

Análisis del sistema no lineal de bacterias sensibles y resistentes a antibióticos

Julio César Franco Ardila, Pablo Osorio López

Resumen—La resistencia de las bacterias a los antibióticos se ha constituido en los últimos años como uno de los mayores problemas presentados en el sector de la salud pública. Dado lo anterior, se ha venido desarrollando en la comunidad científica diversos modelos matemáticos que permitan un mejor entendimiento de como se desarrollan las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes con el fin de prevenir futuras propagaciones de bacterias inmunes a los tratamientos tradicionales. Partiendo del modelo propuesto por [1] que describe la interacción de bacterias sensibles y resistentes ante la exposición de antibiótico, se propone en el presente trabajo la implementación del modelo en el software MATLAB con Simulink para simular el comportamiento del mismo bajo diferentes escenarios en el que se cambia el valor de los parámetros y entradas al sistema con el objetivo de entender a profundidad dicha interacción. Finalmente, se obtienen resultados prometedores en cuanto a la comparación de los métodos numéricos utilizados y aquellos dados por Simulink, al igual que una mayor comprensión de como se desarrollan las bacterias resistentes en el ambiente propuesto por el modelo.

Palabras Clave—antibióticos, bacterias sensibles, bacterias resistentes, modelo no lineal, simulación, métodos numéricos.

I. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son instrumentos que se utilizan para combatir las infecciones bacterianas. El problema ocurre cuando las bacterias que no mueren ante la aplicación de los antibióticos mutan y se vuelven capaces de resistir a éstos [1].

El objetivo del presente trabajo es describir la dinámica de la interacción de las bacterias sensibles y las bacterias resistentes a un antibiótico con respecto a la concentración del mismo. Para este fin se modela un sistema no lineal de tres ecuaciones diferenciales el cual representa la interacción de los agentes anteriormente mencionados. La implementación de la simulación se realiza en el lenguaje de programación MATLAB con Simulink. Se plantean los siguientes objetivos:

- Utilizar los conceptos de los sistemas dinámicos lineales para el análisis y linealización del sistema de bacterias sensibles y resistentes a antibióticos.
- Aplicar diversas herramientas computacionales apoyándose en los conceptos básicos de los sistemas lineales para exponer un correcto análisis y entendimiento del sistema en cuestión.
- Acoger el aprendizaje de los conocimientos adquiridos sobre sistemas lineales a sistemas no lineales, en parti-

cular, al modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos.

- Comprender el funcionamiento y aplicación de la función de transferencia de tiempo continuo y tiempo discreto del sistema lineal en cuestión.
- Evaluar la respuesta del sistema no lineal con aquellas obtenidas por el sistema lineal, la función de transferencia continua y función de transferencia discreta con diferentes tipos de entrada.
- Analizar la estabilidad del modelo en tiempo continuo y tiempo discreto en el punto de equilibrio obtenido en relación a polos.
- Aplicar diferentes técnicas para el análisis frecuencial del sistema, como lo es el diagrama de Bode, tanto para el modelo continuo como modelo discreto en el punto de equilibrio obtenido y realizar su respectivo análisis.

Para llevar a cabo el proyecto se plantean las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Por qué es importante que el sistema sea estable?
- ¿Cómo puede determinarse que un sistema es estable?
- ¿Cuándo podría aplicarse técnicas de control a la resistencia de las bacterias a los antibióticos?
- ¿Qué es la respuesta frecuencial y que representa esto al problema de la resistencia de bacterias a antibióticos?
- ¿Qué es y para qué sirve la función de transferencia continua y discreta?
- ¿Cómo puedo reducir el orden de una función de transferencia continua y esto para que me puede servir?
- ¿Para qué discretizar una función de transferencia ?
- ¿Cómo puedo saber en qué rangos de un parámetro sigue siendo estable el modelo lineal como se puede aplicar esto al modelo no lineal?
- ¿Qué diferencia puede haber entre las respuestas temporales de las diferentes funciones de transferencia con respecto al modelo lineal?
- ¿Para qué sirve el diagrama de Bode?
- ¿Para qué me sirve saber si mi sistema es de fase mínima y cómo puedo hacerlo?
- ¿Cómo debería obtenerse el período de muestreo?

La metodología a seguir se especifica a continuación:

- En el primer informe se pretende explicar, linealizar, validar y simular un sistema dinámico no lineal, en particular, el sistema de bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. Asimismo, analizar los efectos ocasionados por el cambio de los parámetros.
- En el segundo informe se pretende analizar un sistema no lineal en tiempo continuo desde un enfoque lineal por

Julio César Franco Ardila es estudiante de Ingeniería Matemática del Departamento de Ciencias Matemáticas, Escuela de Ciencias, Universidad EAFIT (Medellín, Colombia). e-mail: jfranc38@eafit.edu.co.

Pablo Osorio López es estudiante de Ingeniería Matemática del Departamento de Ciencias Matemáticas, Escuela de Ciencias, Universidad EAFIT (Medellín, Colombia). e-mail: posoriol1@eafit.edu.co.

medio de la curva de linealidad, selección adecuada de un punto de operación y período de muestreo y el debido análisis de estabilidad.

- En el tercer informe se pretende analizar un sistema no lineal en tiempo continuo desde un enfoque lineal por medio de la curva de linealidad, selección adecuada de un punto de operación y período de muestreo y el debido análisis de estabilidad.
- Diseñar y realizar un controlador lineal discreto con su respectivo análisis de incertidumbre.

En la sección I se presenta de forma resumida el planteamiento del problema de investigación, qué se pretende con la realización del trabajo y cuáles son los objetivos a cumplir, asimismo se muestra las hipótesis o preguntas de investigación y la hoja de ruta que guía la consecución del proyecto. En la sección II se expone el modelo matemático que describe el comportamiento del fenómeno en cuestión, los métodos o instrumentos necesarios para su adecuado análisis desde una perspectiva tanto teórica como técnica orientada al alcance de los objetivos propuestos y los pasos detallados para el éxito de los mismos. En la sección III se hace una descripción verbal de los resultados obtenidos por parte de la simulación del modelo y los aspectos que valen la pena resaltar. En la sección IV se muestra el análisis de los resultados con su respectiva interpretación física y sugerencias para trabajo futuro en relación al planteamiento del problema, objetivos, hipótesis de investigación, entre otros.

25 de febrero de 2020

II. MÉTODOS Y MATERIALES

II-A. Modelo matemático

El sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias de tercer orden que describe la acción de los antibióticos a las bacterias sensibles y resistentes de acuerdo con [1] se presenta a continuación:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \beta_s s[1 - (s + r)] - \alpha_s cs - \mu_s s + u(t) \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r[1 - (s + r)] + q\alpha_s cs - \mu_r r \\ \frac{dc}{dt} &= \mu_c - \mu_c c\end{aligned}\quad (1)$$

Vale la pena destacar que el modelo en cuestión se encuentra normalizado por la capacidad de carga del sistema y la concentración per cápita de antibiótico, es decir, las variables dependientes de las ecuaciones representan tasas o proporciones de bacterias y de concentración de antibiótico. Lo anterior se hace con el fin de reducir el número de parámetros del sistema original.

$$s = \frac{S}{K}, \quad r = \frac{R}{K}, \quad c = \frac{C}{\Lambda/\mu_c} \quad (2)$$

En la Tabla I se presenta la descripción de los parámetros que conforman el sistema. En la Tabla II se expone el valor de los parámetros utilizados en el proceso de simulación,

TABLA I
DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS

Parámetro	Descripción
K	Capacidad de carga de las bacterias
β_s	Tasa de reproducción bacterias sensibles
β_r	Tasa de reproducción bacterias resistentes
μ_s	Tasa de mortalidad per cápita bacterias sensibles
μ_r	Tasa de mortalidad per cápita de bacterias resistentes.
α_s	Constante de proporcionalidad de muerte por acción del antibiótico
q	Bacterias resistentes que emergen debido a mutaciones de bacterias sensibles
μ_c	Tasa de suministro de concentración de antibiótico
Λ	Tasa constante a la que suministra la concentración de antibiótico

TABLA II
VALORES DE LOS PARÁMETROS

Parámetro	Valor	Unidades
s_0	1.5	adimensional
r_0	0	adimensional
c_0	0	adimensional
β_s	0.14	minuto ⁻¹
β_r	0.1	minuto ⁻¹
α_s	0.3960	(min.mg) ⁻¹
q	$4 * 10^{-3}$	bac.
μ_s	0.2	minuto ⁻¹
μ_r	0.09	minuto ⁻¹
μ_c	0.0083	minuto ⁻¹

si es necesario cambiar el valor de estos se indicará en su respectivo momento. A continuación se hace la representación del sistema de ecuaciones 1 en espacio de estado.

II-A1. Espacio de estado:

1. Variables de estado

$$\begin{aligned}x_1 &= s && \text{Proporción bacterias sensibles} \\ x_2 &= r && \text{Proporción bacterias resistentes} \\ x_3 &= c && \text{Proporción concentración de antibiótico} \\ u &= u(t) && \text{Proporción bacterias sensibles añadidas}\end{aligned}$$

2. Ecuación de estado

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \beta_s x_1[1 - (x_1 + x_2)] - \alpha_s x_3 x_1 - \mu_s x_1 + u_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= \beta_r x_2[1 - (x_1 + x_2)] + q\alpha_s x_3 x_1 - \mu_r x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= \mu_c - \mu_c x_3\end{aligned}\quad (3)$$

3. Ecuación de salida

$$\begin{aligned}y_1 &= x_2 \\ y_2 &= x_1 + x_2\end{aligned}\quad (4)$$

Se consideran como variables de salida o de interés a la proporción de variables resistentes y la suma de la proporción de bacterias sensibles y la proporción de bacterias resistentes.

II-B. Método de Euler y Runge-Kutta

El método de Euler es un procedimiento de integración numérica para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. Este método se utiliza como base para otros métodos con mayor complejidad. El procedimiento nace como un truncamiento de la expansión por Series de Taylor de una función determinada. Consiste en definir un paso

$$h = \frac{x_T - x_0}{n}$$

de tal forma que se obtienen $n + 1$ puntos. Partiendo de lo anterior, se resuelve recursivamente la ecuación

$$y_n = y_{n-1} + hf(x_{n-1}, y_{n-1})$$

donde $f(x_{n-1}, y_{n-1})$ es el valor de la primera derivada e indica la dirección de cambio de la función en ese punto. Esta pendiente se multiplica por h para obtener el cambio en función del tamaño del paso previamente definido.

El método de Runge-Kutta son un conjunto de métodos iterativos que permite la solución numérica de ecuaciones diferenciales de primer orden. Se hace referencia como un conjunto de métodos porque existen diferentes variantes. En particular, el método RK4 se describe por la siguiente ecuación:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

en el que cada valor de k se obtiene de la siguiente manera:

$$\begin{cases} k_1 = f(x_i, y_i) \\ k_2 = f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1h) \\ k_3 = f(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2h) \\ k_4 = f(x_i + h, y_i + k_3h) \end{cases}$$

Se observa que cada valor de k_i depende de k_{i-1} para $i = 2, 3, 4$ lo cual indica el orden en que estos deben calcularse. Vale la pena resaltar que $f(x, y)$ representa la derivada. Para mayor información sobre el desarrollo de los métodos anteriormente mencionados ver [2].

II-C. Linealización

La linealización, tal como su nombre lo indica, consiste en definir un sistema lineal como aproximación al modelo no lineal alrededor de un punto de operación previamente definido. Por motivos prácticos, vamos a definir el punto de operación de la linealización de este sistema como un punto de equilibrio, es decir el punto donde todas las derivadas se hacen cero.

$$\dot{x} = f(x_0, u_0) = \vec{0}$$

donde $\vec{0}$ representa el vector con sus n componentes 0.

Una vez se definió el punto de operación, se procedera a linealizar alrededor de este punto. Para esto se utiliza el jacobiano, definido de la siguiente manera

$$J_F(x_1, \dots, x_n, u_1, \dots, u_p) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial \dot{x}_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial \dot{x}_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial \dot{x}_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

Al evaluar el Jacobiano en el punto de operación definido como x_0 y u_0 , se halla la matriz A del sistema lineal, de manera similar, se define la matriz B , hallándole el jacobiano con respecto a las derivadas de las respectivas entradas a x_1, \dots, x_n y evaluando en x_0 y u_0 . Se amplía este proceso para las matrices C y D . En el software *MATLAB* se utiliza la función *Linmod* la cual linealiza un sistema no lineal de diagramas de bloques en un punto de operación y retorna las matrices A, B, C, D respectivas.

Para la correcta implementación del sistema linealizado hay que definir el rango de linealidad, el cual se halla comparando la curva de linealidad alrededor del punto de operación con una línea recta y comparando los dos sistemas hasta un punto en el que las disimilitudes no sean aceptables (este será el límite del rango de linealidad). Para definir este límite en el cual una disimilitud puede ser o no aceptable entre un sistema y su aproximación lineal es necesario un conocimiento del sistema y sus aplicaciones, es decir, no hay un método único para determinarlo que se pueda aplicar a todos los sistemas.

II-D. Comparación del modelo lineal con el no lineal

Es claro por la fundamentación teórica de la linealización que este sistema queda como función de variables incrementales. Es decir, los puntos iniciales de el sistema linealizado son:

$$\Delta x = x - x_0$$

Y este sistema tiene las respectivas entradas:

$$\Delta u = u - u_0$$

Asimismo, sus salidas están en variables incrementales, lo que implica que para compararlo con el modelo no lineal hay que sumarle sus salidas en el punto de equilibrio.

$$\Delta y = y - y_0 \implies y = \Delta y + y_0$$

Y como se definió en el punto anterior, este sistema linealizado es válido siempre y cuando se mantenga dentro del rango de linealidad.

II-E. Función de transferencia

La función de transferencia está definida de la siguiente manera para sistemas continuos utilizando laplace.

$$Y(s) = G(s)U(s) \quad (5)$$

Para hallar el sistema de transferencia de un sistema lineal a partir de las ecuaciones de estado, se deben identificar correctamente las matrices A, B, C y D como se hizo anteriormente, y se debe aplicar la fórmula.

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B - D. \quad (6)$$

Para hallarlo a través del software *MATLAB* se utiliza la función *tf(System)*, donde *System* está definido como el espacio de estado de las matrices A, B, C, D por medio del comando *System = ss(A, B, C, D)*

II-E1. Transformada Z: Para hallar la transformada Z utilizaremos la relación que hay entre la función de transferencia en transformada de LaPlace y la función de transferencia en transformada Z .

$$G(z) = (1 - z^{-1})\mathcal{Z}\{\mathcal{L}^{-1}\{G(s)/s\}\}$$

II-E2. Funciones de ponderación: Por medio de la transformada \mathcal{Z}^{-1} aplicada a $G_1(z)$ y utilizando la convolución discreta entre esta función y la función Delta de Kronecker

II-F. Método de Routh-Hurwitz

El método de Routh-Hurwitz es un método el cual da condiciones necesarias y suficientes para la estabilidad de un sistema basado en su función de transferencia, esto basado en que en un sistema, si al menos una raíz tiene parte real $\text{Re}\{\lambda_i\} > 0$ entonces el sistema tiene en su respuesta temporal un término de la forma $e^{\lambda_i t}$ que crece exponencialmente y por lo tanto es inestable. El arreglo de Routh-Hurwitz nos permite diferenciar, cuantas raíces están presentes en el semiplano derecho, o lo que es lo mismo, cuantas raíces del sistema causan la inestabilidad.

II-G. Lugar de las raíces

Este método es un método esencialmente gráfico que nos permita calificar la estabilidad de un sistema en función de un parámetro k . Esto se hace por medio del comando *rlocus* presente en el software MATLAB, y visualmente se califica en que puntos el sistema es o no inestable.

II-H. Análisis frecuencial

El análisis frecuencial nos permite identificar la respuesta de un sistema ante entradas descompuestas en sus funciones armónicas, cuando el sistema ya se encuentra en su respuesta oscilante estacionaria. Esto nos permite ver fácilmente los efectos que puede tener una ganancia o un retardo en la estabilidad del sistema.

Existen varios métodos gráficos que nos permiten realizar el análisis de respuesta frecuencial como el Diagrama de *Nyquist* o polar, el Diagrama de *Nichols* o el Diagrama de Bode o logarítmico. Por su simplicidad y su utilización para el diseño se utilizará el diagrama de Bode, cuyos ejes y, puestos uno sobre el otro son $\log|G(i\omega)|$ y $\arg G(i\omega)$ vs el eje x , el cual es $\log(\omega)$.

Para realizar este diagrama se utilizará el comando *bode* del software MATLAB.

A través de este método también se determina que un sistema es de fase mínima, si y solo si:

1. Razón de caída = $-20(n - m)$.
2. Tasa de cambio de la fase = $-90^\circ(n - m)$.

Siendo n el grado del polinomio del denominador y m el grado del polinomio del numerador.

A partir del diagrama de Bode podemos obtener los siguientes resultados importantes:

1. Frecuencia de cruce de ganancia (ω_{cg}).

2. Frecuencia de cruce de fase (ω_{cf}).
3. Margen de ganancia (M_G).
4. Margen de fase (M_F).

A partir de estos valores, podemos calcular además la ganancia máxima que se le puede aplicar al sistema $k_{\text{máx}}$ y el retardo máximo aplicable, $\tau_{\text{máx}}$ esto teniendo en cuenta que si se cambia uno, el rango en el que puede variar el otro también cambia. Es decir, si llevo el retardo τ a un valor cercano a su máximo, entonces es probable que el valor $k_{\text{máx}}$ se vea afectado.

$$\tau_{\text{max}} = \frac{M_f}{w_{cg}} \frac{\pi}{180} \quad k_{\text{max}} = 10^{\frac{M_g}{20}}. \quad (7)$$

II-I. Período de muestreo

La importancia de una elección apropiada del período de muestreo es reflejada por la difícil elección que se debe hacer entre el desempeño y el costo computacional involucrado para llegar a ese desempeño. Los beneficios de un menor período de muestreo hay un mejor desempeño en la suavidad de la respuesta temporal, hay un mayor rechazo a las perturbaciones y el ruido y una reducción de los efectos como el *aliasing*. Mientras tanto un período de muestreo demasiado pequeño los polos y ceros tienden al círculo unitario.

Según el teorema de Shannon ω_s (frecuencia de muestreo) debería cumplir esta relación con respecto a la frecuencia de ancho de banda ω_b (frecuencia máxima):

$$\omega_s > 2\omega_b,$$

La frecuencia de Nyquist se define como:

$$\omega_N = \frac{\omega_s}{2}$$

En la práctica se muestrea con frecuencias más altas utilizando las siguientes relaciones por ejemplo:

$$\frac{T_r}{10} < T_s < \frac{T_r}{2}; \quad \frac{\pi}{15\omega_B} < T_s < \frac{\pi}{2.5\omega_B}; \quad \frac{0.15}{\omega_{cg}} < T_s < \frac{0.5}{\omega_{cg}}$$

Donde T_r representa el tiempo de crecimineto del sistema ante un escalón, ω_B representa el ancho de banda obtenido a través del diagrama de Bode y ω_{cg} que es la frecuencia de cruce de ganancia

II-J. Análisis de controlabilidad

El concepto de controlabilidad surge ante la pregunta de si dado un sistema que se desea controlar, es decir, si se puede estabilizar con una rapidez deseada, se plantea la siguiente matriz de controlabilidad:

$$\begin{aligned} M_c &= [\Gamma \quad \Gamma\Phi \quad \dots \quad \Gamma\Phi^{n-1}] && \text{Caso discreto} \\ &= [\mathbf{B} \quad \mathbf{AB} \quad \dots \quad \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{B}] && \text{Caso continuo} \end{aligned}$$

Una condición necesaria y suficiente para que el sistema sea controlable es que:

$$\text{rango}(M_c) = n,$$

donde n es el orden del sistema. Como la controlabilidad puede perderse debido a un mal muestreo, miraremos las

TABLA III
PARÁMETROS — MÉTODO ZIEGLER-NICHOLS

Acción	K_p	T_i	T_d
P	$\frac{1}{RL}$	∞	0
PI	$\frac{0.9}{RL}$	$3L$	0
PID	$\frac{1.2}{RL}$	$2L$	$0.5L$

condiciones de controlabilidad para el caso continuo y discreto. Adicionalmente hay matrices de controlabilidad en las que teóricamente el rango de la matriz implica que son controlables, pero ante pequeños cambios podrían no serlo, para verificar esto se verifica la *condición* de la matriz, y en caso de esta ser muy alta, se considera que el sistema no es controlable. También está presente el caso en que el sistema siendo controlable requiera de entradas muy grandes, lo que representa una acción de control demasiado grande y esto puede llevar a la conclusión de que el sistema en la práctica no es controlable.

II-K. Control PID discreto

El control PID significa:

1. **Proporcional.**
2. **Integral.**
3. **Derivativo.**

El control proporcional representa la reacción al error actual, su desventaja es el *offset* (error en estado estacionario) debido a que la acción de control es constante si el error también lo es, el *offset* se elimina con la adición de una acción de control integral. La acción **Integral**, elimina el *offset*, introduce un integrador en la función de transferencia de lazo abierto, con lo cual se elimina el error en estado estacionario para una referencia tipo escalón, para una referencia de mayor orden, en el denominador de la función de transferencia del sistema y el controlador en lazo cerrado deben tener asimismo mas polos en 0 en el denominador. La acción **Derivativa** depende de T_d tiempo de acción derivativa y es la reacción a la velocidad del cambio de error, es una acción anticipadora que aumenta la velocidad de reacción a un cambio del error. Esta acción es muy sensible al ruido por lo que se recomienda hacer una previa filtración con un pasabajas.

II-L. Métodos heurísticos

Cada acción del control PID tiene asociada una variable que indica el efecto de cada acción. Los parámetros son:

1. K_p — Asociado al control proporcional.
2. T_i — Asociado al control integral.
3. T_d — Asociado al control derivativo.

Hay un tipo de sintonización manual teniendo en cuenta las relaciones entre los parámetros del control PID y las mediciones del sistema K_p, T_i, T_d pero además se presentan las siguientes reglas heurísticas.

TABLA IV
PARÁMETROS — MÉTODO CHIEN-HRONES-RESWICK

Mp	0 %			20 %		
Acción	K_p	T_i	T_d	K_p	T_i	T_d
P	$\frac{0.3}{RL}$	∞	0	$\frac{0.7}{RL}$	∞	0
PI	$\frac{0.6}{RL}$	$4L$	0	$\frac{0.7}{RL}$	$2.3L$	0
PID	$\frac{0.95}{RL}$	$2.4L$	$0.42L$	$\frac{1.2}{RL}$	$2L$	$0.42L$

La función de transferencia del control PID discreto una vez definido el período T es:

$$\frac{U(z)}{E(z)} = \frac{q_0 z^2 + q_1 z + q_2}{z(z-1)},$$

donde las constantes q_0, q_1 y q_2 están definidas como:

$$\begin{aligned} q_0 &= K_p \left(1 + \frac{T}{2T_i} + \frac{T_d}{T} \right) \\ q_1 &= -K_p \left(1 - \frac{T}{2T_i} + \frac{2T_d}{T} \right) \\ q_2 &= \frac{K_p T_d}{T}. \end{aligned}$$

Estos parámetros se pueden hallar utilizando por medio de los métodos presentados por Ziegler y Nichols donde se proponen dos variantes.

- Método para sistemas estables llamado el método de la curva de reacción, el requerimiento para el diseño de este control es una razón de amortiguamiento $\zeta \approx 0.2$, valor que es muy bajo. Adicionalmente, es un método muy sensible. En este método se calculan los parámetros L y R a partir de la respuesta temporal del sistema ante la entrada escalón, donde se encuentra una aproximación lineal a la respuesta temporal y se traza otra recta horizontal en $y(t) = 0$, el ángulo obtenido entre la intersección de estas dos rectas es la pendiente R y la distancia entre el intercepto con el eje x de la aproximación lineal y la recta $y(t) = 0$ se encuentra el valor de L .
- Método para sistemas inestables llamado método de sensibilidad donde el método consiste en incrementar la ganancia K_p hasta que el sistema sea críticamente estable. Una vez estamos en esta ganancia debe ser $K_u(M_g)$ y el período de las oscilaciones $T_u(\omega_{cf})$. Una vez definidos estos parámetros con la ayuda de la Tabla V podemos estimar los parámetros del control.

II-M. Realimentación del estado por ubicación de polos

Este método requiere que sea posible llevar el sistema de un estado inicial a otro final de tiempo finito, es decir, que sea completamente controlable. Se requiere la medición de todas las variables de estado, una presunción que no siempre es real, por lo que en la práctica requeriría la estimación de algunas de estas.

La realimentación del estado permite asignar los polos en lazo cerrado a partir de una entrada con la siguiente forma:

TABLA V
PARÁMETROS — MÉTODO DE SENSIBILIDAD

Acción	K_p	T_i	T_d
P	$0.5K_u$	∞	0
PI	$0.45K_u$	$\frac{T_u}{1.2}$	0
PID	$0.6K_u$	$\frac{T_u}{2}$	$\frac{T_u}{8}$

$$\mathbf{u}(k) = -\mathbf{K}\mathbf{x}(k),$$

de donde obtenemos que:

$$\begin{aligned}\mathbf{x}(k+1) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(k) + \mathbf{B}\mathbf{u}(k) \\ &= \mathbf{A}\mathbf{x}(k) - \mathbf{B}\mathbf{K}\mathbf{x}(k) \\ &= (\mathbf{A} - \mathbf{B}\mathbf{K})\mathbf{x}(k) \\ &= \mathbf{A}_{cl}\mathbf{x}(k)\end{aligned}$$

En el software MATLAB están las funciones acker o place, donde el comando place cuenta con la restricción a no asignar un mayor número de polos en un mismo sitio a el número de entradas.

II-N. Control por asignación de polos

El método de asignación de polos consiste en definir un polinomio que nos permita asignar los polos en algún lugar deseado. Para realizar esto definamos una planta y un control arbitrario:

$$G_p(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{b_0z^m + b_1z^{m-1} + \dots + b_{m-1}z + b_m}{z^n + a_1 + z^{n-1} + \dots + a_{n-1}z + a_n},$$

$$G_c(z) = \frac{Q(z)}{P(z)} = \frac{q_0z^2 + q_1z + q_2}{(z - r_1)(z - 1)}.$$

A lo que posteriormente se plantea la siguiente ecuación el lazo cerrado:

$$0 = A(z)P(z) + B(z)Q(z)$$

y como es de nuestro interés controlar el sistema entonces lo que se hará será igualarlo a un sistema deseado.

$$A_d(z) = A(z)P(z) + B(z)Q(z)$$

Igualando los coeficientes de los terminos de igual exponente se obtienen $n+2$ ecuaciones con 4 incógnitas. Este sistema tendra solución para $n \leq 2$, es decir para sistemas de orden menor o igual a 2. Para sistemas de orden mayor que dos es necesario cancelar polos y ceros estables de la planta incluyéndolos en el control y posteriormente se procede como se ha hecho anteriormente.

II-Ñ. Análisis de incertidumbre y de sensibilidad

En el modelo se puede evaluar sus parámetros en función del análisis estadístico de datos representativos con respecto a la salida y_1 del modelo. Se usa métodos basados en la varianza (Fuerza bruta, Sobol,...) con combinaciones de parámetros utilizando diferentes distribuciones por medio del paquete de Matlab **GSUA** versión 4.3.

II-O. Bitácora de trabajo para el logro de los objetivos

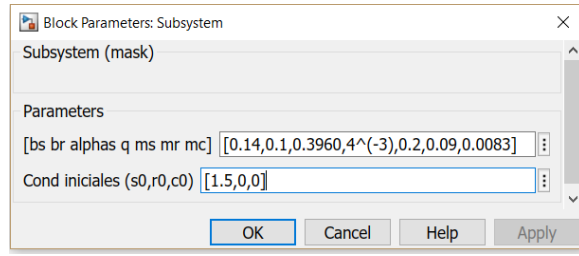
Para la adecuada culminación de los objetivos planteados y la solución de las preguntas de investigación se plantean los siguientes pasos para la realización del proyecto:

1. Recopilación de información científica relacionada con el sistema y problema de interés.
2. Desarrollar las ecuaciones del espacio de estado del modelo no lineal.
3. Implementar en MATLAB/Simulink el diagrama de estados y la máscara del modelo.
4. Implementar en MATLAB/Simulink los métodos propuestos en la sección II.
5. Estudiar los tipos de entradas mas pertinentes para el análisis del comportamiento del sistema.
6. Simular el sistema no lineal con los parámetros y entradas propuestas en la literatura para su debida validación.
7. Simular el sistema cambiando algunos parámetros y entradas con el fin de estudiar la sensibilidad de las variables de interés.
8. Simular el sistema no lineal por medio de Simulink y los métodos propuestos en la sección II y comparar sus resultados.
9. Graficar los resultados obtenidos en la simulación.
10. Trazar una curva de linealidad para elegir un adecuado punto de operación.
11. Linealizar el sistema alrededor de ese punto de operación.
12. Comparar las respuestas a través del tiempo de ambos sistemas.
13. Hallar la función de transferencia continua y también la discreta.
14. Comparar ante diferentes entradas la función de transferencia continua, la discreta y el modelo lineal.
15. Determinar para un parámetro los rangos en los que pueda variar para que el sistema siga siendo estable.
16. Por medio de varios métodos determinar controladores estables para el proceso.
17. Analizar e interpretar los resultados obtenidos y comparar con aquellos propuestos en la literatura.

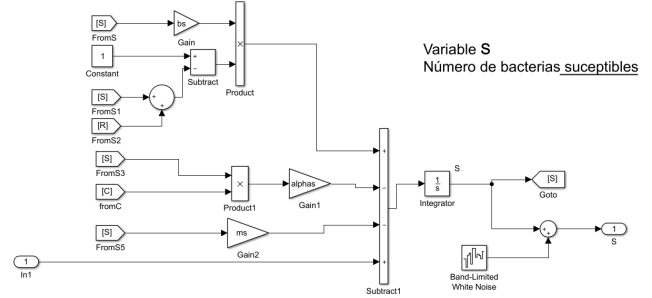
III. RESULTADOS

III-A. Implementación en MATLAB/Simulink

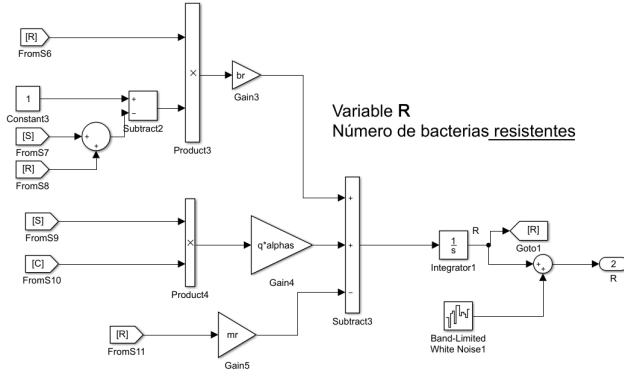
En la Figura 1 se observa el modelo de ecuaciones diferenciales en la herramienta Simulink. En este diagrama se representan las tres variables de estado descritas anteriormente; vale la pena aclarar que la entrada tiene que ser ingresada al modelo según la descripción de las ecuaciones. Cada variable de estado tiene un ruido que representa un error en



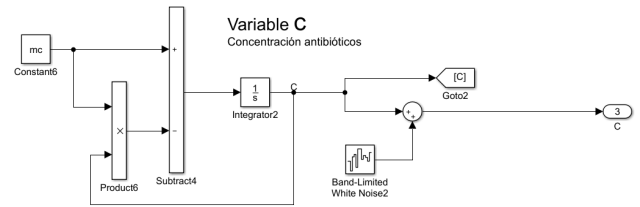
(a) Máscara



(b) Diagrama de bloques - bacterias sensible



(c) Diagrama de bloques - bacterias resistentes



(d) Diagrama de bloques - concentración antibiótico

Fig. 1. Diagrama de bloques y máscara en Simulink

la medición en los sensores, es decir, este error no es una perturbación del sistema ya que este ruido no realimenta al mismo de ninguna manera. Pueden definirse los respectivos parámetros de este ruido blanco de acuerdo con el respectivo propósito de la simulación. Por motivos de simplicidad estos se han definido arbitrariamente.

Se observa que la concentración del antibiótico es una variable desacoplada del sistema ya que no depende de las otras variables de estado. En realidad su cambio por unidad de tiempo solo depende de la tasa de suministro de concentración de antibiótico μ_c . También se puede observar en la Figura 1 la máscara del sistema en la cual se permite modificar cada uno de los parámetros del sistema y las condiciones iniciales de éste.

III-B. Validación del modelo

Para la validación del problema se compara el modelo sin entrada con el modelo descrito en la literatura [1]. En la figura 2 se observa que el número de bacterias sensibles decrece rápidamente al estabilizarse alrededor de 0 por la acción del antibiótico, mientras que en el mismo intervalo de tiempo el número de bacterias resistentes crece hasta alcanzar un punto donde se estabiliza. Por otro lado, la concentración del antibiótico crece a estabilizarse en 1.

Se presenta una perfecta concordancia entre las respuestas temporales de las variables de estado en un tiempo de simulación de 1000 minutos. La única diferencia con respecto al modelo de Simulink es que a éste se le ha añadido ruido.

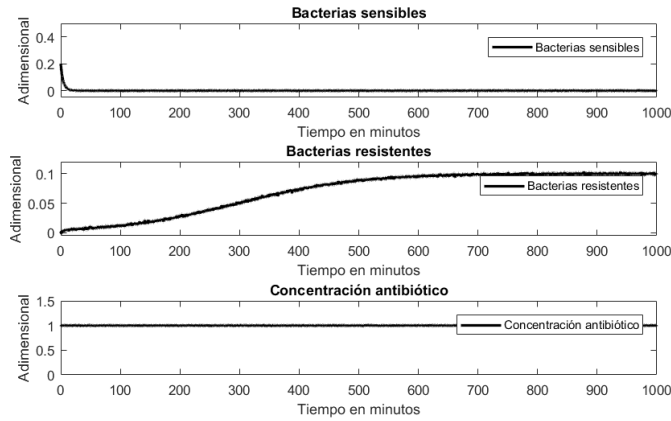
III-C. Simulación con diferentes entradas

En la Figura 5 se observa una entrada tipo escalón que representa añadir una proporción constante de bacterias sensibles con respecto a la capacidad de carga por unidad de tiempo. Se puede diferenciar principalmente dos momentos antes del escalón y después del mismo. Antes del escalón el número de bacterias resistentes alcanza el mismo punto de estabilidad descrito en la sección anterior, pero después de que éste se aplica, se puede ver que el número de bacterias resistentes disminuye.

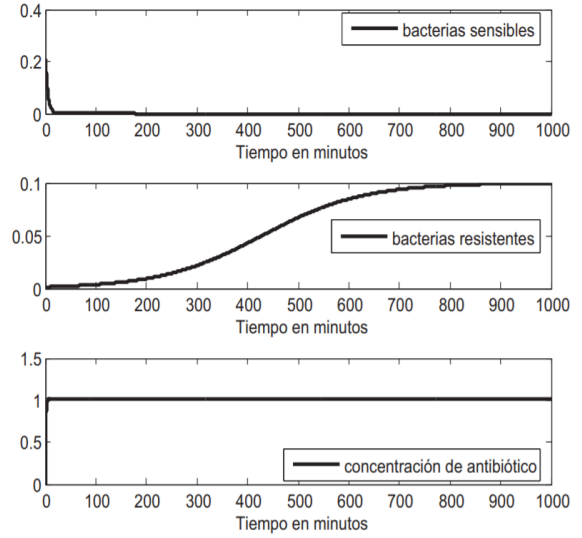
En la Figura 4 se observa una entrada tipo tren de pulsos la cual representa añadir bacterias sensibles en el sistema por instantes de tiempo. Antes de que el sistema alcance el punto de estabilización las bacterias resistentes se ven afectadas por la entrada, de manera que por cada pulso, en los instantes consecutivamente posteriores crecen con mayor intensidad que antes. Pero después de pasar cierto punto, los pulsos afectan negativamente la población de bacterias resistentes. Además, mientras se da la aplicación de cada pulso el total de bacterias aumenta, pero luego que éste ocurre el total de bacterias disminuye rápidamente.

En la Figura 3 se observa una entrada tipo escalera la cual representa añadir cada vez más bacterias sensibles al sistema por unidad de tiempo. Es de resaltar que en la salida se ha aumentado el tiempo de simulación, esto para mostrar en que punto se estabiliza el sistema después de cada “cambio” de escalón, es decir, de cada aumento en la entrada.

El número total de bacterias en el sistema crece



(a) Simulación del modelo hecha por los autores.



(b) Simulación del modelo hecha por [1].

Fig. 2. Validación del modelo.

respectivamente de una manera aparentemente lineal con respecto a la entrada, de manera que con cada aumento en la entrada, el número total de bacterias crece. La población de bacterias resistentes disminuye levemente el punto donde se estabiliza por cada aumento en la entrada.

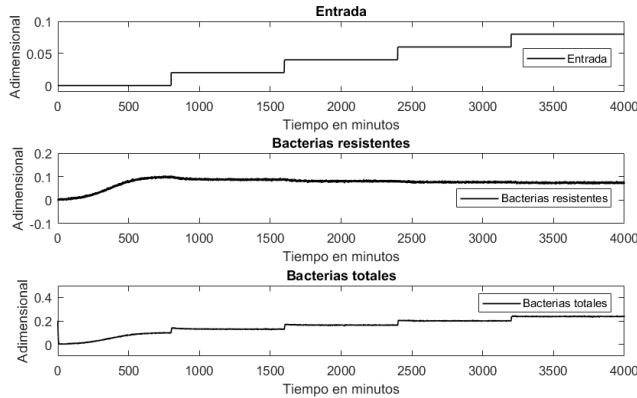


Fig. 3. Comportamiento de la salida con una entrada tipo escalera

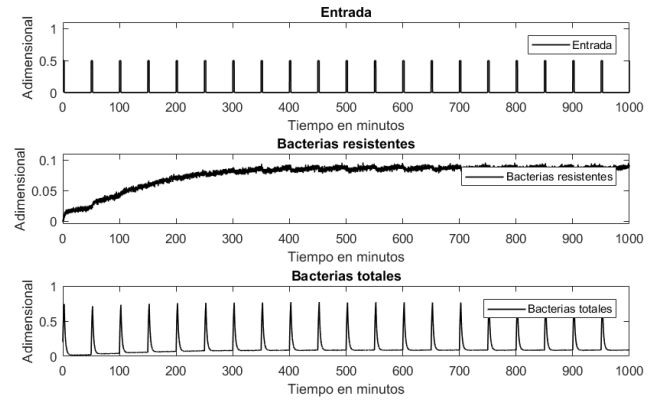


Fig. 4. Comportamiento de la salida con una entrada tipo tren de pulso

TABLA VI
PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DE y_1 PARA CAMBIOS EN EL PARÁMETRO q

Valor q	Val. prom. y_1	Tiempo estab.	Valor estab. y_1	max. valor y_1
0	0	0	-0.0002	0.0044
0.0039	0.0363	≥ 1000 min	0.0970	0.1
0.0078	0.0431	900 min	0.0983	0.1013
0.0117	0.0471	860 min	0.0988	0.1019
0.0156	0.0499	840 min	0.0990	0.1023

III-D. Simulación con cambios en los parámetros

En la Figura 6 se observa el comportamiento de la población de las bacterias resistentes a través del tiempo, el parámetro q hace referencia a la proporción de bacterias resistentes que emergen debido a mutaciones de bacterias sensibles. Se puede ver que cuando este parámetro es 0, es decir, la proporción de bacterias resistentes que emergen debido a mutaciones de bacterias sensibles es 0, el valor de las bacterias resistentes se estabiliza en 0. A medida que q aumenta el valor de las bacterias resistentes a pesar de estabilizarse en el mismo punto,

lo hace rápidamente. En la Tabla VI se puede confirmar lo que se presenta en la gráfica.

En la Figura 7 podemos observar el comportamiento de la población de bacterias resistentes a través del tiempo si se cambia la condición inicial de bacterias sensibles S_0 . Se puede ver que el comportamiento de la población de bacterias resistentes se mantiene constante ante las diferentes condiciones iniciales.

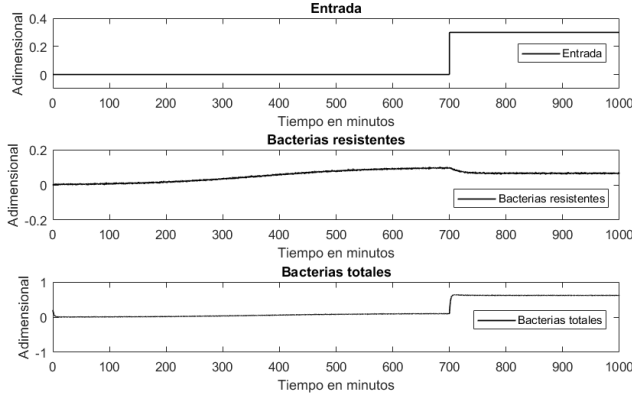
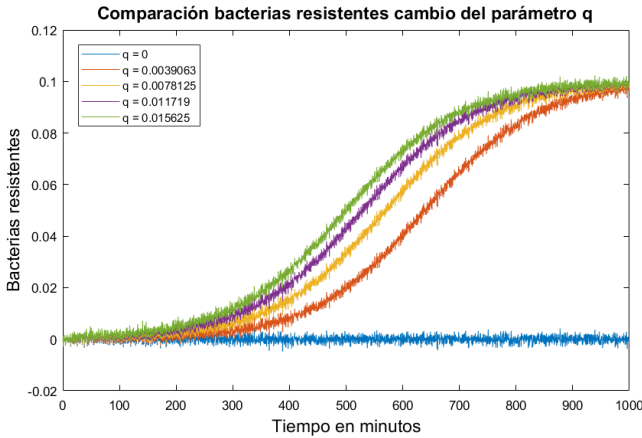


Fig. 5. Comportamiento de la salida con entrada tipo paso

En la Figura 8 y en la Tabla VII se observa que ante las diferentes condiciones iniciales sobre la población de bacterias sensibles, el número total de bacterias tiende a estabilizarse en el mismo valor, con la diferencia que alcanza el punto en donde se estabiliza más rápido mientras más bajo sea S_0 .

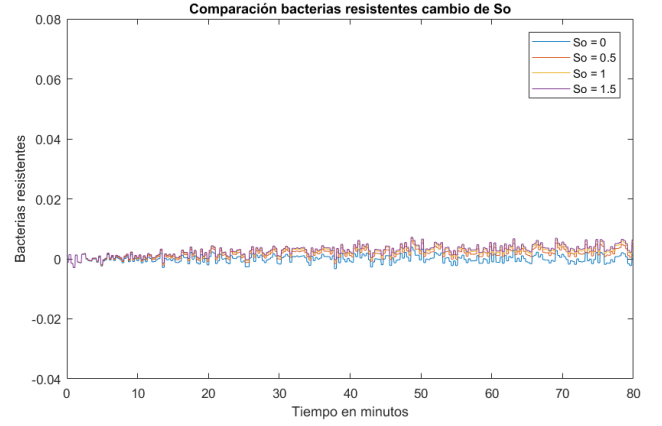
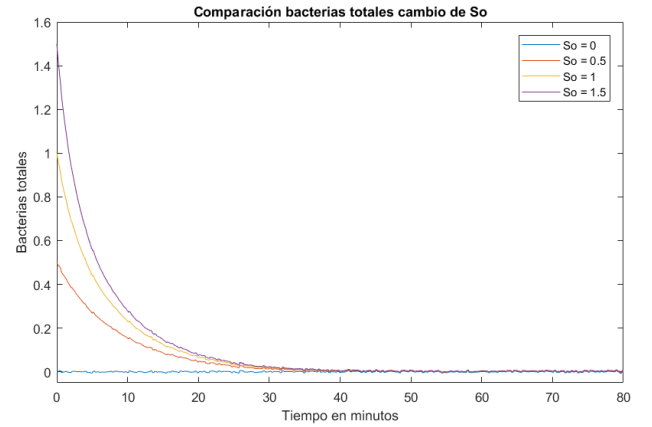
TABLA VII
PRINCIPALES ESTADÍSTICOS DE y_2 PARA CAMBIOS EN LA CONDICIÓN INICIAL S_0

Valor S_0	Valor promedio y_2	Valor estab. y_2	max valor y_2
0	-0,0001	-0,0001	0,0056
0,5	0,0524	0,0990	0,5006
1	0,0855	0,0981	1,0006
1,5	0,1097	0,0985	1,5006

Fig. 6. Comportamiento de las bacterias resistentes con cambios en el parámetro q

III-E. Comparación de métodos numéricos

En la Figura 9 se observan las diferentes salidas provenientes de la herramienta Simulink, Euler y Runge-Kutta. Se puede ver que las salidas de Runge-Kutta y la salida de Simulink

Fig. 7. Comportamiento de las bacterias resistentes con cambios en la condición inicial S_0 para la salida y_1 Fig. 8. Comportamiento del total de bacterias con cambios en la condición inicial S_0 para la salida y_2

están casi completamente superpuestas, con la diferencia de que el modelo de Simulink tiene el ruido. Mientras tanto la aproximación de Euler se desfaza aproximadamente a partir de los 300 minutos. Vale la pena aclarar que estos métodos se calcularon con un paso $\Delta t = 5min$ en un tiempo total de 700 minutos.

III-F. Curva de linealidad

Se ha probado que las soluciones de equilibrio del sistema siempre convergen a un valor $c_o = 1$, dado que la tercera ecuación de 1 es totalmente desacoplada del sistema. Por lo tanto, se reemplaza este valor y se desarrolla el sistema.

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \beta_s s[1 - (s + r)] - \alpha_s s - \mu_s s + u(t) \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r[1 - (s + r)] + q\alpha_s s - \mu_r r \end{aligned} \quad (8)$$

Y teniendo en cuenta las variables de estado, se traza la curva de linealidad con respecto a la entrada descrita en la

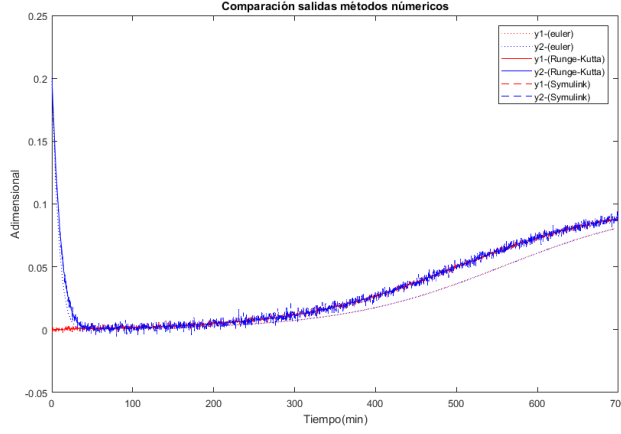


Fig. 9. Comparación de la simulación con los métodos numéricos

figura 10. Desde el cual se define el punto de operación y el rango aproximado de linealidad.

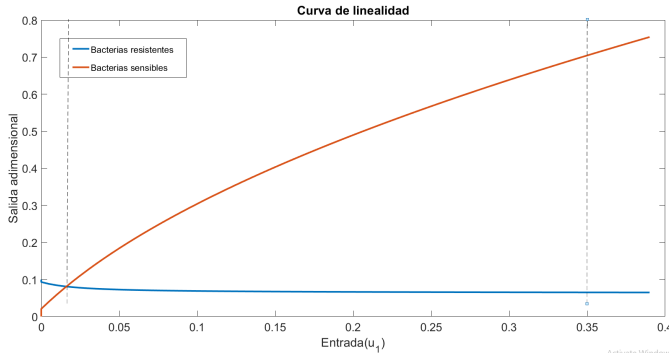


Fig. 10. Curva de linealidad del sistema

III-G. Linealización

III-G1. Análiticamente: Es de nuestro interés formar el sistema lineal de la forma:

$$\begin{aligned}\Delta \dot{x} &= Ax + Bu \\ \Delta y &= Cx + Du\end{aligned}$$

Hallamos el jacobiano con respecto a las variables de estado

$$J_A(s, r, u) = \begin{pmatrix} \beta_s(1 - 2s - r) - \alpha_s - \mu_s & -\beta_s s \\ -\beta_r r + q\alpha_s & \beta_r(1 - 2r - s) - \mu_r \end{pmatrix}$$

$$J_b(s, r, u) = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Definimos nuestro punto de operación como s Donde $A = J_A(s_o, r_o, u_o)$ y $B = J_b(s_o, r_o, u_o)$

Por lo tanto, teóricamente la matriz A_t y B_t son:

$$A_t = \begin{pmatrix} -0.4918 & -0.1342 \\ -0.0006 & -0.0372 \end{pmatrix}.$$

$$B_t = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

$$C_t = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

$$D_t = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Así sucesivamente se forman las matrices C y D hallando los respectivos Jacobianos con respecto a las ecuaciones de salida.

III-G2. MATLAB: A través del software MATLAB linealizamos con el comando `linmod('model', [s_o, r_o], u_o)` y verificamos que las matrices A, B, C y D que nos proporciona este método son en términos prácticos iguales a las matrices encontradas teóricamente. Además encontramos que la mayor magnitud de error esta presente entre la matriz A_t hallada teóricamente y la matriz A hallada a través del comando.

$$A - A_t = 1 \times 10^{-16} \begin{pmatrix} -0.5551 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Este error es de magnitud de 10^{-16} , se acepta la aproximación.

III-G3. Comparación del modelo lineal con el no lineal: Se debe tener en cuenta que una correcta comparación entre el modelo linealizado y el no lineal en simulink reconoce correctamente que el modelo linealizado esta en términos de las variables incrementales, de tal manera que

$$\Delta u = u - u_0$$

$$\Delta x = x - x_0$$

Donde x_0 y u_0 son las respectivas variables de estado y entrada en el punto de equilibrio.

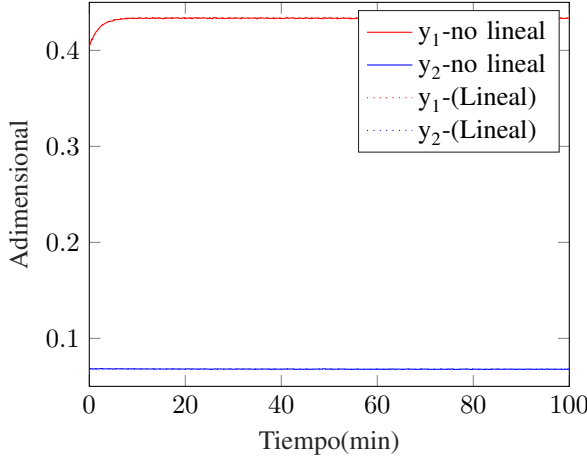
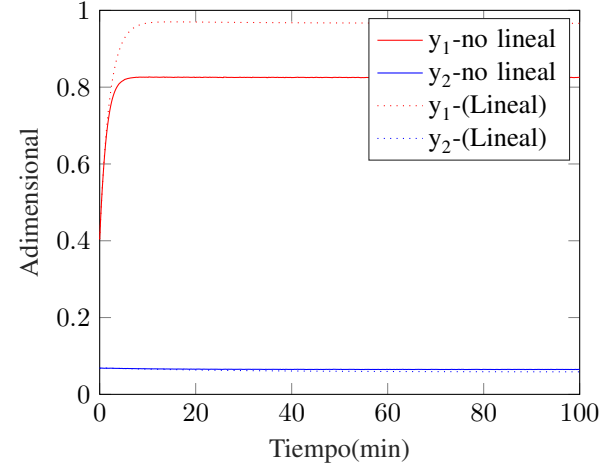
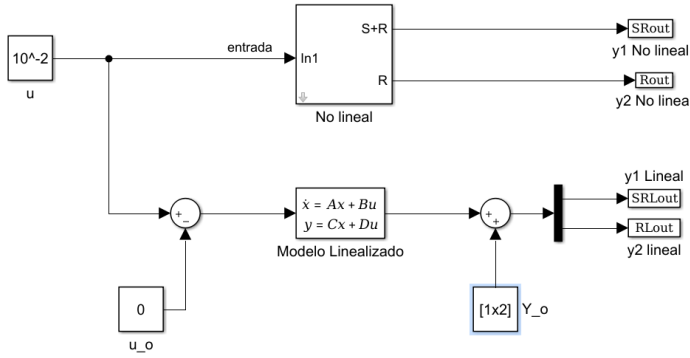
En la figura 12 se muestra el esquema de comparación de los dos sistemas, mientras correctamente se suman y restan para pasar de variables incrementales a salidas.

La comparación temporal entre el modelo linealizado y el no lineal para una entrada cercana al punto de operación se muestra en la 11 y la misma comparación para una entrada alejada al punto de operación se compara en la figura 13.

III-H. Punto de operación

Nuestro punto de operación de interés es un punto de equilibrio estable. Al ser bastante compleja la solución analítica de las ecuaciones que fundamentan el modelo para encontrar los puntos de equilibrio del sistema, se dispuso a hallarlo reemplazando el valor de cada uno de los parámetros dejando únicamente como variables simbólicas las variables de estado del sistema. Lo anterior facilita el cálculo de los valores exactos para s y r , definiéndolos finalmente como s_o y r_o . Se realiza de igual forma el cálculo numérico y se comparan ambas soluciones, en el que se puede concluir que su semejanza es significativa. Sean:

$$s_o = 0.3356 \quad r_o = 0.0683 \quad u_o = 0.12 \quad (9)$$

Comparación del modelo lineal vs el no lineal $u = 0.135$ Fig. 11. Comparación modelo lineal vs no lineal, $u = 0.135$ **Comparación modelo lineal vs modelo no lineal $u = 0.4$** Fig. 13. Comparación modelo lineal vs no lineal, $u = 0.4$ Fig. 12. Diagrama de bloques, comparación del modelo lineal vs el no lineal, $u = 0.4$

III-H1. Cálculo analítico de puntos de equilibrio usando MATLAB:

$$\begin{aligned} \beta_s s[1 - (s + r)] - \alpha_s s - \mu_s s + u &= 0 \\ \beta_r r[1 - (s + r)] + q\alpha_s s - \mu_r r &= 0 \end{aligned} \quad (10)$$

Dando el valor establecido para cada uno de los parámetros se obtiene las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{3}{25} - \frac{2s(r + s - 1)}{5} - \frac{149}{250}s &= 0 \\ \frac{99}{16000}s - \frac{9}{100}r - \frac{r(r + s - 1)}{10} &= 0 \end{aligned} \quad (11)$$

Utilizando la función *solve* de Matlab obtenemos los siguientes puntos de equilibrio:

Con respecto a la simulación del modelo no lineal y el valor de los parámetros, verificamos que el punto de equilibrio en dichas condiciones para nuestro sistema es (0.3356, 0.0683) para s y r respectivamente.

III-H2. Cálculo numérico de puntos de equilibrio usando MATLAB: Para el cálculo numérico de los puntos de equilibrio se utiliza la misma metodología descrita en el cálculo de los

TABLA VIII
PUNTOS DE EQUILIBRIO OBTENIDOS ANALÍTICAMENTE

s_0	r_0
0.5723	-0.5381
0.3356	0.0683
-0.8873	0.0592

puntos de equilibrio de forma analítica debido a la complejidad de las ecuaciones que rigen el sistema. Utilizando la función *vpasolve* de Matlab se obtuvo numéricamente los siguientes puntos de equilibrio del sistema:

TABLA IX
PUNTOS DE EQUILIBRIO OBTENIDOS NUMÉRICAMENTE

s_0	r_0
0.5723	-0.5381
0.3356	0.0683
-0.8872	0.0591

Se nota que la diferencia entre los valores obtenidos analítica y numéricamente son bastante similares. Esto se puede evidenciar en la siguiente tabla:

TABLA X
DIFERENCIA ENTRE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO OBTENIDOS ANALÍTICA Y NUMÉRICAMENTE

Diferencia entre los puntos de equilibrio Analítico - Numérico
4.6185e-14
-3.3306e-16
2.5035e-14
1.8041e-16
-1.9317e-14
-1.4571e-16

III-I. Función de transferencia

III-II. Transformada de Laplace: Para hallar la matriz de funciones de transferencia debemos utilizar la ecuación

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D.$$

Por lo que definimos la matriz.

$$s\mathbf{I} - \mathbf{A} = \begin{pmatrix} s + 0.4918 & 0.1342 \\ 0.0006 & s + 0.0372 \end{pmatrix}$$

Cuya inversa es la matriz:

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{s+0.0373}{s^2+0.5290s+0.0182} & -\frac{0.1342}{s^2+0.5290s+0.0182} \\ -\frac{0.00064}{s^2+0.5290s+0.0182} & \frac{s+0.4917}{s^2+0.5290s+0.0182} \end{pmatrix}$$

$$C(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B} + D = \begin{pmatrix} \frac{0.9999s+0.03657}{s^2+0.529s+0.01822} \\ -\frac{0.00064}{s^2+0.529s+0.01822} \end{pmatrix}$$

Al tener una entrada y dos salidas, es concorde a la teoría tener una matriz de funciones de transferencia de dimensión 2×1 .

Por medio del software MATLAB presenta las siguientes funciones de transferencia

$$G_1(s) = \frac{s + 0.0365}{s^2 + 0.529s + 0.01822}$$

$$G_2(s) = \frac{-0.00064}{s^2 + 0.529s + 0.01822}$$

En ambos casos la diferencia entre el método analítico y MATLAB es el termino independiente presente en el denominador. Con una diferencia de 4×10^{-05} .

III-I2. Transformada Z: Para hallar la transformada Z utilizaremos la relación que hay entre la función de transferencia en transformada de LaPlace y la función de transferencia en transformada Z.

$$G(z) = (1 - z^{-1})\mathcal{Z}\{\mathcal{L}^{-1}\{G(s)/s\}\}$$

Primero descomponemos $G_1(s)/s$ en fracciones parciales:

$$G_1/s = \frac{2.0077}{s} - \frac{2.008s + 0.06206}{s^2 + 0.529s + 0.0182}$$

Por lo tanto:

$$\mathcal{L}^{-1}[G_1/s](t) = 2.008 - 2.008e^{-0.2645t}(\cosh(0.2275t) - 1.0269 \sinh(0.2275t))$$

Concorde con las raíces del denominador de G_1/s la cual tiene claramente una fracción sobre s que corresponde a la constante, y unas raíces complejas conjugadas en el denominador de la otra fracción parcial, por lo tanto se explican la mezcla de \sinh y \cosh en la función temporal.

Ahora, con un T_s (período de muestreo) de 0.2, definimos $t = Ts \times K$ y reemplazamos.

$$\mathcal{L}^{-1}[G_1/s](k) = 2.008 - 2.008e^{-0.0529k}(\cosh(0.0455k) - 1.0269 \sinh(0.0455k))$$

Donde su respectiva transformada Z es multiplicada por $(1 - z^{-1})$ es:

$$G1(z) = \frac{0.1905z - 0.1891}{z^2 - 1.899z + 0.8996}$$

De la misma manera calculamos $G_2(z)$

$$G_2(z) = \frac{-1.241e^{-05}z - 1.198e^{-05}}{z^2 - 1.899z + 0.8996}$$

III-I3. Comparación la respuesta temporal: Como un método de verificación, se hará una comparación en la respuesta temporal del sistema utilizando:

- Modelo linealizado
- Función de transferencia Laplace
- Función de transferencia discreta Z

Como primera comparación, se verán las diferentes respuestas ante una entrada impulso unitario, en la figura 14 se puede ver una diferencia en los valores numéricos.

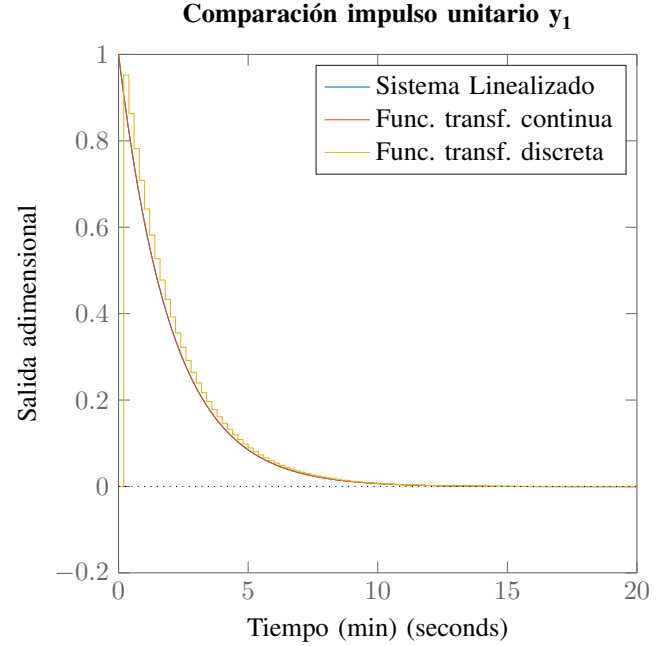


Fig. 14. Comparación funciones de transferencia modelo lineal, salida y_1

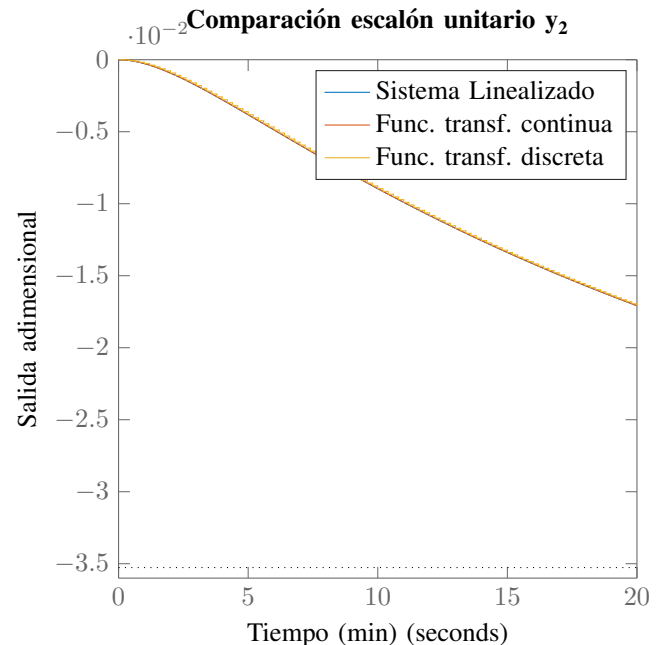


Fig. 15. Comparación funciones de transferencia modelo lineal, salida y_2

Asimismo, se comparan las diferentes respuestas ante un escalón en 15.

III-14. Funciones de ponderación: Por medio de la transformada \mathcal{Z}^{-1} aplicada a $G(z)$ y utilizando la convolución discreta entre esta función y la función Delta de kronecker se llega a los resultados presentados en la figura 16 y 17. Se nota que el comportamiento de la secuencia de ponderación y la respuesta temporal obtenida por la función de transferencia para la entrada tipo impulso unitario es realmente parecido.

Secuencias de ponderación Función de Transferencia 1

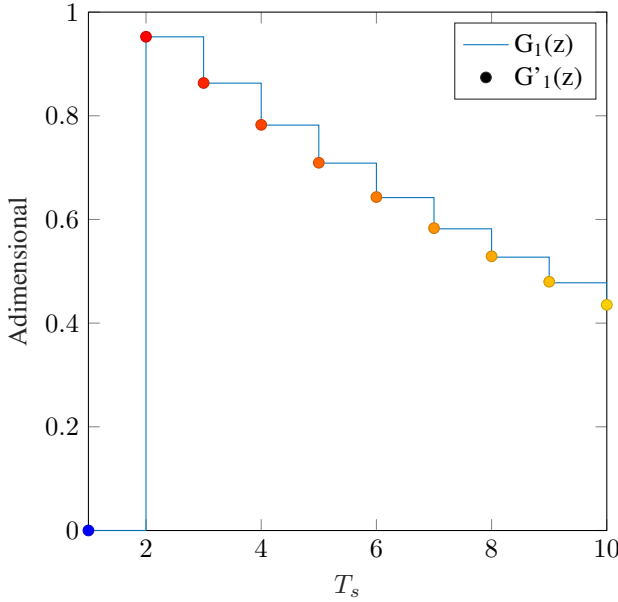


Fig. 16. Secuencias de ponderación para función de transferencia G_1

III-J. Reducción del orden del modelo lineal

III-J1. Reducción analítica: Teniendo en cuenta las funciones de transferencia continuas calculadas en la sección anterior, se hace el debido análisis para la reducción de polos y ceros insignificantes.

$$G_1(s) = \frac{s + 0.0365}{s^2 + 0.529s + 0.01822} = \frac{s + 0.0365}{(s + 0.4920)(s + 0.0370)}$$

$$G_2(s) = \frac{-0.00064}{s^2 + 0.529s + 0.01822} = \frac{-0.00064}{(s + 0.4920)(s + 0.0370)}$$

Se observa que el polo dominante de ambas funciones de transferencia es $s = -0.0370$. De acuerdo a lo anterior, se nota que el otro polo se encuentra diez veces por encima del polo dominante, permitiendo así su eliminación de la función de transferencia. Con respecto a la estructura de las dos funciones de transferencia, es necesario distinguir el tipo de cancelación que se hace en cada una. Para la primera función de transferencia se hace cancelación de polos y ceros, y en la segunda función de transferencia se hace cancelación de polos insignificativos. Se parte a hacer la compensación de la función de transferencia.

Secuencias de ponderación Función de Transferencia 2

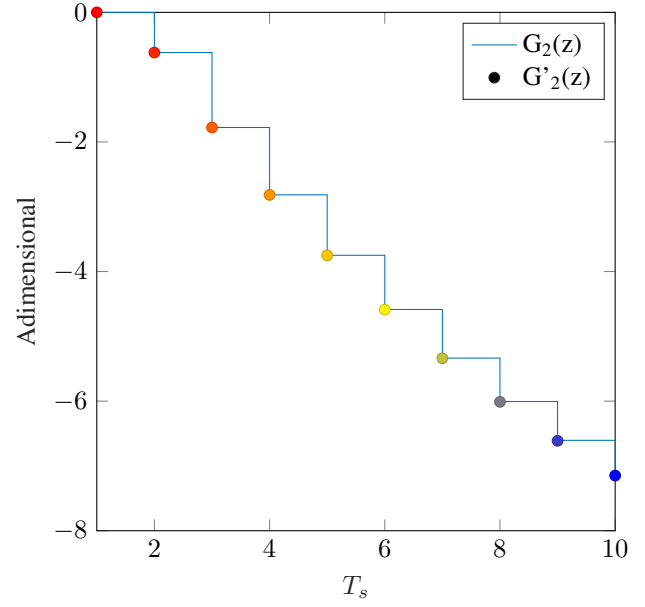


Fig. 17. Secuencias de ponderación para función de transferencia G_2

$$G_1(0) = 2.0077, \quad G_2(0) = -0.0353$$

$$\tilde{G}_1(s) = k \frac{1}{s + 0.4920} \rightarrow \tilde{G}_1(0) = 2.0325k = 2.0077$$

$$\rightarrow k = 0.9878$$

$$\Rightarrow \tilde{G}_1(s) = 0.9878 \frac{1}{s + 0.4920}$$

$$\tilde{G}_2(s) = k \frac{-0.00064}{s + 0.0370} \rightarrow \tilde{G}_2(0) = -0.0173k = -0.0353$$

$$\rightarrow k = 2.0408$$

$$\Rightarrow \tilde{G}_2(s) = 2.0408 \frac{-0.00064}{s + 0.0370}$$

A continuación se procede a simular el sistema con y sin reducción. Se observa el buen desempeño de la reducción en relación al sistema para el largo plazo, en el que éstos convergen a valores similares.

III-J2. Reducción por medio de reduce de Matlab: Se procede a realizar la reducción del sistema por medio del comando *reduce* de Matlab, los resultados se presentan a continuación:

III-J3. Reducción por medio de balred de Matlab: Se procede a realizar la reducción del sistema por medio del comando *balred* de Matlab, los resultados se presentan a continuación:

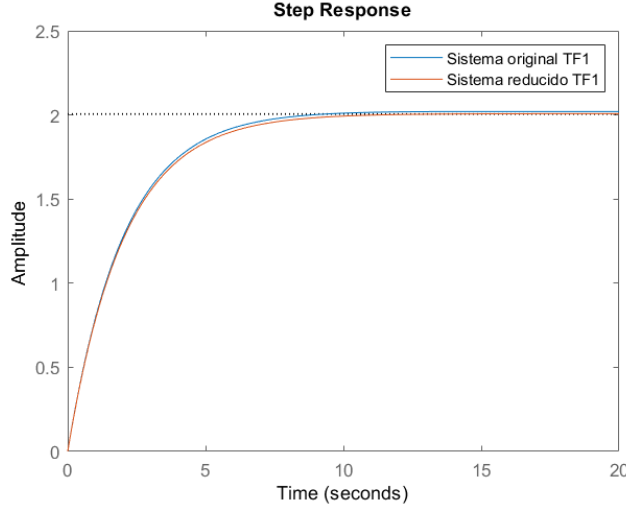


Fig. 18. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_1 con entrada escalón (Analítico)

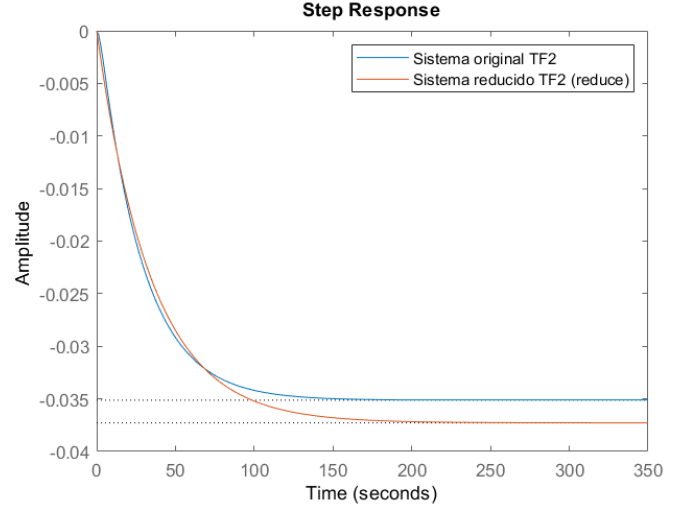


Fig. 20. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_2 con entrada escalón (reduce)

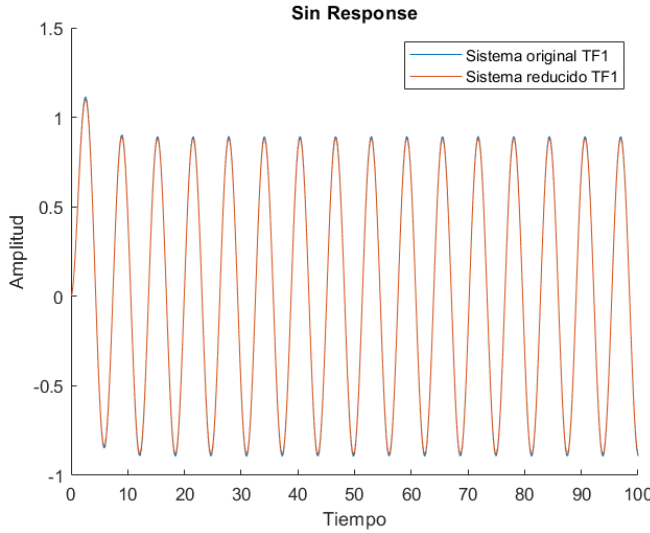


Fig. 19. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_1 con entrada seno (Analítico)

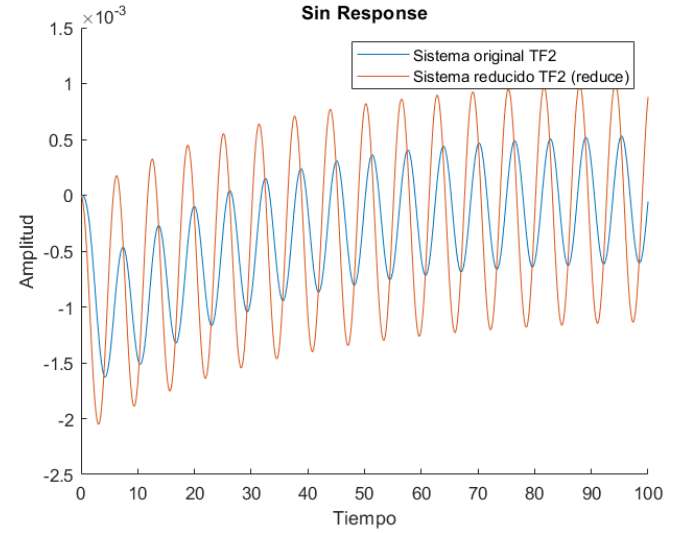


Fig. 21. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_2 con entrada seno (reduce)

III-J4. Reducción por medio de minreal de Matlab: Se procede a realizar la reducción del sistema por medio del comando *minreal* de Matlab, los resultados se presentan a continuación:

III-K. Estabilidad

III-K1. Estabilidad del modelo: Utilizando el método indirecto de Lyapunov se calculan los valores propios de la matriz A, los cuales son $\lambda_1 = -0.4920$, $\lambda_2 = -0.0370$ es claro que $\text{Re}(\lambda_i) < 0$.

Además sabemos que las funciones de transferencia continuas tienen el mismo denominador.

$$P(s) = s^2 + 0.529s + 0.01822 = (s + 0.4920)(s + 0.0370)$$

Es claro que si se fuese a aplicar el método de Routh-Hurwitz, se nota que el grado del polinomio es de grado 2. Además el polinomio cumple que $a_i > 0$ las cuales son una condición necesaria y suficiente para que el polinomio tenga sus raíces en el semiplano izquierdo. Pero teniendo la función factorizada con los respectivos polos $p_1 = -0.4920$, $p_2 = -0.0370$ los cuales claramente también cumplen que $\text{Re}(p_i) < 0$. Además también es notable que los denominadores de las funciones de transferencia discretas también son el mismo. Por lo que se analizará en general.

$$P(z) = z^2 - 1.899z + 0.8996 = (z - 0.9937)(z - 0.9053)$$

Sus respectivos polos son $p_{z1} = 0.9937$, $p_{z2} = 0.9053$. Los cuales cumplen que $|p_{zi}| < 1$.

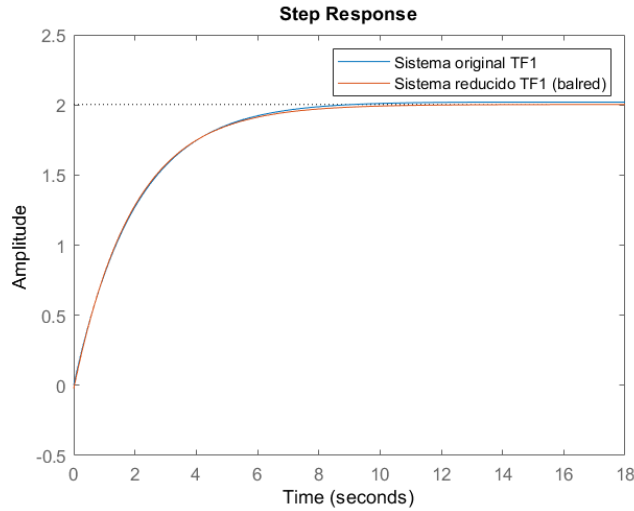


Fig. 22. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_1 con entrada escalón (balred)

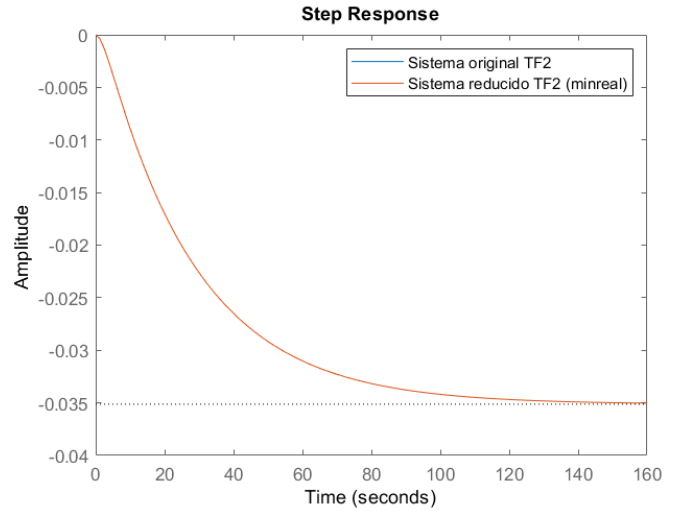


Fig. 24. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_2 con entrada escalón (minreal)

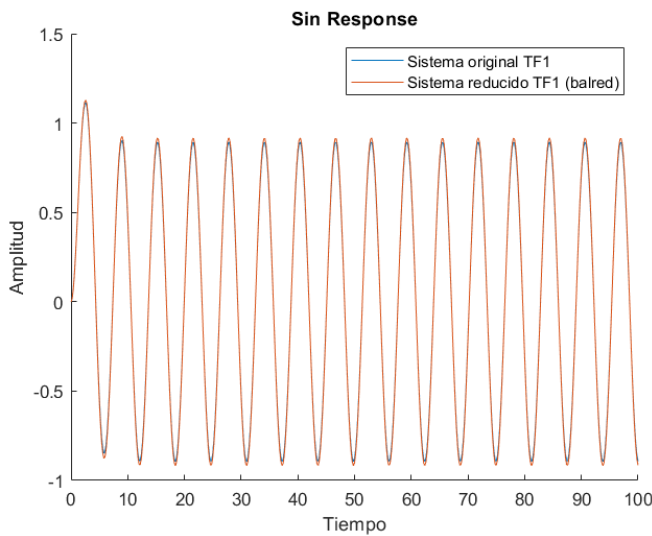


Fig. 23. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_1 con entrada seno (balred)

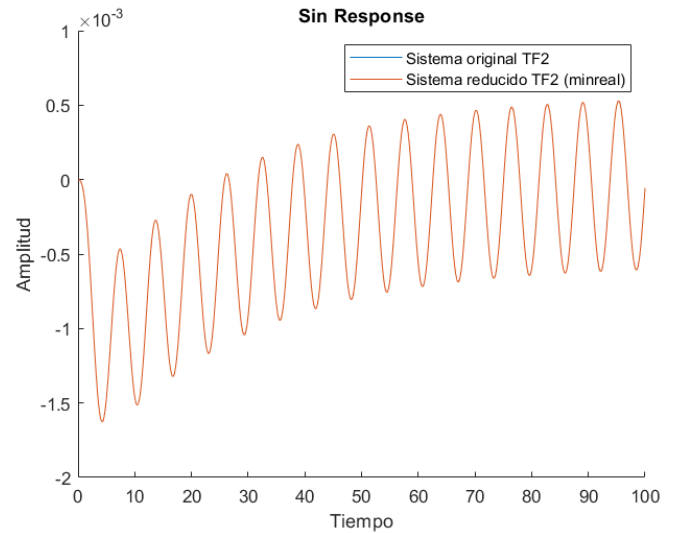


Fig. 25. Reducción de polos y ceros función de transferencia continua G_2 con entrada seno (minreal)

III-K2. Rango de estabilidad para un parámetro: Para hacer un análisis de estabilidad del modelo se elige el parámetro β_r (Tasa de reproducción bacterias resistentes) el cual se cree puede tener un fuerte impacto en la estabilidad del sistema. La matriz A_t determinada a partir del Jacobiano representado en la sección III-G1 es evaluada en el punto de equilibrio, conservando simbólicamente el parámetro β_r y teniendo en cuenta que el punto de equilibrio cambia con respecto a este parámetro. De acuerdo a varias simulaciones realizadas tanto para el sistema lineal como no lineal, se obtiene de forma experimental un rango de valores para β_r en el que se preservan condiciones naturales del problema, como por ejemplo el valor positivo y real de los valores de

s y r . Para que estas condiciones se preserven resulta que el parámetro β_r debe encontrarse entre (0.0971, 0.1471). A partir de estos valores, se prosigue a analizar el valor de los polos de la función de transferencia con el fin de determinar la estabilidad del sistema. Por último se llega a la conclusión que sin importar el valor que tome el parámetro en el rango mencionado anteriormente, el sistema es estable.

III-K3. Lugar de las raíces: Como se menciona en la sección anterior, es necesario considerar el rango de posibles valores para el parámetro β_r para preservar condiciones naturales del problema. A continuación presentamos el valor de los polos de las respectivas funciones de transferencia, tanto continuas como discretas, de acuerdo a variaciones en

dicho parámetro. De igual forma, presentamos la aplicación del comando *rlocus* de Matlab a cada una de las funciones de transferencia. Sin embargo, es necesario tener presente que las variaciones que realiza el software no tiene en cuenta las condiciones naturales del sistema sino la aplicación matemática de las ecuaciones, es decir, a pesar de que matemáticamente se pueda llegar a determinados polos, éstos no son válidos desde el contexto del modelo. Aun así, es interesante analizar el comportamiento de las raíces del sistema y cómo es su dinámica debido a diversos cambios en los parámetros. Vale la pena resaltar, que en el artículo original donde se expone el modelo matemático se demuestra que para valores válidos de las variables el sistema siempre es estable.

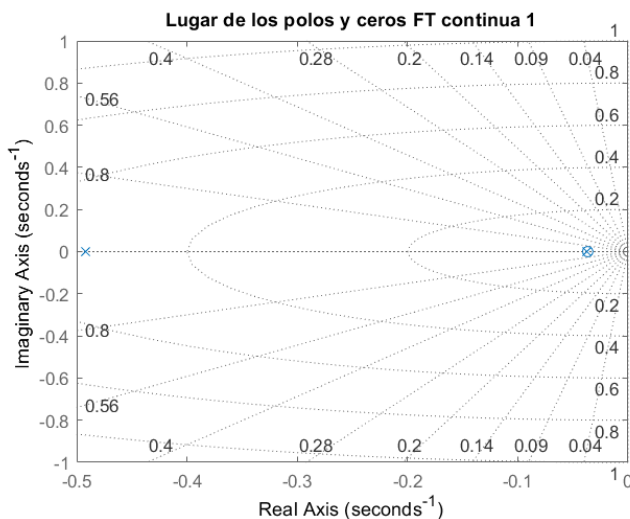


Fig. 26. Mapa de polos y ceros función de transferencia continua G_1

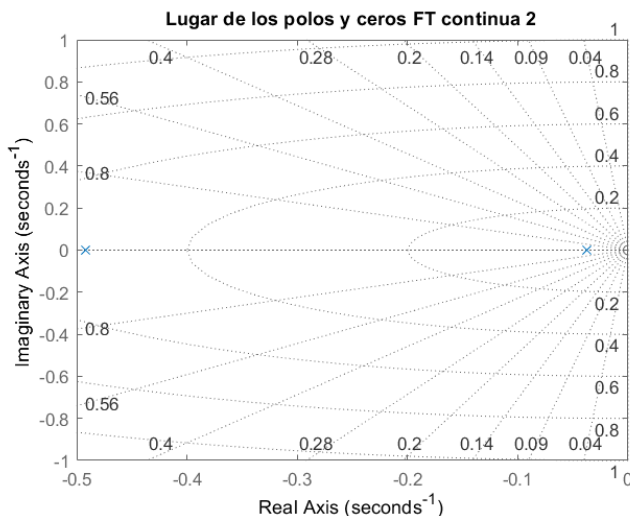


Fig. 27. Mapa de polos y ceros función de transferencia continua G_2

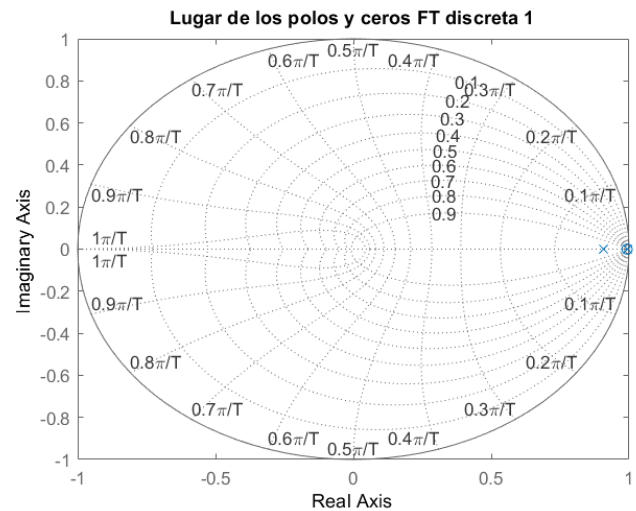


Fig. 28. Mapa de polos y ceros función de transferencia discreta G_1

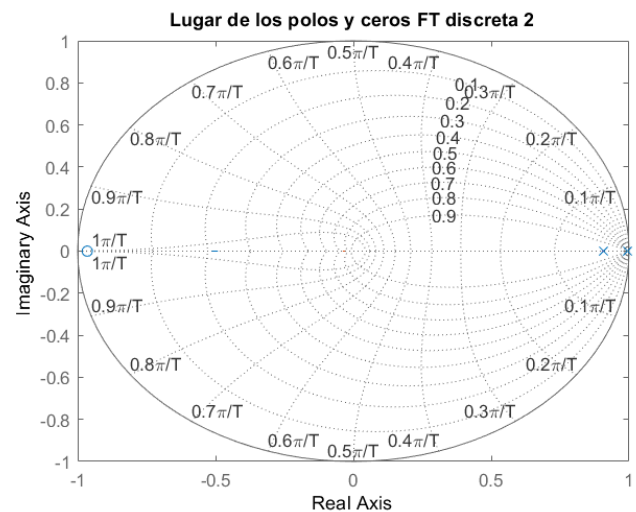


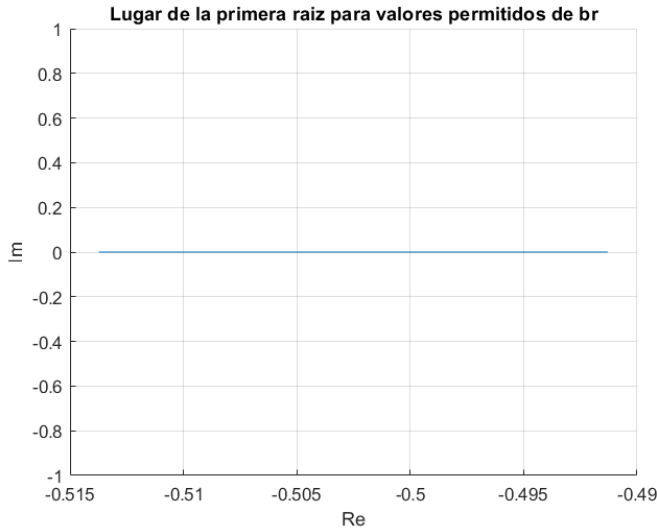
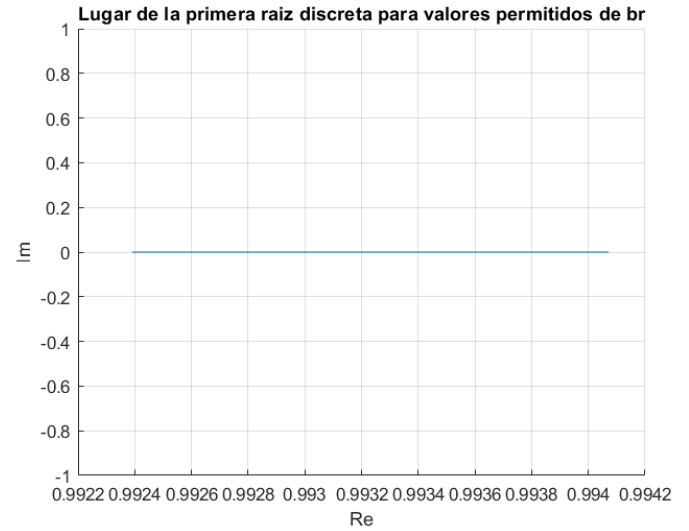
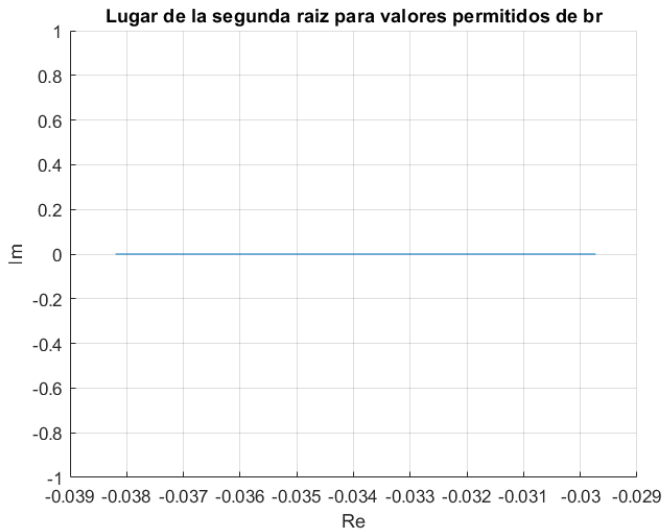
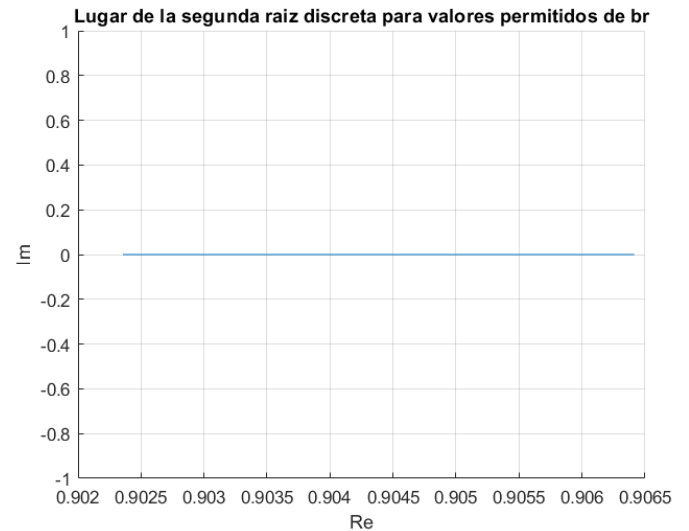
Fig. 29. Mapa de polos y ceros función de transferencia continua G_2

III-L. Diagrama de Bode

Con respecto al análisis frecuencial, se procede a realizar el diagrama de Bode para cada una de las funciones de transferencia en tiempo continuo y tiempo discreto del sistema.

III-LI. Diagrama de Bode función de transferencia continua G_1 : De acuerdo al diagrama de Bode presentado en la figura 34, se obtienen las principales características de la respuesta frecuencial del sistema para la primera función de transferencia continua y éstas son presentadas en la Tabla XI.

III-L2. Diagrama de Bode función de transferencia continua G_2 : De acuerdo al diagrama de Bode presentado en la figura 35, se obtienen las principales características de la respuesta frecuencial del sistema para la segunda función de

Fig. 30. Mapa de polos posibles variando β_r para función de transferencia continua G_1 Fig. 32. Mapa de polos posibles variando β_r para función de transferencia discreta G_1 Fig. 31. Mapa de polos posibles variando β_r para función de transferencia continua G_2 Fig. 33. Mapa de polos posibles variando β_r para función de transferencia discreta G_2

transferencia continua y éstas son presentadas en la Tabla XII:

III-L3. Diagrama de Bode función de transferencia discreta G_1 : De acuerdo al diagrama de Bode presentado en la figura 36, se obtienen las principales características de la respuesta frecuencial del sistema para la primera función de transferencia discreta y éstas son presentadas en la Tabla XIII

III-L4. Diagrama de Bode función de transferencia discreta G_2 : De acuerdo al diagrama de Bode presentado en la figura 37, se obtienen las principales características de la respuesta frecuencial del sistema para la segunda función de transferencia discreta y éstas son presentadas en la Tabla XIV

III-M. Matriz de controlabilidad

La matriz de controlabilidad del sistema continuo es:

$$M_{cc} = \begin{pmatrix} 1 & -0.49181 \\ 0 & -0.00064 \end{pmatrix}$$

Con una respectiva condición de controlabilidad de $\mathbf{cond}(M_{cc}) = 1926,7$ La matriz de controlabilidad del sistema discreto:

$$M_{cd} = \begin{pmatrix} 0.4433 & 0.3466 \\ -0.0001 & -0.0002 \end{pmatrix}$$

con una condición de $\mathbf{cond}(M_{cd}) = 5112,6$.

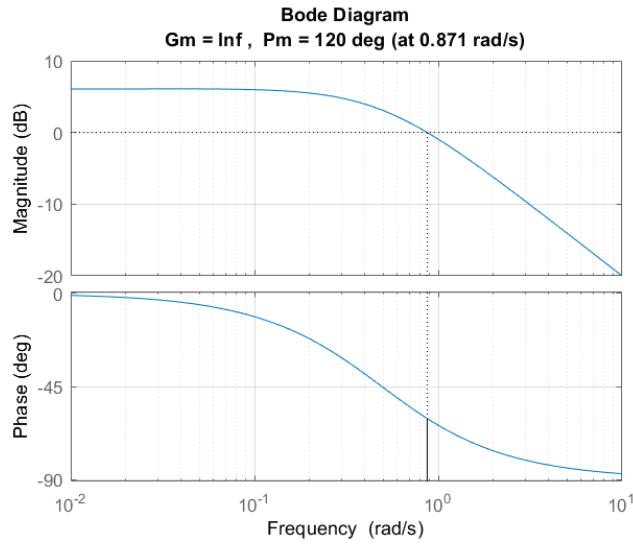
Fig. 34. Diagrama de Bode para función de transferencia continua G_1

TABLA XI
CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA FRECUENCIAL PARA LA FUNCIÓN
DE TRANSFERENCIA CONTINUA G_1

Características Respuesta Frecuencial	Valor
M_r	6.0829
ω_r	0.04
ω_B	0.5
Razón de caída	-20
Variación de la fase	-90
Margen de ganancia	Inf
Margen de fase	119.5034
Frecuencia de cruce de ganancia	NaN
Frecuencia de cruce de fase	0.8705

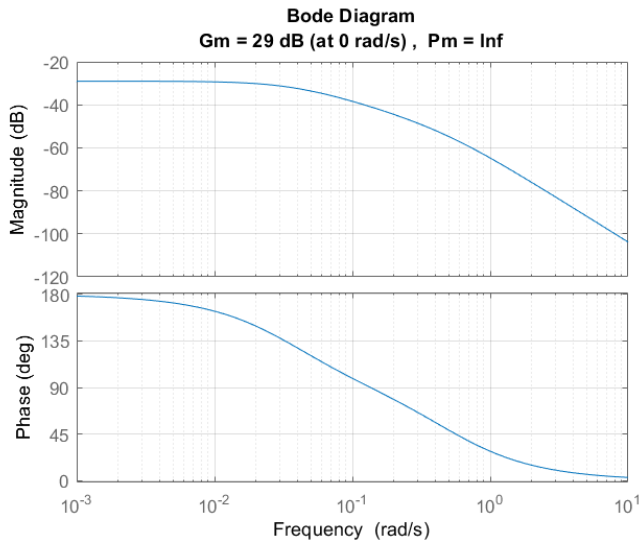
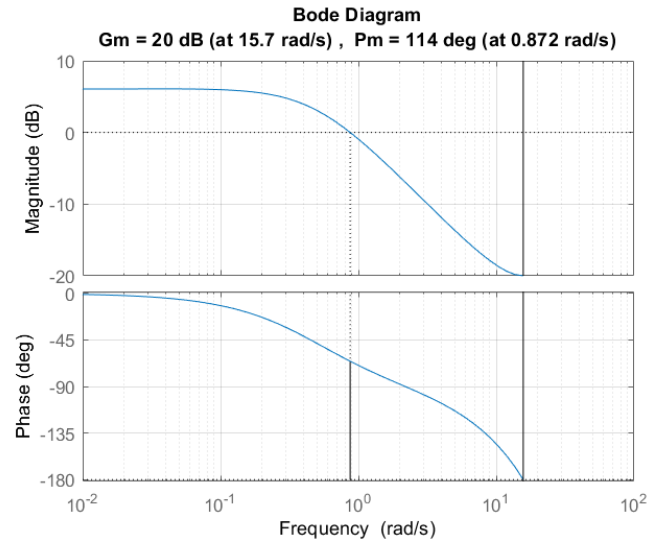
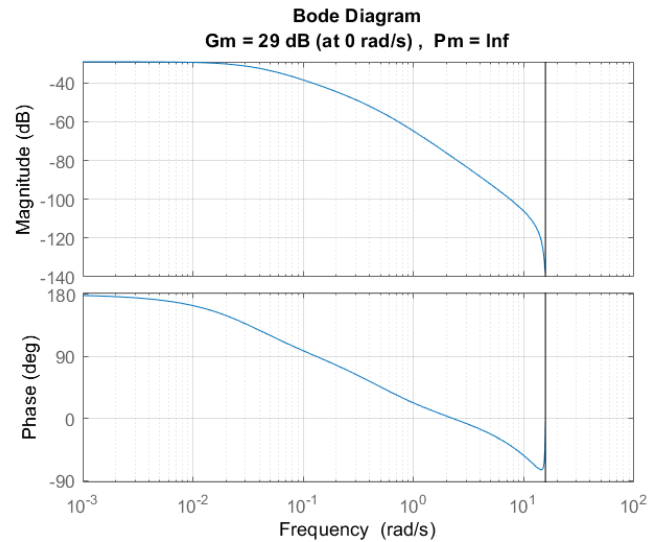
Fig. 35. Diagrama de Bode para función de transferencia continua G_2

TABLA XII
CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA FRECUENCIAL PARA LA FUNCIÓN
DE TRANSFERENCIA CONTINUA G_2

Características Respuesta Frecuencial	Valor
M_r	-29.329
ω_r	0.01
ω_B	0.03
Razón de caída	-40
Variación de la fase	-180
Margen de ganancia	28.2544
Margen de fase	Inf
Frecuencia de cruce de ganancia	0
Frecuencia de cruce de fase	NaN

Fig. 36. Diagrama de Bode para función de transferencia discreta G_1 Fig. 37. Diagrama de Bode función de transferencia discreta G_2

III-N. Control por asignación de polos

Se identifica en el proceso:

$$G_p(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{-0.00318z - 0.00295}{z^2 - 1.794z + 0.799}$$

y se plantea el siguiente controlador:

$$G_c(z) = \frac{Q(z)}{P(z)} = \frac{q_0 z^2 + q_1 z + q_2}{(z - r_1)(z - 1)}.$$

TABLA XIII
CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA FRECUENCIAL PARA LA FUNCIÓN
DE TRANSFERENCIA DISCRETA G_1

Características Respuesta Frecuencial	Valor
M_r	6.0829
ω_r	0.04
ω_B	0.5
Razón de caída	-20
Variación de la fase	-180
Margen de ganancia	10.0081
Margen de fase	114.3818
Frecuencia de cruce de ganancia	15.7080
Frecuencia de cruce de fase	0.8721

TABLA XIV
CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA FRECUENCIAL PARA FUNCIÓN DE
TRANSFERENCIA DISCRETA G_2

Características Respuesta Frecuencial	Valor
M_r	-29.329
ω_r	0.01
ω_B	0.03
Razón de caída	-40
Variación de la fase	-180
Margen de ganancia	28.2544
Margen de fase	Inf
Frecuencia de cruce de ganancia	0
Frecuencia de cruce de fase	NaN

Se desearán los polos en los lugares $z = 0.5$ y $z = 0.2$ por lo que el polinomio deseado es:

$$A_d(z) = (z - 0.5)(z - 0.2) = z^2 - 0.7z + 0.1$$

Por lo que se deduce que

III-Ñ. Período de muestreo

En las tablas XI y XII se observa que el ancho de banda para la función de transferencia 1 y función de transferencia 2 es 0.5 rad/s y 0.03 rad/s respectivamente. De acuerdo a lo anterior, seleccionamos el ancho de banda de la primera función de transferencia para determinar el período de muestreo:

$$\begin{aligned} \frac{\pi}{15\omega_B} < T_s < \frac{\pi}{2.5\omega_B} &\implies \frac{\pi}{15(0.5)} < T_s < \frac{\pi}{2.5(0.5)} \\ &\implies 0.4189 < T_s < 2.5133. \end{aligned}$$

De manera análoga, por medio de la figura 34 se observa que el margen de cruce de ganancia es de 0.87 rad/s , la cual podemos obtener un segundo intervalo para el período de muestreo:

$$\begin{aligned} \frac{0.15}{\omega_G} < T_s < \frac{0.5}{\omega_G} &\implies \frac{0.15}{0.87} < T_s < \frac{0.5}{0.87} \\ &\implies 0.1724 < T_s < 0.5747. \end{aligned}$$

De acuerdo a los anteriores intervalos, se toma el período de muestreo para la discretización con un valor de

$$T_s = 0.5 \text{ s},$$

el cual se encuentra en ambos intervalos.

III-O. Discretización

Usando el comando **c2d** de **MATLAB** con un período de muestreo T_s obtenemos la siguiente ecuación de estado discreta:

$$\begin{aligned} x((k+1)T_s) &= \Phi(T_s)x(kT_s) + \Gamma(T_s)u(kT_s) \\ y(kT_s) &= Cx(kT_s) + Du(kT_s) \end{aligned}$$

donde

$$\Phi(T_s) = \begin{pmatrix} 0.782 & -0.0589 \\ -2.84e-4 & 0.982 \end{pmatrix}$$

$$\Gamma(T_s) = \begin{pmatrix} 0.4433 \\ -7.36e-05 \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

III-P. Control PID discreto

Como el sistema es controlable según lo expuesto en la sección III-M se procede a hacer un control por realimentación de estado. Se define que para un control ideal la acción de control debe de estar por debajo de 1.6, ya que ingresar entrada mayor que 2 significaría "triplicar" (numéricamente) la población de bacterias sensibles en un minuto, sin embargo, para no mantener la entrada saturada completamente se dará esta diferencia de 0.4, es decir solo se usará el 80% de la entrada posible. Además por facilidad, se asumió que no puede haber una entrada u negativa. A pesar de que en la práctica esto puede no ser del todo cierto ya que a pesar de que usualmente se eliminan bacterias sensibles a través de antibióticos, también se sabe que muchos tipos de bacterias pueden ser afectadas por el calor o por el frío además de que algunos tipos de bacterias tienen otros tipos de bacterias como depredadoras. Entonces en los casos en que el control permita poner una saturación de este tipo se implementará.

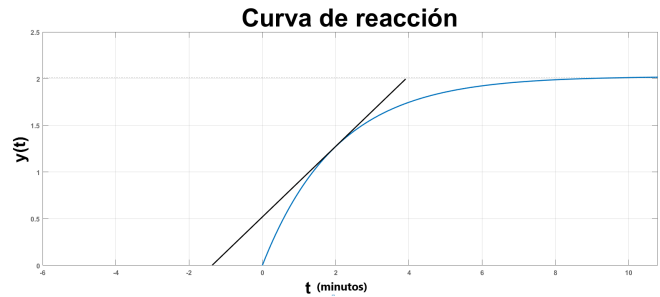


Fig. 38. Curva de reacción para construir control PID heurístico

III-P1. Reglas heurísticas:

1. Curva de reacción.

El requerimiento de diseño para el presente control es una razón de amortiguamiento $\zeta \approx 0.2$. En la figura 38

podemos observar la forma de hallar el parámetro L y el parámetro R . El objetivo es considerar la reacción a un escalón y trazar una recta con la pendiente de la redacción. Para este caso se considera $L = -0.6659$ y $R = 0.4889$. Ahora, consideramos el valor L como la suma de este con la mita del período de muestreo:

$$L = L + \frac{T_s}{2} = -0.6659 + 0.2500 = -0.4159$$

$$R = 0.4889$$

TABLA XV
PARÁMETROS OBTENIDOS — MÉTODO ZIEGLER-NICHOLS

Acción	K_p	T_i	T_d
P	-4.918	∞	0
PI	-4.4262	-1.2477	0
PID	-5.9016	-0.8318	-0.20795

TABLA XVI
PARÁMETROS OBTENIDOS — MÉTODO CHIEN-HRONES-RESWICK

Mp	0 %			20 %		
Acción	K_p	T_i	T_d	K_p	T_i	T_c
P	-1.4754	∞	0	-3.4426	∞	0
PI	-2.9508	-1.6636	0	-3.4426	-0.9566	0
PID	-4.6721	-0.9982	-0.1747	-5.9016	-0.8318	-0.1

En la Tabla XV y la Tabla XVI se presentan los parámetros obtenidos para los valores asignados de R y L .

En la Figura 39, Figura 40 y la Figura 41 se observa la simulación de los resultados para los diferentes parámetros obtenidos. Para ambos métodos, al momento de realizar el control P el sistema se convierte en inestable. Para los demás atributos el sistema se comporta de igual forma, es decir, la respuesta es la misma incluyendo la acción de control. Se consideró incorporar ruido al sistema tanto no lineal como lineal y las repuestas son las mismas a pesar de que el número de bacterias resistentes experimenten el ruido.

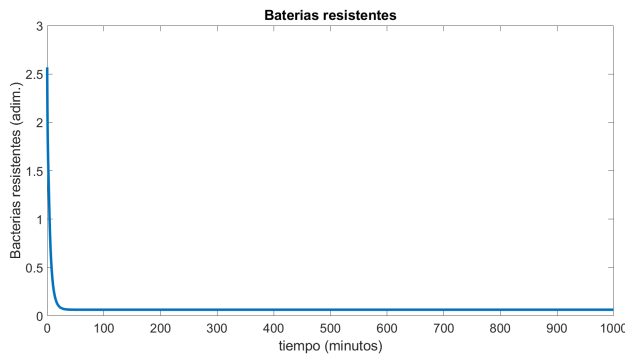


Fig. 39. Comportamiento de Bacterias resistentes, variable controlada, PID

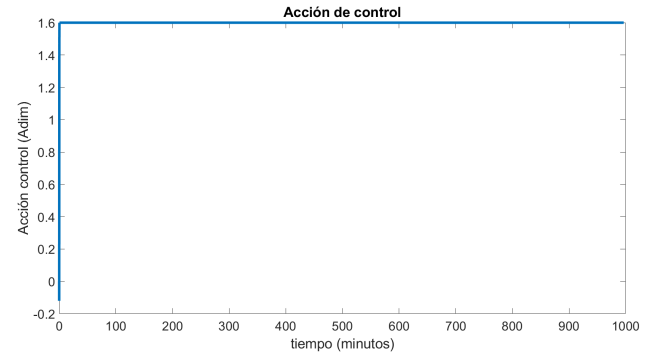


Fig. 40. Comportamiento de la acción de control, PID

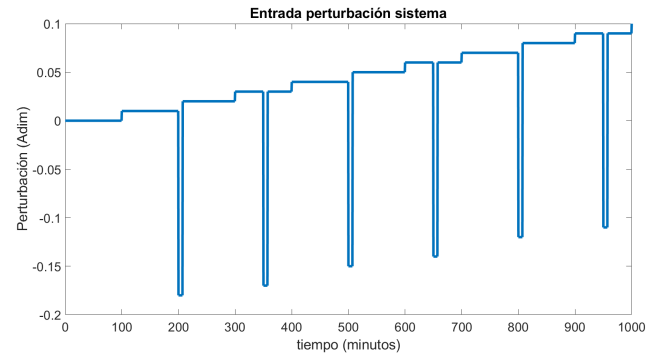


Fig. 41. Comportamiento de la entrada al sistema, PID

2. Método de sensibilidad.

Asimismo, en la Tabla XVII se muestra los parámetros obtenidos para el método de sensibilidad con ayuda del margen de ganancia y la frecuencia de cruce de fase de la función de transferencia discreta G_1 , donde éstos toman los valores de $K_u = 10.0081$ y $T_u = 0.8721$ respectivamente.

TABLA XVII
PARÁMETROS OBTENIDOS — MÉTODO DE SENSIBILIDAD

Acción	K_p	T_i	T_d
P	5.0041	∞	0
PI	4.5036	0.7268	0
PID	6.0049	0.4360	0.1090

La aplicación del control PID con los parámetros por el método de sensibilidad obtuvo los mismos resultados que en la aplicación de los métodos descritos en la sección anterior, en particular, los resultados expuestos en las Figuras 39, 40 y 41. La única diferencia es que para este caso el control P funciona y el sistema es estable, la acción de control disminuye en escala y las demás variables se comportan de forma similar.

III-P2. Asignación de polos: En la asignación de polos se escogen los polos $p_1 = .75, p_2 = .76, p_3 = -.85$ y

$p_4 = -.80$ de tal manera que el polinomio deseado es

$$A_d = (z - p_1)(z - p_2)(z - p_3)(z - p_4)$$

El cual consecuentemente con la teoría resulta en los valores del controlador discreto:

$$\begin{aligned} q_0 &= 2.6193 & q_1 &= 981.6661 \\ q_2 &= -381.6566 & r_1 &= -0.9235 \end{aligned}$$

En la figura 42d se presenta el diagrama de simulink utilizado, también en la figura 42c se demuestra como la salida es controlada a través del tiempo ante la perturbación en forma de impulsos en la figura 42b y la rampa y la acción de control expuesta en la figura 42a.

III-Q. Realimentación de estado

III-Q1. Método usual: En el control por realimentación de estado se escogen los polos en el origen es decir que los polos deseados son $z_1 = 0$ y $z_2 = 0$. Para lograrlo se utiliza la función **acker** y la función **place** del software Matlab obteniendo el mismo vector K que se presenta:

$$K = (2.843 \quad -6940)$$

En la figura 43d se presenta el diagrama de simulink utilizado, también en la figura 43c se demuestra como la salida es controlada a través del tiempo ante la perturbación en forma de impulsos en la figura 43b y la acción de control expuesta en la figura 43a.

III-Q2. Método para control error en estado estacionario: En el control por realimentación de estado se escogen los polos $p_1 = 0.85$, $p_2 = -0.95$ y $p_3 = 0.9$. Donde se obtienen las siguientes matrices:

$$K = (-5.7566 \quad 0.3855) \quad L = 0.2115$$

En la figura 44d se presenta el diagrama de simulink utilizado, también en la figura 44c se demuestra como la salida es controlada a través del tiempo ante la perturbación en forma de impulsos en la figura 44b y la acción de control expuesta en la figura 44a teniendo en cuenta que esta entrada esta saturada.

III-R. Análisis de incertidumbre y de sensibilidad

Por medio de el paquete **GSUA** se definen a variar los siguientes parámetros b_r, b_s, q, m_r que representan respectivamente tasa de reproducción de bacterias sensibles, tasa de reproducción de bacterias resistente, Bacterias resistentes que emergen debido a mutaciones y tasa de mortalidad per cápita de bacterias sensibles. Por análisis biológico se definen rangos:

$$b_r \in [0, 2] \quad b_s \in [0, 2] \quad q \in [0, 2] \quad m_r \in [0, 1]$$

en la figura 45a las 500 simulaciones se puede constatar que las múltiples salidas ante las 500 combinaciones de parámetros en estos rangos con los parámetros distribuidos con un muestreo uniforme en los rangos

determinados, en la figura 45b se puede ver la dependencia de la salida con respecto a los parámetros. En la figura 45c Además se puede ver como los parámetros afectan el comportamiento de la salida en los diferentes instantes de tiempo. En la figura 45d se puede ver como ante las diferentes simulaciones, como se comporta el sistema en estado estacionario. En la figura 45e se puede además ver como se comporta la salida ante los diferente parámetros.

IV. DISCUSIÓN

IV-A. Validación del modelo

Como se observó anteriormente, el número de bacterias sensibles decrece rápidamente por la acción del antibiótico mientras que en el mismo intervalo de tiempo el número de bacterias resistentes crece hasta alcanzar un punto donde se estabiliza. Contrario a lo que se podría pensar, la población de bacterias resistentes no crece indefinidamente ya que como se analizó anteriormente el crecimiento de las bacterias es logístico. Por lo tanto la población de bacterias resistentes tiende a estabilizarse asintóticamente.

IV-B. Simulación con diferentes entradas

En la Figura 5, en los dos momentos que anteriormente diferenciábamos (el antes y el después en que actúa el escalón) se puede ver que después de que éste se aplica, el número de bacterias resistentes disminuye.

Este comportamiento aparentemente contraintuitivo se da ya que cuando se añaden las bacterias sensibles al sistema, a pesar de que una proporción de estas mutan en bacterias resistentes, la población disminuye porque el crecimiento logístico afecta negativamente la población de bacterias resistentes ya que esta entrada de bacterias sensibles de cierta manera satura el sistema sin permitir una reproducción como antes de la aplicación de la entrada.

En la Figura 4 por cada pulso en la entrada se puede ver como el número de bacterias resistentes disminuye levemente. Asimismo, como en la anterior entrada, ocurre por la razón de que crece el número de bacterias totales, lo cual la reproducción de las bacterias resistentes sufren un efecto en su reproducción.

En la Figura 3 al añadirse cada vez un número mayor de bacterias el número de bacterias totales aumenta correspondiente a la entrada, por lo tanto, como aumentó el número de bacterias totales ingresando bacterias sensibles, de nuevo la reproducción de las bacterias resistentes disminuye por lo que cada vez se estabiliza en un punto menor.

IV-C. Simulación con cambios en los parámetros

En la Figura 6 se puede ver que cuando la proporción de bacterias resistentes que emergen debido a las mutaciones es 0, el número de bacterias resistentes también es 0. Esto ocurre debido a que como la condición inicial de la población

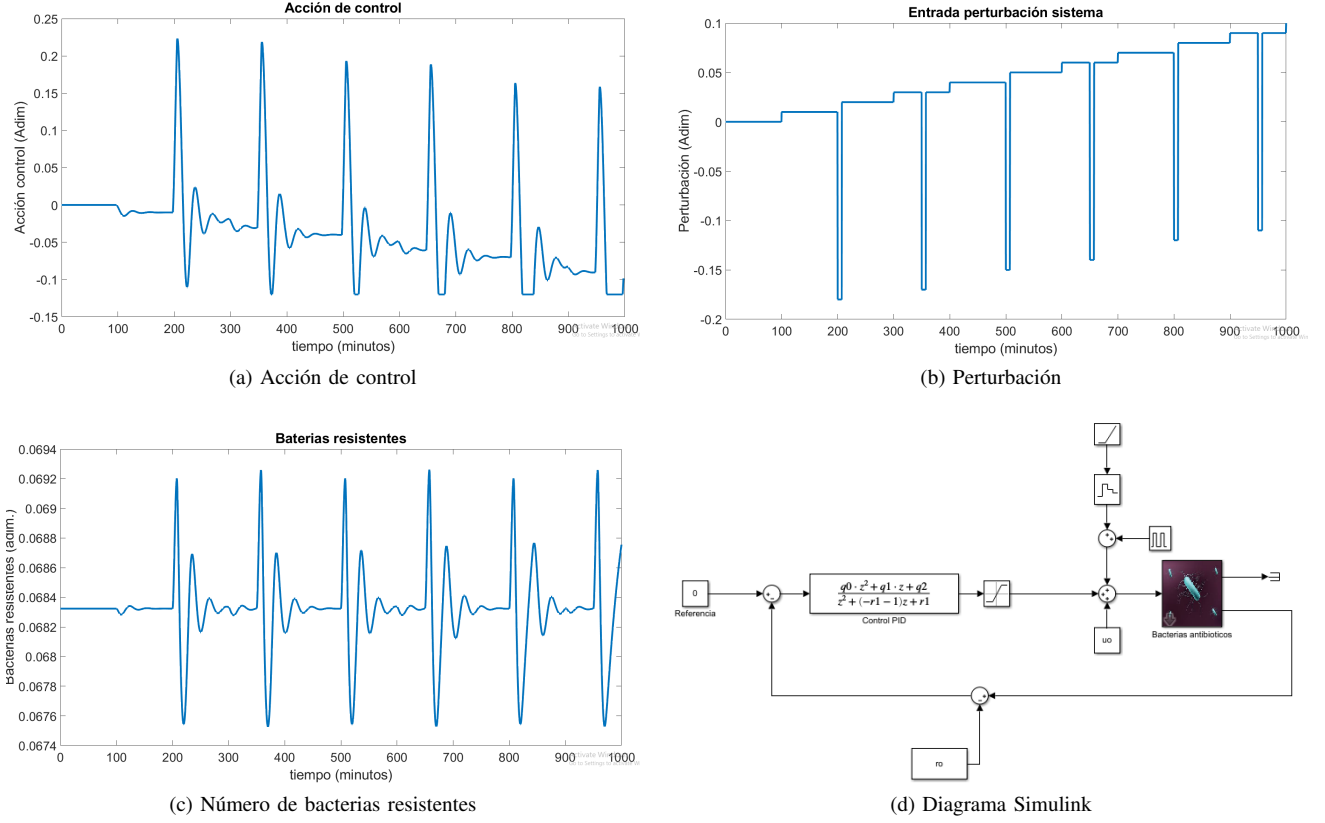


Fig. 42. Comportamiento sistema ante control por asignación de polos

de bacterias resistentes es 0, entonces en ningún momento nacen bacterias resistentes, por lo que su población no se desarrolla. Mientras tanto, ante el más ligero aumento de q el número de bacterias resistentes alcanza un punto a partir de cual se pueden reproducir por si mismas, aumentando con un crecimiento logístico.

Gracias al comportamiento que se presenta en la Figura 7 se concluye que la salida y_1 no es sensible a la condición inicial de las bacterias sensibles ya que vemos en los diferentes escenarios que la $r(t)$ se mantiene casi constante. En la Figura 8 y en la Tabla VII se observa que ante las diferentes condiciones iniciales, el número total de bacterias tiende a estabilizarse en el mismo valor, con la diferencia que alcanza el punto en el que se estabiliza más rápido mientras más baja sea S_o . Con esta información podemos concluir que el punto en el que se estabiliza depende mucho más de los parámetros que de las condiciones iniciales.

IV-D. Comparación de métodos numéricos

En la Figura 9 como la aproximación de Simulink y la de Runge-Kutta están aproximadamente superpuestas, se concluye que el método de Runge-Kutta es una muy buena aproximación dado que se fundamenta en el hecho de que éste está funcionando con un $\Delta t_r = 5$ min mientras que el de Simulink funciona con un paso variable tal que $\Delta t_s \leq 0.05$ min. El método de Euler, con un paso $\Delta t_e = 5$ min, a pesar de estar un poco desfasado se entiende su mala aproximación

en el hecho de que éste garantiza ser un buen acercamiento siempre y cuando se mantenga un paso pequeño, pero en este caso $\frac{\Delta t_s}{\Delta t_e} \leq 100$ por lo que el método puede llegar a funcionar con un paso hasta 100 veces más grande que su contraparte en Simulink repercutiendo en su efectividad.

IV-E. Curva de linealidad

IV-E1. Punto de operación: Como se decidió anteriormente, se escogió un punto de equilibrio estable como punto de operación. Este punto en la figura 10, tal y como se puede apreciar en la curva de linealidad tiene una gran ventaja y una gran desventaja. La desventaja es que el comportamiento de r con respecto a la entrada se acerca al comportamiento de una alinealidad por saturación, ya que es casi horizontal la recta que se presenta, pero la gran ventaja, es que hasta misma recta nos proporciona un gran rango de linealidad, ya que se puede ver que las curvas no varían mucho a la de una línea recta. Se aproxima el rango de linealidad a una cota inferior de 0.02 y con una cota superior de 0.3, la cota inferior escogida por la diferencia entre el sistema lineal y el no lineal y la superior teniendo en cuenta el sentido biológico de la entrada, y del impacto de esta sobre el sistema además de que cada vez se acerca más a la alinealidad provocando errores numéricos.

IV-F. Linealización

La linealización se hizo de manera usual, a través del Jacobiano y se evaluó en el punto de operación. Las diferencias

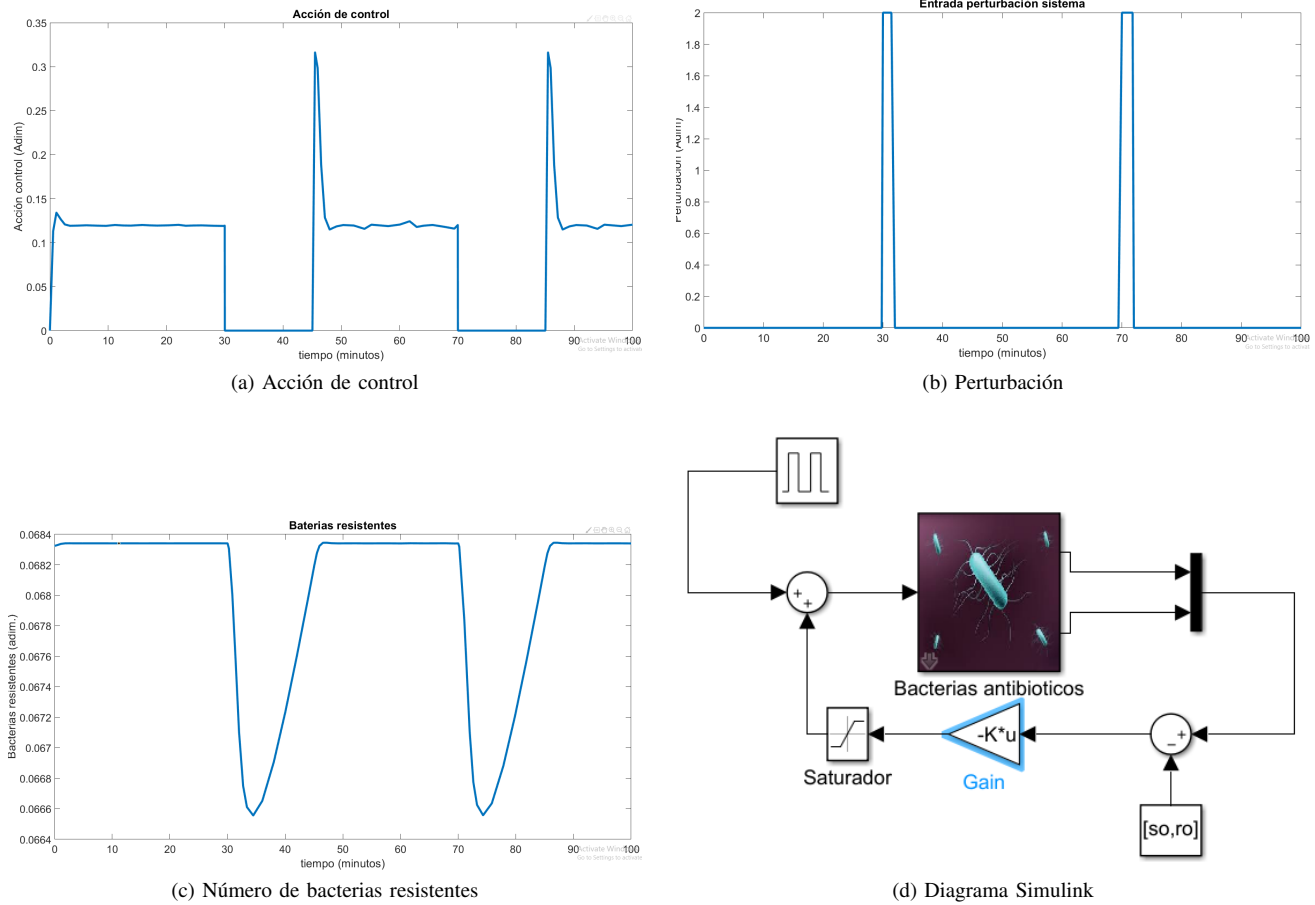


Fig. 43. Comportamiento sistema ante control por realimentación del estado eliminando error en estado estacionario

entre la linealización analítica y la linealización a través de MATLAB es despreciable. En la comparación de los modelos, se puede ver en 11 que para una entrada cerca al punto de operación, el modelo linealizado y el modelo no lineal tienen el mismo comportamiento, mientras que para una entrada lejos del punto de operación, por fuera del rango de linealidad 13 las salidas divergen, esto puede ser debido a el mismo proceso de linealización que involucra aproximaciones o también a que el sistema se aproxima a la alinealidad.

IV-G. Función de transferencia

IV-G1. Continua: Por la dificultad, analítica de encontrar el punto de equilibrio en términos de los parámetros, la obtención de la función de transferencia tiene una parte experimental incluida en su obtención analítica. Aun así, al hacerlo de esta manera y compararlo con el resultado de la función linmod de MATLAB, se llega a la conclusión de que los métodos utilizados en la obtención han sido correctos. Y de que los métodos utilizados en el trabajo y por MATLAB son ambos correctos.

IV-G2. Discreta: En el trabajo se hace analíticamente discretizando la función de transferencia continua hallada anteriormente, además se compara el resultado de esta con el resultado de la combinación de comandos de matlab c2d y tf, para así verificar que sean correctos los resultados.

IV-G3. Comparación respuesta temporal: Como se puede ver, la aproximación de la función de transferencia continua al sistema linealizado es indistinguible gráficamente. Asimismo, se puede observar que la aproximación de la función de transferencia discreta al sistema continuo solamente varía por el período de muestreo, formando un efecto “escalera” parecido al de un retenedor de orden cero. Se ha disminuido el intervalo de tiempo para poder ver estos efectos.

IV-H. Reducción del orden del modelo lineal

Se observa que dependiendo de la reducción se logra tener un comportamiento más cercano al sistema real. Sin embargo vale la pena notar que a pesar de que hayan intervalos en los que el sistema original y el sistema reducido presentan diferencias significativas el valor final o estable de los sistemas tiende a ser el mismo, es decir, el sistema original y reducido poseen una salida a largo plazo muy similar.

IV-I. Estabilidad

IV-I1. Estabilidad del modelo: La estabilidad del modelo se hace por tres métodos, utilizando los valores propios de la matriz linealizada.

Los cuales cumplen que $\text{Re}(\lambda_i) < 0$. Sabemos por teoría que esto implica que el sistema converge a un valor, en

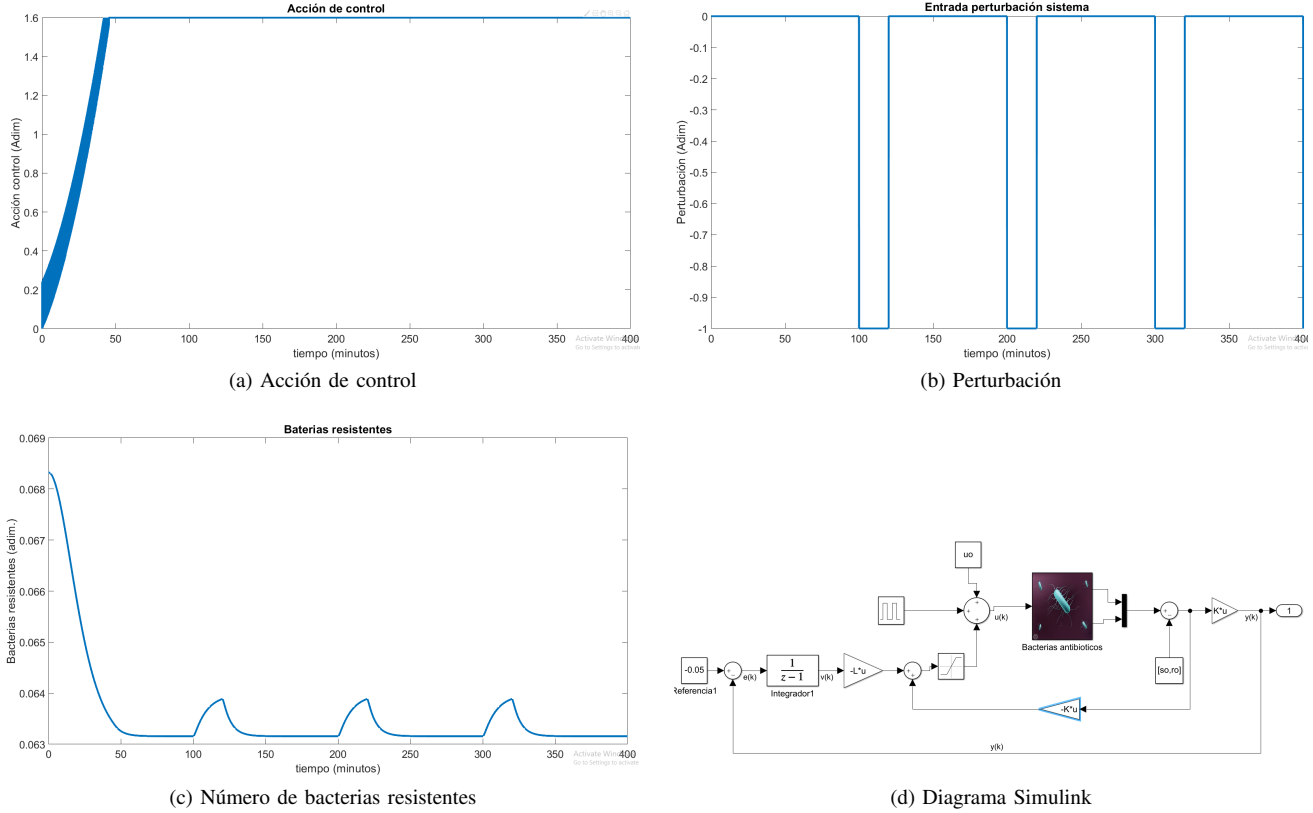


Fig. 44. Comportamiento sistema ante control por realimentación del estado

otras palabras, es estable. Partiendo del denominador de la función de transferencia, también se puede llegar a esta misma conclusión, esto en razón de que cada denominador de las funciones de transferencia son de grado dos, y las condiciones necesarias que aplicamos a el polinomio de que los coeficientes $a_i > 0$ son suficientes.

Lo que nos permite afirmar que los dos polos del sistema se encuentran en el semiplano izquierdo, es decir, que las funciones de transferencia representan sistemas estables.

Por último, podemos extender este análisis a la función de transferencia discreta del sistema, así, podemos ver que ambas funciones de transferencia discretizadas tienen el mismo denominador, además por ser de segundo orden, es fácilmente factorizable, y como las dos raíces del polinomio del denominador cumplen que $|p_{zi}| < 1$ entonces el sistema es estable.

IV-12. Rango de estabilidad para un parámetro: En general, después de hacer varias simulaciones cambiando cada uno de los parámetros tanto a valores biológicamente posibles como a valores biológicamente inconsistentes mientras el resto se dejan constantes, se ha llegado a la conclusión de que el sistema es estable, esto gracias a que las ecuaciones de estado que representan el sistema fueron creadas a partir de un crecimiento logístico, y cumplen la particularidad de que su crecimiento esta acotado por la capacidad de carga K definida

en el sistema original. Es decir, la única razón por la cual es sistema tiene poblaciones s o r que pasan de 1, es por acción directa de la entrada $u(t)$.

Pero de igual manera, este crecimiento es rápidamente acotado por la muerte de las bacterias causadas por la capacidad de carga del sistema. Esto, a pesar de no permitir la experimentación con el modelo en condiciones inestables es correcto en el sentido en que en la realidad es fácilmente demostrable que este tipo de modelos no puede ser inestable.

IV-13. Lugar de las raíces: Asimismo, se constata que este parámetro puede variar entre $(0, \infty)$ y se cumple que el sistema sigue siendo estable, esto en razón de que el comolocus de MATLAB muestra todas las raíces en el semiplano izquierdo para cualquier valor de ganancia del parámetro.

IV-J. Diagrama de Bode

Los diversos diagramas permiten afirmar que el sistema es de fase mínima. Asimismo, lo anterior se puede confirmar a partir de la estructura matemática de las funciones de transferencia en el que en el caso continuo los polos y ceros finitos se encuentran en el semiplano izquierdo y en el caso discreto los polos y ceros finitos se encuentran dentro del círculo unitario. Se cumple la ecuación matemática que relaciona el grado relativo de las funciones de transferencia con los valores calculados para la razón de caída y la variación total de fase.

Con respecto a la primera función de transferencia continua G_1 , ésta posee un retardo máximo finito y una ganancia

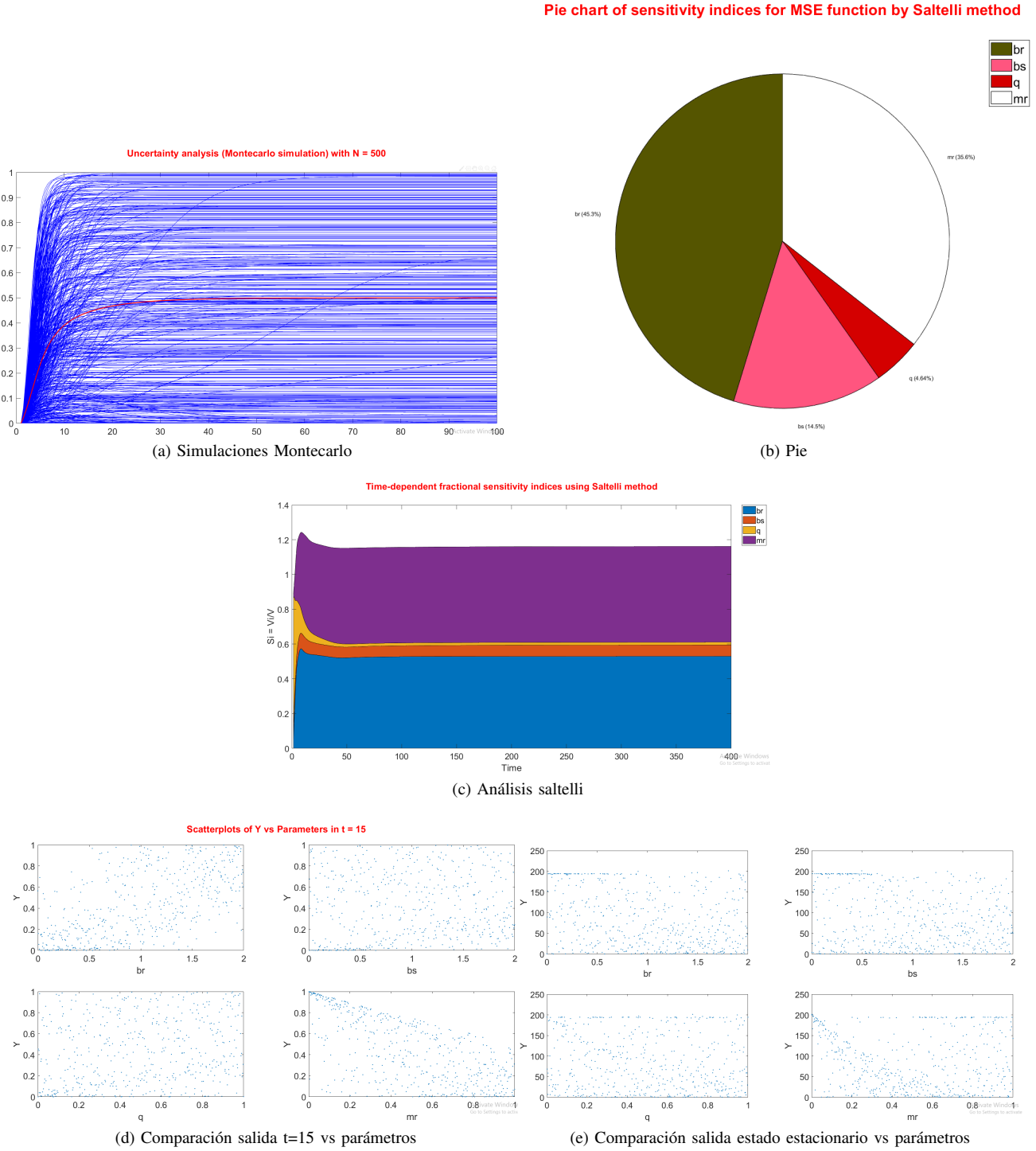


Fig. 45. Análisis de sensibilidad e incertidumbre

máxima infinita. Para la segunda función de transferencia continua G_2 se presenta una indeterminación al momento de obtener el retardo máximo y posee una ganancia máxima finita. En ambas ocurre que no hay una intersección con 0 dB o -180 grados.

IV-K. Control PID discreto

Por medio del uso de los diferentes métodos heurísticos expuestos el control desarrollado fue poco eficaz al momento

de evaluar su comportamiento, esto se puede presenciar en la forma de la acción de control ejercida para cada uno de los parámetros. Tanto para el sistema lineal como no lineal se expuso resultados poco significativos, es recomendable utilizar otro tipo de controlador para que no se vea afectado el sistema debido a cambios abruptos en su funcionamiento.

IV-L. Control de asignación de polos

En la figura 42c donde se demuestra como la salida es controlada a través del tiempo ante la perturbación se considera un control exitoso en el sentido en que logra estabilizar el sistema rápidamente en la salida deseada. La perturbación demuestra en la figura 42b como afecta la estabilidad del sistema y la acción de control expuesta en la figura 42a es deseable en términos de que casi no llega a sus niveles de saturación y se mueve entre rangos aceptables y en la práctica alcanzables.

IV-M. Matriz de controlabilidad

Por simple visualización directa de la matriz y porque los números de condición están por debajo de 1 millón, se considerará que el sistema es controlable.

IV-N. Control por realimentación del estado

IV-N1. Método usual: Este control tiene un muy buen comportamiento ya que la acción de control visualizada en la figura 43a nunca llega a su máximo, es decir nunca se satura en su límite superior, sin embargo es claro que si se satura en su límite inferior (0 en este caso), también se puede constatar como responde el control ante las perturbaciones deterministas presentadas en la figura 43b, alcanzando siempre el punto de equilibrio en el sistema rápidamente.

Se consideró trabajar con el control 'ideal' de obtener los polos en 0 ya que se observó que era uno de los casos donde la acción de control era menor, convirtiendo este en un sistema supremamente estable con una acción de control en la práctica realizable.

IV-Ñ. Método para control de error en estado estacionario

Este control no posee un comportamiento deseado en términos de que la acción de control visualizada en la figura 44a al pasar un cierto período de tiempo está constantemente saturada en su 80 %, en otros términos es bueno ver en la figura 44c que el sistema si alcanza el valor de referencia deseado incluso después de que se incluye la perturbación determinística.

IV-O. Análisis de incertidumbre y de sensibilidad

En la figura 45a las 500 simulaciones se puede constatar que las múltiples salidas que la salida es dependiente de las diferentes combinaciones de parámetros, en la figura 45b se puede ver que el modelo b_r es el parámetro que más afecta el sistema, seguido de m_r y los otros dos parámetros no afectan tanto el sistema. En la figura 45c se puede ver que en los instantes iniciales los cuatro parámetros casi que conjuntamente son causantes de los cambios en la salida, pero con una predominancia de q . En la figura 45d se puede ver como ante las diferentes simulaciones el modelo es más propenso a cambios en la salida con respecto a las entradas que en el instante $t=15$ referenciado en la figura 45e.

V. CONCLUSIONES

Se observa que la dinámica en el comportamiento del sistema no presenta cambios drásticos al momento de variar las condiciones iniciales o incluso el valor de las entradas diseñadas en el conjunto de ecuaciones diferenciales que representa al mismo. El sistema presenta una estabilidad local en el dominio solución de las variables de estado.

El análisis numérico es verdaderamente importante para lograr simular el comportamiento del fenómeno, su claro entendimiento es fundamental para desarrollar un adecuado análisis del sistema de ecuaciones.

Con respecto al análisis frecuencial, éste permite tener varias interpretaciones del comportamiento del fenómenos, evitando así la incorporación en gastos económicos respectivos, entre otros, con la posibilidad de tomar mejores decisiones a partir de los diversos escenarios que pueden presentarse al instante.

Al momento de realizar la linealización del modelo alrededor un determinado punto de equilibrio que tenga un significado físico pertinente en el contexto de las bacterias, se permite observar la presencia de efectos que son deseables al momento de analizar la estabilidad de un sistema. Se presentan algunos problemas en la sección del cálculo de los puntos de equilibrio analíticamente debido a la alta complejidad de la ecuaciones de estado frente a la ecuación original del sistema.

Se observa el eficaz comportamiento de la linealización frente a aquel presentado por el modelo no lineal en el punto de operación.

En relación a las reducciones del sistema, puede verse la significancia en este tipo de sistemas reducidos puesto que permiten trabajar con funciones de transferencia mas simples y el comportamiento es muy cercano a la realidad, por tanto se considera en ciertas ocasiones es mas adecuado trabajar el sistema con menor orden.

El número condición de la matriz de control es fundamental para determinar la controlabilidad de un sistema y que puede esperarse al respecto.

El análisis de sensibilidad puede determinar si un modelo es implementado en condiciones perfectas, con parámetros ideales en el mundo real, condiciones impredecibles, tomando también considerables significaciones en reducciones efectuadas al sistema.

REFERENCIAS

- [1] L. Esteva, E. Ibargüen Mondragón, and J. Romero Leyton, "Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos," *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, vol. 19, no. 2, 2011.
- [2] R. W. Hamming, *Numerical methods for scientists and engineers*. New York: McGraw-Hill, 1973.