

# Diseño de sensores virtuales con corrección de retardo fisiológico para el monitoreo de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I.

1<sup>st</sup> Estefania Aguirre-Zapata  
*Instituto de Automática (INAUT)*  
*Universidad Nacional de San Juan*  
San Juan, Argentina  
eaguirre@inaut.unsj.edu.ar

2<sup>nd</sup> Adriana Amicarelli  
*Instituto de Automática (INAUT)*  
*Universidad Nacional de San Juan*  
San Juan, Argentina  
amicarelli@inaut.unsj.edu.ar

3<sup>rd</sup> Fernando di Sciascio  
*Instituto de Automática (INAUT)*  
*Universidad Nacional de San Juan*  
San Juan, Argentina  
fernando@inaut.unsj.edu.ar

4<sup>th</sup> Jose Garcia-Tirado  
*Center for Diabetes Technology*  
*University of Virginia*  
Charlottesville, VA, USA  
jg2bt@virginia.edu

**Abstract**—The design and implementation of virtual sensors (VS) is a task often necessary for the reconstruction of variables that are difficult to measure online. However, all the problems associated with the available measurements (noise, uncertainty, delays, among others) negatively affect the performance of VS. This paper addresses the problem of measurement delays for the design of virtual sensors. The main contribution consists of a virtual sensor design methodology for a class of nonlinear systems, over which measurements are obtained with an unknown but bounded delay. The proposed methodology integrates the techniques of maximum correlation analysis, the Unscented Kalman Filter, and the Smith Predictor to estimate and correct delay times. As a result, a new cascade estimation scheme was obtained, which allows for obtaining better performance than a conventional estimator, which does not consider the delay in the measurement. The proposed methodology was validated by simulation with insilico-generated data, for the case of glucose monitoring in patients with Type I Diabetes Mellitus.

**Keywords**—State estimation, UKF, ACM, PS, DMT1, Biological processes.

## I. INTRODUCCIÓN

La medición de variables en los procesos biotecnológicos es una tarea necesaria para la implementación de lazos de control. Esta labor es difícil de lograr debido a la no disponibilidad de dispositivos de medición, a la no confiabilidad de algunos sensores existentes, a los retardos de tiempo y los errores en el sistema de medición [1]. En este sentido, mediante el uso de una herramienta matemática conocida, como estimadores de estado, es posible diseñar sensores virtuales (VS) para reconstruir las señales no medibles, y así, facilitar el posterior diseño de los controladores por retroalimentación de estado. Sin embargo, teniendo en cuenta que el diseño de sensores virtuales requiere, entre otras cosas, que al menos una de las variables, pueda ser medida por un sensor físico, todos los problemas asociados a esta medición (ruido, incertidumbre,

retardos, entre otros) afectan directamente a la calidad del sensor diseñado [1], [2]. Los retardos en la medición son un problema que aparece en la salida del sistema, y que ingresa directamente al estimador, afectando la calidad de la estimación y por ende las acciones de control que dependen de ella. En ciertas aplicaciones “in situ”, como por ejemplo control de flujo, máquinas de inducción, reactores CSTR u otras aplicaciones cuyos sensores implementados no requieren de mucho tiempo para entregar señales a un sistema de adquisición, estas consideraciones pueden ser factibles sin que el desempeño del estimador de estados se vea afectado. Sin embargo, existen aplicaciones en procesamiento de imágenes, sistemas biológicos y sistemas bioquímicos, en las cuales el retardo en las mediciones es notable y afecta sustancialmente el resultado de cualquier estimador diseñado bajo la suposición de no retardo. Una de las aplicaciones en las que se tiene un retardo significativo en la variable medida, es en el control automático del sistema glucosa-insulina en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). En este caso, la variable medida es la concentración de glucosa intersticial por medio de un monitor continuo de glucosa (CGM, por sus siglas en inglés). Esta variable resulta ser una copia retardada de uno de los estados del sistema glucosa-insulina antes mencionado: la glucosa en plasma [3], [4]. En este sentido, haciendo el enlace entre la glucosa intersticial y la glucosa en plasma, puede decirse, que el sistema glucosa-insulina tiene una variable medida con retardo, donde dicho retardo es lo suficientemente grande como para tener un efecto nocivo en las acciones de control tomadas a partir de esta medición [5]. Con relación a lo anterior, se reportan en la literatura estudios sobre el uso de estimadores de estado (sensores virtuales) en el caso del estudio de pacientes con T1DM.

Una gran parte de los trabajos reportados, fue desarrollado con el fin de completar la información necesaria para la correcta monitorización de los pacientes con DMT1, y el posterior diseño de los controladores que permitan cerrar el lazo de control. En los trabajos presentados por [6], [7] y [8], se utilizaron diferentes técnicas, como el Filtro de Kalman no centrado (UKF), los Observadores no lineales y el Filtro de Kalman extendido (EKF) para el diseño de sensores virtuales para la reconstrucción de las medidas de insulina plasmática a partir de las medidas de glucosa. En [9] y [10] los autores utilizaron un observador de Luenberger y un Filtro de Kalman (KF) para el sensado virtual de glucosa en plasma. Trabajos más recientes, reportan el uso de Filtros de Kalman y algoritmos de inteligencia artificial para la detección de comidas, estimación de carbohidratos y estimación de parámetros en el desarrollo de esquemas de control orientados al diseño de un páncreas artificial [11]–[13].

En este trabajo, se presenta una metodología que incorpora técnicas como el Filtro de Kalman, Predictor de Smith y el Análisis de Correlación Máxima, para el diseño de sensores virtuales con corrección de tiempos de retardo [14]. La metodología propuesta es posteriormente aplicada y validada mediante simulación, para el caso de estudio de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I, y considerando un escenario de control de glucosa en un paciente con alimentación parenteral, con datos generados in silico.

## II. METODOLOGÍA PARA EL DISEÑO DE SENSORES VIRTUALES CON CORRECCIÓN DE RETARDO

La metodología propuesta en la Figura 1 permite que, siempre que se tenga un retardo desconocido, pero acotado a un intervalo de tiempo definido  $\tau_{min} \leq \tau \leq \tau_{max}$ , donde  $\tau_{min}$  corresponde al tiempo de retardo mínimo en la medición y  $\tau_{max}$  corresponde al tiempo de retardo máximo en la misma, se obtenga una mejora en el desempeño en comparación a un estimador no lineal que no tenga en cuenta los retardos.

La metodología propuesta (ver Figura 1), se compone de tres etapas principales, esto es: (1) Etapa inicial o de definición, (2) Etapa de estimación del tiempo de retardo, y (3) Etapa de estimación de estados, las cuales se describen a continuación.

### A. Etapa inicial o de definición

En esta etapa se definen las condiciones iniciales que se presentan en la Tabla I. En ella, se almacena el conjunto de datos entrada-salida del sistema de la forma que se muestra en las Ecuaciones 1-2, los cuales son el insumo principal para la ejecución de los algoritmos de estimación y corrección de las etapas posteriores.

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

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

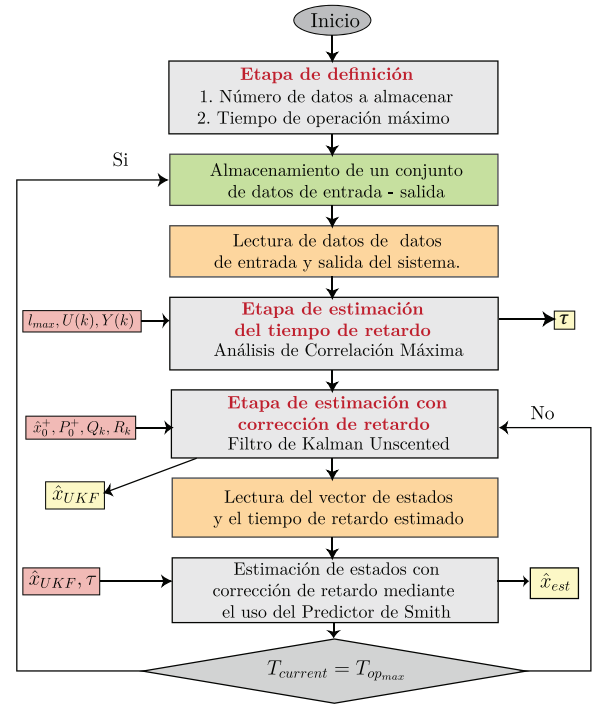


Fig. 1. Diagrama de flujo de la metodología para la estimación de estados en una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición

$$Y(k) = \begin{bmatrix} y_1^j & y_1^2 & \cdots & y_1^{N_{set}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{N_y}^1 & y_{N_y}^2 & \cdots & y_{N_y}^{N_{set}} \end{bmatrix} \quad (2)$$

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

### B. Etapa de estimación del tiempo de retardo

En esta etapa, haciendo uso del vector de datos de entrada-salida, almacenado en la etapa anterior, se estima el tiempo de retardo del sistema mediante un análisis de correlación máxima (ACM) [15]. Para ello, se resuelve el problema de optimización presentado en la Ecuación 3, sujeto a la función objetivo  $\rho(u(k), y(k + \tau))$  y la restricción en  $\tau$ , como se muestra en las Ecuaciones 4 y 5.

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

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

$$\tau \leq \tau_{max} \quad (5)$$

Tabla I

PARÁMETROS A INICIALIZAR PARA DENTRO DE LA METODOLOGÍA PARA LA ESTIMACIÓN DE ESTADOS CON CORRECCIÓN DEL TIEMPO DE RETARDO.

Parámetro	Descripción
$N_{set}$	Número de datos de entrada y salida $u(k)$ y $y(k)$ , respectivamente, que serán almacenados en los vectores $U(k)$ y $Y(k)$ para la posterior estimación del tiempo de retardo de la medición.
$T_{opmax}$	Tiempo máximo en el que la etapa de estimación estará operando sin necesidad de recalculer el tiempo de retardo $\tau$ .
$N_u$	Número de entradas del sistema que serán tenidas en cuenta para la estimación del tiempo de retardo.
$N_y$	Número de salidas del sistema que serán tenidas en cuenta para la estimación del tiempo de retardo.

donde  $D$  es la desviación estándar,  $\rho(u(k), y(k + \tau))$  es el coeficiente de correlación entre  $u(k)$  y  $y(k + \tau)$ ,  $\mu_u(k)$  y  $\mu_y(k + \tau)$  corresponden a la media del conjunto de datos  $U(k)$  y  $Y(k)$ , respectivamente,  $\tau_{max}$  es el valor de retardo máximo que podrá obtenerse mediante el análisis de correlación máxima, y  $\tau$  es el argumento de la solución al problema de optimización. Una vez calculado el vector de índices de correlación  $\rho = [\rho_1, \rho_2, \rho_3, \dots, \rho_{\tau_{max}}]$  se busca el coeficiente de correlación máximo cuyo subíndice (es decir la posición que ocupa en el vector) corresponde a la longitud o tiempo de retardo estimado como se muestra en la Figura 2.

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

Coe ficiente de correlación máxima      Longitud del retardo estimada

Fig. 2. Descripción de la interpretación de los resultados del análisis de correlación máxima.

### C. Etapa de estimación de estados

Considerando el tiempo de retardo estimado en la etapa anterior ( $\tau^*$ ), se inicia la etapa de estimación de estados con corrección del retardo en la medición. En este sentido, se sugiere el uso de un estimador de estados en cascada resultante de la integración de un Filtro de Kalman Unscented y un Predictor de Smith como se muestra en la Figura 3.

La etapa de estimación inicia con la definición de condi-

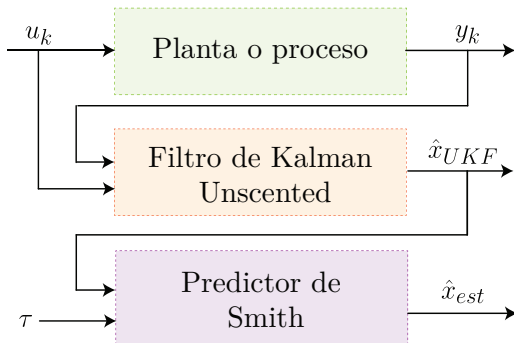


Fig. 3. Estimador de estados en cascada.

ciones iniciales necesarias para la implementación del UKF de acuerdo a la formulación matemática presentada en [16], de manera que pueda obtenerse un vector de estados estimado

$\hat{x}_{UKF}$ . Una vez determinado el vector  $\hat{x}_{UKF}$ , y teniendo como entrada el tiempo de retardo  $\tau$  estimado en la segunda etapa de la metodología, se inicializa el Predictor de Smith (PS), que como se describe en [17], es un método que facilita la corrección del retardo, de manera que pueda obtenerse un vector de estados estimado corregido  $\hat{x}_{est}$ .

### III. CASO DE ESTUDIO: HOMEOSTASIS DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DMT1

Para la evaluación de la metodología propuesta, se abordó el caso de estudio de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I, proceso fisiológico en el que se tiene un retardo de origen intra e inter paciente que requiere ser determinado y corregido, para la correcta toma de decisiones por parte de cualquier controlador diseñado con el fin de cerrar de manera artificial (páncreas artificial) el lazo de control roto a causa de la enfermedad.

#### A. Mecanismo homeostático de la glucosa

La glucosa es la principal fuente de energía de los seres humanos, por lo que es de suma importancia mantener su concentración en plasma por encima de  $60mg/dl$  en un ayuno prolongado, y en el intervalo de  $90mg/dl$  -  $140mg/dl$  después de haber ingerido alimentos [18]. El mecanismo homeostático de glucosa es el encargado de garantizar que los niveles de glucosa en sangre se encuentren estables, y para ello se vale de métodos de compensación de tipo neuro-hormonal [18].

Como se muestra en la Figura 4, cuando una persona atraviesa un periodo de ayuno, los niveles de glucosa en sangre disminuyen, y por la acción de las hormonas catecolaminas se inhibe la producción de insulina. Al disminuir los niveles de glucosa en el plasma, las células  $\alpha$  del páncreas son estimuladas para producir glucagón, para dar lugar a la glucogenólisis, que consiste en la transformación de glucógeno en glucosa. Cuando se da la glucogenólisis, la concentración de glucosa en plasma aumenta manteniéndose en niveles normales [20]. Cuando el mecanismo de regulación o ciclo homeostático de la glucosa se rompe, los niveles de glucosa en plasma se mantienen fuera del rango debido a un déficit en la producción de insulina, o por la producción de insulina no funcional. Esta ruptura desencadena una patología conocida como Diabetes Mellitus, la cual puede tener su origen en la pérdida progresiva de células pancreáticas  $\alpha$  (Tipo I), o en la resistencia a la insulina por diversas causas (Tipo II).

#### B. Origen del retardo en la medición

La difusión de nutrientes (entre ellos glucosa), desde los vasos de intercambio hacia el intersticio celular, se da mediante

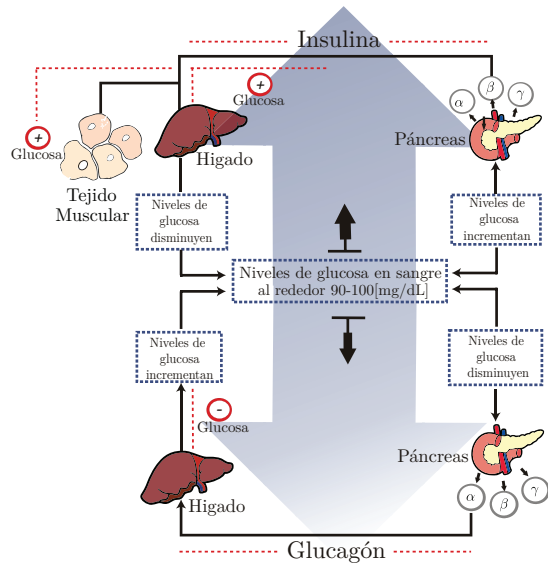


Fig. 4. Mecanismo homeostático de la glucosa, Adaptada de [19]

difusión simple, mecanismo molecular que permite el paso de la glucosa a través de los espacios intercelulares, gracias a que la glucosa es una sustancia hidrosoluble. La glucosa presente en los vasos de intercambio, cruza las paredes de éstos difundiendo por las hendiduras intercelulares a favor del gradiente de concentración, hacia el intersticio formado por células adiposas del abdomen para, posteriormente, difundirse al interior de las células como se observa en la Figura 5 [21]. Por lo anterior, dependiendo del punto de medición de la

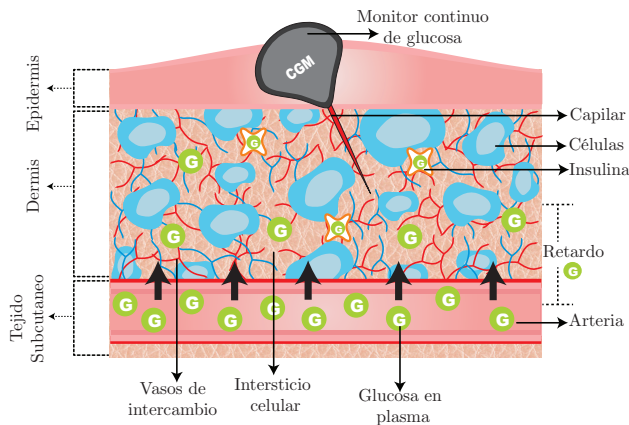


Fig. 5. Origen del retardo en la medición

concentración de glucosa (sangre o intersticio celular), ésta tendrá uno u otro valor. En un esquema general de páncreas artificial como el presentado en la Figura 6, se considera como sensor principal un Monitor Continuo de Glucosa (MCG), que es un dispositivo que permite medir los niveles de glucosa en el intersticio de las células en forma continua. La mayoría de monitores continuos de glucosa (MCG), usan un sensor electroquímico insertado subcutáneamente de manera que este pueda acceder al espacio del líquido intersticial (ISF por sus

siglas en inglés) para medir la concentración de glucosa (Ver Figura 5). La medición de glucosa arrojada por el MCG, es una estimación de la glucosa plasmática (PG por sus singlas en inglés). Es decir, que la medición obtenida a través del MCG puede verse como un reflejo retardado de la concentración de glucosa en plasma en un tiempo  $t - \tau$ , donde  $\tau$  es el tiempo que tarda la glucosa en difundirse desde la arteria pulmonar hasta el espacio intersticial (también conocido como tiempo de retardo fisiológico o tiempo de equilibrio) [22]. En la Tabla

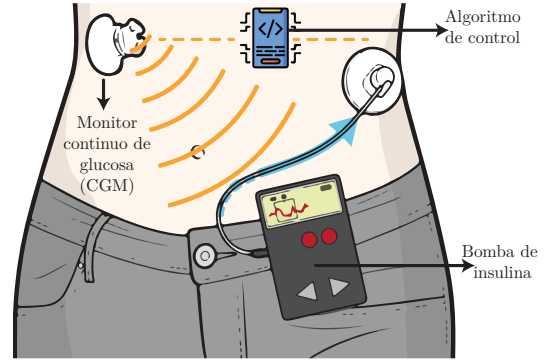


Fig. 6. Esquema general de un páncreas artificial compuesto por una bomba de insulina, un monitor continuo de glucosa y un algoritmo de control basado en modelo.

II, se presenta un resumen de diferentes tiempos de retardo fisiológico que han sido reportados en la literatura.

Tabla II  
TIEMPO DE RETARDO FISIOLÓGICO REPORTADO EN LA LITERATURA

Autor/Año	Tiempo de retardo encontrado
[23]	5 – 12 minutos
[5]	10 – 20 minuto
[24]	4 – 50 minutos
[25]	15 minutos
[26]	5 – 6 minutos
[27]	< 10 minutos
[22]	5 – 6 minutos en adultos sanos 7 – 8 minutos en pacientes con DMT1 en ayunas

### C. Modelo de regulación de glucosa en sangre

Lin y colaboradores, presentaron un modelo para el Control Ajustado de Glucosa, basado en el modelo mínimo de Bergman [28]. El modelo presentado se compone de cinco ecuaciones diferenciales ordinaria (ver Ecuaciones 6-10).

$$\frac{dB_G}{dt} = -P_G B_G(t) - S_i \frac{B_G(t)Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t) + EG_{P_b} - CNS}{V_G} \quad (6)$$

$$\frac{dQ}{dt} = n_I(I(t) - Q(t)) - n_C \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n_K I(t) - n_L \frac{I(t)}{1 + a_I I(t)} - n_I(I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}}{V_I} \quad (8)$$

$$\frac{dP_1}{dt} = -d_1 P_1(t) + D(t) \quad (9)$$

$$\frac{dP_2}{dt} = -\min(d_2 P_2(t), P_{max}) + d_1 P_1(t) \quad (10)$$

donde  $P(t)$  definida en (11), corresponde a la aparición de glucosa en sangre, y  $u_{en}$  corresponde a la producción endógena de insulina por parte del páncreas como se observa en la Ecuación 12.

$$P(t) = \min(d_2 P_2, P_{max}) + PN(t) \quad (11)$$

$$u_{en} = k_1 e^{-I(t)^{\frac{k_2}{k_3}}} \quad (12)$$

Los parámetros, unidades y variables del modelo matemático pueden ser consultadas en [29].

#### IV. RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados cualitativos y cuantitativos, obtenidos a partir de la aplicación de la metodología propuesta, al caso de estudio seleccionado.

##### A. Etapa inicial

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

1) *Condiciones iniciales:* en la Tabla III se presentan las condiciones iniciales determinadas para la ejecución del algoritmo de diseño de sensores virtuales con corrección de retardo, para el caso de estudio seleccionado.

Tabla III  
CONDICIONES INICIALES PARA LA EJECUCIÓN DEL ALGORITMO DE DISEÑO DE SENSORES VIRTUALES CON CORRECCIÓN DE RETARDO.

Parámetro	Valor	Observaciones
$N_{set}$	288	Paciente monitoreado durante 24h. Tiempo suficiente para observar cambios de estado estacionario
$T_{opmax}$	24	Tiempo en horas. El retardo intra-paciente, en condiciones normales, no sufre cambios significativos en ese lapso.
$N_u$	1	Entrada de insulina exógena $u_{ex}$
$N_y$	1	Medición de glucosa plasmática (estado $B_G$ )

2) *Almacenamiento del conjunto de datos:* se planteó un escenario en el que el paciente recibió por vía venosa (alimentación pararteral), tres comidas equivalentes a 30g de carbohidratos (CH) cada una, y tres inyecciones de insulina de acción rápida. En las Tablas IV y V se reportan los datos correspondientes a los tres pulsos de alimentación parenteral y de insulina de acción rápida. En la Figura 7 se observan las gráficas correspondientes a las entradas de insulina exógena y alimentación parenteral para el día dos de acuerdo a lo reportado en las Tablas VII y VIII. En la Figura 8 se presentan los resultados para 24h de monitoreo de la concentración de glucosa intersticial mediante el uso de un MCG, considerando los pulsos de alimentación e insulina presentados en las Tablas IV-V

Tabla IV  
VALORES DE ENTRADA DE ALIMENTACIÓN PARENTERAL  $PN$

Alimentación parenteral $PN$			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
480	0	1.38	120
840	0	1.38	120
1200	0	1.38	120

Tabla V  
VALORES DE ENTRADA DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA  $u_{ex}$

Insulina de acción rápida $u_{ex}$			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
470	58.91	250	60
830	58.91	250	60
1190	58.91	250	60

##### B. Etapa de estimación de tiempo de retardo

Una vez que se almacenó el conjunto de datos de entrada-salida, se definió el tiempo de retardo máximo como  $\tau_{max} = 45min$ . Lo anterior, debido a que de acuerdo a lo reportado en la Tabla II, ese es un valor cercano al tiempo de retardo máximo que se ha encontrado en otros estudios de tipo clínico [24]. En la Tabla VI se presentan los resultados obtenidos para el caso de estudio, donde  $\rho_{max}$  corresponde al coeficiente de correlación máximo encontrado entre los conjuntos de datos  $U(k)$  y  $Y(k)$  y  $\tau$  corresponde al tiempo de retardo estimado.

Tabla VI  
TIEMPO DE RETARDO ESTIMADO

Análisis de Correlación Máxima (ACM)	
Coeficiente de correlación máxima $\rho$	Retardo estimado $\tau$
0.6197	21min

##### C. Etapa de estimación y corrección de estados

Una vez calculado el tiempo de retardo  $\tau$ , con base en los datos disponibles del día anterior, se inició la etapa de estimación de estados, que, como se mencionó en la sección anterior, se basa en el uso de un estimador de estados en cascada resultante de la integración de un UKF y un PS. Teniendo en cuenta que, la etapa de estimación se da un día después de almacenados los datos, se realizaron algunos cambios en las entradas del sistema. Se conservaron tres entradas de alimentación parenteral y tres inyecciones de insulina exógena. Sin embargo, la amplitud de ambas entradas fue modificada con el fin de simular el caso en el que el paciente recibiera una cantidad superior de carbohidratos, con el fin de simular un escenario en el que el paciente no tiene exactamente la misma alimentación durante dos días seguidos.

1) *Escenario de estimación:* en las Tablas VII y VIII se reportan los datos correspondientes a los tres pulsos de alimentación parenteral y de insulina de acción rápida para

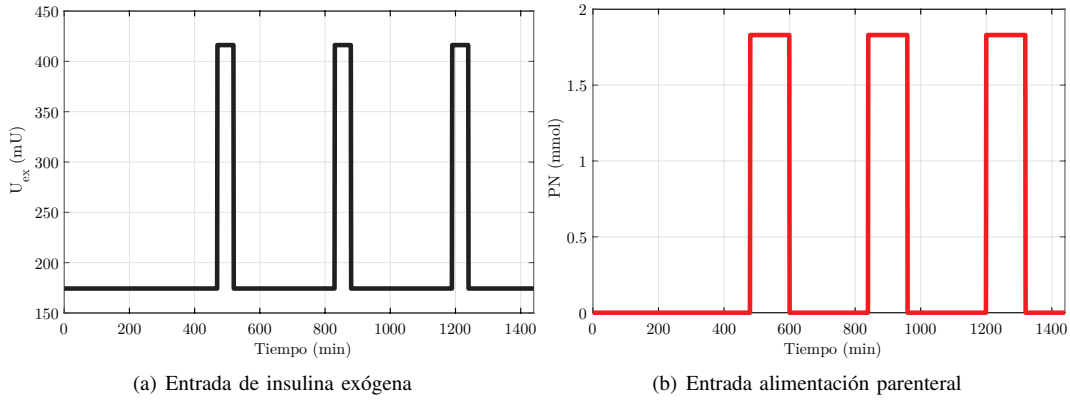


Fig. 7. Entradas de insulina exógena y alimentación parenteral

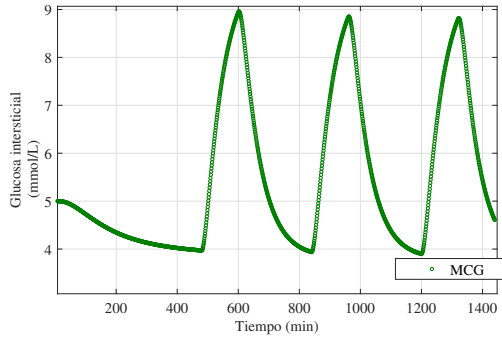


Fig. 8. Mediciones de glucosa intersticial mediante el uso de un MCG

el día dos. Es decir, para el día en el que se da la etapa de estimación de estados y corrección del retardo. La amplitud del pulso de alimentación parenteral es equivalente a una comida de  $40gCH$  (cada comida).

Tabla VII  
VALORES DE ENTRADA DE ALIMENTACIÓN PARENTERAL  $PN$  PARA EL DÍA 2

Alimentación parenteral $PN$			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
480	0	1.83	120
840	0	1.83	120
1200	0	1.83	120

Tabla VIII  
VALORES DE ENTRADA DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA  $u_{ex}$  PARA EL DÍA 2

Insulina de acción rápida $u_{ex}$			
Tiempo (min)	Valor basal (mmol/min)	Amplitud (mmol/min)	Duración (min)
470	58.91	300	60
830	58.91	300	60
1190	58.91	300	60

Es importante destacar que en caso de necesitar hacer nuevamente monitoreo a este paciente un tercer día, se deben

almacenar los datos de entrada y salida de segundo día para estimar un nuevo retardo, esto de acuerdo al tiempo  $T_{opmax}$  definido.

2) *Filtro de Kalman Unscented*: se definieron las condiciones iniciales del UKF. Los parámetros de sintonía fueron encontrados de manera heurística mediante la modificación de los mismos y el cálculo del índice de desempeño ITAE para cada uno de ellos. En la Tabla IX se presenta el índice de desempeño asociado a cada una de las sintonías propuestas.

Tabla IX  
SINTONIZACIÓN DEL UKF PARA EL CASO DE ESTUDIO SELECCIONADO

$P_0^-$	$Q_{e,k}$	$R_{e,k}$	ITAE
$10I_5$	$0.01I_5$	0.1	125.97
$0.1I_5$	$0.01I_5$	0.1	99.56
<b><math>100I_5</math></b>	<b><math>0.01I_5</math></b>	<b><math>0.01</math></b>	<b>89.43</b>
$0.1I_5$	$10I_5$	0.01	115.85
$0.1I_5$	$0.001I_5$	0.1	101.97

Adicionalmente se determinó la condición inicial para el vector de estados estimado a posteriori  $\hat{x}_0^+$  como se muestra en la Ecuación 13. La condición inicial fue definida de acuerdo a los valores normales de glucosa e insulina. Esto es,  $5.5mmol/L = 100mg/dL$ .

$$\hat{x}_0^+ = [5.5 \quad 84 \quad 114.58 \quad 0 \quad 0] \quad (13)$$

3) *Estimador en cascada*: en este punto fue inicializado el Predcitor de Smith, considerando el tiempo de retardo  $\tau$  estimado en la segunda etapa, el vector de estados estimado  $\hat{x}_{UKF}$  obtenido en el paso anterior, y el vector de condiciones iniciales que se muestra en la Ecuación 14. En la Tabla X presentan los índices de desempeño asociados a cada estado y el índice de desempeño generalizado que corresponde a la sumatoria del índices de desempeño individuales. El índice de desempeño ITAE fue elegido para la evaluación de desempeño de la metodología propuesta, dado que, la planta, el UKF y el predictor se inicializan en condiciones diferentes, por lo que se requiere de un índice de desempeño que de menor importancia a los errores iniciales y penalice los errores en los estados transitorios. Es importante destacar que los estados  $P_1$  (cantidad de glucosa en el estómago) y  $P_2$  (cantidad de



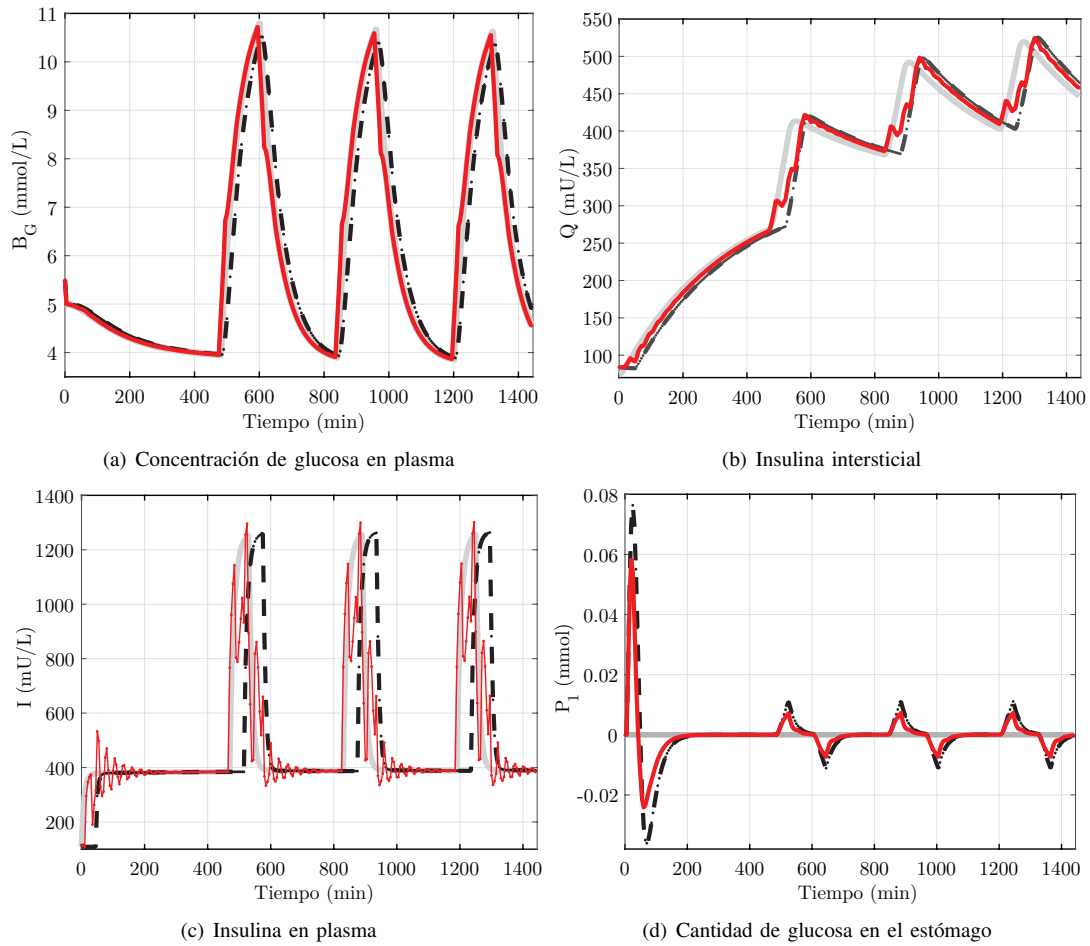


Fig. 9. Resultados de estimación de estados con el UKF convencional en contraste el UKF en cascada con corrección de retardo. Las unidades están descritas en términos de concentración de glucosa para la Figura 9(a) (milimol por litro), Unidades de Insulina para las Figuras 9(b)-9(c), y cantidad de glucosa para la Figura 9(d).

glucosa en el intestino), no fueron considerados en el análisis de resultados, teniendo en cuenta que el escenario planteado corresponde a un paciente cuya alimentación se da por vía parenteral. Los resultados presentados se dan, tanto para el UKF convencional como para el UKF con corrección de retardo propuesto en esta contribución. Para todos los casos se evidencia que tiene un mejor desempeño el UKF con corrección de retardo (o estimador en cascada) que el UKF convencional en presencia de retardo en la medición. En la Figura 9, se observa de manera cualitativa el desempeño del esquema de estimación propuesto en contraste con el esquema de estimación convencional. A partir del análisis cualitativo, se destaca el hecho de que especialmente en los estados transitorios el UKF en cascada, sigue mejor la dinámica del paciente (planta) y se ajusta mejor al valor del estado real.

$$\hat{x}_{est}^0 = [4.8 \quad 80 \quad 130 \quad 0.05 \quad 0.05] \quad (14)$$

## V. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

En este artículo, se presentó una metodología para el diseño de sensores virtuales, para la reconstrucción de señales en

Tabla X  
RESULTADOS CUANTITATIVOS PARA LA ESTIMACIÓN DE ESTADOS CON CORRECCIÓN DE RETARDO

Estado	ITAE UKF Convencional	ITAE UKF con corrección
$B_G$	$2.23 \times 10^3$	$5.4 \times 10^2$
$Q$	$2.23 \times 10^3$	$5.4 \times 10^2$
$I$	$6.61 \times 10^5$	$2.88 \times 10^5$
$P_1$	10	10
Generalizado	$6.7 \times 10^5$	$2.89 \times 10^5$

procesos con con retardo en la medición. La metodología propuesta se basó en la integración de el método de análisis de correlación máxima, Filtrado de Kalman y el Predictor de Smith. Las tres técnicas usadas en conjunto, permiten una mejora en el desempeño del UKF frente a mediciones retardadas. La metodología propuesta, busca mejorar la calidad de la estimación en aquellas aplicaciones en las que el tiempo de retardo  $\tau$  no puede ser despreciado. En este trabajo, no se tuvo en cuenta un análisis de convergencia del conjunto estimador + Predictor de Smith. Para este caso, solamente se evaluó el desempeño de los esquemas de estimación con base

en el índice de desempeño ITAE. Sin embargo, de acuerdo a la literatura revisada se puede deducir, que tanto la convergencia del PS como del UKF se encuentran garantizadas, y dado que el conjunto UKF + PS se encuentra en serie, podría garantizarse también la convergencia del mismo. Uno de los aspectos negativos más relevantes una vez aplicada la metodología propuesta, fue el hecho de que al aplicarle al sistema pulsos de entrada de muy corta duración, el método ACM fuese incapaz de encontrar el verdadero tiempo de retardo yéndose a valores extremos ( $1$  o  $\tau_{max}$ ). Un aspecto a evaluar, es el hecho de que para este caso de estudio en específico, el tiempo de retardo  $\tau$  no varía únicamente respecto a parámetros propios del paciente, sino que además varía dependiendo de la amplitud de las entradas aplicadas. En un trabajo futuro, se pretende lograr establecer si esta condición tiene una explicación desde la fisiología o si es un efecto del modelo matemático usado. Finalmente, es importante destacar que, para sistemas inestables en lazo abierto, la metodología propuesta no es fácilmente aplicable, dado que es difícil determinar un  $N_{set}$  que permita la posterior estimación del tiempo de retardo.

#### AGRADECIMIENTOS

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) de Argentina, y el programa ENLAZAMUNDOS de la Agencia de Educación Postsecundaria (SAPIENCIA) de Medellín, Colombia.

#### REFERENCIAS

- [1] H. A. Botero Castro and H. D. Alvarez Zapata, "A revision of the most frequent methods for state estimation in chemical processes," *DYNA*, vol. 76, no. 158, pp. 135–146, 2009.
- [2] R. Kalman, "On the general theory of control systems," *IRE Transactions on Automatic Control*, vol. 4, no. 3, pp. 110–110, 1959.
- [3] R. Hovorka, "Continuous glucose monitoring and closed-loop systems," *Diabetic medicine*, vol. 23, no. 1, pp. 1–12, 2006.
- [4] D. P. Zaharieva, K. Turksoy, S. M. McGaugh, R. Pooni, T. Vienneau, T. Ly, and M. C. Riddell, "Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes," *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 21, no. 6, pp. 313–321, 2019.
- [5] P. J. Stout, N. Peled, B. J. Erickson, M. E. Hilgers, J. R. Racchini, and T. B. Hoegh, "Comparison of glucose levels in dermal interstitial fluid and finger capillary blood," *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 3, no. 1, pp. 81–90, 2001.
- [6] C. Eberle and C. Ament, "The unscented kalman filter estimates the plasma insulin from glucose measurement," *Biosystems*, vol. 103, no. 1, pp. 67–72, 2011.
- [7] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano, "Time-delay model-based control of the glucose–insulin system, by means of a state observer," *European Journal of Control*, vol. 18, no. 6, pp. 591–606, 2012.
- [8] D. de Pereda, S. Romero-Vivo, B. Ricarte, P. Rossetti, F. J. Ampudia-Blasco, and J. Bondia, "Real-time estimation of plasma insulin concentration from continuous glucose monitor measurements," *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, vol. 19, no. 9, pp. 934–942, 2016.
- [9] K. Lunze, M. Walter, and S. Leonhardt, "Glucose-insulin model of glucose metabolism in acute diabetic swine based on luenberger observer," in *American Control Conference (ACC)*, 2012. IEEE, 2012, pp. 5586–5591.
- [10] A. Bock, G. François, and D. Gillet, "Estimating reliability of blood glucose concentration predictions in patients with type 1 diabetes mellitus," Elsevier, Tech. Rep., 2014.
- [11] "Control robusto basado en datos para un páncreas artificial de circuito cerrado."
- [12] Z. Mahmoudi, D. Boiroux, T. K. Ritschel, and J. B. Jørgensen, "Filtering and prediction of the blood glucose concentration using an android smart phone and a continuous glucose monitor," *arXiv preprint arXiv:1908.10234*, 2019.
- [13] J. Daniels, P. Herrero, and P. Georgiou, "A deep learning framework for automatic meal detection and estimation in artificial pancreas systems," *Sensors*, vol. 22, no. 2, p. 466, 2022.
- [14] E. Aguirre Zapata, "Estimación de estados para una clase de sistemas no lineales con retardo en la medición. caso de estudio: mecanismo homeostático de la glucosa en pacientes con dmt1," 2018.
- [15] L.-J. Li, T.-T. Dong, S. Zhang, X.-X. Zhang, and S.-P. Yang, "Time-delay identification in dynamic processes with disturbance via correlation analysis," *Control Engineering Practice*, vol. 62, pp. 92–101, 2017.
- [16] D. Simon, *Optimal state estimation: Kalman, H infinity, and nonlinear approaches*. John Wiley & Sons, 2006.
- [17] I. O. Benítez-González and R. Rivas-Pérez, "Predictor de smith: revisión y desafíos," *Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, vol. 38, no. 1, pp. 33–47, 2017.
- [18] M. Z. Shrayef and J. E. Gerich, "Normal glucose homeostasis," in *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, 2010, pp. 19–35.
- [19] L. Lema-Perez, E. Aguirre-Zapata, and J. Garcia-Tirado, "Recent advances in mathematical models for the understanding and treatment of type 1 diabetes mellitus," in *Automatic Control (CCAC), 2015 IEEE 2nd Colombian Conference on*. IEEE, 2015, pp. 1–6.
- [20] B. Kim, B. Susan, B. Scott, and B. Heddwen, *Fisiología médica*, 24th ed. Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A., 2012.
- [21] V. Bermúdez, F. Bermúdez, N. Arraiz, E. Leal, S. Linares, E. Mengual, L. Valdelamar, M. Rodríguez, H. Seyfi, A. Amell *et al.*, "Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución," *Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 26, no. 2, 2007.
- [22] M. Sinha, K. M. McKeon, S. Parker, L. G. Goergen, H. Zheng, F. H. El-Khatib, and S. J. Russell, "A comparison of time delay in three continuous glucose monitors for adolescents and adults," *Journal of Diabetes Science and Technology*, p. 1932296817704443, 2017.
- [23] K. Rebrin and G. M. Steil, "Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?" *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 2, no. 3, pp. 461–472, 2000.
- [24] A. J. Schoonen and K. J. C. Wientjes, "A model for transport of glucose in adipose tissue to a microdialysis probe," *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 5, no. 4, pp. 589–598, 2003.
- [25] L. Dye, M. Mansfield, N. Lasikiewicz, L. Mahawish, R. Schnell, D. Talbot, H. Chauhan, F. Croden, and C. Lawton, "Correspondence of continuous interstitial glucose measurement against arterialed and capillary glucose following an oral glucose tolerance test in healthy volunteers," *British journal of nutrition*, vol. 103, no. 1, pp. 134–140, 2010.
- [26] A. Basu, S. Dube, M. Slama, I. Errazuriz, J. C. Amezcua, Y. C. Kudva, T. Peyser, R. E. Carter, C. Cobelli, and R. Basu, "Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in humans," *Diabetes*, vol. 62, no. 12, pp. 4083–4087, 2013.
- [27] A. Basu, S. Dube, S. Veetil, M. Slama, Y. C. Kudva, T. Peyser, R. E. Carter, C. Cobelli, and R. Basu, "Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 9, no. 1, pp. 63–68, 2014.
- [28] J. Lin, N. N. Razak, C. G. Pretty, A. Le Compte, P. Docherty, J. D. Parente, G. M. Shaw, C. E. Hann, and J. G. Chase, "A physiological intensive control insulin-nutrition-glucose (icing) model validated in critically ill patients," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 102, no. 2, pp. 192–205, 2011.
- [29] E. Aguirre-zapata and J. F. García-tirado, "Output-Feedback Model Predictive Control for Tight Glycaemic Control in Patients at the Intensive Care Unit," in *XVII LATIN AMERICAN CONFERENCE IN AUTOMATIC CONTROL*, G. Alejandro, S. Henao, and O. L. Quintero, Eds., Medellín, Colombia, 2016, pp. 72–77.