

# Modelado de la Diabetes Tipo 2 mediante Ecuaciones Diferenciales con retardo

Carlos Eduardo Chacón Rodríguez      Yofre Hernán García Gómez

2025-06-01

---

# Tabla de contenidos

<b>1. Modelado de la Diabetes Tipo 2 mediante Ecuaciones Diferenciales con retardo</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>3</b>
<b>3. Preliminares</b>	<b>5</b>
3.1. Interacción entre glucosa e insulina . . . . .	5
3.1.1. Entrada de glucosa al organismo . . . . .	5
3.1.2. Respuesta del páncreas . . . . .	5
3.1.3. Acción de la insulina . . . . .	6
3.1.4. Retroalimentación negativa . . . . .	6
3.1.5. Diabetes tipo 2: disrupción del sistema . . . . .	6
<b>4. Fundamento fisiológico</b>	<b>9</b>
4.1. Generalidades . . . . .	9
4.2. Papel del hígado . . . . .	9
4.2.1. Síntesis en el hígado . . . . .	9
4.2.2. Degradación en el hígado . . . . .	10
4.3. Papel del páncreas . . . . .	10
4.3.1. Síntesis en el páncreas . . . . .	10
4.3.2. Degradación en el páncreas . . . . .	10
4.4. Papel de distintos órganos en el metabolismo de la glucosa . . . . .	10
<b>5. Modelos clásicos</b>	<b>13</b>
5.1. Modelo de Bolie (1961) . . . . .	13
5.1.1. Estructura . . . . .	13
5.1.2. Características . . . . .	13
5.1.3. Aplicaciones . . . . .	14
5.1.4. Ejemplo . . . . .	14
5.2. Modelo de Bergman (1981) – Modelo Minimal . . . . .	16

---

5.2.1.	Estructura . . . . .	16
5.2.2.	Características . . . . .	16
5.2.3.	Aplicaciones . . . . .	17
5.2.4.	Ejemplo . . . . .	17
5.3.	Modelo de Cobelli (1997) – Modelo con Retardos y No Linealidades	18
5.3.1.	Estructura . . . . .	18
5.3.2.	Características . . . . .	19
5.3.3.	Aplicaciones . . . . .	19
5.3.4.	Intentando hallar solución analítica . . . . .	19
5.4.	Glosario de unidades de medida . . . . .	21
<b>6.</b>	<b>Aproximación interactiva</b>	<b>23</b>
6.1.	Gráfica desde archivo externo . . . . .	23

# Capítulo 1

## Modelado de la Diabetes Tipo 2 mediante Ecuaciones Diferenciales con retardo

---

# Capítulo 2

## Introducción

Este sitio forma parte del proyecto de investigación Delfín 2025. Se presenta un modelo basado en ecuaciones diferenciales con retardo para describir la evolución de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2.

---



# Capítulo 3

## Preliminares

### 3.1. Interacción entre glucosa e insulina

La interacción entre la glucosa y la insulina en el cuerpo humano constituye un sistema de **retroalimentación negativa**, esencial para mantener la **homeostasis glucémica**, es decir, niveles adecuados de glucosa en sangre.

#### 3.1.1. Entrada de glucosa al organismo

- Ocurre principalmente tras la **ingesta de alimentos**, especialmente ricos en carbohidratos.
- Esto provoca un **aumento en la concentración de glucosa** en sangre (*hiperglucemia*).

#### 3.1.2. Respuesta del páncreas

- Las **células beta** del páncreas detectan el aumento de glucosa.
- Como respuesta, **secretan insulina** al torrente sanguíneo.

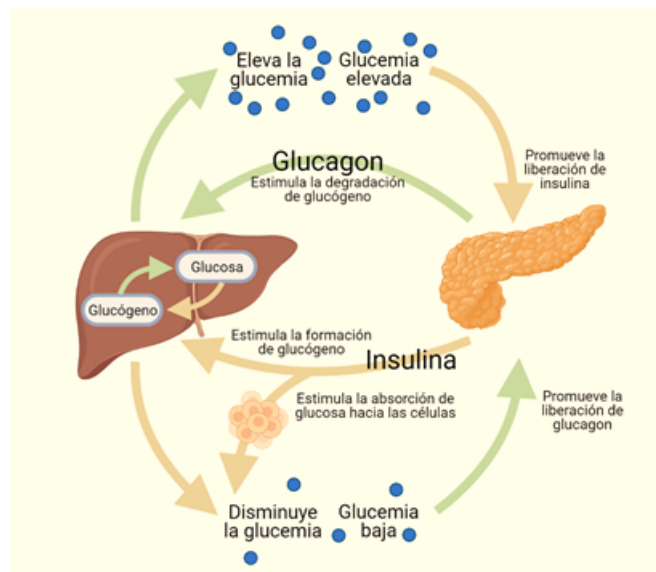


Figura 3.1: Respuesta del páncreas

### 3.1.3. Acción de la insulina

- La insulina permite que:
  - Las células del **músculo**, **tejido adiposo** y **hígado** absorban glucosa.
  - Se estimule la conversión de glucosa en **glucógeno** (almacenamiento hepático).
  - Se **inhiba la producción** de glucosa en el hígado.
- El efecto neto es una **reducción de la glucosa** en sangre.

### 3.1.4. Retroalimentación negativa

- Cuando la glucosa vuelve a niveles normales o bajos:
  - Disminuye la secreción de insulina.
  - Si la glucosa es muy baja, otras hormonas como el **glucagón** actúan para **elevarla**.

### 3.1.5. Diabetes tipo 2: disrupción del sistema

- En esta enfermedad, el sistema falla por dos razones principales:
  - Las células beta **responden mal a la insulina** (*resistencia a la insulina*).
  - Con el tiempo, el páncreas **produce menos insulina**.

- Esto provoca un **estado crónico de hiperglucemia**, que puede dañar órganos y tejidos.

#### 3.1.5.1. Órganos afectados por la hiperglucemia crónica

- **Cerebro:** mayor riesgo de deterioro cognitivo y accidente cerebrovascular.
- **Ojos:** daño a la retina (**retinopatía diabética**), que puede conducir a ceguera.
- **Corazón y vasos sanguíneos:** enfermedad cardiovascular, hipertensión y arteriosclerosis.
- **Extremidades:** mala circulación, infecciones frecuentes y riesgo de amputaciones.
- **Riñones:** daño progresivo (**nefropatía diabética**) que puede llevar a insuficiencia renal.
- **Nervios:** **neuropatía diabética**, que provoca dolor, pérdida de sensibilidad o disfunción autonómica.

---

# Capítulo 4

## Fundamento fisiológico

Pensamos en las interacciones entre glucosa e insulina como si fueran **reacciones químicas**, lo cual facilita su representación y modelado mediante ecuaciones diferenciales:

### 4.1. Generalidades

Las células realizan dos tipos fundamentales de reacciones químicas:

- **Síntesis (anabolismo):** Construcción de moléculas complejas a partir de simples, usando energía.
- **Degradación (catabolismo):** Descomposición de moléculas complejas para liberar energía.

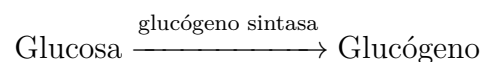
En el contexto de la glucosa, estos procesos permiten mantener la **homeostasis glucémica**.

### 4.2. Papel del hígado

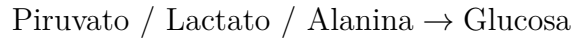
El **hígado** actúa como regulador clave de la glucemia, alternando entre almacenamiento y liberación de glucosa.

#### 4.2.1. Síntesis en el hígado

- **Glucogénesis** (formación de glucógeno):

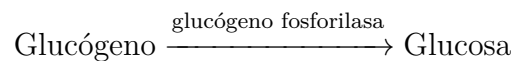


- 
- **Gluconeogénesis** (formación de glucosa a partir de compuestos no glucídicos):



#### 4.2.2. Degradación en el hígado

- **Glucogenólisis** (degradación de glucógeno para liberar glucosa):



### 4.3. Papel del páncreas

El **páncreas endocrino** regula la glucosa mediante la producción de hormonas, pero no la metaboliza directamente.

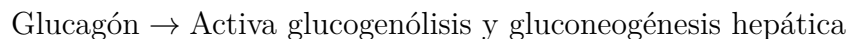
#### 4.3.1. Síntesis en el páncreas

- **Síntesis de insulina** (células  $\beta$ ):



La presencia de glucosa estimula al páncreas a secretar insulina. Este proceso no es instantáneo: existe un tiempo de **retardo**  $\tau$  debido al tiempo de procesamiento hormonal.

- **Síntesis de glucagón** (células  $\alpha$ ):



#### 4.3.2. Degradación en el páncreas

El páncreas no degrada glucosa directamente, pero la **insulina** que secreta estimula la degradación de glucosa en otros órganos (glucólisis).

### 4.4. Papel de distintos órganos en el metabolismo de la glucosa

Órgano	Reacción	Ruta principal	Molécula clave producida
Hígado	Síntesis	Glucogénesis	Glucógeno
Hígado	Síntesis	Gluconeogénesis	Glucosa
Hígado	Degradación	Glucogenólisis	Glucosa
Páncreas	Síntesis	Traducción hormonal	Insulina / Glucagón
Páncreas	Regulación	Estímulo a degradación	(Indirecta vía insulina)
Músculo	Síntesis	Glucogénesis muscular	Glucógeno
Músculo	Degradación	Glucólisis	ATP (energía)
Riñón	Síntesis	Gluconeogénesis renal	Glucosa
Riñón	Degradación	Reabsorción y consumo	Glucosa
Cerebro	Degradación	Glucólisis neuronal	ATP (uso inmediato de glucosa)

---



# Capítulo 5

## Modelos clásicos

### 5.1. Modelo de Bolie (1961)

#### 5.1.1. Estructura

El modelo es un sistema lineal sin retardos, dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -aG(t) - bI(t) + u(t) \\ \frac{dI}{dt} &= -cI(t) + dG(t)\end{aligned}$$

donde:

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en sangre	mg/dL
$I(t)$	Insulina en plasma	$\mu\text{U/mL}$
$u(t)$	Aporte externo de glucosa	$\text{mg/dL} \cdot \text{min}^{-1}$
$a$	Tasa de eliminación basal de glucosa	$\text{min}^{-1}$
$b$	Efecto de la insulina sobre la glucosa	$\text{min}^{-1} \cdot (\mu\text{U/mL})^{-1}$
$c$	Tasa de eliminación de insulina	$\text{min}^{-1}$
$d$	Producción de insulina por glucosa	$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{mg/dL})^{-1}$

#### 5.1.2. Características

- Modelo lineal de primer orden.
- Parámetros constantes.

- Sin retardos ni saturaciones.
- Se puede resolver analíticamente mediante transformadas de Laplace.

### 5.1.3. Aplicaciones

- Modelado básico y análisis teórico inicial.
- Base para estudio de estabilidad local.

### 5.1.4. Ejemplo

Consideremos los siguientes parámetros y condiciones iniciales:

Parámetro	Valor	Unidad
$a$	0.1	$\text{min}^{-1}$
$b$	0.02	$\text{min}^{-1} \cdot (\mu\text{U/mL})^{-1}$
$c$	0.3	$\text{min}^{-1}$
$d$	0.5	$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{mg/dL})^{-1}$
$G_0$	90	$\text{mg/dL}$
$I_0$	10	$\mu\text{U/mL}$
$u(t)$	$10e^{-0.05t}$	$\text{mg/dL} \cdot \text{min}^{-1}$

Llamemos:

$$\mathcal{L}\{G(t)\} = \hat{G}(s)$$

$$\mathcal{L}\{I(t)\} = \hat{I}(s)$$

$$\mathcal{L}\{u(t)\} = \hat{u}(s)$$

Sabemos:

$$\mathcal{L}\{10e^{-0.05t}\} = \frac{10}{s + 0.05}$$

Aplicando la transformada de Laplace al sistema:

$$s\hat{G}(s) - G_0 = -a\hat{G}(s) - b\hat{I}(s) + \frac{10}{s + 0.05}$$

$$s\hat{I}(s) - I_0 = -c\hat{I}(s) + d\hat{G}(s)$$

Sustituyendo valores:

$$(s + 0.1)\hat{G}(s) + 0.02\hat{I}(s) = 90 + \frac{10}{s + 0.05} \quad (1)$$

$$-0.5\hat{G}(s) + (s + 0.3)\hat{I}(s) = 10 \quad (2)$$

Despejamos  $\hat{I}(s)$  de (2):

$$\hat{I}(s) = \frac{0.5\hat{G}(s) + 10}{s + 0.3}$$

Sustituimos en (1):

$$(s + 0.1)\hat{G}(s) + 0.02 \cdot \frac{0.5\hat{G}(s) + 10}{s + 0.3} = 90 + \frac{10}{s + 0.05}$$

Multiplicamos ambos lados por  $(s + 0.3)$  para eliminar denominador:

$$(s + 0.1)(s + 0.3)\hat{G}(s) + 0.01\hat{G}(s) + 0.2 = (90 + \frac{10}{s + 0.05})(s + 0.3)$$

Agrupamos términos para aislar  $\hat{G}(s)$ :

$$\hat{G}(s) = \frac{(90 + \frac{10}{s+0.05})(s + 0.3) - 0.2}{(s + 0.1)(s + 0.3) + 0.01}$$

Ahora descomponiendo en fracciones parciales:

$$\hat{G}(s) = \frac{-21.111}{s + 0.2} + \frac{2.133}{(s + 0.2)^2} + \frac{111.111}{s + 0.05}$$

Aplicando transformadas inversas:

$$\mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{s + \alpha} \right\} = e^{-\alpha t}, \quad \mathcal{L}^{-1} \left\{ \frac{1}{(s + \alpha)^2} \right\} = te^{-\alpha t}$$

Se obtiene:

---


$$G(t) = -21.111 e^{-0.2t} + 2.133 t e^{-0.2t} + 111.111 e^{-0.05t}$$

Análogamente se puede obtener  $I(t)$ .

## 5.2. Modelo de Bergman (1981) – Modelo Minimal

### 5.2.1. Estructura

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -(S_G + X(t))G(t) + G_b S_G + u(t) \\ \frac{dX}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b) \\ \frac{dI}{dt} &= -n I(t) + r(t)\end{aligned}$$

donde:

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en plasma	mg/dL
$X(t)$	Acción efectiva de la insulina	min <sup>-1</sup>
$I(t)$	Insulina en plasma	μU/mL
$G_b$	Glucosa basal	mg/dL
$I_b$	Insulina basal	μU/mL
$S_G$	Tasa de eliminación basal de glucosa	min <sup>-1</sup>
$p_2$	Tasa de desaparición de la acción insulínica	min <sup>-1</sup>
$p_3$	Sensibilidad de acción insulínica a insulina	min <sup>-2</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>
$n$	Tasa de eliminación de insulina	min <sup>-1</sup>
$u(t)$	Entrada de glucosa	mg/dL · min <sup>-1</sup>
$r(t)$	Entrada de insulina (endógena o exógena)	μU/mL · min <sup>-1</sup>

### 5.2.2. Características

- No linealidad leve por producto  $X(t)G(t)$ .
- Sin retardos explícitos.
- Permite análisis mediante convolución.
- Parámetros fisiológicos estimables clínicamente.

### 5.2.3. Aplicaciones

- Evaluación clínica (IVGTT).
- Modelado para diagnóstico y seguimiento.

### 5.2.4. Ejemplo

Parámetro	Valor	Unidad
$p_1$	0.03	$\text{min}^{-1}$
$p_2$	0.025	$\text{min}^{-1}$
$p_3$	0.00013	$\text{min}^{-2} \cdot (\mu\text{U/mL})^{-1}$
$G_b$	90	$\text{mg/dL}$
$I_b$	15	$\mu\text{U/mL}$

Condiciones iniciales:

$$G(0) = 110$$

$$X(0) = 0$$

Supongamos que la insulina es constante:  $I(t) = I_b$  (sin estímulo externo).

$$\frac{dG}{dt} = -(X(t) + 0.03)G(t) + 0.03 \cdot 90$$

Como  $I(t) = I_b$ , su diferencia es 0:

$$\frac{dX}{dt} = -0.025X(t)$$

La solución para  $X(t)$  es inmediata:

$$X(t) = 0 \Rightarrow \text{el sistema queda: } \frac{dG}{dt} = -0.03G(t) + 2.7$$

Resolvemos la EDO:

$$\frac{dG}{dt} + 0.03G = 2.7$$

Usamos el método del factor integrante:

---

Multiplicamos por  $\mu(t) = e^{0.03t}$ :

$$\frac{d}{dt}(e^{0.03t}G(t)) = 2.7e^{0.03t}$$

Integrando:

$$e^{0.03t}G(t) = \int 2.7e^{0.03t}dt = \frac{2.7}{0.03}e^{0.03t} + C$$

Despejando:

$$G(t) = 90 + Ce^{-0.03t}$$

Con  $G(0) = 110$ :

$$110 = 90 + C \Rightarrow C = 20$$

Finalmente:

$$G(t) = 90 + 20e^{-0.03t}.$$

## 5.3. Modelo de Cobelli (1997) – Modelo con Retardos y No Linealidades

### 5.3.1. Estructura

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -p_1G(t) - f(X(t))G(t) + D(t) \\ \frac{dX}{dt} &= -p_2X(t) + p_3\sigma(I(t - \tau_1)) \\ \frac{dI}{dt} &= -p_4I(t) + p_5\varphi(G(t - \tau_2))\end{aligned}$$

donde:

---

	Interpretación	Unidades
$G(t)$	Glucosa en plasma	mg/dL
$I(t)$	Insulina en plasma	$\mu\text{U/mL}$
$X(t)$	Acción insulínica	$\text{min}^{-1}$

---

	Interpretación	Unidades
$D(t)$	Entrada exógena de glucosa	$\text{mg/dL} \cdot \text{min}^{-1}$
$\tau_1, \tau_2$	Retardos temporales fisiológicos	minutos
$p_1$	Tasa de eliminación basal de glucosa	$\text{min}^{-1}$
$p_2$	Decaimiento de la acción insulínica	$\text{min}^{-1}$
$p_3$	Ganancia de respuesta de $X$ a $\sigma(I)$	$\text{min}^{-2}$
$p_4$	Tasa de eliminación de insulina	$\text{min}^{-1}$
$p_5$	Producción de insulina inducida por glucosa	$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
$K, M$	Constantes de saturación para funciones sigmoides	$\mu\text{U/mL}$ (K), $\text{mg/dL}$ (M)

### 5.3.2. Características

- Modelo no lineal con retardos.
- Describe saturación y memoria fisiológica.
- Soluciones requieren análisis funcional y métodos numéricos.

### 5.3.3. Aplicaciones

- Modelado fisiológico detallado.
- Estudio de diabetes tipo 2.
- Diseño de sistemas de control (páncreas artificial).

### 5.3.4. Intentando hallar solución analítica

Se supone que el sistema alcanza un equilibrio  $(G^*, X^*, I^*)$  donde:

$$\frac{dG}{dt} = \frac{dX}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$$

Suponemos también que  $D(t) = D^*$  es constante. Luego, definimos nuevas variables como desviaciones respecto al equilibrio:

$$\begin{aligned} g(t) &= G(t) - G^* \\ x(t) &= X(t) - X^* \\ i(t) &= I(t) - I^* \end{aligned}$$

Después, aproximamos las funciones no lineales por su expansión lineal de Taylor en el punto de equilibrio:

---


$$\begin{aligned}
f(X(t)) &\approx f(X^*) + f'(X^*)x(t) \\
\sigma(I(t - \tau_1)) &\approx \sigma(I^*) + \sigma'(I^*)i(t - \tau_1) \\
\varphi(G(t - \tau_2)) &\approx \varphi(G^*) + \varphi'(G^*)g(t - \tau_2)
\end{aligned}$$

Simplificamos, nuestras ecuaciones, así para la ecuación de la glucosa se tiene que:

$$\begin{aligned}
\frac{dG}{dt} &= -p_1G(t) - f(X(t))G(t) + D^* \\
&= -p_1(G^* + g(t)) - [f^* + f'_X x(t)](G^* + g(t)) + D^*
\end{aligned}$$

Desarrollamos y descartamos términos constantes (que se anulan en equilibrio):

$$\frac{dg}{dt} = -(p_1 + f^*)g(t) - f'_X G^* x(t)$$

Ahora para la acción remota de la insulina:

$$\begin{aligned}
\frac{dX}{dt} &= -p_2X(t) + p_3\sigma(I(t - \tau_1)) \\
\Rightarrow \frac{dx}{dt} &= -p_2x(t) + p_3\sigma'_I i(t - \tau_1)
\end{aligned}$$

Y finalmente para la ecuación de la insulina plasmática (en la sangre):

$$\begin{aligned}
\frac{dI}{dt} &= -p_4I(t) + p_5\varphi(G(t - \tau_2)) \\
\Rightarrow \frac{di}{dt} &= -p_4i(t) + p_5\varphi'_G g(t - \tau_2)
\end{aligned}$$

De este modo el sistema linealizado es:

$$\begin{aligned}
\frac{dg}{dt} &= -(p_1 + f^*)g(t) - f'_X G^* x(t) \\
\frac{dx}{dt} &= -p_2x(t) + p_3\sigma'_I i(t - \tau_1) \\
\frac{di}{dt} &= -p_4i(t) + p_5\varphi'_G g(t - \tau_2)
\end{aligned}$$

Para representarlo matricialmente hacemos  $y(t) = \begin{bmatrix} g(t) \\ x(t) \\ i(t) \end{bmatrix}$ , entonces:



$$\frac{d}{dt}y(t) = A_0y(t) + A_1y(t - \tau_1) + A_2y(t - \tau_2)$$

Donde:

$$A_0 = \begin{bmatrix} -(p_1 + f^*) & -f'_X G^* & 0 \\ 0 & -p_2 & 0 \\ 0 & 0 & -p_4 \end{bmatrix}, \quad A_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_3 \sigma'_I \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ p_5 \varphi'_G & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Existe una solución formal del tipo:

$$y(t) = e^{\lambda t} v$$

Al sustituir esta forma en la ecuación, obtenemos la **ecuación característica trascendental**:

$$\lambda v = A_0 v + A_1 e^{-\lambda \tau_1} v + A_2 e^{-\lambda \tau_2} v$$

Lo cual lleva a la condición:

$$\det(\lambda I - A_0 - A_1 e^{-\lambda \tau_1} - A_2 e^{-\lambda \tau_2}) = 0$$

Este determinante define una **función trascendental** en  $\lambda$ , difícil de resolver de forma cerrada.

#### 5.3.4.1. Dificultades que surgen

- La ecuación característica no es un polinomio (como en sistemas sin retardo), sino una combinación de funciones exponenciales con retardos.
- No se puede encontrar una expresión explícita de  $\lambda$  en general.
- Incluso si se determinan los valores de  $\lambda$ , se requiere conocer funciones iniciales  $y(t)$  para  $t \in [-\tau_{\text{máx}}, 0]$  para construir la solución completa.

## 5.4. Glosario de unidades de medida

---

Unidad	Significado
$mg/dL$	miligramos por decilitro (concentración)
$\mu U/mL$	micro-unidades por mililitro (concentración)
$min^{-1}$	por minuto (frecuencia o tasa de cambio)
$min^{-2}$	por minuto al cuadrado
$mg/dL \cdot min^{-1}$	entrada de glucosa por minuto
$\mu U/mL \cdot min^{-1}$	entrada de insulina por minuto
$\mu U mL^{-1} \cdot min^{-1}$	producción de insulina por concentración y tiempo

---

# Capítulo 6

## Aproximación interactiva

### 6.1. Gráfica desde archivo externo

```
using LinearAlgebra
using Plots
using Roots
function generar_grafica()
    # Parámetros
    1_vals = 0.0:2.0:20.0
    2_vals = 0.0:2.0:20.0

    # Parámetros del modelo (generan inestabilidad)
    p1 = 0.02    # captación de glucosa
    p2 = 0.03    # degradación de X
    p3 = 0.05    # baja respuesta a insulina
    p4 = 0.2     # alta degradación de insulina
    p5 = 0.05    # baja secreción de insulina

    # Función que calcula la parte real de la raíz dominante
    function raiz_dominante(1, 2)
        A0 = [-p1 -1.0 0.0; 0.0 -p2 0.0; 0.0 0.0 -p4]
        A1 = [0.0 0.0 0.0; 0.0 0.0 p3; 0.0 0.0 0.0]
        A2 = [0.0 0.0 0.0; 0.0 0.0 0.0; p5 0.0 0.0]

        B0 = A0 + A1 + A2
        B1 = I + A1 * 1 + A2 * 2
    end
end
```

---

```

        B2 = (A1 * 1^2 + A2 * 2^2) / 2

        P( ) = det(-B0 +      * B1 - ^2 * B2)
        h = 1e-6
        dP( ) = (P( + h) - P( - h)) / (2h)
        0 = -0.05 + 0.1im

        try
            = find_zero((P, dP), 0, Roots.Newton())
            return real( )
        catch
            return NaN
        end
    end

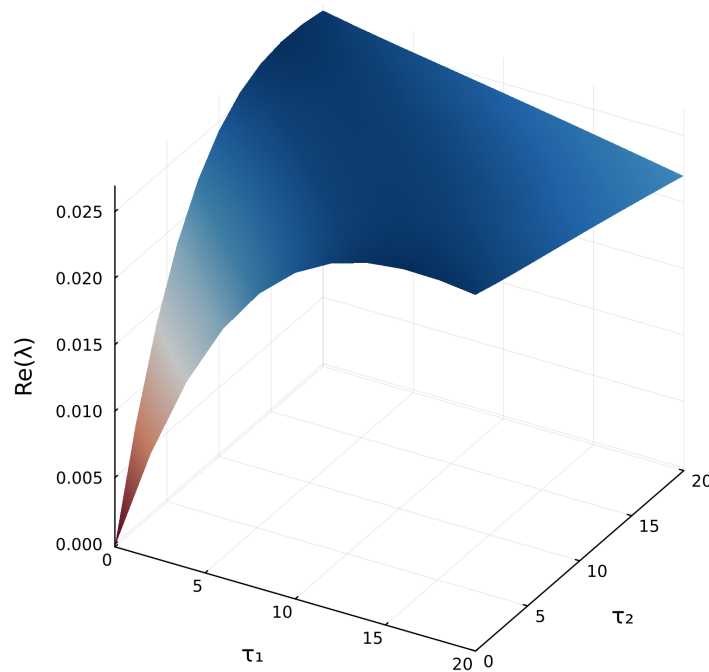
    # Recolectar datos para superficie 3D
    1_grid = collect(1_vals)
    2_grid = collect(2_vals)
    z_vals = [raiz_dominante(1, 2) for 2 in 2_grid, 1 in 1_grid]

    # Gráfico de superficie (no interactivo)
    surface(
        1_grid, 2_grid, z_vals;
        xlabel = " ",
        ylabel = " ",
        zlabel = "Re( )",
        title = "Superficie de Re( ) dominante según y ",
        c = :RdBu,
        legend = false,
        size = (800, 600)
    )
end

# Generar la gráfica
grafica = generar_grafica()
savefig("grafica.png") # guarda el gráfico como imagen

```

"C:\\proyectos\\proyecto-delfin\\grafica.png"

Superficie de  $\text{Re}(\lambda)$  dominante según  $\tau_1$  y  $\tau_2$ Figura 6.1: Gráfica de  $\text{Re}(\lambda)$ 

```
# dde_cobelli_debug.jl - Simulación con estimación de retardos

using DifferentialEquations, Plots, Optim, Random, Statistics

# 1. Definición de parámetros fisiológicos (conocidos)
p1, p2, p3, p4, p5 = 0.02, 0.03, 0.5, 0.1, 0.4
1_true, 2_true = 10.0, 15.0
A, d = 25 * 1000, 30.0

# 2. Funciones auxiliares
D_func(t) = t < 0 ? 0.0 : (A / d) * t * exp(-t / d) # respuesta de ingesta

# 3. Historia inicial
G0, X0, I0 = 90.0, 0.0, 10.0
historia(t, _) = [G0, X0, I0] # acepta segundo argumento requerido por HistoryFunction
```

---

```

# 4. Paquete de parámetros (con 1, 2 conocidos para simular datos)
params_true = (
    p1 = p1,
    p2 = p2,
    p3 = p3,
    p4 = p4,
    p5 = p5,
    1 = 1_true,
    2 = 2_true,
    D = D_func
)

# 5. Definición del sistema Cobelli
function cobelli!(du, u, h, p, t)
    G, X, I = u
    = 1e-8

    G_ = try h(t - p.2 - , nothing)[1] catch; G end
    I_ = try h(t - p.1 - , nothing)[3] catch; I end

    f(x) = x / (1 + x)
    (i) = i / (1 + i)
    (g) = g / (1 + g / 100)

    D_val = try p.D(t) catch; 0.0 end

    du[1] = -p.p1 * G - f(X) * G + D_val
    du[2] = -p.p2 * X + p.p3 * (I_)
    du[3] = -p.p4 * I + p.p5 * (G_)
end

# 6. Simular datos reales sintéticos
tspan = (0.0, 300.0)
lags = [1_true, 2_true]
prob = DDEProblem(cobelli!, historia, tspan, params_true; constant_lags = lags)
sol = solve(prob, MethodOfSteps(Tsit5()), saveat=1.0)

# 7. Datos simulados con ruido realista
Random.seed!(123)
G, I = 5.0, 2.0 # desviación típica del error experimental

```

```

G_obs = sol[1, :] .+ randn(length(sol.t)) .* G
I_obs = sol[3, :] .+ randn(length(sol.t)) .* I

# 8. Función de pérdida: error cuadrático entre datos simulados y predichos
function loss()
    1, 2 =
    if 1 <= 0 || 2 <= 0
        return Inf
    end
    p_est = merge(params_true, (1 = 1, 2 = 2))
    try
        prob_est = remake(prob; p=p_est, constant_lags=[1, 2])
        sol_est = solve(prob_est, MethodOfSteps(Tsit5()), saveat=1.0, sensealg=Interp
        G_pred = sol_est[1, :]
        I_pred = sol_est[3, :]
        return mean((G_obs .- G_pred).^2 .+ (I_obs .- I_pred).^2)
    catch
        return Inf
    end
end

# 9. Estimación de retardos con Optim
0 = [5.0, 5.0] # inicial
result = optimize(
    loss, [10.0, 15.0], NelderMead(),
    Optim.Options(; iterations = 100)
)
_est = Optim.minimizer(result)
println("\nEstimación de retardos:")
println("1 estimado = $(round(_est[1], digits=2)) (real: $1_true)")
println("2 estimado = $(round(_est[2], digits=2)) (real: $2_true)")

# 10. Visualización final
plot(sol.t, G_obs, label="Glucosa observada", lw=2)
plot!(sol.t, I_obs, label="Insulina observada", lw=2)
plot!(sol, idxs=1, label="Glucosa verdadera", lw=2, ls=:dash)
plot!(sol, idxs=3, label="Insulina verdadera", lw=2, ls=:dash)
plot!(
    xlabel="Tiempo (min)", ylabel="Concentración",
    title="Simulación y estimación de retardos", legend=:topright

```

```
)  
# Guardar la figura como PNG, PDF, etc.  
savefig("estimacion_retardos.png")
```

Estimación de retardos:

1 estimado = 10.0 (real: 10.0)

2 estimado = 15.0 (real: 15.0)

"C:\\proyectos\\proyecto-delfin\\estimacion\_retardos.png"

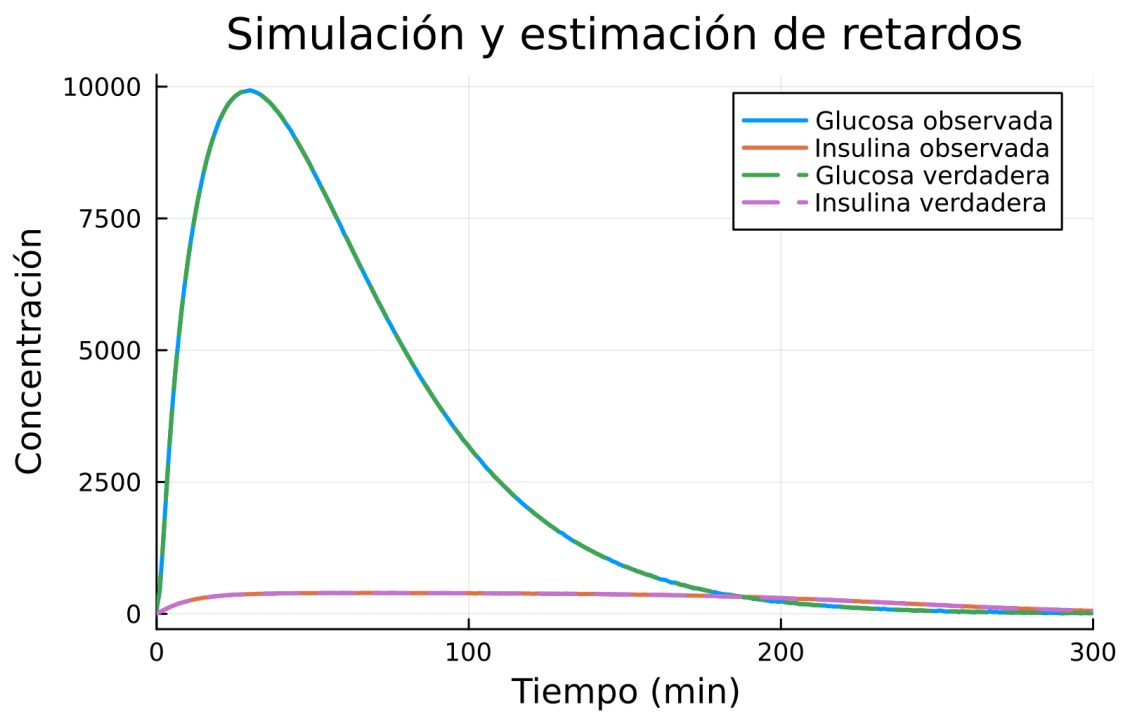


Figura 6.2: Estimaciones óptimas del retardo