{bmatrix} y_i^j & y_2^1 & \cdots & y_{N_{set}}^1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_1^{N_y} & y_2^{N_y} & \cdots & y_{N_{set}}^{N_y} \end{bmatrix} \quad (4-3)$$

donde y_i^j es el dato i de la salida j , con $i = 1, \dots, N_{set}$ y $j = 1, \dots, N_y$. Las matrices resultantes deben tener dimensiones $U(k) = [N_u \times N_{set}]$ y $Y(k) = [N_{set} \times N_y]$ para los datos de entrada y salida respectivamente.

4.2. Etapa de estimación de retardo

Una vez se han almacenado los vectores de entrada y salida $U(k)$ y $Y(k)$ respectivamente, se inicia la etapa de estimación del tiempo de retardo τ , la cual se da mediante el uso del método de análisis de correlación máxima.

4.2.1. Definición de tiempo de retardo máximo

En primer lugar se define el tiempo de retardo máximo τ_{max} que se define de acuerdo al conocimiento del sistema y de la fuente de retardo en la medición, ya sea que la fuente de retardo sea el dispositivo, método de adquisición de datos o que sea propio de la dinámica del sistema. τ_{max} será entonces el valor de retardo máximo que podrá obtenerse mediante el análisis de correlación máxima.

4.2.2. Estimación del tiempo de retardo

Posteriormente se resuelve el problema de optimización que se presenta en la Ecuación 4-4, sujeto a la función objetivo $\rho(u(k), y(k + \tau))$ y la restricción en τ , como se muestra en las Ecuaciones 4-5 y 4-6.

$$\max_{\tau} |\rho(u(k), y(k + \tau))| \quad (4-4)$$

$$\begin{aligned} \rho(u_i(k), y(k + \tau)) &= \frac{Cov(U(k), Y(k + \tau))}{\sqrt{D(U(k))} \sqrt{D(Y(k + \tau))}} \\ &= \frac{\sum_{k=1}^{N_{set}} (u(k) - \mu_u(k))(y(k + \tau) - \mu_y(k + \tau))}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_{set}} (u(k) - \mu_u(k))^2 \sum_{k=1}^{N_{set}} (y(k + \tau) - \mu_y(k + \tau))^2}} \end{aligned} \quad (4-5)$$

$$\tau \leq \tau_{max} \quad (4-6)$$

donde D es la desviación estándar, $\rho(u(k), y(k + \tau))$ es el coeficiente de correlación entre $u(k)$ y $y(k + \tau)$, $\mu_u(k)$ y $\mu_y(k + \tau)$ corresponden a la media del conjunto de datos $U(k)$ y $Y(k)$, respectivamente y τ es el argumento de la solución al problema de optimización.

Una vez calculado el vector de índices de correlación $\rho = [\rho_1, \rho_2, \rho_3, \dots, \rho_{\tau_{max}}]$ se busca el coeficiente de correlación máximo cuyo sub-índice (es decir la posición que ocupa en el vector) corresponde a la longitud o tiempo de retardo estimado como se muestra en la Figura 4-1.

$$\rho = \left[\rho_1, \rho_2, \rho_3, \dots, \rho_{\tau_{max}} \right]$$

Coeficiente de correlación máxima
Longitud del retardo estimada

Figura 4-1.: Longitud del retardo estimada.

4.3. Etapa de estimación de estados

Teniendo el tiempo de retardo estimado τ^* se inicia la etapa de estimación de estados con corrección del retardo en la medición. En este sentido, se sugiere el uso de un estimador de estados en cascada resultante de la integración de un Filtro de Kalman Unscented y un Predictor de Smith como se muestra en la Figura 4-2.

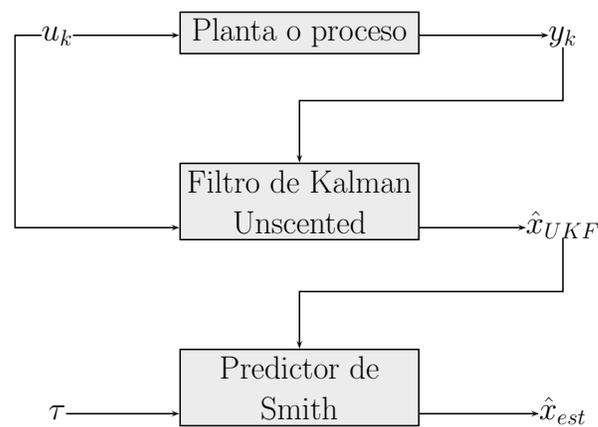


Figura 4-2.: Estimador de estados en cascada

4.3.1. Inicialización del UKF

En primer lugar se inicializa el UKF de acuerdo a la formulación matemática presentada en el Capítulo 2, Sección 2.2.5. de manera que pueda obtenerse un vector de estados estimado \hat{x}_{UKF} .

4.3.2. Inicialización del PS

Teniendo como insumo el tiempo de retardo τ estimado en la segunda etapa de la metodología y el vector de estados estimado \hat{x}_{UKF} obtenido en el paso anterior, se inicializa el PS que, como se mencionó en la Sección 2.3.3., es un método que facilita la corrección del retardo, de manera que pueda obtenerse un vector de estados estimado \hat{x}_{est} .

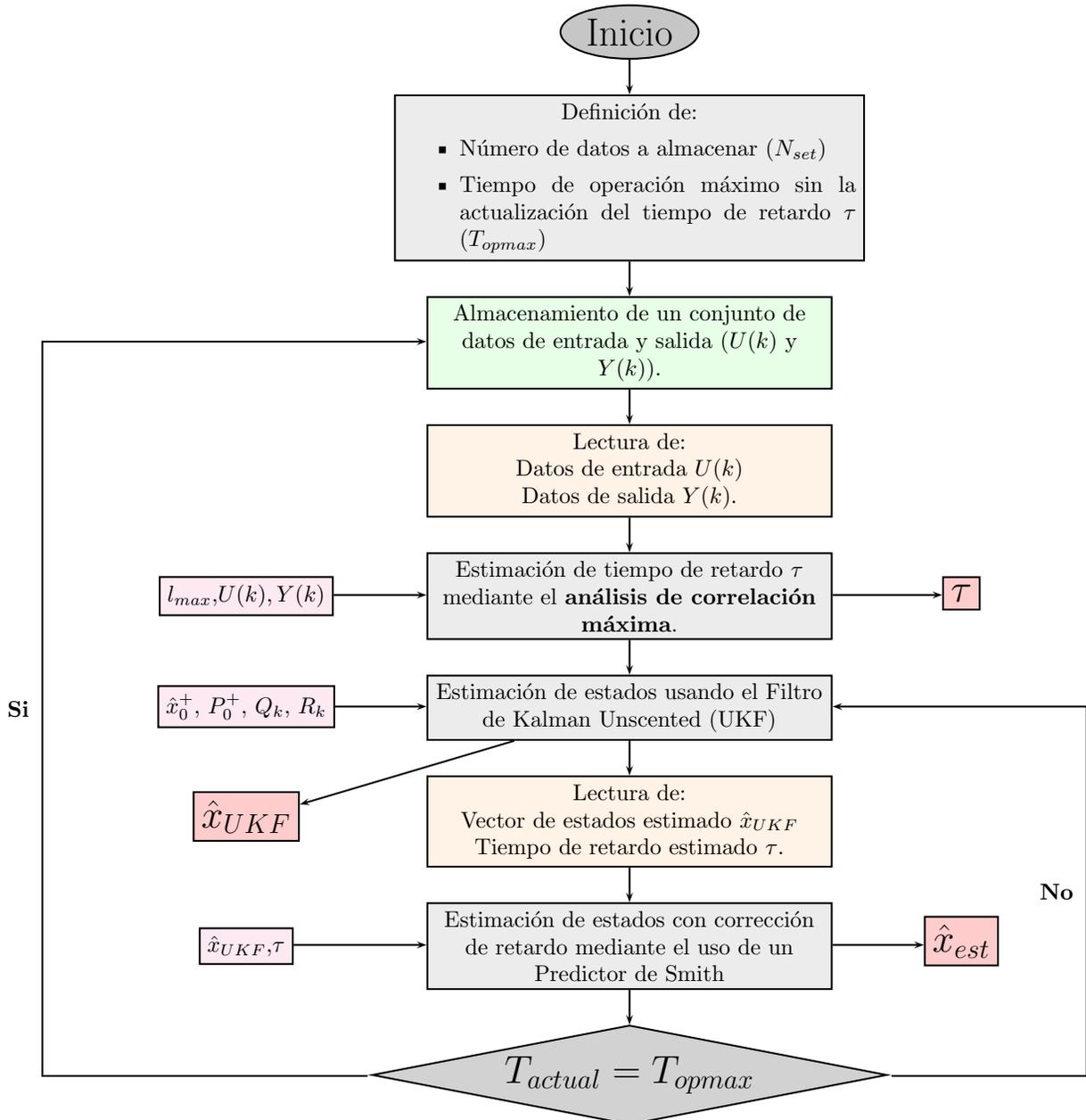


Figura 4-3.: Diagrama de flujo de la metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición

En la Figura 4-3 se presenta el esquema de la metodología propuesta. Es importante resaltar que debido a que los estimadores de estado son usados con el fin de completar el conocimiento del estado de un sistema, este debe calcularse continuamente. Por lo anterior, la metodología propuesta no posee una condición de parada específica.

Resumen del capítulo

En este capítulo se presentó una nueva metodología para la estimación de estados para una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición. La metodología propuesta, integra un Filtro de Kalman Unscented (UKF), el método de Análisis de Correlación Máxima (ACM) y un Predictor de Smith.

Existen algunos trabajos que reportan la convergencia del UKF en diferentes escenarios. Por ejemplo, Feng y colaboradores muestran un análisis de convergencia del UKF en el caso de señales ruidosas caóticas [Feng et al., 2007]. Maree y colaboradores muestran que el UKF es exponencialmente estable usando teoría de la contracción [Maree et al., 2016]. En Isaza y colaboradores, se presenta una revisión exhaustiva sobre los diferentes métodos, herramientas y tipos de estimadores de estado usados para la incorporación de información no uniforme a diferentes esquemas de estimación de estados.

5. Caso de estudio

En este capítulo se presenta el caso de estudio seleccionado para la evaluación del desempeño de la metodología propuesta. Inicialmente se presenta una descripción del sistema en estudio (mecanismo homeostático de la glucosa) incluyendo una descripción del origen del retardo en la medición. En segundo lugar se presentan los resultados de simular los Filtros de Kalman antes descritos (KF, EKF y UKF) en condiciones ideales y en presencia del retardo en la medición, esto último con el fin de dejar en evidencia como afecta el retardo en la medición el desempeño de los esquemas de estimación. Finalmente se presenta la aplicación y evaluación de la metodología propuesta en el caso de estudio seleccionado y los resultados cuantitativos y cualitativos que permiten evidenciar una mejora en el desempeño del UKF en presencia del retardo en la medición.

5.1. Caso de estudio: mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1

5.1.1. Mecanismo homeostático de la glucosa

La glucosa es la principal fuente de energía de los seres humanos ya que es el insumo que le permite a las células del organismo llevar a cabo funciones vitales como la respiración celular, la reparación de tejidos, la multiplicación celular, entre otras. Órganos como el cerebro dependen del suministro constante de glucosa para mantenerse funcionales, por ello, es de suma importancia mantener su concentración en plasma dentro de un rango establecido; en los seres humanos los niveles de glucosa en plasma deben encontrarse alrededor de 90mg/dl en ayunas y entre 100mg/dl - 140mg/dl después de haber ingerido alimentos [Shrayyef and Gerich, 2010]. El mecanismo homeostático de glucosa es el encargado de garantizar que los niveles de glucosa en sangre se encuentren estables, sin elevarse o disminuirse, y para ello se vale de métodos de compensación de tipo neuro- hormonal [Shrayyef and Gerich, 2010].

Cuando se ingieren alimentos ricos en carbohidratos (que se encuentran en forma de polisacáridos), éstos son descompuestos en el intestino delgado mediante la acción enzimática de las disacaridasas, que transforman los polisacáridos en moléculas más pequeñas llamadas monosacáridos para que, de esta manera, puedan ser absorbidos hacia la sangre a través de la pared intestinal [Barrett et al., 2014]. Una vez se han ingerido los alimentos, y mientras estos

aún se encuentran en el intestino, el organismo de manera predictiva genera que las hormonas incretinas (GIP y GLP-1) estimulen las **células beta** del páncreas para producir **insulina**, hormona encargada de incrementar el número de transportadores de glucosa (GLUT4) en la membrana celular de los tejidos [Shrayyef and Gerich, 2010]. Los GLUT4 se encargan de la difusión facilitada de carbohidratos a través de la membrana celular, permitiendo que la glucosa que se encuentra en la sangre sea transportada hacia el interior de las células para ser usada como fuente de energía (Ver Figura 5-2), reduciendo así la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo. La insulina, además, induce la acción de la glucocinasa, enzima que hace que la concentración de glucosa en el hígado se vuelva menor, de manera tal que, por difusión simple, la glucosa que se encuentra en la sangre pueda ingresar al hígado como reserva para ser almacenada en forma de glucógeno [Kim et al., 2012].

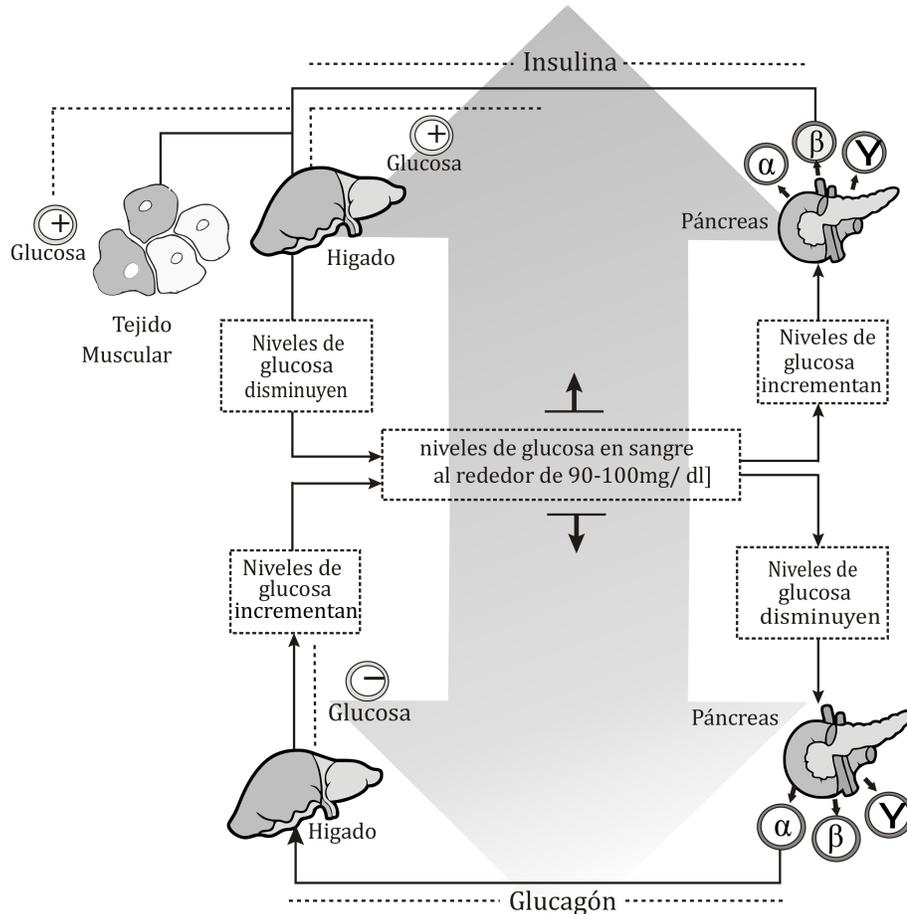


Figura 5-1.: Mecanismo homeostático de la glucosa, modificado de [Lema-Perez et al., 2015]

Cuando una persona atraviesa un periodo de ayuno, los niveles de glucosa en sangre disminuyen, y por la acción de las hormonas catecolaminas se inhibe la producción de insulina [Shrayyef and Gerich, 2010]. Al disminuir los niveles de glucosa en el plasma (ver parte infe-

rior de la Figura 5-1), las células alfa del páncreas son estimuladas para producir **glucagón**, hormona que actúa en diferentes receptores de los hepatocitos (células del **hígado**) desencadenando la acción de la enzima fosforilasa y, como consecuencia, la desintegración del glucógeno mediante un proceso denominado glucogenólisis, el cual consiste en la transformación de glucógeno en **glucosa**. Cuando se da la glucogenólisis, la concentración de glucosa en plasma aumenta manteniéndose en un nivel aproximado de 90mg/100ml [Kim et al., 2012]. Cuando el ciclo de regulación o ciclo homeostático de la glucosa se rompe, los niveles de glucosa en plasma se mantienen fuera del rango debido a un déficit en la producción de insulina o por la producción de insulina no funcional. Esta ruptura desencadena una patología conocida como Diabetes Mellitus.

5.1.2. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) se refiere a un conjunto de enfermedades que se producen cuando el cuerpo no puede producir una cantidad suficiente de insulina o no puede usar de manera eficaz la insulina producida. La insulina es la hormona encargada de facilitar el consumo de glucosa como principal fuente de energía por parte de algunas células del cuerpo para que éstas mediante la transformación de glucosa en energía puedan llevar a cabo sus funciones vitales. La Diabetes Mellitus se diagnostica mediante en análisis de los niveles de glucosa en la sangre. La falta de insulina o la incapacidad del organismo para usarla produce un aumento de los niveles de glucosa en la sangre, lo que a largo plazo desencadena en el daño de muchos tejidos del cuerpo, dando lugar a complicaciones de salud que pueden ocasionar la muerte [Federation, 2015].

Existen diferentes tipos de DM, siendo las mas comunes la Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2 y la Diabetes Gestacional. El caso de estudio seleccionado para la presente investigación es el mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1.

Diabetes Mellitus Tipo 1

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es un tipo de DM causada por una reacción autoinmune en la que el sistema inmunológico ataca las células beta productoras de insulina del páncreas generando como resultado el cese en la producción de insulina [Federation, 2015]. Como se observa en la Figura 5-2, al disminuir la producción de insulina, disminuye también el número de transportadores de glucosa (GLUT4) en la membrana celular de los tejidos insulino-dependientes, por lo que, gran parte de la glucosa ingerida se acumula en la sangre aumentando de esta manera su concentración (hiperglicemia) [Shrayyef and Gerich, 2010] [Barrett, 2013].

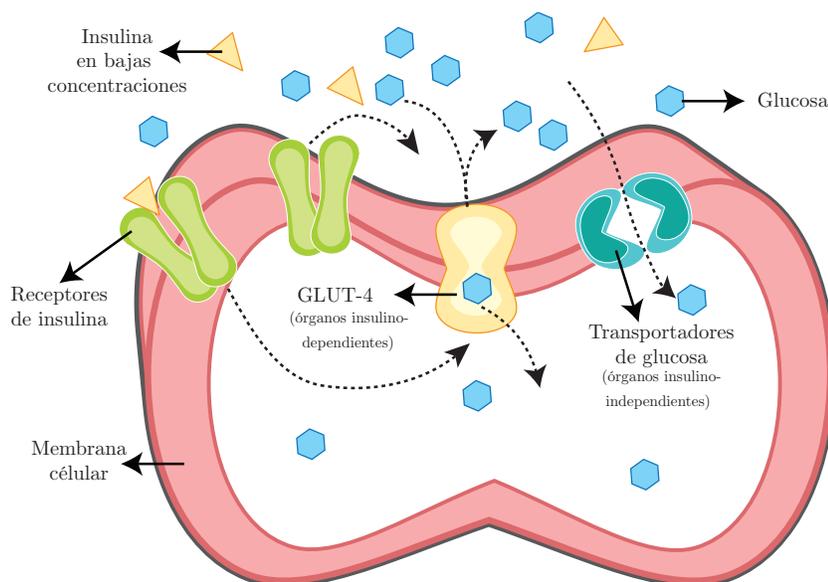


Figura 5-2.: Descripción gráfica de Diabetes Mellitus Tipo 1

5.1.3. Origen del retardo en la medición

Difusión de glucosa plasmática hacia el intersticio celular

El cuerpo humano está compuesto por un conjunto de vasos sanguíneos de estructura tubular hueca que conducen la sangre desde el corazón hacia los demás órganos del cuerpo y viceversa, transportando oxígeno y nutrientes (entre ellos la glucosa). Existen diferentes tipos de vasos sanguíneos, entre los cuales se encuentran las arterias que son las encargadas de transportar la sangre desde el corazón hacia el resto del cuerpo y se caracterizan por tener paredes gruesas y por ser impermeables, es decir por no permitir el intercambio de sustancias con el tejido celular. Las arterias se van haciendo cada vez más pequeñas hasta convertirse en vasos de intercambio. Los vasos de intercambio son un tipo de vasos sanguíneos de menor diámetro que las arterias y están formados por un endotelio permeable que permite el paso selectivo de sustancias nutritivas desde la sangre hacia las células de los tejidos, incluido el intercambio de oxígeno y de glucosa [Barrett, 2013].

En la Figura 5-3 se observa como se da la difusión de nutrientes (entre ellos glucosa) desde los **vasos de intercambio** hacia el **intersticio celular** que, para el caso de estudio, está formado por espacios intercelulares de las células musculares y adiposas del abdomen. Dicha difusión, se da desde los vasos de intercambio hacia el intersticio celular mediante difusión simple, mecanismo molecular que permite el paso de la glucosa a través de los espacios intercelulares, gracias a que la glucosa es una sustancia hidrosoluble. La glucosa presente en los vasos de intercambio, cruza las paredes de éstos difundiéndose por las hendiduras intercelulares a favor del gradiente de concentración, hacia el intersticio formado por células adiposas del

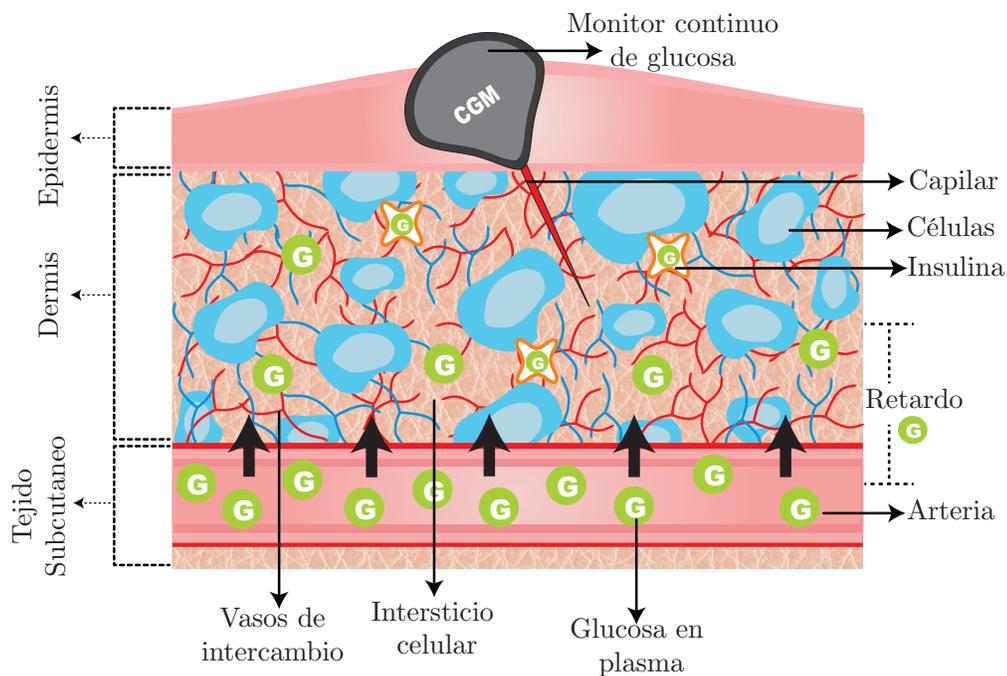


Figura 5-3.: Origen del retardo en la medición

abdomen para, posteriormente, difundirse al interior de las células [Bermúdez et al., 2007].

Dispositivos para la medición de glucosa

La medición de glucosa ha cambiado de manera considerable a lo largo de los años. En principio, los pacientes tenían como único método diagnóstico la presencia de glucosa en la orina y fue en el año 1964 cuando apareció por primera vez un método que permitía medir la concentración de glucosa en la orina de manera más certera. A partir de ese momento y hasta la fecha, numerosos dispositivos de medición han sido desarrollados con el fin de mejorar el monitoreo y por ende tratamiento de los trastornos asociados a las altas y bajas concentraciones de glucosa en la sangre [Bondia et al., 2010]. En este sentido, a continuación se presenta una descripción del funcionamiento de dos de los dispositivos más utilizados para la medición de la concentración de glucosa en pacientes con DMT1.

1. **Glucómetro:** el glucómetro es un dispositivo de uso ambulatorio que mediante el uso de sangre capilar (proveniente de pinchar un dedo, generalmente) y una tirilla reactiva, permite conocer la concentración de glucosa en plasma en el instante de tiempo de la medición (Ver Figura 5-4). Éste dispositivo es ampliamente utilizado por los pacientes con DMT1 para el monitoreo diario de la enfermedad [Pérez, 2016].
2. **Monitor Continuo de Glucosa (MCG):** el Monitor Continuo de Glucosa (MCG) es un dispositivo que permite medir los niveles de glucosa en el intersticio de las células

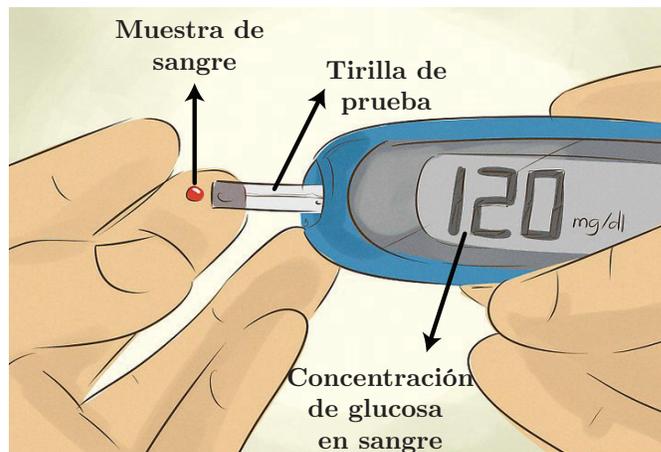


Figura 5-4.: Glucómetro, tira reactiva y muestra de sangre, modificado de [How, 2017].

en forma continua. Inicialmente el MCG era usado sólo como examen solicitado por el médico para su posterior análisis. Actualmente, aunque sigue siendo usado de manera diagnóstica por solicitud médica, también se han desarrollado dispositivos que pueden ser usados por los pacientes para el monitoreo en tiempo real.

La mayoría de monitores continuos de glucosa (MCG) usan un sensor electroquímico insertado subcutáneamente de manera que este pueda acceder al espacio del líquido intersticial (ISF por sus siglas en inglés) para medir la concentración de glucosa (Ver Figura 5-3). La medición de glucosa arrojada por el MCG es una estimación de la glucosa plasmática (PG por sus siglas en inglés). Es decir, que la medición obtenida a través del MCG puede verse como un reflejo retardado de la concentración de glucosa en plasma en un tiempo $t - \tau$, donde τ es el tiempo que tarda la glucosa en difundirse desde la arteria pulmonar hasta el espacio intersticial (también conocido como tiempo de retardo fisiológico o tiempo de equilibrio) [Sinha et al., 2017]. En la Tabla 5-1 se presenta un resumen de diferentes tiempos de retardo fisiológico que han sido reportados en la literatura.

Las diferencias entre los valores de retardo reportados en la Tabla 5-1, podrían explicarse debido al tipo de estudio realizado en cada uno de los trabajos citados. En [Dye et al., 2010], se realizó un test oral de tolerancia a la glucosa, con el fin de validar un dispositivo de monitoreo de glucosa intersticial. En [Schoonen and Wientjes, 2003], se presentó un modelo que buscaba describir la dinámica de transporte de la glucosa desde la sangre hacia el tejido adiposo, el estudio se realizó mediante la técnica de microdiálisis, la cual también fue usada años más adelante por Basu en dos estudios realizados *in vivo*, donde el autor evaluaba el tiempo de transferencia de un trazador de glucosa desde la sangre hacia el intersticio celular [Basu et al., 2013] y [Basu et al., 2014]. En [Rebrin and Steil, 2000] se realizó un estudio

Tabla 5-1.: Tiempo de retardo fisiológico reportado en la literatura

Autor/Año	Tiempo de retardo encontrado
[Rebrin and Steil, 2000]	5 – 12 minutos
[Stout et al., 2001]	10 – 20 minuto
[Schoonen and Wientjes, 2003]	4 – 50 minutos
[Dye et al., 2010]	15 minutos
[Basu et al., 2013]	5 – 6 minutos
[Basu et al., 2014]	< 10 minutos
[Sinha et al., 2017]	5 – 6 minutos en adultos sanos 7 – 8 minutos en pacientes con DMT1 en ayunas

basado en modelos con el fin de establecer la relación dinámica entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial. Los datos utilizados para la validación del modelo matemático usado fueron provenientes de un animal. En [Stout et al., 2001] se realizó un estudio que buscaba establecer el tiempo de retardo existente entre la dinámica de glucosa plasmática y la dinámica de glucosa intersticial. Para este fin, los autores tomaron muestras de líquido intersticial y sangre, las cuales posteriormente fueron analizadas mediante un análisis de correlación máxima. Finalmente, en [Sinha et al., 2017] se realizó un estudio que buscaba validar el desempeño de dos dispositivos de monitoreo de glucosa diferentes. Para este fin, los autores realizaron mediciones de glucosa intersticial (mediante el uso de los dispositivos mencionados), y dichos datos fueron comparados con mediciones tomadas directamente en sangre.

Es importante resaltar además, que el tiempo de retardo presenta una variación intra e inter-paciente que está relacionada con variables como índice de masa corporal, edad, estado de ánimo, estado de captación de glucosa por parte de las células, variaciones en el flujo sanguíneo, entre otras [Dye et al., 2010].

5.1.4. Modelos matemáticos

Desde hace tres décadas, la Diabetes Mellitus se caracteriza en el mundo como una epidemia, y tiene su explicación en el aumento de la inactividad física, el aumento nocivo de consumo de alcohol y una alimentación poco saludable, rica en grasas y carbohidratos (en el caso de DMT2). En el caso de la DMT1, aunque las causas son desconocidas, las cifras siguen en aumento [Federation, 2015]. Si bien, ambos tipos de diabetes comparten su nombre (Diabetes Mellitus) el origen y tratamiento de la enfermedad difiere significativamente. Por una parte, el tratamiento de los pacientes con DMT2 consiste básicamente en cambios importantes en hábitos de vida. Sin embargo, los pacientes con DMT1 además de requerir ejercicio físico continuo y una dieta saludable (como en el tratamiento de DMT2), también requieren un

esquema estricto de monitoreo de glucosa junto con inyecciones de insulina todos los días. Aunque esta terapia todavía se maneja en las principales guías médicas como la American Diabetes Association (ADA) [American Diabetes Association (ADA), 2017] y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Nathan et al., 2009], también representa un alto grado de responsabilidad e inversión de tiempo por parte de los pacientes en el cuidado de la enfermedad, ya que son éstos quienes deben ocuparse del conteo diario de carbohidratos, control de los niveles de glucosa y administración de insulina durante repetidas veces al día.

En las últimas cuatro décadas, diferentes investigadores al rededor del mundo han estado desarrollando diferentes estudios que apuntan a la integración de la tecnología de monitorización continua de la glucosa, las bombas de insulina y la teoría de control para crear un páncreas artificial (PA), que sería útil para mejorar el control glucémico, reducir los episodios de hipoglucemia y reducir de manera significativa la inversión de tiempo del paciente en el cuidado de la enfermedad [Apablaza et al., 2017]. En este sentido, se han publicado en la literatura diversos modelos matemáticos que buscan describir partes del mecanismo homeostático de la glucosa en diferentes escenarios y para diferentes fines. Algunos de los modelos más representativos encontrados en la literatura son:

1. **Modelo de Cambridge** [Hovorka et al., 2002] [Hovorka et al., 2004]: Hovorka y colaboradores presentaron en el año 2004 un modelo del sistema glucosa insulina conocido como el modelo de Cambridge considerando la infusión de insulina como entrada y la concentración de glucosa como salida. Dicho modelo considera el subsistema glucosa y el subsistema insulina donde se da la absorción, distribución y eliminación de la hormona tanto de glucosa como de insulina.
2. **Modelo mínimo de Bergman** [Bergman et al., 1979]: el modelo mínimo de Bergman resultó de modelar la dinámica del sistema glucosa insulina durante un Test Intravenoso de Tolerancia a la Glucosa (IVGTT por sus siglas en inglés). Este modelo matemático es considerado un modelo mínimo que se compone de tres ecuaciones diferenciales que representan la concentración de glucosa $G(t)$, la concentración de insulina $I(t)$, y una función auxiliar que representa la captación de glucosa por parte de los tejidos insulino dependientes. El modelo mínimo de Bergman considera el subsistema glucosa como aquel en el que se agrupan todos aquellos tejidos que secretan, producen, distribuyen o consumen glucosa, y considera el subsistema insulina como aquel en el que se agrupan todos los tejidos que secretan, producen o degradan insulina.
3. **Modelo de Chase** [Chase et al., 2005]: el modelo matemático de Chase es un modelo mínimo de base fisiológica para pacientes críticos. Este modelo, se basa en dos compartimentos principales, el primero de ellos para describir la variación de la insulina en función del tiempo y el segundo para describir la variación de glucosa en

función del tiempo. Inicialmente, el modelo mínimo de Chase presentado en el año 2005 consideraba los estados glucosa en plasma $G(t)$, insulina intersticial $Q(t)$ e insulina en plasma $I(t)$. Teniendo como base el modelo anterior, en [Lin et al., 2011] se presentó un nuevo modelo que incluía dos estados más que correspondían a la cantidad de glucosa en el estómago $P_1(t)$ y la cantidad de glucosa en el intestino $P_2(t)$.

4. **Modelo de UVa/Padova [Dalla Man et al., 2007]:** el modelo matemático de UVa/Padova es un modelo de simulación fisiológica del sistema glucosa-insulina en pacientes sanos. El modelo presentado se considera como un modelo máximo debido a que éste tiene en cuenta muchos detalles importantes de la homeostasis de glucosa, además, por la gran cantidad de parámetros que este posee en comparación con los modelos mínimos. En el año 2007 fue presentada la primera versión del modelo que al igual que los modelos anteriores consideraba dos compartimentos o subsistemas principales, el subsistema glucosa y el subsistema insulina. En el año 2013 surgió una nueva versión del modelo matemático de UVa/Padova que consideraba adicionalmente la importancia del papel del glucagón en el mecanismo homeostático de glucosa en sangre para tareas de regulación y la estrecha relación entre todas las hormonas secretadas por el páncreas (insulina y glucagón).

Se eligió el modelo matemático de Chase para la evaluación final del presente trabajo de investigación, debido a que este representa algunas ventajas respecto a los demás modelos. En primer lugar se descarta el modelo de UVa/Padova dado que por ser un modelo máximo, contiene un número elevado de parámetros cuyos valores deben ser encontrados y ajustados y cuya búsqueda y ajuste no corresponden al foco del presente trabajo. Dentro de los modelos mínimos (Bergman y Chase), se destaca la aplicabilidad del modelo matemático de Chase dado que permite tener en cuenta no solo un escenario en el que un paciente con DMT1 requiere ser monitoreado y controlado, sino que además, permite tener en cuenta aquellos escenarios en los que se requiere el monitoreo y control de un paciente con DMT1 o sano que se encuentra en cuidado crítico y en estado de inconsciencia lo que impediría que pueda manifestar los signos propios de una hipo o hiperglicemia.

Modelo Matemático de Chase

Un modelo para el Control Ajustado de Glucosa (TGC por sus siglas en inglés), basado en el modelo mínimo de Bergman se presenta en [Lin et al., 2011]. El modelo presentado se compone de cinco ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución temporal de la glucosa en sangre (BG en $mmol/l$) en la Ecuación 5-1, siendo este estado, la variable medible del sistema, la concentración de insulina en el intersticio abdominal (Q en mU/l) en la Ecuación 5-2, la concentración de insulina en la sangre (I en mU/l) en la Ecuación 5-3, la cantidad de glucosa en el estómago (P_1 en $mmol$) (donde los carbohidratos se descomponen en moléculas más pequeñas) en la Ecuación 5-4, y finalmente la cantidad de glucosa en el

intestino (P_2 en $mmol$) (donde las moléculas de glucosa son absorbidas y transportadas a la sangre) en la Ecuación 5-5 [Aguirre-zapata and García-tirado, 2016].

Tabla 5-2: Estados, entradas y perturbación del modelo matemático de Chase

Variable	Tipo	Descripción	Unidades
B_G	Estado	Concentración de glucosa en plasma	$mmol/l$
Q	Estado	Concentración de insulina intersticial	mU/l
I	Estado	Concentración de insulina en plasma	mU/l
P_1	Estado	Cantidad de glucosa en el estómago	$mmol$
P_2	Estado	Cantidad de glucosa en el intestino	$mmol$
u_{ex}	Entrada	Insulina exógena	mU/min
D	Perturbación	Alimentación enteral	$mmol/min$
PN	Perturbación	Alimentación parenteral	$mmol/min$

La deducción del modelo matemático se dio a partir de cuatro compartimentos principales: sangre, intersticio, estómago e intestino, donde se producen los procesos de metabolismo, distribución y uso de insulina y glucosa como se muestra en la Figura 5-5 (modificada de [Aguirre-zapata and García-tirado, 2016]).

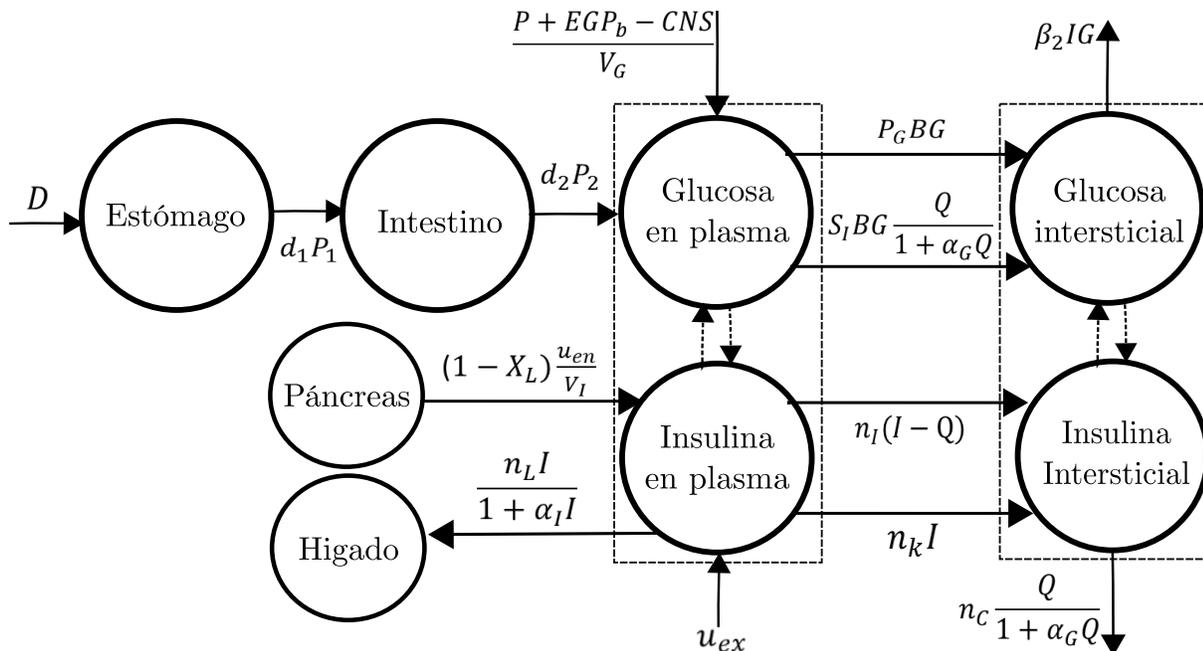


Figura 5-5.: Abstracción del modelo matemático de Chase

$$\frac{dB_G}{dt} = -P_G B_G - S_i \frac{B_G Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{P + EG_{P_b} - CNS}{V_G} \quad (5-1)$$

$$\frac{dQ}{dt} = n_I(I - Q) - n_C \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} \quad (5-2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n_K I - n_L \frac{I}{1 + a_I I} - n_I(I - Q) + \frac{u_{ex}}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}}{V_I} \quad (5-3)$$

$$\frac{dP_1}{dt} = -d_1 P_1 + D \quad (5-4)$$

$$\frac{dP_2}{dt} = -\min(d_2 P_2, P_{max}) + d_1 P_1; \quad (5-5)$$

donde $P(t)$ definida en (5-6), corresponde a la aparición de glucosa en sangre, y u_{en} corresponde a la producción endógena de insulina por parte del páncreas como se observa en la Ecuación 5-7.

$$P(t) = \min(d_2 P_2, P_{max}) + PN \quad (5-6)$$

$$u_{en} = k_1 e^{-I(t)^{\frac{k_2}{k_3}}} \quad (5-7)$$

En la Tabla 5.1.4 se presentan los parámetros del modelo matemático con sus respectivas unidades e interpretación dentro del modelo matemático.

5.2. Filtros de Kalman en presencia de retardo en la medición

Se simularon los Filtros de Kalman (KF, EKF y UKF) con las mismas condiciones iniciales e iguales entradas al sistema. La sintonía de cada filtro se hizo de manera independiente por medio de un procedimiento de ensayo y error observando la minimización del error cuadrático medio. En primer lugar se simularon los filtros en condiciones ideales suponiendo una medición con retardo $\tau = 0min$, los filtros en condiciones ideales se denotaron como KF, EKF y UKF. En segundo lugar se simularon los filtros en presencia de una medición retardada con un $\tau = 15min$ el cuál es razonable en condiciones reales y representa un valor medio entre los valores reportados en la Tabla 5-1. Los filtros en presencia del retardo en la medición se denotaron como KF^d , EKF^d y UKF^d .

En la Tabla 5-4 se presentan las condiciones iniciales de simulación, donde X_{sini} ($X_{sini} = [B_G \ Q \ I \ P_1 \ P_2]$, y cuyo orden se mantiene a lo largo del documento) corresponde a las

Tabla 5-3.: Parámetros del modelo matemático de Chase

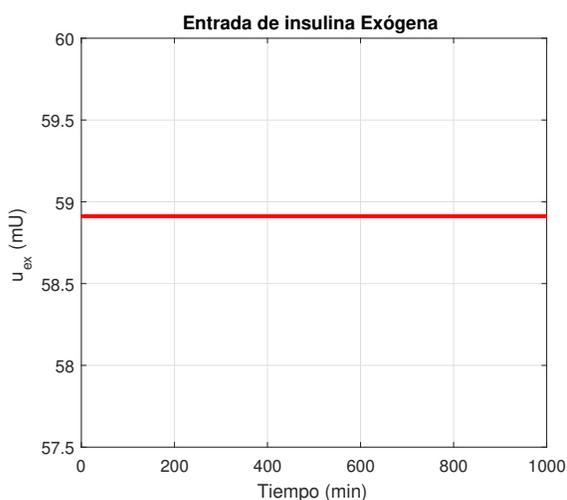
P	Valor	Unidades	Descripción
P_G	0,006	min^{-1}	Consumo endógeno de glucosa en el paciente
S_I	0,0002	$L/mU/min$	Sensibilidad a la insulina
α_G	0,0154	L/mU	Saturación de insulina estimulada por glucosa
$P(t)$	Fcn	$mmol/min$	Nutrición externa
EG_{P_b}	1,16	$mmol/min$	Producción endógena de glucosa basal
CNS	0,3	$mmol/min$	Captación de glucosa por parte del SNC
V_G	13,3	L	Volumen de distribución de glucosa
V_I	3,15	L	Volumen de distribución de insulina
α_I	0,0017	L/mU	Saturación de la desaparición de la insulina plasmática
n_C	0,003	min^{-1}	Parámetro
n_I	0,003	min^{-1}	Tasa de difusión transcápilar
n_K	0,0542	min^{-1}	Depuración renal
n_L	0,1578	min^{-1}	Depuración hepática específica del paciente
x_L	0,67	\square	primer paso de la absorción hepática de insulina endógena
u_{en}	Fcn	mU/min	Producción endógena de insulina
d_1	0,0347	min^{-1}	Tasa de transporte
d_2	0,0069	min^{-1}	Tasa de transporte
P_{max}	6,11	$mmol/min$	Valor de saturación de P_2
k_1	45,7	mU/min	Tasa de producción de insulina endógena
k_2	1,5	\square	Constante genérica
k_3	1000	\square	Constante genérica

condiciones iniciales del modelo matemático, las cuales fueron encontradas hallando el punto de operación del sistema fijando el valor de glucosa plasmática $B_G = 5mmol/l$ (es decir a un valor normal de $90mg/dl$), \hat{x}_0^+ corresponde a las condiciones iniciales del filtro, las cuales fueron fijadas en un valor de aproximadamente el 10% sobre el valor del punto de operación Xs_{ini} . Dicha variación se realizó con el fin de evidenciar la convergencia del filtro.

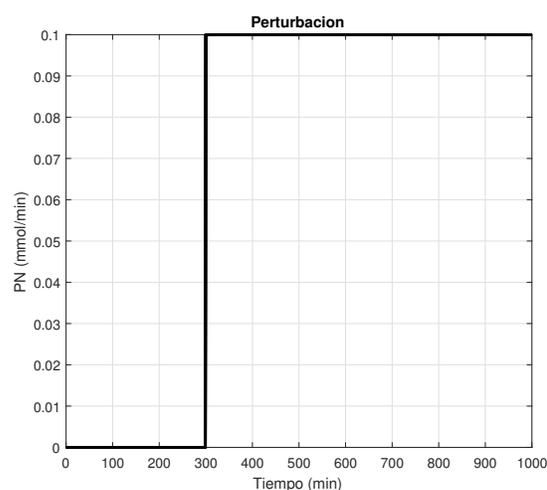
En la Figura 5-6 se presentan las condiciones de entrada de la simulación (insulina exógena u_{ex} y alimentación parenteral PN). El valor de entrada de la insulina exógena se determinó de acuerdo al punto de operación del sistema encontrado bajo las condiciones ya mencionadas. Por otra parte, para la entrada de alimentación parenteral, se tuvo en cuenta una entrada tipo escalón dado que la alimentación intravenosa (parenteral) se dosifica en el tiempo para garantizar que el paciente mantenga los niveles de glucosa necesarios para el correcto funcionamiento de su sistema. Finalmente la perturbación de alimentación enteral (D) se fijó en un valor $D = 0$.

Tabla 5-4.: Condiciones iniciales de simulación para los Filtros de Kalman (KF, EKF y UKF)

Condiciones iniciales de simulación	
Xs_{ini}	$[5 \ 74 \ 108,58 \ 0 \ 0]^T$
\hat{x}_0^+	$[5,5 \ 84 \ 114,58 \ 0 \ 0]^T$
Retardo (τ)	$15min$
Tiempo de simulación (min)	$1000min$



(a) Entrada de insulina exógena



(b) Entrada alimentación parenteral

Figura 5-6.: Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral

5.2.1. Filtro de Kalman

Linealización del modelo mínimo de Chase

Con el fin de escribir el modelo mínimo de Chase de la forma que se muestra en la Ecuación 5-8, el modelo matemático de Chase fue linealizado mediante el uso de un retenedor de orden cero (ZOH, por sus siglas en inglés), al rededor del punto de operación $S_p = [5 \ 5 \ 74 \ 108,58 \ 0 \ 0]$, y posteriormente discretizado con un tiempo de muestro $T_s = 1min$. Dicho tiempo de muestro para la discretización fue elegido teniendo en cuenta que la planta real (cuerpo humano), tendría un funcionamiento continuo. Finalmente, se obtuvieron las matrices en espacio de estados que se presentan en las Ecuaciones 5-9, 5-10 y 5-11.

$$\begin{aligned}
 x_{k-1} &= Ax_k + Bu_k + w_k \\
 y_k &= Cx_k + v_k \\
 w_k &\sim N(0, Q_{e,k}) \\
 v_k &\sim N(0, R_{e,k})
 \end{aligned} \tag{5-8}$$

$$A = \begin{bmatrix} 0,9872 & -0,0002 & -0,0000 & 0,0000 & 0,0005 & 0,0000 \\ 0 & 0,9964 & 0,0028 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,0028 & 0,8439 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,9659 & 0 & 0,9828 \\ 0 & 0 & 0 & 0,0340 & 0,9931 & 0,0171 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1,0000 \end{bmatrix} \tag{5-9}$$

$$B = \begin{bmatrix} -0,0000 & 0,0747 & 0,0000 \\ 0,0004 & 0 & 0 \\ 0,2920 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,9828 \\ 0 & 0 & 0,0171 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{5-10}$$

$$C = [0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \tag{5-11}$$

Observabilidad lineal

Se evaluó la observabilidad del sistema lineal, mediante el cálculo de la matriz de observabilidad y el rango de la misma. La matriz de observabilidad de sistema se presenta en la Ecuación 5-12.

$$O_{bs} = \begin{bmatrix} 1,0000 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,9872 & -0,0002 & -0,0000 & 0,0000 & 0,0005 & 0,0747 \\ 0,9745 & -0,0004 & -0,0000 & 0,0000 & 0,0010 & 0,1485 \\ 0,9620 & -0,0006 & -0,0000 & 0,0001 & 0,0015 & 0,2212 \\ 0,9496 & -0,0008 & -0,0000 & 0,0001 & 0,0020 & 0,2931 \\ 0,9375 & -0,0010 & -0,0000 & 0,0002 & 0,0025 & 0,3641 \end{bmatrix} \quad (5-12)$$

La matriz O_{bs} tiene rango $r_{Obs} = 6$, por lo que puede decirse que el sistema es observable.

Sintonización del KF

La sintonía del KF se realizó de manera heurística mediante la modificación de los tres parámetros de sintonía (P_k^- , $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$) del algoritmo reportado en la Sección 2.2.4. La simulación para la sintonización se realizó para el modelo en el punto de operación sin perturbación ($PN = 0$ y $D = 0$) y con una entrada de insulina exógena $u_{ex} = 58,91mU/min$.

En la Tabla 5-5 se presentan los valores de sintonización del filtro teniendo en cuenta los parámetros de sintonía descritos previamente, y se presenta el índice de desempeño generalizado (sumatoria del ITAE de cada uno de los estados) correspondiente a cada una de las opciones de sintonía, de acuerdo a lo descrito en la Sección 2.1 Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para cada una de las sintonías propuestas se eligió un $P_0^- = 10$, $Q_{e,k} = 0,01$ y $R_{e,k} = 10$ (Ver Tabla 5-5).

Tabla 5-5.: Sintonización del KF

P_0^-	$Q_{e,k}$	$R_{e,k}$	ITAE
$0,1I_5$	$0,01I_5$	10	622,35
$10I_5$	$0,01I_5$	10	607,55
$10I_5$	$0,01I_5$	100	924,63
$100I_5$	$0,01I_5$	100	889,3
$0,01I_5$	$100I_5$	100	889,3

Simulación del Filtro de Kalman

Se simuló el KF en las condiciones ya especificadas. En primer lugar se simuló el filtro de manera ideal, despreciando el retardo en la medición propio del sistema de estudio. En segundo lugar se tuvo en cuenta el retardo en la medición y para ambos casos se reportó el desempeño del filtro de acuerdo al índice de desempeño ITAE.

Los resultados de simulación se presentan en la Figura 5-7, donde *estado real* corresponde a los estados reales obtenidos a partir de los datos del modelo matemático, *estado estimado sin retardo* corresponde a los estados estimados en condiciones ideales, y *estado estimado con retardo* corresponde a los estados estimados en presencia de retardo en la medición. A partir de los resultados gráficos es posible inferir que el desempeño del KF en presencia de una medición retardada (línea azul) se ve afectado de manera negativa y toma más tiempo para converger al valor del estado real. Especialmente en la Figura 5-7 parte a, se observa que en los primeros momentos el Filtro KF^d presenta picos para la concentración de insulina en plasma (pasando de $B_G = 5\text{mmol/L}$ a $B_G = 8,45\text{mmol/L}$) que podrían ocasionar que cualquier controlador que tome como insumo esta información, ejecute una acción de control que ponga en riesgo la vida del paciente. En la misma Figura se observa en el zoom de $150 - 180\text{min}$ que el Filtro KF^d toma más tiempo que el Filtro sin retardo para converger al valor del estado real y estabilizarse.

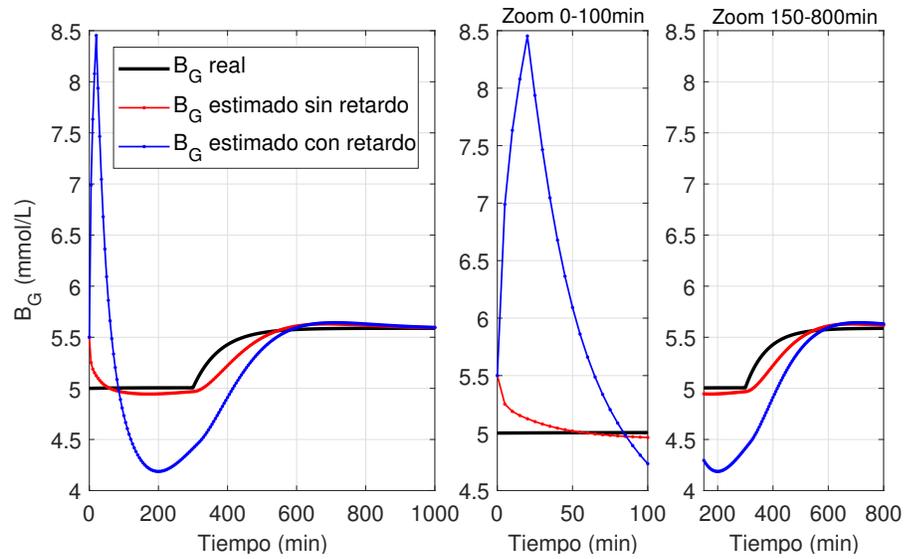
En la Tabla 5-6 se presentan los resultados cuantitativos para la simulación del KF tanto de manera ideal (sin retardo en la medición), como para el caso de estudio con una medición retardada. A partir de los resultados obtenidos se evidencia claramente que existe un mayor error entre el KF^d y la planta, que entre el KF en condiciones ideales y la planta.

Tabla 5-6.: Índices de desempeño para KF con y sin retardo en la medición

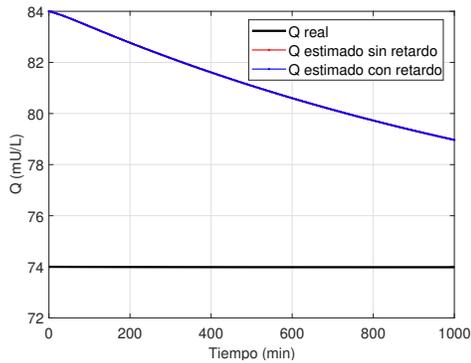
Variabes de estado	KF - ITAE	KF^d - ITAE
B_G	120,38	411,53
Q	120,38	411,53
I	351,82	351,99
P_1	0,11	0,46
P_2	3,21	18,81
Generalizado	595,91	$1,19 \times 10^3$

El estado de principal interés B_G es uno de los estados estimados que se ve mayormente afectado por el retardo en la medición pasando de un $ITAE = 5,84$ en condiciones ideales, a un $ITAE = 31,32$ en presencia del retardo en la medición. Dicho estado es considerado el estado de interés debido a que es el estado a controlar en un paciente.

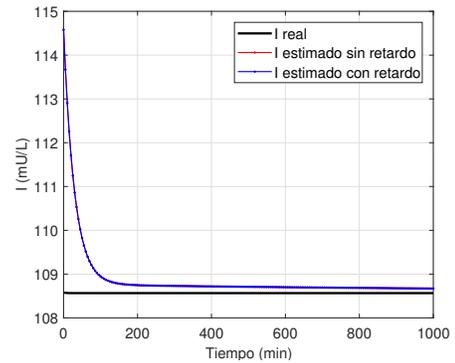
Se resalta el hecho de que aunque el desempeño del KF^d es más deficiente que en el caso ideal, el KF no tiene un desempeño destacado debido a que usa como insumo el modelo linealizado en un punto de operación.



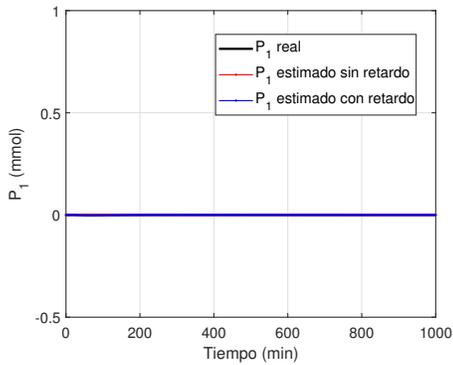
(a) Glucosa en plasma



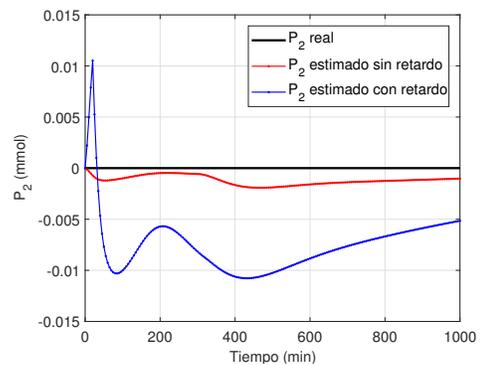
(b) Insulina en el intersticio



(c) Insulina en plasma



(d) Glucosa en el estomago



(e) Glucosa en el intestino

Figura 5-7.: KF con y sin retardo en la medición

5.2.2. Filtro de Kalman Extendido

Sintonización del EKF

La sintonía del EKF se realizó de manera heurística de la misma manera que para el KF, mediante la modificación de los tres parámetros de sintonía (P_0^- , $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$) de acuerdo a lo reportado en la Sección 2.2.5.

En la Tabla 5-7 se presentan los valores de sintonización del filtro con su respectivo índice de desempeño ITAE asociado de acuerdo a lo descrito en la Sección 2.1.

Tabla 5-7.: Sintonización del EKF

P_0^-	$Q_{e,k}$	$R_{e,k}$	ITAE
0,01 I_5	0,001 I_5	10	869,51
0,1 I_5	0,1 I_5	10	110,58
0,01 I_5	0,01 I_5	1	104,41
10 I_5	0,001 I_5	0,001	107,62
0,1 I_5	0,1 I_5	100	267,44

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para cada una de las sintonías propuestas se observa que dos de las sintonías evaluadas resultan ser similares en su desempeño (Ver datos en color verde en la Tabla 5-7). En este sentido, se seleccionó la sintonía $P_0^- = 0,01$, $Q_{e,k} = 0,01$ y $R_{e,k} = 1$ (Ver Tabla 5-7).

Simulación de Filtro de Kalman Extendido

Se simuló el EKF en las condiciones especificadas inicialmente. En primer lugar se simuló el filtro de manera ideal, sin tener en cuenta el retardo en la medición de glucosa. En segundo lugar se tuvo en cuenta el retardo en la medición y para ambos casos se reportó el desempeño del filtro de acuerdo al índice de desempeño ITAE.

Los resultados de simulación se presentan en la Figura 5-8, donde *estado real* corresponde a los estados reales obtenidos a partir de los datos del modelo matemático, *estado estimado sin retardo* corresponde a los estados estimados en condiciones ideales, y *estado estimado con retardo* corresponde a los estados estimados en presencia de retardo en la medición. Para el caso de la simulación del EKF en presencia del retardo en la medición, se puede inferir a partir de los resultados gráficos, que su desempeño se ve afectado de manera negativa por dicho retardo, especialmente en los estados transitorios.

En la Tabla 5-8 se presentan los resultados cuantitativos para la simulación del EKF tanto de manera ideal (sin retardo en la medición), como para el caso de estudio con una medición retardada. A partir de los resultados obtenidos se evidencia claramente que existe un mayor error entre el EKF cuyo insumo es una medición retardada y la planta, que entre el EKF en condiciones ideales y la planta. Además, se evidencia que el mayor error entre el estado real y el estado estimado EKF^d está en el estado glucosa plasmática.

Tabla 5-8.: Índices de desempeño para EKF con y sin retardo en la medición

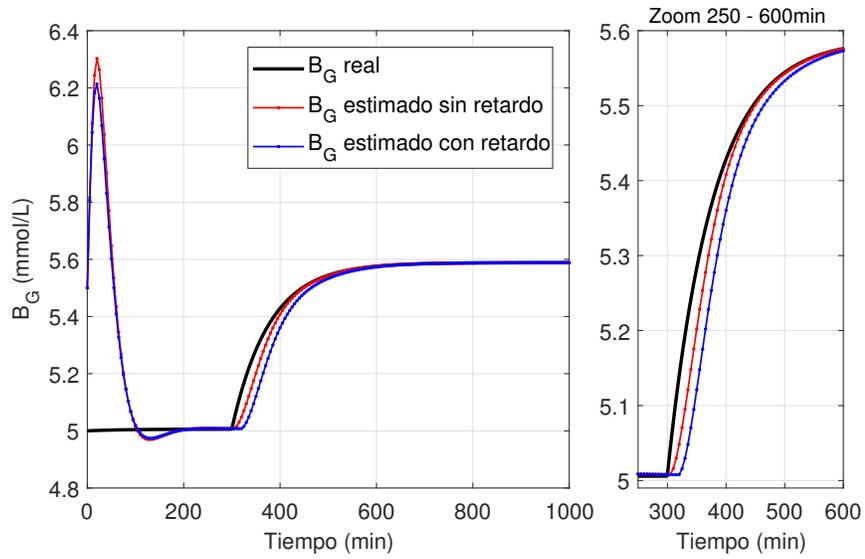
Variabes de estado	EKF - ITAE	EKF^d - ITAE
B_G	24,35	40,43
Q	34,35	40,43
I	61,08	61,08
P_1	0,01	0,01
P_2	0,79	0,79
Generalizado	105,4	142,74

A partir de los resultados gráficos y cuantitativos también se evidencia que el EKF tiene un mejor desempeño que el Filtro de Kalman Lineal (KF), esto debido a que el EKF en lugar de usar la linealización del modelo matemático en un único punto de operación, realiza una linealización punto a punto.

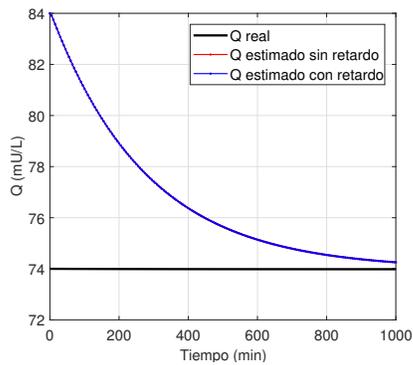
5.2.3. Filtro de Kalman Unscented

Observabilidad no lineal

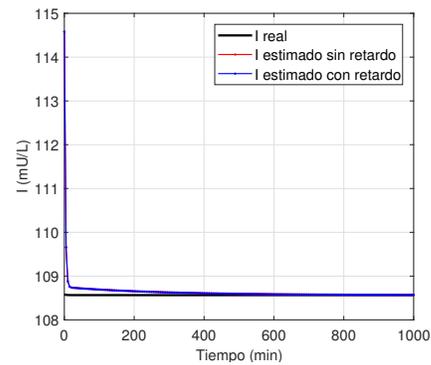
Debido a la complejidad del enfoque basado en álgebra de Lie [Hermann and Krener, 1977] para sistemas con más de tres estados, se usó el análisis alternativo del Gramiano de observabilidad como se presentó en [Hahn and Edgar, 2002], obteniendo la matriz Gramiana W_o que se presenta en la Ecuación 5-13. Para estimar la alimentación enteral, que es una perturbación desconocida, se agregó la dinámica constante $dD(t)/dt = 0$ al modelo presentado en las Ecuaciones 5-1 a 5-5. Una vez que el Gramiano de observabilidad se calculó alrededor del punto de operación S_p (Ver Sección 5.2.1.), se encontró que el rango $R_{wo} = 6$ estaba completo. Por lo tanto, el sistema resultó ser débilmente observable, lo que implica la posibilidad de estimar el estado general a partir de las mediciones disponibles, al menos en un vecindario de S_p .



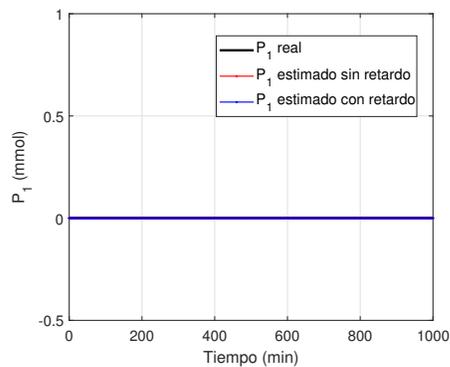
(a) Glucosa en plasma



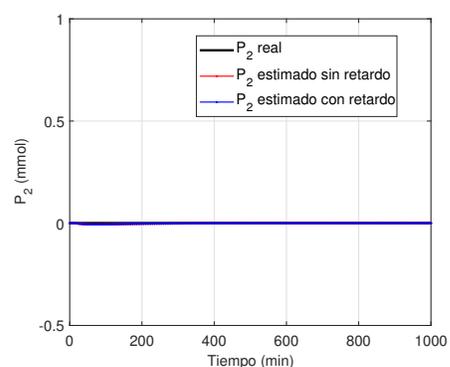
(b) Insulina en el intersticio



(c) Insulina en plasma



(d) Glucosa en el estomago



(e) Glucosa en el intestino

Figura 5-8.: EKF con y sin retardo en la medición

$$W_o = \begin{bmatrix} 0 & -0,0000 & 0,0000 & 0 & 0 & 0 \\ 0,0000 & 139,1673 & 2,3988 & -0,0000 & 0 & 0 \\ 0 & 2,3988 & 0,0424 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0,0000 & 0,0000 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (5-13)$$

Sintonización del UKF

La sintonía del UKF se realizó de la misma manera que para los dos filtros anteriores, mediante la modificación de los tres parámetros de sintonía (P_0^- , $Q_{e,k}$ y $R_{e,k}$) de acuerdo a lo reportado en la Sección 2.2.6.

En la Tabla 5-9 se presentan los valores de sintonización del filtro con su respectivo índice de desempeño ITAE asociado de acuerdo a lo descrito en la Sección 2.1.

Tabla 5-9.: Sintonización del UKF

P_0^-	$Q_{e,k}$	$R_{e,k}$	ITAE
$10I_5$	$0,01I_5$	0,1	125,97
$0,1I_5$	$0,01I_5$	0,01	85,86
$0,1I_5$	$0,001I_5$	0,1	101,97
$0,01I_5$	$0,001I_5$	0,001	85,84
$0,001I_5$	$0,0001I_5$	0,0001	85,84

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para cada una de las sintonías propuestas se eligió el juego de parámetros de sintonía dónde $P_0^- = 0,01$, $Q_{e,k} = 0,001$ y $R_{e,k} = 0,001$ como se muestra en color verde en la Tabla 5-9.

Simulación de Filtro de Kalman Unscented

Se simuló el UKF en las mismas condiciones que se mencionaron tanto para el KF como para el EKF.

Los resultados de simulación se presentan en la Figura 5-9, donde *estado real* corresponde a los estados reales obtenidos a partir de los datos del modelo matemático, *estado estimado sin retardo* corresponde a los estados estimados en condiciones ideales, y *estado estimado con retardo* corresponde a los estados estimados en presencia de retardo en la medición. A partir de los resultados obtenidos tanto gráfica como cuantitativamente es posible concluir

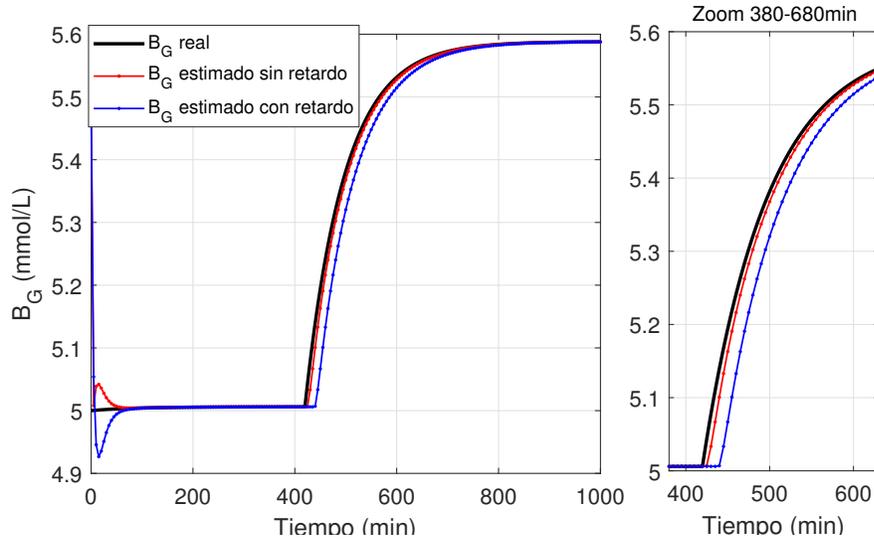
en primer lugar que el desempeño del UKF es superior al de otros filtros simulados tal y como se reporta en la literatura [Simon, 2006]. Además, en la Tabla 5-10 se presentan los resultados cuantitativos para la simulación del UKF tanto de manera ideal (sin retardo en la medición), como para el caso de estudio con una medición retardada.

Tabla 5-10.: Índices de desempeño para EKF con y sin retardo en la medición

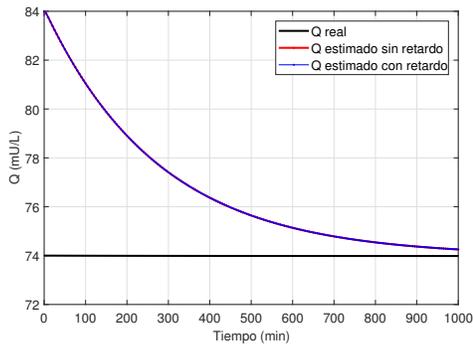
Variables de estado	UKF - ITAE	UKF^d - ITAE
B_G	7,68	24,12
Q	7,68	24,12
I	60,94	60,99
P_1	0,09	0,10
P_2	9,46	6,17
Generalizado	85,84	115,5

Los resultados obtenidos evidencian que a pesar de ser un filtro mucho más robusto frente a las no linealidades del sistema (respecto al EKF) se ve igualmente afectado por el retardo en la medición (Ver índices de desempeño para UKF^d , pasando de un índice de desempeño generalizado $ITAE = 85,84$ en condiciones ideales a un $ITAE = 115,5$ en presencia de mediciones retardadas).

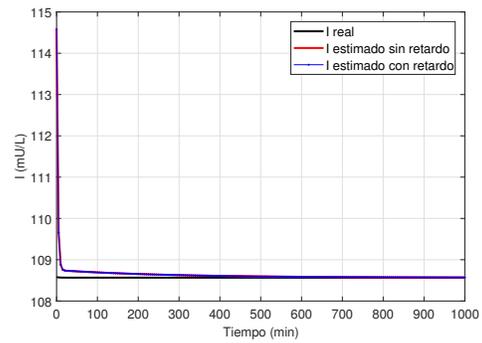
Finalmente, en la Tabla 5-11 se presenta un resumen de los resultados cuantitativos obtenidos para cada uno de los filtros simulados tanto de manera ideal como en presencia del retardo en la medición, esto con el fin de facilitar el análisis y comparación del desempeño de los tres filtros simulados. A partir del resumen de los resultados se puede concluir en primer lugar que para el caso de los sistemas no lineales es preferible implementar estimadores de estado no lineales dado que esto disminuye considerablemente el error de estimación (en un 70% aproximadamente, para este caso). En segundo lugar se concluye que debido a que la medición es el principal insumo del estimador para la reconstrucción de las demás variables de estado, cualquier problema (como el retardo) asociado a la medición tiene un fuerte impacto sobre el desempeño del estimador que debe ser corregido para posteriores acciones de control basadas en la estimación. Finalmente, se resalta el hecho de que el estimador KF tuvo un desempeño considerablemente inferior al de el EKF y el UKF, esto permite inferir que para sistemas no lineales con no-linealidades fuertes este tipo de estimadores que se basan en la linealización del modelo en un punto de operación, no presentan desempeños aceptables.



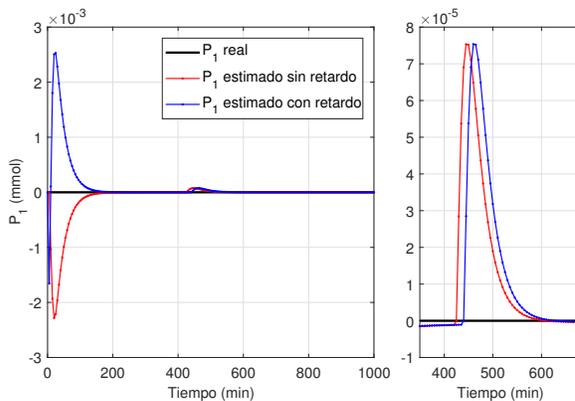
(a) Glucosa en plasma



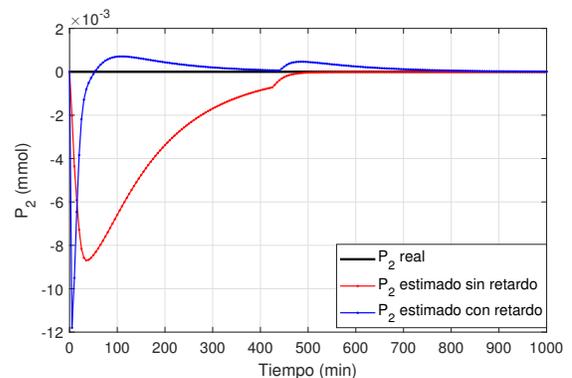
(b) Insulina en el intersticio



(c) Insulina en plasma



(d) Glucosa en el estomago



(e) Glucosa en el intestino

Figura 5-9.: UKF con y sin retardo en la medición

Tabla 5-11.: Comparación de índices de desempeño para los observadores KF, EKF y UKF con y sin retardo en la medición

Variable de estado	ITAE					
	KF	KF^d	EKF	EKF^d	UKF	UKF^d
B_G	120,38	411,53	24,35	40,43	7,68	24,12
Q	120,38	411,53	24,35	40,43	7,68	24,12
I	351,82	351,99	61,08	61,08	60,94	60,99
P_1	0,11	0,46	0,01	0,01	0,09	0,10
P_2	3,21	18,81	0,79	0,79	9,46	6,17
Generalizado	595,91	$1,19 \times 10^3$	105,4	142,74	85,84	115,5

5.3. Evaluación de la metodología propuesta en el caso de estudio seleccionado

Se evaluó la metodología propuesta aplicándola al caso de estudio de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 descrito anteriormente.

Para la evaluación de la metodología propuesta, se plantea un escenario en el que un paciente que se encuentra en estado crítico requiere el monitoreo y control de sus niveles de glucosa en sangre. Para ello, el paciente es monitoreado mediante el uso de un monitor continuo de glucosa durante 24h con un tiempo de muestreo de 5min. Durante las 24h de monitoreo, el paciente cuyo mecanismo homeostático de la glucosa no funciona de manera adecuada, recibe 3 comidas por vía venosa (alimentación parenteral PN) y 3 bolos de insulina de acción rápida (insulina exógena u_{ex}), uno para cada comida. Una vez finalizado el primer día de monitoreo, los datos obtenidos y registrados son usados para la estimación del tiempo de retardo de dicho paciente, de manera que este retardo estimado puede ser aprovechado por un esquema de estimación de estados para la estimación de la concentración de glucosa plasmática B_G en tiempo real.

Partiendo del escenario descrito, se aplicaron los pasos metodológicos presentados en el capítulo anterior. En la Figura 5-10 se presentan el diagrama metodológico con los datos correspondientes al caso de estudio.

5.3.1. Etapa inicial o de definición:

Definición de condiciones iniciales

Se definieron las condiciones iniciales necesarias para la posterior estimación del tiempo de retardo asociado a la medición de glucosa plasmática.

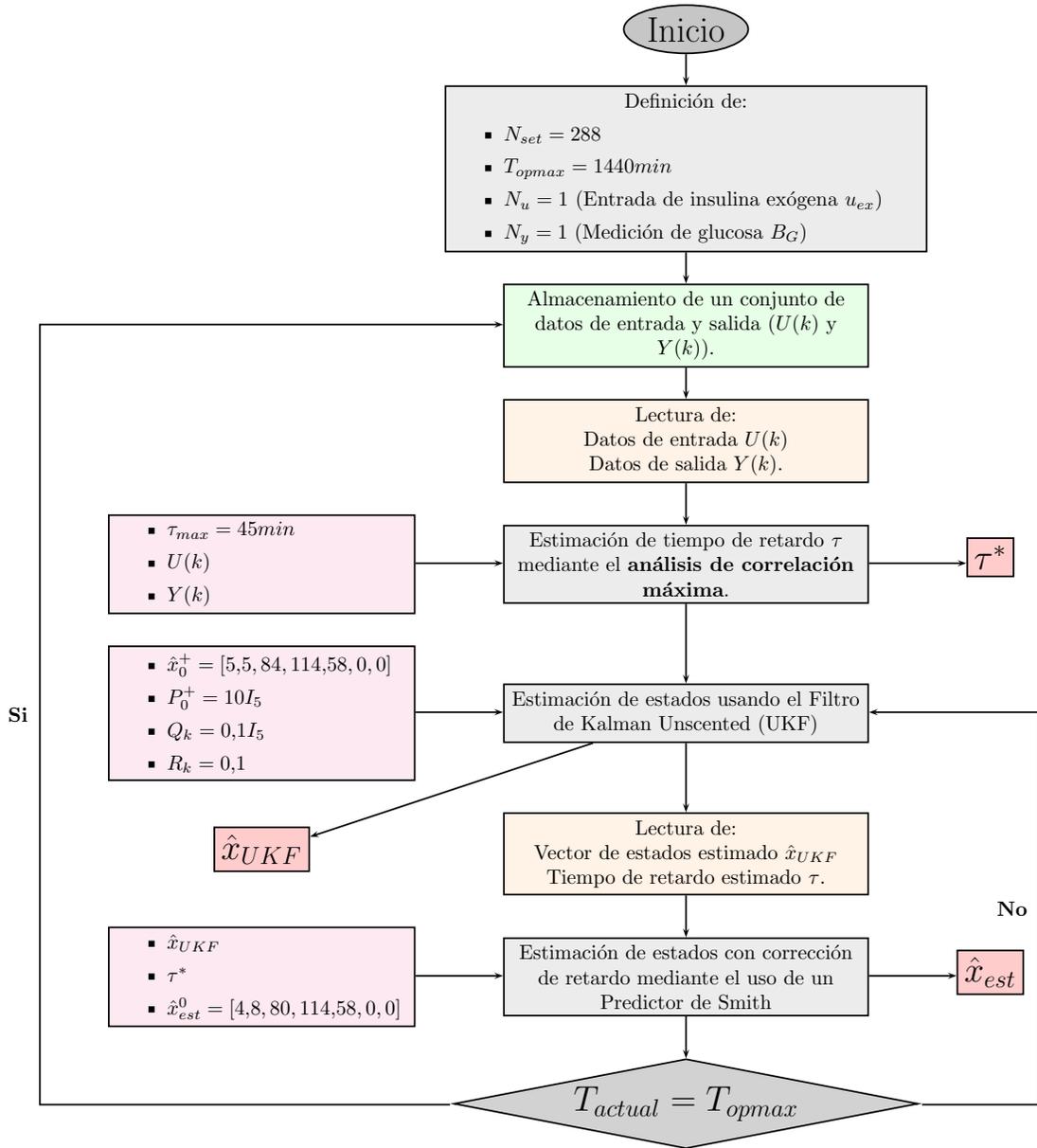


Figura 5-10.: Estimación de estados para el sistema glucosa-insulina con retardo en la medición en pacientes con DMT1

- N_{set} : se eligió un número de datos de entrada y salida $N_{set} = 288$. Lo anterior, teniendo en cuenta que el paciente fue monitoreado durante $24h$ con una frecuencia de medición de $5min$. Es importante resaltar el hecho de que 288 son suficientes, dado que en ese tiempo el paciente experimenta diferentes perturbaciones que lo llevan de un estado estacionario a otro.
- T_{opmax} : el tiempo de operación máxima del algoritmo sin la actualización del tiempo de retardo τ fue definido como $T_{opmax} = 24h$. Lo anterior, teniendo en cuenta que el retardo intra-paciente no sufre demasiados cambios en un lapso de $24h$ por lo que no se hace necesario que este sea actualizado durante el día. Sin embargo, se recomienda que éste sea actualizado cada día con el fin de lograr una estimación mas precisa.
- N_u : Para la estimación del tiempo de retardo se tiene en cuenta la entrada de insulina exógena u_{ex} que como se mencionó antes se aplicó para cada una de las perturbaciones de alimentación parenteral.
- N_y : para el sistema glucosa-insulina en el escenario propuesto solo se cuenta con la medición de glucosa plasmática (estado B_G), proveniente de un MCG y que por lo tanto se asume como una medición retardada de la concentración de glucosa plasmática.

Almacenamiento de conjunto de datos

Como se mencionó antes, durante el tiempo de monitoreo y almacenamiento de datos, el paciente recibió por vía venosa tres comidas equivalentes a $30g$ de carbohidratos(CH) cada una, y tres inyecciones de insulina de acción rápida. En las Tablas 5-12 y 5-13 se reportan los datos correspondientes a los tres pulsos de alimentación parenteral y de insulina de acción rápida, donde la primera columna corresponde al tiempo en el que fue aplicado el pulso, la segunda al valor basal de la entrada, la tercera a la amplitud del pulso aplicado y el último a la duración del pulso.

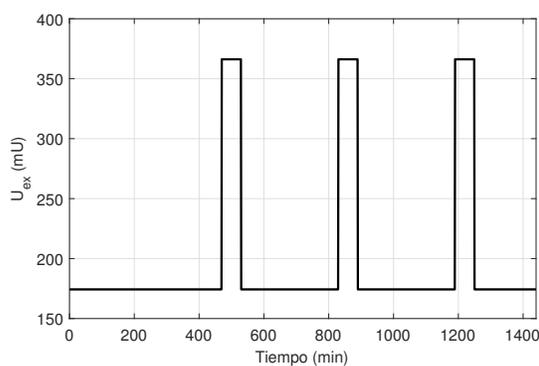
Tabla 5-12.: Valores de entrada de alimentación parenteral PN

Alimentación parenteral PN			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
480	0	1,38	120
840	0	1,38	120
1200	0	1,38	120

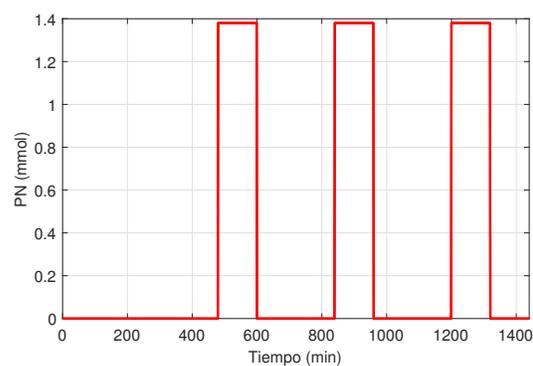
En la Figura 5-11 se observan las entradas aplicadas tanto para insulina exógena como para la alimentación parenteral y en la Figura 5-12 se presentan los resultados para $24h$ de monitoreo de la concentración de glucosa intersticial mediante el uso de un MCG.

Tabla 5-13.: Valores de entrada de insulina de acción rápida u_{ex}

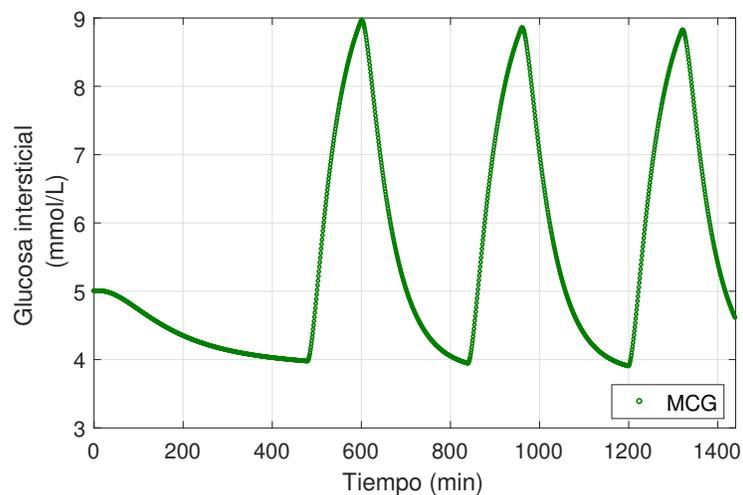
Insulina de acción rápida u_{ex}			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
470	58,91	250	60
830	58,91	250	60
1190	58,91	250	60



(a) Entrada de insulina exógena



(b) Entrada alimentación parenteral

Figura 5-11.: Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral**Figura 5-12.:** Mediciones de glucosa intersticial mediante el uso de un MCG

Con base en lo anterior, se almacenaron los conjuntos de datos $U(k)$ y $Y(k)$ correspondientes a los datos de entrada (u_{ex}) y a la medición de glucosa intersticial, respectivamente. Para este caso, los datos almacenados provenían del modelo matemático de Chase.

5.3.2. Etapa de estimación de retardo:

Una vez se almacenaron los conjuntos de datos de entrada y salida, se inició la etapa de estimación del tiempo de retardo τ , la cual se dio mediante el uso del método de análisis de correlación máxima.

Definición de tiempo de retardo máximo

En primer lugar se definió el tiempo de retardo máximo como $\tau_{max} = 45min$. Lo anterior, debido a que de acuerdo a lo reportado en la Tabla 5-1, ese es un valor cercano al tiempo de retardo máximo que se ha encontrado en otros estudios de tipo clínico [Schoonen and Wientjes, 2003].

Estimación del tiempo de retardo

Teniendo ya definidos los parámetros importantes para la estimación del tiempo de retardo (N_{set} , N_u , N_y y τ_{max}), se dio paso a la solución del problema de optimización planteado en el método ACM (Ver Secciones 4.1.2. y 3.2.2.). En la Tabla 5-14 se presentan los resultados obtenidos para el caso de estudio, donde ρ_{max} corresponde al coeficiente de correlación máximo encontrado entre los conjuntos de datos $U(k)$ y $Y(k)$ y τ corresponde al tiempo de retardo estimado.

Tabla 5-14.: Tiempo de retardo estimado

Análisis de Correlación Máxima (ACM)	
Coeficiente de correlación máxima ρ	Retardo estimado τ
0,6197	21min

5.3.3. Etapa de estimación de estados:

Una vez calculado el tiempo de retardo τ con base en los datos disponibles del día anterior, se inició la etapa de estimación de estados, que, como se mencionó en el capítulo anterior, se basa en el uso de un estimador de estados en cascada resultante de la integración de un UKF

y un PS. Teniendo en cuenta que la etapa de estimación se da un día después de almacenados los datos, se realizaron algunos cambios en las entradas del sistema. Se conservaron tres entradas de alimentación parenteral y tres inyecciones de insulina exógena. Sin embargo, la amplitud de ambas entradas fue modificada con el fin de simular el caso en el que el paciente recibiera una cantidad superior de carbohidratos, con el fin de simular un escenario más realista.

En las Tablas **5-15** y **5-16** se reportan los datos correspondientes a los tres pulsos de alimentación parenteral y de insulina de acción rápida para el día dos. Es decir, para el día en el que se da la etapa de estimación de estados y corrección del retardo. La amplitud del pulso de alimentación parenteral es equivalente a una comida de $40gCH$ (cada comida).

Tabla 5-15.: Valores de entrada de alimentación parenteral PN para el día 2

Alimentación parenteral PN			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
480	0	1,83	120
840	0	1,83	120
1200	0	1,83	120

Tabla 5-16.: Valores de entrada de insulina de acción rápida u_{ex} para el día 2

Insulina de acción rápida u_{ex}			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
470	58,91	300	60
830	58,91	300	60
1190	58,91	300	60

Es importante destacar que en caso de necesitar hacer nuevamente monitoreo a este paciente un tercer día, se deben almacenar los datos de entrada y salida de segundo día para estimar un nuevo retardo, esto de acuerdo al tiempo T_{opmax} definido.

En la Figura **5-13** se observan las gráficas correspondientes a las entradas de insulina exógena y alimentación parenteral para el día dos de acuerdo a lo reportado en las Tablas **5-15** y **5-16**.

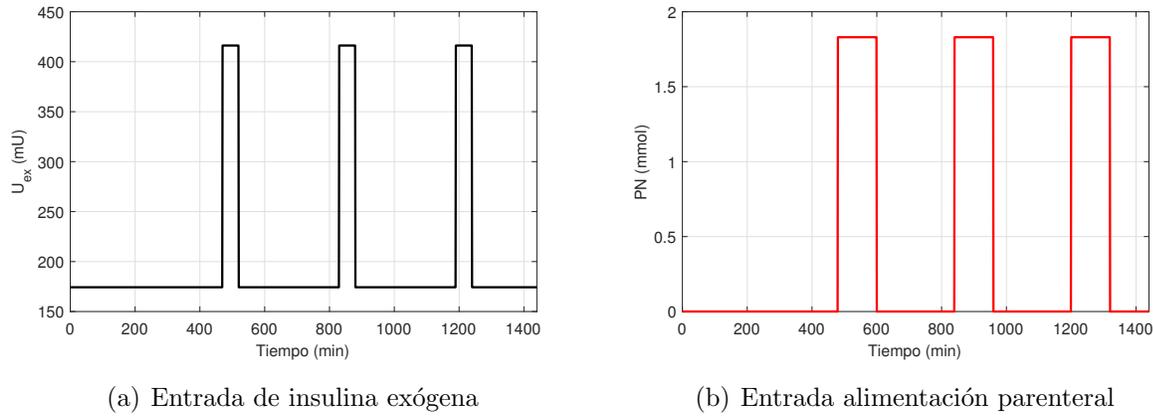


Figura 5-13.: Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral

Inicialización del UKF

1. En primer lugar se definió el sistema dinámico glucosa-insulina que es el principal insumo del UKF. Con el fin de facilitar la comprensión y análisis en esta etapa, el modelo presentado en las Ecuaciones 5-1,5-2,5-3, 5-4 y 5-5 se escriben en términos de variables de estado como sigue.

$$\dot{x}_1(t) = f_{11}(x_2)x_1 + f_{12}(x_5) + C_1 + C_2\mu_1 \quad (5-14)$$

$$\dot{x}_2(t) = f_{21}(x_2, x_3) \quad (5-15)$$

$$\dot{x}_3(t) = f_{31}(x_2, x_3) + C_3\mu_2 + C_4 \quad (5-16)$$

$$\dot{x}_4(t) = f_{41}(x_4) + \mu_3 \quad (5-17)$$

$$\dot{x}_5(t) = f_{51}(x_4, x_5) + \mu_3 \quad (5-18)$$

donde x_1 a x_5 corresponden a las variables de estado B_G , Q , I , P_1 y P_2 , respectivamente, siendo de principal interés la variable de estado x_1 que representa la concentración de glucosa en plasma. μ_1 , μ_2 y μ_3 son la alimentación parenteral PN , la entrada de insulina exógena u_{ex} y la alimentación enteral D , respectivamente. Finalmente, C_1 , C_2 Y C_3 son parámetros constantes del modelo que no cambian en función de ningún estado, como sigue:

$$C_1 = \frac{EGPb - CNS}{V_G}$$

$$C_2 = \frac{1}{V_G}$$

$$C_3 = \frac{1}{V_I}$$

$$C_4 = (1 - x_L) \frac{U_{en}}{V_I}$$

con funciones f_{11} , f_{12} , f_{21} , f_{31} , f_{41} y f_{51} como sigue.

$$\begin{aligned}
 f_{11} &= -(P_G - S_I \frac{x_2}{1 + \alpha_G x_2}) \\
 f_{12} &= \frac{\min(d_2 x_5, P_{max})}{V_G} \\
 f_{21} &= n_I(x_3 - x_2) - n_c \frac{x_2}{1 + \alpha_G x_2} \\
 f_{31} &= n_k x_3 - \frac{n_L x_3}{1 + \alpha_I x_3} - n_I(x_3 - x_2) \\
 f_{41} &= -d_1 x_4 \\
 f_{51} &= -\min(d_2 x_5, P_{max}) + d_1 x_4
 \end{aligned}$$

2. Considerando el sistema no lineal anterior, se definieron las condiciones iniciales del UKF. Los parámetros de sintonía fueron encontrados de manera heurística mediante la modificación de los mismos y el cálculo del índice de desempeño ITAE para cada uno de ellos. En la Tabla 5-17 se presenta el índice de desempeño asociado a cada una de las sintonías propuestas.

Nota: el índice de desempeño ITAE fue elegido para la evaluación de desempeño de la metodología propuesta teniendo en cuenta que, ya que la planta, el UKF y el predictor se inicializan en condiciones diferentes, se requiere de un índice de desempeño que de menor importancia a los errores iniciales.

Tabla 5-17.: Sintonización del UKF para el caso de estudio seleccionado

P_0^-	$Q_{e,k}$	$R_{e,k}$	ITAE
$10I_5$	$0,01I_5$	0.1	125.97
$0,1I_5$	$0,01I_5$	0.1	99.56
$10I_5$	$0,1I_5$	0.1	89.43
$0,1I_5$	$10I_5$	0.01	115.85
$0,1I_5$	$0,001I_5$	0.1	101.97

De acuerdo al índice de desempeño obtenido para cada una de las sintonías propuestas, se eligieron las condiciones iniciales para la covarianza del error a posteriori $P_0^+ = 10I_5$, la covarianza de la incertidumbre de modelado $Q_{e,k} = 0,1I_5$ y la covarianza del ruido en la medición $R_{e,k} = 0,1$. Adicionalmente se determinó la condición inicial para el vector de estados estimado a posteriori \hat{x}_0^+ como se muestra en la Ecuación 5-19.

$$\hat{x}_0^+ = [5,5 \quad 84 \quad 114,58 \quad 0 \quad 0] \quad (5-19)$$

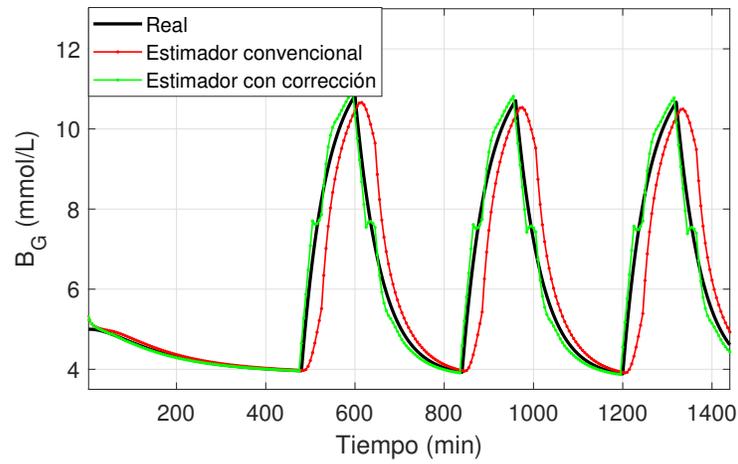
Inicialización del PS

Teniendo como insumo el tiempo de retardo τ estimado en la segunda etapa de la metodología y el vector de estados estimado \hat{x}_{UKF} obtenido en el paso anterior, se inicializó el PS y en la Tabla 5-18 se reportó el índice de desempeño obtenido para cada estado y el índice de desempeño generalizado que corresponde a la sumatoria del índices de desempeño de cada estado. Esto, tanto para el UKF convencional como para el UKF con corrección de retardo.

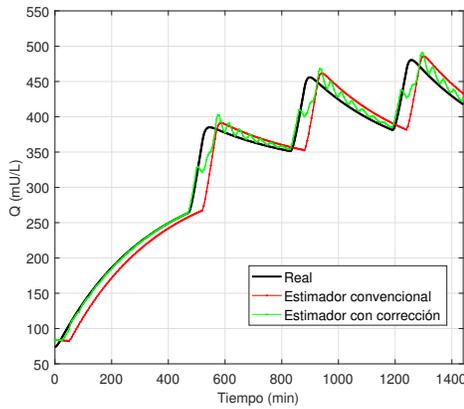
Tabla 5-18.: Resultados cuantitativos para la estimación de estados con corrección de retardo

Estado	ITAE UKF Convencional	ITAE UKF con corrección
B_G	$3,12 \times 10^3$	980,01
Q	$9,045 \times 10^4$	$4,32 \times 10^4$
I	$6,13 \times 10^5$	$4,76 \times 10^5$
P_1	6	2,95
P_2	264,57	225,23
Generalizado	$6,2 \times 10^5$	$4,79 \times 10^5$

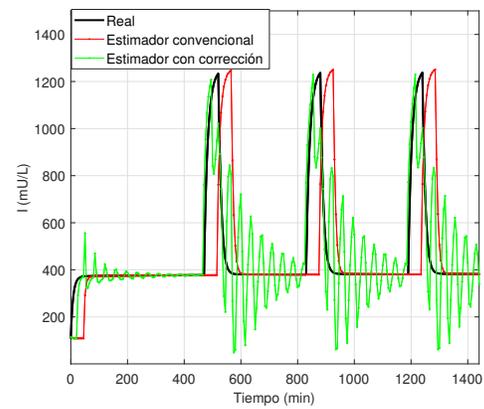
Para todos los casos se evidencia que tiene un mejor desempeño el UKF con corrección de retardo (o estimador en cascada) que el UKF convencional en presencia de retardo en la medición. En la Figura 5-14 se observa de manera cualitativa el desempeño del esquema de estimación propuesto en contraste con el esquema de estimación convencional. A partir del análisis cualitativo se destaca el hecho de que especialmente en los estados transitorios el UKF en cascada sigue mejor la dinámica del paciente (planta) y se ajusta mejor al valor del estado real.



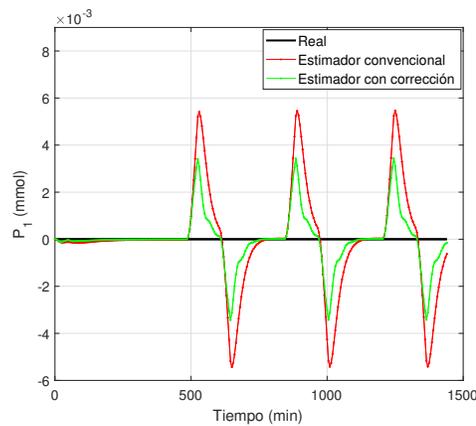
(a) Concentración de glucosa en plasma



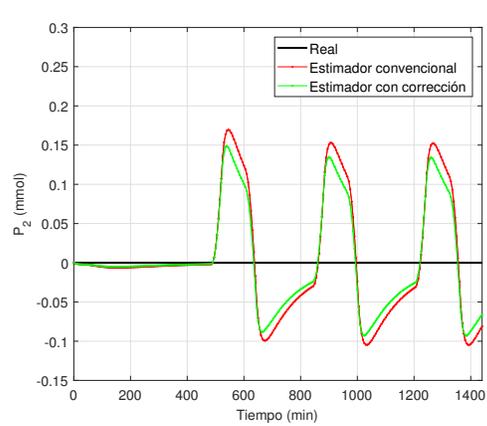
(b) Insulina intersticial



(c) Insulina en plasma



(d) Cantidad de glucosa en el estómago



(e) Cantidad de glucosa en el intestino

Figura 5-14.: Resultados de estimación de estados con el UKF convencional Vs. el UKF en cascada con corrección de retardo

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Conclusiones

1. En esta Tesis se presentó una metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición, basada en la integración de el método de análisis de correlación máxima, filtrado de Kalman y el Predictor de Smith. Las tres técnicas usadas en conjunto permiten una mejora en el desempeño del UKF frente a mediciones retardadas. La metodología propuesta busca mejorar la calidad de la estimación en aquellas aplicaciones en las que el tiempo de retardo τ no puede ser despreciado.
2. Se dio cumplimiento a cada uno de los objetivos propuestos como sigue:

Objetivo general

Proponer una metodología de diseño de estimadores de estado para una clase de sistemas no lineales sobre los cuales se obtienen mediciones con un retardo desconocido pero acotado, de forma que, se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

En el Capítulo 4, se presentó una metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición. Esto, para aquellos casos en los que el retardo en la medición no puede ser despreciado o no puede considerarse constante. La metodología propuesta abarca el uso de tres técnicas ya existentes para la corrección de la estimación en presencia del retardo en la medición. Las técnicas empleadas son un esquema de filtrado de Kalman (KF, EKF o UKF), el método de análisis de correlación máxima para la estimación del tiempo de retardo y finalmente el método del Predictor de Smith para la corrección del retardo.

Objetivos específicos

- *Analizar mediante simulación las técnicas más usadas para la estimación de estados en sistemas no lineales usando como caso de estudio el mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1.*

En el Capítulo 5 se presentaron las simulaciones correspondientes a tres diferentes esquemas de filtrado de Kalman (KF, EKF y UKF) en dos escenarios diferentes, es decir, de manera ideal y en presencia del retardo en la medición. Esto, con el fin de evidenciar el efecto negativo que tiene el retardo en la medición sobre el desempeño de los estimadores de estado.

- *Identificar un mecanismo de caracterización de retardos en las mediciones tal que la información obtenida pueda ser aprovechada por un esquema de estimación no lineal seleccionado.*

En el Capítulo 3 se revisaron diferentes técnicas para la identificación de tiempos de retardo. A partir de la revisión realizada y de acuerdo a las características de la clase de sistemas no lineales tenidos en cuenta, se precisó que la técnica de Análisis de Correlación Máxima (ACM) permite una adecuada estimación del tiempo de retardo.

- *Integrar el mecanismo de caracterización del retardo previamente obtenido a un estimador de estados no lineal con el fin de mejorar el desempeño del estimador en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.*

En el Capítulo 4, y con el cual se dio cumplimiento al objetivo general, se presentó una metodología para la estimación de estados para una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición. En la metodología propuesta, tal como se indicó en el último objetivo específico, se integraron tanto el mecanismo de identificación del retardo como el esquema de estimación de estados, y se logró el fin último de que este nuevo esquema propuesto evidenciara (de manera cuantitativa y cualitativa) un mejor desempeño en comparación a un esquema de estimación de estados tradicional que no tuviera en cuenta los retardos asociados a la medición.

3. La metodología propuesta evaluada en el caso de estudio seleccionado permitió obtener una mejora en el desempeño del 26,4 %.
4. Para este trabajo de investigación no se tuvo en cuenta un análisis de convergencia del conjunto estimador + Predictor de Smith. Para este caso, solamente se evaluó el desempeño de los esquemas de estimación con base en el índice de desempeño ITAE. Sin embargo, de acuerdo a la literatura revisada se puede deducir que tanto la convergencia del PS como del UKF se encuentran garantizadas, y dado que el conjunto UKF + PS se encuentra en serie, podría garantizarse también la convergencia del mismo.

6.2. Recomendaciones

Si bien los resultados obtenidos fueron satisfactorios y permitieron dar cumplimiento a los objetivos propuestos, quedan algunos aspectos por mejorar y por explorar en la búsqueda de mejorar la metodología propuesta.

- Uno de los aspectos negativos mas relevantes una vez aplicada la metodología propuesta, fue el hecho de que al aplicarle al sistema pulsos de entrada de muy corta duración, el método ACM fuese incapaz de encontrar el verdadero tiempo de retardo yéndose a valores extremos (1 o τ_{max}).
- Un aspecto a evaluar es el hecho de que para este caso de estudio en específico, el tiempo de retardo τ no varía únicamente respecto a parámetros propios del paciente, sino que además varía dependiendo de la amplitud de las entradas aplicadas. Es trabajo futuro lograr establecer si esta condición tiene una explicación desde la fisiología o si es un efecto del modelo matemático usado.
- En esta tesis no se tuvo en cuenta ningún método para la sintonización de los esquemas de estimación de Kalman, se prevé que usando este tipo de métodos pueda obtenerse una mejora adicional en el desempeño del esquema propuesto.
- La metodología propuesta solo fue aplicada en el caso de estudio mencionado (Mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con DMT1). Sin embargo, se considera que como trabajo futuro debe aplicarse a otros tipos de sistemas en los cuales el tiempo de retardo no pueda ser despreciado o considerado constante. Esto, con el fin de evaluar su validez en otros casos de aplicación.
- Para sistemas inestables en lazo abierto la metodología propuesta no es fácilmente aplicable, dado que es difícil determinar un N_{set} que permita la posterior estimación del tiempo de retardo.
- Finalmente, en esta tesis no se tuvo en cuenta aspectos como el ruido en la medición. Por lo anterior sería interesante comenzar a incorporar elementos que permitan evaluar de manera mas realista el desempeño del esquema propuesto.

A. Códigos usados

A continuación se presentan los códigos utilizados para el desarrollo del trabajo de investigación. Los programas fueron realizados en el software *Matlab*[®] y fueron ejecutados y acoplados mediante Simulink de Matlab.

A.1. Linealización del modelo matemático

```
%Simbolicas
```

```
syms pG Si aG VG k1 k2 k3 d1 d2 aI VI EGPb CNS nI nC nK nL  
xL Pmax Qsp Isp BGsp Gi P1sp P2sp uexsp Dsp PNsp uensp Psp beta1 beta2
```

```
%%
```

```
% Parametros del modelo
```

```
pG = 0.006;           % Remoción de glucosa endógena del paciente [min-1]  
Si = 0.0002;         % Sensibilidad a la insulina [L/mU/min]  
aG = 0.0154;        % Saturación de glucosa estimulada por insulina [L/mU]  
EGPb = 1.16;        % Producción de glucosa endógena basal [mmol/min]  
CNS = 0.3;          % Absorción de glucosa del sistema nervioso central  
                    independiente de la insulina [mmol/min]  
VG = 13.3;          % Volumen de distribución de glucosa[L]  
VI = 3.15;          % Volumen de distribución de insulina [L]  
aI = 0.0017;        % Saturación de la desaparición de insulina  
                    en plasma [L/mU]  
nI = 0.003;         % Velocidad de difusión transcápilar [min-1]  
nC = nI;            % [min-1]  
nK = 0.0542;        % Eliminacion renal [min-1]  
nL = 0.1578;        % Eliminacion hepatica [min-1]  
xL = 0.67;
```

```
% Absorción hepática de insulina endógena de primer paso
```

```
d1 = 0.0347;         % Tasa de transporte [min-1]  
d2 = 0.0069;         % Tasa de transporte [min-1]
```

```

Pmax = 6.11;          % Valor de saturacion de P2 [mmol/min]
k1 = 45.7;           % Tasa base para producción de insulina
                    % endogena [mU/min]
k2 = 1.5;           % Constante genérica para supresión exponencial []
k3 = 1000;          % Constante genérica para supresión exponencial []
%%
P=d2*P2sp+PNsp ;
Psp = 0.7672;
uensp = k1*exp(-Isp^(k2/k3));

%Definiciones

%Funciones
F1= -pG*BGsp - Si*BGsp*Qsp/(1 + aG*Qsp) + (P + EGPb - CNS)/VG;
F2=nI*(Isp - Qsp) - nC*Qsp/(1 + aG*Qsp);
F3=-nK*Isp - nL*Isp/(1 + aI*Isp)- nI*(Isp - Qsp) +
    uexsp/VI + (1 - xL)*uensp/VI;
F4=-d1*P1sp+Dsp;
F5=-d2*P2sp+d1*P1sp;
F6 = 0;

%Puntos de operación
xss=[5 74 108.58 0 0 0];
uss=[58.91 0];
wss=0.7672;
yss=5;
xssn=[xss wss];

%Definicion del sistema
system=[F1;F2;F3;F4;F5;F6];

%Definicion de estados y entradas
states=[BGsp Qsp Isp P1sp P2sp Dsp];
inputs= [uexsp PNsp];
dist=Dsp;

%Linealizacion

%Matriz Jacobiana

```

```
Ac=jacobian(system,states);
Bc3= jacobian(system,inputs);
Bc1= jacobian(system,dist);
Cc=[1 0 0 0 0 0];
Dc=0;

% Matriz de salida
C=Cc;
D=Dc;

%Reemplazo de puntos de operacion
A=subs(Ac,[states inputs],[xss uss]);
A=double(A);

B3= subs(Bc3,[states inputs dist],[xss uss wss]);
B3=double(B3); %Matriz asociada a la variable manipulada

B1= subs(Bc1,[states inputs dist],[xss uss wss]);
B1=double(B1); %Matriz asociada a la perturbación desconocida
B=[B3 B1];

%Discretizacion - Tiempo de muestreo de 1segundo

%Espacio de estados
Sysc= ss(A,B,C,D);

%Discretizacion
Sysd= c2d(Sysc,1);

%Asignacion
Ad= Sysd.a;
Bd= Sysd.b;
Cd= Sysd.c;
Dd= Sysd.d;

Bd3=Bd(:,1);
Bd1=Bd(:,3);
```

A.2. Filtros de Kalman

A.2.1. Filtro de Kalman

```
function xest1 = kalm(u)

y = u(1);
U= u(2);
xest=u(3:8);

global aux
persistent P

if isempty(aux)
    P_ini = 10*eye(6);
    P = P_ini;
    aux = 1;
end

Ad=[ 0.9872   -0.0002   -0.0000   0.0000   0.0005   0.0747;...
     0   0.9964   0.0028   0   0   0;...
     0   0.0028   0.8439   0   0   0;...
     0   0   0   0.9659   0   0;...
     0   0   0   0.0340   0.9931   0;...
     0   0   0   0   0   1.0000];

Bd=[0;0;0;0.9828;0.0171;0];
Cd = [1 0 0 0 0 0];

Q = 0.01*eye(6);
R = 10;

Pa = Ad*P*Ad' + Q;           % Covarianza a priori
Kk = Pa*Cd'*pinv(Cd*Pa*Cd'+R); % Ganancia de Kalman
xa = Ad*xest+Bd*U;          % Estimado a priori
xest1 = xa + Kk*(y-Cd*xa);   % Estimado a posteriori
P = (eye(6)-Kk*Cd)*Pa*(eye(6)-Kk*Cd)' + Kk*R*Kk';
```

A.2.2. Filtro de Kalman Extendido

```
function xe = EKfCh(u)
```

```
xee = u(1:6);
y = u(7);
uexsp = u(8);

BGsp = xee(1);
Qsp = xee(2);
Isp = xee(3);
P1sp = xee(4);
P2sp = xee(5);
PNsp = xee(6);

global ts2
persistent Q R PP
global aux

if isempty(aux)
%Inicialización de las matrices de covarianza
PP = 0.01*eye(6);
Q=0.01*eye(6);
R =1;
aux = 1;
end

% Parametros del modelo
pG = 0.006;           % Remoción de glucosa endógena del paciente [min-1]
Si = 0.0002;         % Sensibilidad a la insulina [L/mU/min]
aG = 0.0154;         % Saturación de glucosa estimulada por insulina [L/mU]
EGPb = 1.16;         % Producción de glucosa endógena basal [mmol/min]
CNS = 0.3;           % Absorción de glucosa del sistema nervioso central
                    % independiente de la insulina [mmol/min]
VG = 13.3;           % Volumen de distribución de glucosa[L]
VI = 3.15;           % Volumen de distribución de insulina [L]
aI = 0.0017;         % Saturación de la desaparición de insulina
                    % en plasma [L/mU]
nI = 0.003;          % Velocidad de difusión transcápilar [min-1]
nC = nI;             % [min-1]
nK = 0.0542;         % Eliminacion renal [min-1]
nL = 0.1578;         % Eliminacion hepatica [min-1]
xL = 0.67;
```

```

% Absorción hepática de insulina endógena de primer paso
d1 = 0.0347;          % Tasa de transporte [min^-1]
d2 = 0.0069;          % Tasa de transporte [min^-1]
Pmax = 6.11;          % Valor de saturacion de P2 [mmol/min]
k1 = 45.7;            % Tasa base para producción de insulina
                        endogena [mU/min]
k2 = 1.5;             % Constante genérica para supresión exponencial []
k3 = 1000;            % Constante genérica para supresión exponencial []
%%
P=d2*P2sp+PNsp ;
Psp = 0.7672;
uensp = k1*exp(-Isp^(k2/k3));

% Funciones
F1 = -pG*BGsp -Si*BGsp*Qsp/(1+aG*Qsp)+(P+EGPb-CNS)/VG;
F2 = nI*(Isp - Qsp)-nC*Qsp/(1+aG*Qsp);
F3 = -nK*Isp - nL*Isp/(1 + aI*Isp)- nI*(Isp - Qsp) + uexsp/VI + (1 - xL)
      *uensp/VI;
F4 = -d1*P1sp + Dsp;
F5 = -min(d2*P2sp,Pmax) + d1*P1sp; % Model was changed here to linearize
F6 = 0;

system = [F1;F2;F3;F4;F5];
Acon= [-Qsp/(5000*((77*Qsp)/5000+1))-3/500 (77*BGsp*Qsp)/(25000000 *((77*Qsp)
/5000 + 1)^2)-BGsp/(5000*((77*Qsp)/5000+1)) ,0,0,69/133000,10/133;...
0, (231*Qsp)/(5000000*((77*Qsp)/5000 + 1)^2)-3/(1000*((77*Qsp)/5000 + 1))}
-3/1000,3/1000,0, 0,0;...
0,3/1000, (13413*Isp)/(50000000*((17*Isp)/10000 + 1)^2) - 789/(5000*((17*Isp)
/10000 + 1))-(5027*exp(-Isp^(3/2000)))/
(700000*Isp^(1997/2000)) - 143/2500,0,0,0;...
0,0, 0, -347/10000,0,0;...
0,0, 0, 347/10000, -69/10000,0;...
0,0, 0, 0,0,0];

Bcon = [0;0;20/63;0;0;0];
Cn = [1 0 0 0 0 0];

[Ad,Bd] = c2d(Acon,Bcon,ts2);

Cd = Cn;

```

```

%Filtro de Kalman Extendido
P_ = Ad*PP*Ad' + Q; %Covarianza a priori
K = P_*Cd'*pinv(Cd*P_*Cd'+R); %ganancia de Kalman
x_ = xee + [system;0]*ts2; %Estimado a priori
xel = x_ + K*(y - Cd*x_); %Estimado a posteriori
Pos =(eye(6)-K*Cd)*P_; %Covarianza a posteriori
PP = Pos;

%%
xe = xel;

```

A.2.3. Filtro de Kalman Unscented

```

function xe = UKFCh(u)

y = u(1);
uexsp = u(2);
PN= u(3);
xee = u(4:8);

%Simbolicas
persistent Qe Re PP n
global aux ts2
syms BG IG P1 P2 Q I P

% UKF Initialization
if isempty(aux)
    v1 = [1 1 1 1 1]; % Pesos de la diagonal principal en PP
    v2 = [1 1 1 1 1]; % Pesos de la diagonal principal en Qe
    PP = 0.1*diag(v1);
    Qe = 0.01*diag(v2);
    Re = 0.1;
    aux = 1;
    n = 5; % Orden del sistema
end

% Parametros del modelo

```

```

pG = 0.006;           % Remoción de glucosa endógena del paciente [min-1]
Si = 0.0002;         % Sensibilidad a la insulina [L/mU/min]
aG = 0.0154;         % Saturación de glucosa estimulada por insulina [L/mU]
EGPb = 1.16;         % Producción de glucosa endógena basal [mmol/min]
CNS = 0.3;           % Absorción de glucosa del sistema nervioso central
                      % independiente de la insulina [mmol/min]
VG = 13.3;           % Volumen de distribución de glucosa[L]
VI = 3.15;           % Volumen de distribución de insulina [L]
aI = 0.0017;         % Saturación de la desaparición de insulina
                      % en plasma [L/mU]

nI = 0.003;          % Velocidad de difusión transcápicular [min-1]
nC = nI;             % [min-1]
nK = 0.0542;         % Eliminación renal [min-1]
nL = 0.1578;         % Eliminación hepática [min-1]
xL = 0.67;

% Absorción hepática de insulina endógena de primer paso
d1 = 0.0347;         % Tasa de transporte [min-1]
d2 = 0.0069;         % Tasa de transporte [min-1]
Pmax = 6.11;         % Valor de saturación de P2 [mmol/min]
k1 = 45.7;           % Tasa base para producción de insulina
                      % endógena [mU/min]
k2 = 1.5;            % Constante genérica para supresión exponencial []
k3 = 1000;           % Constante genérica para supresión exponencial []
%%
P=d2*P2sp+PNsp ;
Psp = 0.7672;
uensp = k1*exp(-Isp^(k2/k3));

%Primera generación de puntos sigma
% (3a)
% sqPP = square root of (n*PP). Se usa la factorización de Cholesky
sqPP = (chol(n*PP))';
for i=1:2*n
    if i<=n
        xhat1(:,i) = xee + sqPP(:,i);
    else
        xhat1(:,i) = xee - sqPP(:,i-n);
    end
end
end

```

```

% Tiempo de muestreo (discretizacion)
ts = ts2; % [min]

% (3b)
% Transformacion de puntos sigma a traves del mapeo no lineal
xhatsum = 0;
xhat2 = zeros(n,n*2);
for i=1:2*n
    % Mapeo no lineal
    F1 = -pG*xhat1(1,i)-Si*xhat1(1,i)*xhat1(2,i)/(1+aG*xhat1(2,i))+
        (min(d2*xhat1(5,i),Pmax)+PN+EGPb-CNS)/VG;
    F2 = nI*(xhat1(3,i) - xhat1(2,i))- nC*(xhat1(2,i)/(1+aG*xhat1(2,i)));
    F3 = -nK*xhat1(3,i) - nL*xhat1(3,i)/(1 + aI*xhat1(3,i))- nI*
        (xhat1(3,i) - xhat1(2,i)) + uexsp/VI + (1 - xL)*(k1*exp(
            xhat1(3,i)^(k2/k3)))/VI;
    F4 = -d1*xhat1(4,i) + Dsp;
    F5 = -min(d2*xhat1(5,i),Pmax)+ d1*xhat1(4,i);
    system = [F1;F2;F3;F4;F5];
    xhat2(:,i) = xhat1(:,i) +system*ts;
    xhatsum = xhatsum + xhat2(:,i);
end

% (3c)
xhat2k = (1/(2*n))*xhatsum;

% (3d)
% Estimación de la covarianza a priori del error de estimación
PP1sum = zeros(n,n);
for i=1:2*n
    PP1sum = PP1sum + (xhat2(:,i) - xhat2k)*(xhat2(:,i) - xhat2k)';
end

PP1 = (1/(2*n))*PP1sum + Qe;

% (4a)
%Segunda generacion de puntos sigma
sqPP2 = (chol(n*PP1))';

for i=1:2*n

```

```

    if i<=n
        xhat3(:,i) = xhat2k + sqPP2(:,i);
    else
        xhat3(:,i) = xhat2k - sqPP2(:,i-n);
    end
end

% (4b)
yhatsum = 0;

for i=1:2*n
    yhat(i) = [1 0 0 0 0]*xhat3(:,i);
    yhatsum = yhatsum + yhat(i);
end

% (4c)
yhatk = (1/(2*n))*yhatsum;

% (4d)
% Covarianza de la medida predicha
Pysum = 0;
for i=1:2*n
    Pysum = Pysum + (yhat(i) - yhatk)*(yhat(i) - yhatk)';
end

Py = (1/(2*n))*Pysum + Re;

% (4e)
% Covarianza cruzada entre  $\hat{x}_{k^{\wedge{-}}}$  y  $\hat{y}_{k}$ 
PPxysum = 0;
for i=1:2*n
    PPxysum = PPxysum + (xhat3(:,i) - xhat2k)*(yhat(i) - yhatk)';
end

Pxy = (1/(2*n))*PPxysum;

% (4f)
Kk = Pxy*pinv(Py);
xhatf = xhat2k + Kk*(y - yhatk);
PP = PP1 - Kk*Py*Kk';

```

```
xe = xhatf;
```

A.3. Predictor de Smith

```
function delta = Delta(u)

%Asignacion
xestao= u(1:5); %Vector de estados estimados con el UKF
uex = u(6);
PN = u(7);
Deltap= u(8:12);

persistent DELTA arg
global aux2 ts2 iter %mxp
tao = ceil(11/ts2);
if isempty(aux2)
    aux2=1;
    iter=1;
    DELTA = Deltap
end

%Almacenamiento de Deltap
%para formar la matriz Deltatao

if iter <= tao
    Deltatao = Deltap;
    arg = xestao;
else
    Deltatao = DELTA(:,iter-tao);

    %Asignación estados ficticios
    BG = arg(1);
    Q = arg(2);
    I = arg(3);
    P1 = arg(4);
    P2 = arg(5);

    % Parametros del modelo
```

```

pG = 0.006;          % Remoción de glucosa endógena del paciente [min^-1]
Si = 0.0002;        % Sensibilidad a la insulina [L/mU/min]
aG = 0.0154;        % Saturación de glucosa estimulada por insulina [L/mU]
EGPb = 1.16;        % Producción de glucosa endógena basal [mmol/min]
CNS = 0.3;          % Absorción de glucosa del sistema nervioso central
                    % independiente de la insulina [mmol/min]
VG = 13.3;          % Volumen de distribución de glucosa[L]
VI = 3.15;          % Volumen de distribución de insulina [L]
aI = 0.0017;        % Saturación de la desaparición de insulina
                    % en plasma [L/mU]

nI = 0.003;         % Velocidad de difusión transcápicular [min^-1]
nC = nI;            % [min^-1]
nK = 0.0542;        % Eliminación renal [min^-1]
nL = 0.1578;        % Eliminación hepática [min^-1]
xL = 0.67;

```

```

% Absorción hepática de insulina endógena de primer paso

```

```

d1 = 0.0347;        % Tasa de transporte [min^-1]
d2 = 0.0069;        % Tasa de transporte [min^-1]
Pmax = 6.11;        % Valor de saturación de P2 [mmol/min]
k1 = 45.7;          % Tasa base para producción de insulina
                    % endógena [mU/min]
k2 = 1.5;           % Constante genérica para supresión exponencial []
k3 = 1000;          % Constante genérica para supresión exponencial []

```

```

%%

```

```

P=d2*P2sp+PNsp ;

```

```

Psp = 0.7672;

```

```

uensp = k1*exp(-Isp^(k2/k3));

```

```

% Sistema evaluado en el estado calculado

```

```

dBG = -pG*BG - Si*BG*Q/(1 + aG*Q) + (min(d2*P2,Pmax)+ PN + EGPb - CNS)/VG;

```

```

dQ = nI*(I - Q) - nC*(Q/(1 + aG*Q));

```

```

dI = -nK*I - nL*I/(1 + aI*I) - nI*(I - Q) + uex/VI + (1 - xL)*uen/VI;

```

```

dP1 = -d1*P1 + D;

```

```

dP2 = -min(d2*P2,Pmax) + d1*P1;

```

```

%Discretización

```

```

System1=[dBG dQ dI dP1 dP2]';

```

```

Deltap = Deltap + (System1*ts2); %xp (vector de estados estimados con el predictor), S

```

```

arg = xestao + Deltap - Deltatao;

```

```

end
iter=iter+1;
DELTA = [DELTA Deltap];
delta = [Deltap;Deltatao;arg];

```

A.4. Análisis de correlación máxima

```

%Cargar datos del dia anterior
load Data_Y_01
load Data_U_01

N = length(Y); % Tamaño del vector de datos
lmax = 45; % Retardo maximo

Num = 0;
sumu= 0;
sumy = 0;
Ro = zeros(1,45);
U1= U(:,1);
U2= U(:,2);
for l=1:lmax
    for k=1:N-1
        %Mu1 = mean(U1);
        Mu2 = mean(U2);
        My = mean(Y(1:k+1));
        %C = (U1(k)-Mu1)*(Y(k+1)-My);
        Cc = (U2(k)-Mu2)*(Y(k+1)-My);
        Num = Num + Cc;
        %C2 = (U1(k)-Mu1)^2;
        Cc2 = (U2(k)-Mu2)^2;
        sumu = sumu + Cc2;
        C3 = (Y(k+1)-My)^2;
        sumy = sumy + C3;
    end
    Ro(l) = abs(Num/sqrt(sumu*sumy));
    Num = 0;
    sumu = 0;
    sumy = 0;

```

```
end
```

```
Ro_max = max(Ro);
```

Bibliografía

- [Aguirre-zapata and García-tirado, 2016] Aguirre-zapata, E. and García-tirado, J. F. (2016). Output-Feedback Model Predictive Control for Tight Glycaemic Control in Patients at the Intensive Care Unit. In Alejandro, G., Henao, S., and Quintero, O. L., editors, *XVII LATIN AMERICAN CONFERENCE IN AUTOMATIC CONTROL*, pages 72–77, Medellín, Colombia.
- [Alexander, 1991] Alexander, H. L. (1991). State estimation for distributed systems with sensing delay. In *Orlando'91, Orlando, FL*, pages 103–111. International Society for Optics and Photonics.
- [American Diabetes Association (ADA), 2017] American Diabetes Association (ADA) (2017). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 40 (sup 1)(January):s4–s128.
- [Apablaza et al., 2017] Apablaza, P., Soto, N., and Codner, E. (2017). De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista médica de Chile*, 145(5):630–640.
- [Arulampalam et al., 2002] Arulampalam, M. S., Maskell, S., Gordon, N., and Clapp, T. (2002). A tutorial on particle filters for online nonlinear/non-gaussian bayesian tracking. *IEEE Transactions on signal processing*, 50(2):174–188.
- [Bahill, 1983] Bahill, A. (1983). A simple adaptive Smith-predictor for controlling time-delay systems: A tutorial. *IEEE Control Systems Magazine*, 3(2):16–22.
- [Barreto and Howland, 2005] Barreto, H. and Howland, F. (2005). *Introductory econometrics: using Monte Carlo simulation with Microsoft excel*. Cambridge University Press.
- [Barrett, 2013] Barrett, K. E. (2013). *Ganong fisiología médica (24a)*. McGraw Hill Mexico.
- [Barrett et al., 2014] Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., and Brooks, H. L. (2014). *Fisiología médica de Ganong*. AMGH Editora.
- [Basu et al., 2013] Basu, A., Dube, S., Slama, M., Errazuriz, I., Amezcua, J. C., Kudva, Y. C., Peyser, T., Carter, R. E., Cobelli, C., and Basu, R. (2013). Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in humans. *Diabetes*, 62(12):4083–4087.

- [Basu et al., 2014] Basu, A., Dube, S., Veetil, S., Slama, M., Kudva, Y. C., Peyser, T., Carter, R. E., Cobelli, C., and Basu, R. (2014). Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 9(1):63–68.
- [Benítez-González and Rivas-Pérez, 2017] Benítez-González, I. O. and Rivas-Pérez, R. (2017). Predictor de smith: revisión y desafíos. *Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, 38(1):33–47.
- [Bergman et al., 1979] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., and Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6):E667.
- [Bermúdez et al., 2007] Bermúdez, V., Bermúdez, F., Arraiz, N., Leal, E., Linares, S., Mengual, E., Valdelamar, L., Rodríguez, M., Seyfi, H., Amell, A., et al. (2007). Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2).
- [Bock et al., 2014] Bock, A., François, G., and Gillet, D. (2014). Estimating reliability of blood glucose concentration predictions in patients with type 1 diabetes mellitus. Technical report, Elsevier.
- [Bondia et al., 2010] Bondia, J., Vehí, J., Palerm, C., and Herrero, P. (2010). El páncreas artificial: Control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 7(2):5 – 20.
- [Botero Castro and Alvarez Zapata, 2009] Botero Castro, H. A. and Alvarez Zapata, H. D. (2009). A revision of the most frequent methods for state estimation in chemical processes. *DYNA*, 76(158):135–146.
- [Carrasco and Salgado, 2009] Carrasco, D. S. and Salgado, M. E. (2009). ITSE optimal controller design and achievable performance bounds. *International Journal of Control*, 82(11):2115–2126.
- [Chase et al., 2005] Chase, J. G., Shaw, G. M., Lin, J., Doran, C. V., Hann, C., Lotz, T., Wake, G. C., and Broughton, B. (2005). Targeted glycemic reduction in critical care using closed-loop control. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(2):274–282.
- [Chen and Xu, 2014] Chen, D. and Xu, L. (2014). Optimal kalman filtering for a class of state delay systems with randomly multiple sensor delays. In *Abstract and Applied Analysis*, volume 2014. Hindawi Publishing Corporation.
- [Choi et al., 2009] Choi, M., Choi, J., Park, J., and Chung, W. K. (2009). State estimation with delayed measurements considering uncertainty of time delay. In *Robotics and Automation, 2009. ICRA '09. IEEE International Conference on*, pages 3987–3992. IEEE.

- [Chuang and Lin, 2010] Chuang, C.-H. and Lin, C.-L. (2010). On robust state estimation of gene networks. *Biomedical Engineering and Computational Biology*, 2:23.
- [Dalla Man et al., 2007] Dalla Man, C., Rizza, R. A., and Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10):1740–1749.
- [de Pereda et al., 2016] de Pereda, D., Romero-Vivo, S., Ricarte, B., Rossetti, P., Ampudia-Blasco, F. J., and Bondia, J. (2016). Real-time estimation of plasma insulin concentration from continuous glucose monitor measurements. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 19(9):934–942.
- [Dimassi et al., 2012] Dimassi, H., Loria, A., and Belghith, S. (2012). Adaptive state estimation for a class of uncertain nonlinear systems with output time-delays. In *Decision and Control (CDC), 2012 IEEE 51st Annual Conference on*, pages 2346–2351. IEEE.
- [Dorf and Bishop, 2011] Dorf, R. C. and Bishop, R. H. (2011). *Modern Control Systems*. Pearson, New Jersey, 12 edition.
- [Duarte-Mermoud and Prieto, 2004] Duarte-Mermoud, M. A. and Prieto, R. A. (2004). Performance index for quality response of dynamical systems. *ISA transactions*, 43(1):133–151.
- [Dye et al., 2010] Dye, L., Mansfield, M., Lasikiewicz, N., Mahawish, L., Schnell, R., Talbot, D., Chauhan, H., Croden, F., and Lawton, C. (2010). Correspondence of continuous interstitial glucose measurement against arterialised and capillary glucose following an oral glucose tolerance test in healthy volunteers. *British journal of nutrition*, 103(1):134–140.
- [Eberle and Ament, 2011] Eberle, C. and Ament, C. (2011). The unscented kalman filter estimates the plasma insulin from glucose measurement. *Biosystems*, 103(1):67–72.
- [Eberle and Ament, 2012] Eberle, C. and Ament, C. (2012). Real-time state estimation and long-term model adaptation: a two-sided approach toward personalized diagnosis of glucose and insulin levels. *Journal of diabetes science and technology*, 6(5):1148–1158.
- [Federation, 2015] Federation, I. D. (2015). *IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 7th edition.
- [Feng et al., 2007] Feng, J., Fan, H., and Chi, K. T. (2007). Convergence analysis of the unscented kalman filter for filtering noisy chaotic signals. In *Circuits and Systems, 2007. ISCAS 2007. IEEE International Symposium on*, pages 1681–1684. IEEE.

- [Gillis et al., 2007] Gillis, R., Palerm, C. C., Zisser, H., Jovanovic, L., Seborg, D. E., and Doyle III, F. J. (2007). Glucose estimation and prediction through meal responses using ambulatory subject data for advisory mode model predictive control.
- [Gondhalekar et al., 2014] Gondhalekar, R., Dassau, E., and Doyle, F. J. (2014). Mpc design for rapid pump-attenuation and expedited hyperglycemia response to treat t1dm with an artificial pancreas. In *American Control Conference (ACC), 2014*, pages 4224–4230. IEEE.
- [Gopalakrishnan et al., 2011] Gopalakrishnan, A., Kaisare, N. S., and Narasimhan, S. (2011). Incorporating delayed and infrequent measurements in extended kalman filter based nonlinear state estimation. *Journal of Process Control*, 21(1):119–129.
- [Grewal and Andrews, 2011] Grewal, M. and Andrews, A. (2011). *Kalman filtering: theory and practice using MATLAB*, volume 5.
- [Hahn and Edgar, 2002] Hahn, J. and Edgar, T. F. (2002). An improved method for nonlinear model reduction using balancing of empirical gramians. *Computers and Chemical Engineering*, 26(10):1379–1397.
- [Hangos and Cameron, 2001] Hangos, K. and Cameron, I. (2001). *Process Modelling and Model Analysis*.
- [Hermann and Krener, 1977] Hermann, R. and Krener, A. (1977). Nonlinear controllability and observability. *IEEE Transactions on automatic control*, 22(5):728–740.
- [Hovorka et al., 2004] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T., et al. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905.
- [Hovorka et al., 2002] Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., Tudor, R. S., Umpleby, A. M., and Jones, R. H. (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtt. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(5):E992–E1007.
- [How, 2017] How, W. (2017). How to Treat Low Blood Sugar.
- [Jacovitti and Scarano, 1993] Jacovitti, G. and Scarano, G. (1993). Discrete time techniques for time delay estimation. *IEEE Transactions on signal processing*, 41(2):525–533.
- [Ji and Rawlings, 2015] Ji, L. and Rawlings, J. B. (2015). Application of mhe to large-scale nonlinear processes with delayed lab measurements. *Computers & Chemical Engineering*, 80:63–72.

- [Julier and Uhlmann, 1997] Julier, S. J. and Uhlmann, J. K. (1997). New extension of the kalman filter to nonlinear systems. In *AeroSense'97*, pages 182–193. International Society for Optics and Photonics.
- [Kalman, 1959] Kalman, R. (1959). On the general theory of control systems. *IRE Transactions on Automatic Control*, 4(3):110–110.
- [Khosravian et al., 2015] Khosravian, A., Trumpf, J., and Mahony, R. E. (2015). State estimation for nonlinear systems with delayed output measurements. In *CDC*, pages 6330–6335.
- [Kim et al., 2012] Kim, B., Susan, B., Scott, B., and Heddwen, B. (2012). *Fisiología médica*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A., Mexico, 24 edition.
- [Kostelich et al., 2011] Kostelich, E. J., Kuang, Y., McDaniel, J. M., Moore, N. Z., Martirosyan, N. L., and Preul, M. C. (2011). Accurate state estimation from uncertain data and models: an application of data assimilation to mathematical models of human brain tumors. *Biology direct*, 6(1):64.
- [Lakshmanan et al., 2013] Lakshmanan, S., Park, J. H., Jung, H. Y., Balasubramaniam, P., and Lee, S.-M. (2013). Design of state estimator for genetic regulatory networks with time-varying delays and randomly occurring uncertainties. *Biosystems*, 111(1):51–70.
- [Lema-Perez et al., 2015] Lema-Perez, L., Aguirre-Zapata, E., and Garcia-Tirado, J. (2015). Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of type 1 diabetes mellitus. In *Automatic Control (CCAC), 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on*, pages 1–6. IEEE.
- [Li et al., 2017] Li, L.-J., Dong, T.-T., Zhang, S., Zhang, X.-X., and Yang, S.-P. (2017). Time-delay identification in dynamic processes with disturbance via correlation analysis. *Control Engineering Practice*, 62:92–101.
- [Lin et al., 2011] Lin, J., Razak, N. N., Pretty, C. G., Le Compte, A., Docherty, P., Parente, J. D., Shaw, G. M., Hann, C. E., and Chase, J. G. (2011). A physiological intensive control insulin-nutrition-glucose (icing) model validated in critically ill patients. *Computer methods and programs in biomedicine*, 102(2):192–205.
- [Lunze et al., 2012] Lunze, K., Walter, M., and Leonhardt, S. (2012). Glucose-insulin model of glucose metabolism in acute diabetic swine based on luenberger observer. In *American Control Conference (ACC), 2012*, pages 5586–5591. IEEE.
- [Maree et al., 2016] Maree, J. P., Imsland, L., and Jouffroy, J. (2016). On convergence of the unscented kalman–bucy filter using contraction theory. *International Journal of Systems Science*, 47(8):1816–1827.

- [Miall et al., 1993] Miall, R. C., Weir, D. J., Wolpert, D. M., and Stein, J. F. (1993). Is the cerebellum a smith predictor? *Journal of Motor Behavior*, 25(3):203–216.
- [Nathan et al., 2009] Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., and Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*, 52(1):17.
- [Ojeda, 2007] Ojeda, L. R. (2007). Probabilidad y estadística básica para ingenieros. *Guayaquil, Ecuador: Escuela Superior Politécnica del Litoral (Instituto de Ciencias Matemáticas)*.
- [Palumbo et al., 2012] Palumbo, P., Pepe, P., Panunzi, S., and De Gaetano, A. (2012). Time-delay model-based control of the glucose–insulin system, by means of a state observer. *European Journal of Control*, 18(6):591–606.
- [Pascual, 2004] Pascual, A. (2004). Ekf y ukf: dos extensiones del filtro de kalman para sistemas no lineales aplicadas al control de un péndulo invertido. *Monografía para el curso: Tratamiento Estadístico de Señales*, page 35.
- [Pei et al., 2014] Pei, L., Zhu, C., Wang, T., Lu, R., and Chan, C. (2014). Online peak power prediction based on a parameter and state estimator for lithium-ion batteries in electric vehicles. *Energy*, 66:766–778.
- [Pérez, 2016] Pérez, A. M. L. (2016). Relación dinámica entre la glucosa intersticial y la glucosa plasmática usando modelos matemáticos del tipo entrada-salida. *Scientia et Technica*, 21(4):365–370.
- [Prasad et al., 2002] Prasad, V., Schley, M., Russo, L. P., and Bequette, B. W. (2002). Product property and production rate control of styrene polymerization. *Journal of Process Control*, 12(3):353–372.
- [Ramakrishna and Bhatti, 2007] Ramakrishna, K. and Bhatti, T. (2007). Sampled-data automatic load frequency control of a single area power system with multi-source power generation. *Electric Power Components and Systems*, 35(8):955–980.
- [Ran and Deng, 2011] Ran, C. and Deng, Z. (2011). Self-tuning distributed measurement fusion kalman estimator for the multi-channel arma signal. *Signal Processing*, 91(8):2028–2041.
- [Rao and Rawlings, 2000] Rao, C. V. and Rawlings, J. B. (2000). Nonlinear moving horizon state estimation. *Nonlinear model predictive control*, pages 45–69.

- [Rebrin and Steil, 2000] Rebrin, K. and Steil, G. M. (2000). Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes technology & therapeutics*, 2(3):461–472.
- [Rodríguez Ojeda, 2014] Rodríguez Ojeda, L. (2014). Probabilidad y estadística básica para ingenieros.
- [Sanchis et al., 2007] Sanchis, R., Peñarrocha, I., and Albertos, P. (2007). Design of robust output predictors under scarce measurements with time-varying delays. *Automatica*, 43(2):281–289.
- [Schoonen and Wientjes, 2003] Schoonen, A. J. and Wientjes, K. J. C. (2003). A model for transport of glucose in adipose tissue to a microdialysis probe. *Diabetes technology & therapeutics*, 5(4):589–598.
- [Shrayyef and Gerich, 2010] Shrayyef, M. Z. and Gerich, J. E. (2010). Normal glucose homeostasis. In *Principles of Diabetes Mellitus*, pages 19–35. Springer.
- [Shuaib and Ahmed, 2014] Shuaib, A. O. and Ahmed, M. M. (2014). Robust pid control system design using itae performance index (dc motor model). *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology (IJIRSET)*, 3.
- [Simon, 2006] Simon, D. (2006). *Optimal state estimation: Kalman, H infinity, and nonlinear approaches*. John Wiley & Sons.
- [Sinha et al., 2017] Sinha, M., McKeon, K. M., Parker, S., Goergen, L. G., Zheng, H., El-Khatib, F. H., and Russell, S. J. (2017). A comparison of time delay in three continuous glucose monitors for adolescents and adults. *Journal of Diabetes Science and Technology*, page 1932296817704443.
- [Smith, 1957] Smith, O. (1957). Closer control of loops with dead time. *Chemistry Engineering Progress*, 53(5):217–219.
- [Stout et al., 2001] Stout, P. J., Peled, N., Erickson, B. J., Hilgers, M. E., Racchini, J. R., and Hoegh, T. B. (2001). Comparison of glucose levels in dermal interstitial fluid and finger capillary blood. *Diabetes technology & therapeutics*, 3(1):81–90.
- [Szalay et al., 2014] Szalay, P., Molnar, A., Muller, M., Eigner, G., Rudas, I., Benyo, Z., and Kovács, L. (2014). Comparison of sigma-point filters for state estimation of diabetes models. In *Systems, Man and Cybernetics (SMC), 2014 IEEE International Conference on*, pages 2476–2481. IEEE.
- [Wan and Van Der Merwe, 2000] Wan, E. A. and Van Der Merwe, R. (2000). The unscented Kalman filter for nonlinear estimation. *Technology*, v:153–158.

- [Yang et al., 2017] Yang, B., Li, H., and Wen, B. (2017). A dynamic time delay analysis approach for correlated process variables. *Chemical Engineering Research and Design*, 122:141–150.