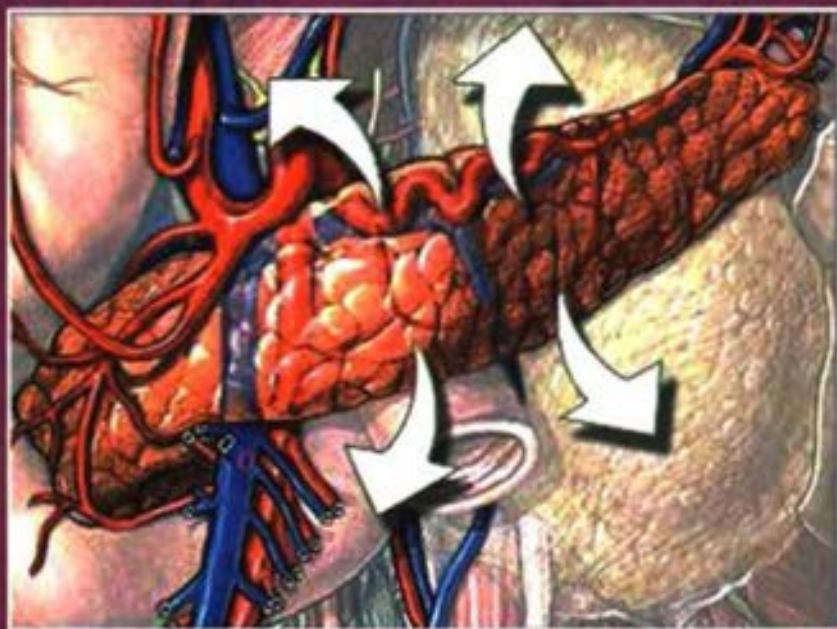


# PÁNCREAS ARTIFICIAL

**Sistema de Control Adaptivo para  
Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1**



Ing. Buenaventura Ríos Ríos  
Ing. Walter Mesías Rodríguez



Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



# **PÁNCREAS ARTIFICIAL**

**Sistema de Control Adaptivo para  
Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1**

Ing. Buenaventura Ríos Ríos  
Ing. Walter Mesías Rodríguez

## DIAGRAMACIÓN Y DISEÑO

José Luis Espinola Bacilio

## IMPRESIÓN

Editora CHAN CHAN E.I.R.L.

Prolg. Av. Juan Pablo II. Mz. E3 Lote 10, Urb. San Andrés, Sta. Etapa. Trujillo-Perú.

## AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su sincero agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) por haber auspiciado la publicación de este libro.

- (c) **Ing. Buenaventura Ríos Ríos**  
**Ing. Walter Martín Mesías Rodríguez**

Depósito Legal: 1301012003 - 7050  
Ley 26905 - Biblioteca Nacional del Perú.  
ISBN 9972 - 50 - 026 - 8

Derechos Reservados  
Enero, 2004.

**DEDICATORIA**

**BUENAVENTURA RÍOS RÍOS:**

*A Rosa y a mis queridos hijos Micaela y Jorge.*

*A mis padres, Gulnara y Jorge.*

**WALTER MESÍAS RODRÍGUEZ:**

*A mis padres, Luisa y Walter, por su apoyo y paciencia.*

*A mi tía Gladys, como parte de un eterno agradecimiento.*

*A Karent, mi gran "compañerita".*

**LOS AUTORES:**

*Al Ing. Oscar Penny Cabrera, por su asesoramiento e incondicional apoyo.*

1.4.3.1	Metabolismo basal	35
1.4.3.2	Los alimentos	35
1.4.3.3	El proceso metabólico	36
1.4.3.4	Respiración celular	37
1.5	Etiología de la diabetes	39
1.5.1	Causas de la diabetes	40
1.5.2	Síntomas	41
1.5.3	Complicaciones	42
1.6	Historia de la diabetes	44
1.6.1	Era pre-insulínica	44
1.6.2	Descubrimiento de la insulina	46
1.6.3	Era insulínica	48
1.6.4	El genoma humano	52
1.7	Impacto social de la diabetes mellitus tipo 1	53
1.7.1	Impacto en el mundo	54
1.7.2	Impacto en el Perú	55
1.8	Terapia insulínica de la diabetes mellitus tipo 1	58

## CAPÍTULO II

### ANÁLISIS DESDE LA TEORÍA DE ESTADO

2.1	Aspectos conceptuales	67
2.2	Modelo matemático insulina – glucosa	71
2.3	Modelo matemático de los farmacocinéticos	71
2.4	Aproximación cuantitativa de los parámetros del modelo	74
2.5	Identificación de las variables de estado	76
2.6	Determinación de la planta	77
2.6.1	Subsistema de los tejidos	78
2.6.2	Subsistema del plasma	80
2.6.3	Función de transferencia de la planta	80
2.7	Ecuaciones y matrices de estado	81
2.7.1	Matrices de estado	81

2.7.2	Ecuaciones de estado	82
2.7.3	Ecuación de salida	82
2.8	Grafo de fluencias	82
2.9	Controlabilidad y observabilidad	84
2.9.1	Controlabilidad por Ackerman	84
2.9.2	Programa en Matlab para controlabilidad	85
2.9.3	Observabilidad por Kalman y Bucy	86
2.9.4	Programa en Matlab para observabilidad	88
2.10	Análisis de estabilidad a lazo cerrado	90

## CAPÍTULO III

### DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL

3.1	El observador de estado	99
3.1.1	Observador de orden completo	100
3.1.2	Esquema general del observador	100
3.1.3	Condición de observabilidad completa	102
3.2	Diseño por ubicación de polos	102
3.2.1	Esquema de control	103
3.2.2	Aproximación de polos con MATLAB	103
3.2.3	Determinación de la matriz K con MATLAB	105
3.2.4	Respuesta a la función escalón	107
3.2.5	Esquema de control con ruido de planta	108
3.2.6	Respuesta a la función escalón con ruido	109
3.3	Diseño del observador de estado analógico	109
3.3.1	Diseño del observador de estado con MATLAB	111
3.3.2	Esquema de control analógico	113
3.3.3	Respuesta a la función escalón	114
3.3.4	Respuesta a la función escalón con ruido de planta	116
3.3.5	Programa en Matlab del observador analógico	117

3.4	Diseño del observador de estado digital	121
3.4.1	Esquema general de control digital	121
3.4.2	Proceso de digitalización	122
3.4.3	Digitalización del observador	125
3.4.4	Esquema de control digital	127
3.4.5	Respuesta a la función escalón	129
3.4.6	Programa en Matlab del observador digital	130
3.5	Respuesta al ruido del observador de estado digital	136
3.5.1	Tipos de ruido que afectan al sistema	136
3.5.2	Generación de señales de ruido	137
3.5.3	Respuesta a la función escalón	143
3.5.4	Respuesta a la función escalón con ruido orgánico	144
3.5.5	Respuesta a la función escalón con ruido inestable	145
3.5.6	Respuesta al ruido de medición	146
3.5.7	Respuesta al ruido de planta	147
3.5.8	Respuesta al ruido total	148
3.5.9	Respuesta estimada con ruido total	149
3.5.10	Ruido de medición y ruido filtrado	150
3.5.11	Paciente sin controlador	151
3.5.12	Paciente con controlador	152

## CAPÍTULO IV

### OPTIMIZACIÓN CON FILTROS KALMAN

4.1	Marco teórico	155
4.2	Esquema general de control	156
4.3	Estimador Kalman digital	157
4.4	Estimador – predictor Kalman digital	159
4.5	Esquema de control digital	161
4.6	Diagrama de bloques de la matriz de innovación	162
4.7	Proceso de prueba	163
4.7.1	Respuesta a la función escalón	164

4.7.2	Respuesta a la función escalón con ruido orgánico	165
4.7.3	Respuesta a la función escalón con ruido inestable	166
4.7.4	Respuesta a la función escalón con ruido de medición	167
4.7.5	Respuesta a la función escalón con ruido de planta	168
4.7.6	Respuesta a la función escalón con ruido total	169
4.7.7	Señal de salida estimada con ruido total	170
4.7.8	Análisis de la señal de ruido de medición	171
4.7.9	Señal de salida real con ruido y sin controlador	173
4.7.10	Señal de salida real con ruido y con controlador	174
4.7.11	Señal de glucosa comparada con y sin controlador	175
4.8	Programa en Matlab del predictor Kalman	176
4.9	Pesos de la matriz de innovación del predictor Kalman	186
4.10	Función de transferencia del controlador	189
4.10.1	Diagrama de bloques del sistema observador predictor	189
4.10.2	Representación simbólica matricial	190
4.10.3	Programa en Matlab	191
4.10.4	Función de transferencia del controlador	193
4.10.5	Diagrama de prueba en Simulink	195
4.10.6	Respuesta a la función escalón con ruido total	196
4.11	Programa del controlador en lenguaje C++	197
4.11.1	Determinación del algoritmo del controlador	197
4.11.2	Proceso de prueba empleando Matlab	199
4.11.3	Programa en lenguaje C++	204

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1	Conclusiones	209
5.2	Recomendaciones	215

BIBLIOGRAFÍA	217
--------------	-----

FOTOS	221
-------	-----

ANEXOS	225
--------	-----





## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad terrible, cuyas complicaciones afectan a diversos órganos del ser humano como el hígado, el corazón, los ojos, riñones y el sistema nervioso. No tratado en forma oportuna y conveniente puede causar la muerte. En algunos países del norte está adquiriendo características realmente epidémicas.

Todas las personas mayores de 40 años, con ascendientes diabéticos, con exceso de peso o que beben demasiado licor, tienen tendencia a adquirir la enfermedad. De hecho, la diabetes es causante directa o indirectamente del incremento de la tasa de mortalidad en el país, y de la existencia de un gran número de personas invidentes o inválidas.

En el Perú, existen aproximadamente un millón de diabéticos, de los cuales el 50% desconoce que padece la enfermedad y se estima que, uno de cada 20 diabéticos sufren de diabetes mellitus Tipo 1, también conocida como diabetes juvenil o insulino dependiente.

Entender y controlar la diabetes mellitus Tipo 1, haciendo uso de la teoría de estado y los algoritmos de control de los filtros Kalman, es el objeto de estudio de la presente Tesis

Frente a ella, los científicos del mundo están desarrollando diversas tecnologías con el fin de aliviar la enfermedad con resultados diversos. Así, por ejemplo, se investiga el uso de insulina en polvo para inhalar, el trasplante de páncreas humano y/o de cerdo, y diversos sistemas de control basados en dispositivos electrónicos.

De ellos, los primeros están en proceso de prueba y experimentación, y, los segundos, dada su aplicabilidad práctica, son los de mayor uso desde hace algunas décadas.

Actualmente, existen en el mercado medios electrónicos que nos permiten medir la concentración de glucosa (glucómetros) en la sangre, así como, bombas de inyección de insulina, activadas por la intermediación del ser humano como elemento de control. De esta manera se realizan, por separado, tres funciones: medición, control y actuador, a través de los cuales se logra la regulación de la glucosa en la sangre por inyección subcutánea de insulina artificial.

Dado que, teórica y experimentalmente, se conoce la ecuación matemática diferencial que relaciona a las variables insulina y glucosa en el organismo humano, es posible integrar estas funciones de

medición, control y actuador, en un solo dispositivo electrónico implantable y programable PIMS (Programmable Implantable Medication System), mejorando la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con diabetes mellitus Tipo 1, otorgándoles mayor autonomía y seguridad en comparación con los métodos de control tradicionales.

Todas estas razones justifican la conveniencia de investigar la diabetes mellitus, particularmente en su forma más severa, y desarrollar los medios tecnológicos que nos permitan superarlas.

Con el desarrollo e implementación de este proyecto, miles de seres humanos en el Perú y muchos millones más en el mundo, se verán directamente beneficiados, aliviando el dolor de sus familias y resolviendo un problema social realmente grave. Además, nuestro país podrá contar con tecnología biomédica propia, estrechando su excesiva dependencia de las importaciones y alcanzando liderazgo en América Latina.

Como no es posible controlar un fenómeno que no se conoce, en el Capítulo I, estudiamos someramente a la diabetes, particularmente en su forma más severa, la diabetes mellitus Tipo 1, en donde hacemos un esfuerzo por conocer su etiología, patología y consecuencias, poniendo énfasis en el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono.

En el Capítulo II, hacemos un análisis del modelo matemático que relaciona a las variables insulina y glucosa cuyo comportamiento configuran la patogenia de la diabetes. Luego de valorar cuantitativamente los parámetros del modelo, identificamos las variables de estado y determinamos las ecuaciones de estado y de salida que caracterizan a la planta, encontrando su función de transferencia a lazo abierto y estudiando las condiciones de controlabilidad, observabilidad y estabilidad en la que opera.

Para controlar a la diabetes mellitus Tipo 1, se ha optado por el uso del Observador de estado de orden completo, calculando las matrices de control  $K$  y de estimación  $L$  que gobiernan su funcionamiento. Esta evaluación se realiza tanto en el campo analógico como en el digital, cuyos esquemas son sometidos a prueba en presencia de perturbaciones y ruidos aleatorios generados para simular el comportamiento de los pacientes insulino dependientes. Todos estos aspectos son abordados en el Capítulo III.

Posteriormente, en el Capítulo IV, optimizamos el sistema de control en presencia de ruidos aleatorios empleando filtros Kalman en su versión de estimador - predictor, cuyos algoritmos de control son estimados a partir de las ecuaciones de covarianza del ruido y del cálculo de los valores de la matriz de innovación  $M(k)$ . Igualmente, se desarrolla el cálculo de la Función de Transferencia del Controlador y su correspondiente programa en Lenguaje C++.

Como instrumentos de prueba, para verificar el funcionamiento óptimo del observador de estados y del predictor Kalman, se emplean las herramientas matemáticas, simbólicas y gráficas del Matlab y el Simulink.

En el Capítulo V, se presentan las conclusiones y recomendaciones. A continuación, en la parte final, se agrega un listado del material bibliográfico utilizado, indicando los títulos, autores, editoriales y años de edición, de los diferentes libros, revistas, separatas, recortes periodísticos e información de internet, que dieron forma al Proyecto de Tesis.

# CAPÍTULO I

Los disacáridos, formados por la unión de dos moléculas de monosacáridos, son la *sacarosa* o azúcar común, la *lactosa* o azúcar de leche, y la *maltosa* o azúcar de malta que se obtiene por la acción de fermentos sobre el almidón.

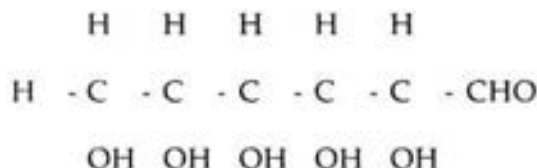
Los polisacáridos están formados por la unión de un número elevado de moléculas de monosacáridos, entre los cuales podemos citar el *almidón*, el *glucógeno* y la *celulosa*.

Cabe indicar que de los polisacáridos, el glucógeno es el único carbohidrato de origen animal, que se forma a partir de la glucosa y de otros monosacáridos contenidos en los alimentos. Aunque en su mayor parte se acumulan en el hígado y los músculos, es posible encontrarlos en cualquier otro tejido del organismo. El glucógeno es consumido por el organismo a falta de glucosa, pero debe transformarse antes en glucosa.

Además de transformarse en glucógeno, el exceso de hidratos de carbono en los animales se convierte en grasa, y se acumula como tal. Los carbohidratos son muy útiles para el organismo como fuente de calor y energía muscular. Facilitan la combustión de las grasas. Cuando se le da al organismo en cantidad suficiente, permiten economizar el uso de proteínas.

### 1.1.3 Glucosa

En las hojas de las plantas, los compuestos más simples como el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y el agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) se combinan para formar glucosa  $\text{C}_6(\text{H}_2\text{O})_6$ :



Este proceso, conocido también como fotosíntesis, requiere un catalizador que es un compuesto de color verde llamado clorofila y requiere, además, energía en forma de luz.

La glucosa, llamada también dextrosa, azúcar de uva, azúcar de maíz, etc., se halla en abundancia en las uvas y en el maíz tierno o "choclo", así como en diversas frutas donde se la encuentra asociada con otros azúcares como la levulosa y la sacarosa.

Cuando los almidones y los disacáridos son ingeridos por los animales o el ser humano, al atravesar el aparato digestivo, se transforman total o parcialmente en glucosa, la misma que es llevada por la sangre hasta los tejidos (células) para que éstas puedan

cumplir con sus funciones vitales. La glucosa es fundamental para el adecuado funcionamiento de las células, es como el combustible que las hace mover.

La glucosa es menos dulce que el azúcar común y no necesita digestión para ser absorbida en el intestino.

#### **Rango de glucosa en el ser humano**

Hay siempre en la sangre una cantidad de glucosa que es indispensable para la vida, el término medio de una persona en ayunas es de un gramo de glucosa por cada litro de sangre o de 100 miligramos por cada decilitro de sangre.

En general, para una persona normal, es decir, que no sufre de diabetes, el rango de concentración de glucosa en la sangre es la siguiente:

80 – 120 mg/dl

#### **Glucosa industrial**

La glucosa también se prepara industrialmente por hidrólisis del almidón, que no es otra cosa que un polisacárido formado por una multitud de moléculas de glucosa, que se encuentra en abundancia en los cereales, tubérculos (papa, batata), algunas raíces como la yuca y en ciertas frutas.

Se presenta como cristales blancos inodoros, de sabor dulce, muy soluble en el agua. Si la glucosa no es pura no se consigue cristalizarla y se muestra como jarabe espeso empleado principalmente en la fabricación de caramelos.

#### **1.1.4 Insulina**

La insulina es una hormona del páncreas indispensable para el aprovechamiento de la glucosa en el organismo, pues permite convertir el azúcar, los almidones y otros alimentos en la energía que se necesita para la vida diaria. En consecuencia, constituye una gran ayuda para el tratamiento de la diabetes.

La insulina es una proteína y, como tal, es una molécula muy pequeña que sólo contiene 254 átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Además, en ella están presentes o disponibles 17 aminoácidos, de las 24 posibles.

Como se sabe, las proteínas son sustancias nitrogenadas de elevado peso molecular; cuyo nombre proviene de la voz griega *proteios*, que significa “de primera

importancia". Las moléculas de proteína se forman por la unión de aminoácidos, que son moléculas elementales, mediante un enlace peptídico (de carbono y nitrógeno). Así, el grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) de un aminoácido se une al grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) de otro aminoácido, liberando una molécula de agua.

Luego del brillante descubrimiento de la insulina, en 1921, por Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best, en el año 1955, el Dr. Frederick Sanger y su equipo de la Universidad de Cambridge, tras 10 años de investigaciones, lograron determinar la estructura molecular de la hormona, estableciendo la secuencia de aminoácidos que la conforman. Se probó que la insulina está constituida por dos cadenas polipeptídicas – cadenas A y B – unidas entre sí merced a dos puentes bisulfídicos. La cadena A consta de 21 aminoácidos y la cadena B, de 30.

El trabajo realizado por Sanger consistió en dilucidar no solo la estructura total de la molécula de insulina, sino también el orden en el que se organizan las distintas subunidades de aminoácidos. Esta secuencia es crucial: un solo cambio en la posición de un aminoácido dentro de la molécula puede hacer cambiar la funcionalidad de la proteína.

Para conseguir esto, Sanger y su equipo utilizaron el método tradicional empleado por los químicos para estudiar las grandes moléculas: romperlas en fragmentos y colocarlas nuevamente juntas como las piezas de un rompecabezas. La rotura completa de la molécula sirve para identificar los aminoácidos, pero no dice nada acerca de como están ordenados.

Sin embargo, el científico consiguió fraccionar la molécula de insulina en sus dos cadenas. Demostró que una cadena se iniciaba con *glicocola*, mientras que la segunda se iniciaba por *fenilalanina*.

Así, la cadena de glicocola quedó como sigue: Glicocola – isoleucina – valina – ácido glutámico – ácido glutámico. Tras un año adicional de trabajo, también se logró identificar y situar los aminoácidos (30) de la cadena de fenilalanina.

Las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas producen la hormona insulina, que se libera automáticamente a la vena porta en respuesta a un aumento del azúcar de la sangre. El hígado absorbe alrededor de un 50 % de la insulina de la sangre; el resto permanece en la corriente sanguínea, con una vida media de entre 5 y 8 minutos en personas sanas.

### **Función reguladora de la insulina**

La función fisiológica de la insulina es regular (controlar) el nivel de glucosa en la sangre. Por lo general, esta tasa es de 80 - 120 miligramos por decilitro. Sin embargo,

tras una comida y en función de su índice glicémico, el nivel puede elevarse de manera espectacular.

Una comida compuesta en su mayor parte de proteínas, grasas y muy pocos carbohidratos, producirá una respuesta glucémica reducida, mientras que una comida rica en monosacáridos (carbohidratos simples, como el azúcar) causará una gran respuesta glucémica. Cuanto más elevada sea esta respuesta, mayor será la presencia de azúcar en la sangre y, por tanto, se secretará más insulina.

Las comidas que hacemos habitualmente pueden elevar la concentración de glucosa en sangre a 140 miligramos por decilitro.

Las células beta del páncreas son capaces de reconocer el incremento de glucosa y liberar insulina en 30 segundos, que se une a un transportador de proteína de la sangre que conduce los macronutrientes y los micronutrientes a los miocitos (las células musculares), los hepatocitos (las células del hígado) y los adipocitos (las células grasas). Al introducir la glucosa en esas células, la insulina logra restablecer el nivel de glucosa en sangre en dos horas.

Dado que la hipertrofia es nuestro principal objetivo, nos centraremos en la actividad que desempeña la insulina en las células musculares. En primer lugar, para que la insulina tenga algún efecto en los músculos, debe unirse a un receptor de insulina. Este receptor está compuesto de dos unidades alfa, situadas en el exterior de la célula. Y dos unidades beta, que atraviesan la membrana y llegan al citoplasma celular.

Cuando la insulina se une a una unidad alfa, autofosforila (añade un fosfato) la proteína tirosina quinasa. La ahora más activa tirosina quinasa actúa como otro importante mensajero y estimula otras reacciones bioquímicas intracelulares. Una de las más significativas para los culturistas es la translocación de los receptores Glut-4, que se desplazan del citoplasma a la membrana celular. La translocación de la proteína Glut-4 incrementa el número de receptores de insulina activos en la membrana celular, lo que permite que la sangre absorba más nutrientes. El resultado es que la glucosa y otros nutrientes se introducen en la célula y desaparecen de la sangre, con lo que el nivel de glucosa en sangre recupera la normalidad.

Cabe destacar que lo fundamental no es la cantidad de moléculas de glucosa, aminoácidos y creatina que llega al exterior de la membrana celular, sino la cantidad de esos compuestos que absorben los transportadores celulares. En los miocitos, existen dos transportadores de glucosa, los *Glut-1* y los *Glut-4*. Se considera a las proteínas *Glut-1* los transportadores basales de la glucosa porque su presencia en la membrana celular no varía. En otras palabras, las células musculares poseen un número determinado de proteínas *Glut-1* en la membrana celular para transportar glucosa. Sin embargo, las proteínas *Glut-4* reciben el nombre de transportadores inducibles



de glucosa, pues se desplaza a la superficie de la célula en respuesta a la insulina o a la contracción muscular.

De hecho, el ejercicio físico aumenta el número de proteínas *Glut-4* de la membrana celular y, por consiguiente, la sensibilidad a la insulina. Los deportistas deben tener presente que, cuando se trata de maximizar el desarrollo muscular, inducir un pico de insulina en el momento oportuno puede marcar una diferencia decisiva.

En síntesis, la insulina es la hormona que ayuda a las células a captar la glucosa o azúcar de la sangre. La insulina producida por el páncreas se dirige hacia la sangre a través de la vena porta y de allí se dispersa a la superficie de las diversas células del organismo. Después, la molécula de insulina se une a su receptor y permite que pase la glucosa.

La insulina es como una llave que permite abrir la puerta de la célula para que ingrese la glucosa, la misma que es asimilada en forma de energía (calorías) y desechada en forma de agua por el sistema excretor y de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a través de los pulmones.

En ayunas, cuando se ha dejado de comer durante algún tiempo, el páncreas secreta una cantidad muy pequeña de insulina hacia la sangre, esto se conoce como *insulina basal*. Por el contrario, cuando se ingieren los alimentos, el azúcar en la sangre aumenta notoriamente, aumentando también en forma automática y proporcional la cantidad de insulina, lo que se conoce como *insulina prandial*. Es así como se regula y controla, naturalmente, el exceso de glucosa en la sangre.

### **Producción de la Insulina**

Hemos sostenido recurrentemente que la insulina es una hormona y, más que una hormona, es una proteína formada por 51 aminoácidos, que interviene en los procesos metabólicos de la glucosa en el ser humano. Estas moléculas son infinitamente pequeñas, tanto que no se pueden ver con el ojo humano.

En la actualidad, sólo se conocen dos formas de producir insulina humana: La insulina extraída del páncreas de animales (bovino, porcino), y la insulina sintética obtenida empleando la tecnología de la recombinación del ADN (DNAr, por sus siglas en inglés).

Sobre la base de los estudios de Banting y Best, quienes descubrieron la insulina, en octubre de 1923, los laboratorios Cannaught de la Universidad de Toronto, en asociación con el laboratorio Eli Lilly and Co., produjeron y comercializaron por primera vez en la historia la insulina *Iletin*®, fabricada sobre la base de páncreas de origen bovino. En aquellos días se requerían 10,000 libras de glándulas pancreáticas de bovinos y/o cerdos, para producir una libra de insulina.

El conocimiento de la estructura molecular de la insulina aportado por Frederick Sanger permitió, en los años 70, producir insulina humana semisintética. En efecto, el conocimiento de la similitud existente entre la insulina porcina y la humana, los que diferían solamente en el aminoácido terminal de la cadena B (alanina en vez de treonina) del primero respecto al segundo, llevaron a la conversión enzimática de la insulina porcina a humana, sustituyendo alanina B-30 porcina por treonina.

La insulina producida haciendo uso de la tecnología DNA recombinante (rDNA), es uno de los logros más extraordinarios de la biología molecular. A partir de ésta técnica, algunas células, como bacterias o células de levadura, se pueden modificar por vía genética hasta producir una molécula de insulina de estructura semejante a la humana.

El 28 de agosto de 1978, David Goedel, del Genentech Inc., anunció la obtención y producción de la primera insulina biotecnológica a partir de la bacteria gram negativa *Escherichia coli*. Cuatro años después, los laboratorios Eli Lilly and Co., comercializaron la primera insulina de tecnología rDNA denominada *Humulin*®.

El término de insulina humana se refiere al hecho de que la estructura molecular de la insulina, de origen animal y bacteriana, es idéntica al de la insulina producida por los seres humanos.

## 1.2 CLASES DE DIABETES

### 1.2.1 Diabetes insípida

Es la enfermedad que se caracteriza por la emisión diaria de volúmenes considerables de orina (varios litros), debido a una falla de la hipófisis, que no segrega la hormona *vasopresina*, de propiedades antidiuréticas, en cantidades suficientes.

La hipófisis es una glándula endocrina, situada en la base del cráneo, que tiene como función principal regular todo el sistema endocrino del ser humano, lo cual involucra a los testículos, páncreas, riñones, útero, etc.

La vasopresina es una hormona polipeptídica, que favorece la reabsorción acuosa a nivel del túbulo renal y aumenta la presión sanguínea. Es elaborada por el hipotálamo (neurosecreción) y segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis.

Debido a la insuficiencia de la hormona vasopresina, que se ve imposibilitada de ejercer sus propiedades antidiuréticas, la diabetes insípida se caracteriza, además, por la presencia masiva de glucosa en la orina antes que en la sangre.

### 1.2.2 Diabetes mellitus

La Diabetes Mellitus, es el nombre que se le ha dado a un grupo de enfermedades caracterizadas por la incapacidad del organismo de metabolizar la glucosa correctamente. *Diabetes* es una palabra griega que significa "atravesar" y, *mellitus*, es una voz latina que se traduce como "miel", de modo que la palabra compuesta *diabetes mellitus* significa simple y llanamente "dulce como la miel".

En la diabetes mellitus, también conocida como diabetes sacarina, el azúcar de los alimentos, sintetizados por la digestión a su forma básica como glucosa, no son captados por las células, lo cual se debe bien a una falta de insulina o a la presencia del fenómeno conocido como "resistencia a la insulina", que consiste en la deficiencia de las células para aprovechar en forma eficiente los efectos de la hormona.

Por esta razón, la glucosa se queda flotando y circulando en la sangre y los diabéticos, no tratados, muestran altos niveles de concentración de azúcar en la sangre (glucemia) de manera sostenida. Cuando la cantidad de glucosa en sangre es muy alta, generalmente por encima de los 180 mg/dl, una parte pasa a la orina dando origen a la *glucosuria*.

El nivel de glucosa en la sangre, a partir del cual se esparce parte de ésta en la orina, se conoce con el nombre de *umbral renal*.

Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se acompañan de otras alteraciones metabólicas en el organismo.

## 1.3 TIPOS DE DIABETES MELLITUS

### 1.3.1 Diabetes mellitus tipo 1: Insulino dependiente

Es la *diabetes mellitus insulino dependiente*, una enfermedad que se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas que producen normalmente la insulina. Nadie sabe qué causa la diabetes tipo 1, lo cierto es que de pronto el cuerpo produce anticuerpos que atacan y dañan sus propias células, específicamente las del páncreas.

Las células del organismo no pueden captar la glucosa contenida en la sangre, pues, no existe insulina o hay muy poca cantidad; consecuentemente, las células permanecen en "ayunas" y la concentración de glucosa en sangre se mantiene muy elevado, obligando a la inyección subcutánea de insulina artificial, desde donde es absorbida paulatinamente a la sangre.

Todavía no se ha producido ninguna insulina que pueda medicarse oralmente, toda vez que, siendo una proteína, su absorción por la boca sufriría los estragos de las enzimas del estómago y del intestino delgado. Tampoco se conoce ningún medio para “resucitar” las células destruidas que producen la insulina en el páncreas. Por eso, la terapia por inyección de insulina subcutánea de ésta enfermedad es necesaria para el resto de la vida del diabético.

La cantidad de insulina que se inyecta cada día depende de varios factores. Cuando no se produce insulina absolutamente, las inyecciones sustituyen completamente la falta de producción hormonal del organismo, y si por defecto se produce alguna cantidad las inyecciones complementan la acción de esta producción endógena deficitaria.

La diabetes insulino dependiente se manifiesta en la mayoría de los casos a temprana edad, en niños y jóvenes, por lo que también se le conoce como *diabetes juvenil*. En el caso de Lima, entre 1985 y 1994, según el Proyecto DIAMOND de la Organización Mundial de la Salud, se registró el 66% de casos en niños de 10 a 14 años.

### 1.3.2 Diabetes mellitus tipo 2: No insulino dependiente

Esta es la *diabetes mellitus no insulino dependiente*. En este tipo de diabetes no se destruyen las células pancreáticas generadoras de insulina.

En este caso, las células sí producen insulina, aunque muchas veces en forma insuficiente comparado con personas no diabéticas. Sin embargo, la mayoría de las veces, la acumulación de glucosa en la sangre se debe a un defecto a nivel de la acción de la insulina, en la que las células musculares y las grasas del organismo no asimilan la acción de esta hormona de manera eficiente, sino en forma parcial.

Así pues, las células, a pesar de contar con insulina suficiente no la aprovechan al cien por ciento, captando menos glucosa de la sangre de la que disponen. Esta deficiencia parcial de acción de la insulina se conoce como “resistencia a la insulina”.

De esta manera, la idea de que la diabetes mellitus en sus dos variantes, Tipo 1 y Tipo 2, se debe a una falta absoluta o relativa de la hormona insulina ha sido superada totalmente, pues el descubrimiento de receptores a la insulina *Glut1* y *Glut4* en la membrana celular y de transportadores intracelulares específicos de la glucosa en diferentes órganos, así como, la existencia de un complejo mecanismo enzimático al interior de la célula, han llevado a un mejor conocimiento de ese fenómeno conocido como “resistencia a la insulina”, aunque todavía sigue siendo un proceso difícil de explicar, ya que están involucrados inclusive aspectos genéticos, presentando a la diabetes como un fenómeno realmente complejo, tanto que nos atreveríamos a decir

emulando a Sir William Osler que: “El médico que comprenda todas las manifestaciones clínicas de la diabetes, habrá comprendido toda la medicina”.

La diabetes mellitus no insulino dependiente, es la consecuencia de todo lo explicado, insuficiencia de insulina o resistencia a la insulina, y aunque su intensidad es menor que la de la diabetes insulino dependiente, ya que los síntomas son menos prominentes y sufribles, no se puede descuidar su tratamiento. Una terapia inadecuada puede hacer que la frase “no insulino dependiente” aplicable a la fase inicial de la enfermedad se vea comprometida en las etapas posteriores cuando sea necesario un control mayor e intensivo de la glucosa en la sangre.

Las personas que adolecen de esta enfermedad, pueden controlar sus niveles de hiperglicemia realizando dietas, reduciendo su peso (en caso de que sean obesos) o ingiriendo comprimidos que contienen reactivos que retrasan la digestión de los carbohidratos como la ACARBOSA y el MIGLITOL o que agilizan la acción de la insulina como la TROGLITAZONA.

En general, las personas que desarrollan diabetes mellitus Tipo 2, suelen ser adultos, generalmente de edad avanzada.

La diabetes no insulino dependiente es la forma más común de esta enfermedad. Representa entre un 90 a 95% de los casos reportados de diabetes. En la actualidad, está por adquirir proporciones epidémicas, debido al aumento en el número de ancianos, particularmente en los Estados Unidos y Europa, a la gran incidencia de obesidad y a la constatación de que las personas llevan un estilo de vida cada vez más sedentaria.

### 1.3.3 Diabetes gestacional

Es la aparición del fenómeno hiperglicémico durante el embarazo, que afecta de 2 al 5% de las mujeres, y que desaparece una vez transcurrido el periodo de alumbramiento.

## 1.4 FISILOGIA DE LA DIABETES

### 1.4.1 El aparato digestivo

El *aparato digestivo* es un conjunto de cavidades, órganos y tejidos cuya función es la de preparar los alimentos que ingiere el ser humano y llevarlos a un estado tal que los haga aptos para penetrar en la sangre y la linfa, para ser aprovechados por el organismo. Además, parte del tubo digestivo está destinado para expulsar al exterior todas aquellas sustancias que no hayan sido absorbidos por el organismo.

Es preciso indicar que los alimentos no solo son sometidos a un proceso que los desmenuza físicamente, sino también son expuestos a la acción bioquímica de fermentos o enzimas que los descomponen hasta sus elementos más sencillos, los cuales serán absorbidos por el organismo para la formación y reparación de sus tejidos y para la producción de calor y energía muscular.

El aparato digestivo se divide en dos partes principales: a) El tubo digestivo, que contiene numerosas glándulas digestivas pequeñas y, b) Glándulas anexas.

### **El tubo digestivo**

El tubo digestivo, como su nombre lo indica es un tubo largo e irregular, que presenta partes ensanchadas y otras estrechadas, y que se extiende desde la boca hasta el ano. Las partes estrechas están dotadas de un músculo circular o *esfínter*, que se abre cuando es necesario, estableciendo límites entre un órgano y otro.

Si realizamos un corte transversal del tubo digestivo observaremos que está formado esencialmente por 4 capas que, contando desde su parte interior hacia el exterior, nos permite distinguir a la *mucosa*, *submucosa*, la *capa muscular* y la *capa externa* (serosa o celulosa). De ellos, la mucosa es la capa que entra en contacto directo con los alimentos a través del epitelio y, en su mayor parte, contiene glándulas útiles para la digestión.

El tubo digestivo se halla formado, de arriba hacia abajo, por los siguientes órganos: *Boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso.*

**La boca.**- Se halla situada en la parte inferior de la cara, por debajo de las fosas nasales. Tiene la forma de un tubo aplanado de arriba hacia abajo, con un orificio anterior y otro posterior, y esta limitada por cuatro paredes: Una superior, otra inferior y dos laterales. La boca es la parte del tubo digestivo que más modificaciones presenta.

Son parte constitutiva de la boca los dientes y la lengua. Los dientes, son piezas óseas duras, 32 en personas adultas, de color blanquecino, que sirven para la masticación o trituración de los alimentos. La lengua es un órgano que ocupa buena parte de la cavidad bucal, está formado por numerosos músculos que la dotan de gran movilidad, su cara superior y sus bordes están revestidas por una mucosa formada por unas salientes denominadas papilas.

**La faringe.**- Es una cavidad situada por delante de la columna vertebral cervical (del cuello) y por detrás de la nariz, la boca y la laringe, común a las vías respiratorias y digestivas, que se cruzan en ella en forma de una aspa (X). Tiene la forma de un tubo alargado de unos 13 centímetros, más angosto en sus extremos que en su parte media.

**El esófago.**- Es un tubo casi vertical, colocado por delante de la columna vertebral, que se abre por arriba en la faringe y abajo desemboca en el estómago por un orificio

llamado *cardias*. Mide unos 25 a 30 centímetros de largo y está destinado a conducir los alimentos desde la faringe hasta el estómago.

**El estomago.-** Es la porción más dilatada del aparato digestivo y tiene la forma de una bolsa membranosa. Presenta una capacidad de 1800 cc. a 2000 cc., es decir, unos 2 litros. Se comunica con el intestino delgado a través del *píloro*, un orificio formado por una esfínter o músculo circular que permanece habitualmente cerrado.

La mucosa del estómago es aterciopelada y esta provista de pliegues. Tiene en su espesor unos 8 millones de pequeñas glándulas que segregan algunas *pepsina* y las otras *ácido clorhídrico*, con predominancia de estas últimas que se asientan en la parte inferior del estómago.

**El intestino delgado.-** El intestino delgado es un tubo de unos 6 a 8 metros de largo y de un diámetro de unos 3 centímetros, que se inicia en el píloro y termina en la *válvula ileocecal*, ubicada en el comienzo del intestino grueso. Este tubo consta de tres partes: *duodeno*, *yeyuno* e *íleon*.

El duodeno es la primera parte del intestino delgado. No es móvil, está formado por 4 porciones, las tres primeras rodean y se hallan adheridas a la cabeza del páncreas. En la parte media de la segunda porción desembocan, en las llamadas *carúnculas*, los conductos que traen fermentos digestivos, siendo la más grande e inferior la llamada *ampolla de Vater*, donde desembocan conjuntamente el *colédoco* (que trae la bilis) y el conducto principal del páncreas o de *Wirsung*. Por la carúncula más pequeña y alta desemboca un canal accesorio del páncreas.

El yeyuno es la parte que sigue al duodeno y no tiene límite definido con el íleon que es la última parte del intestino delgado.

Para los efectos de nuestro estudio es importante mencionar el papel que desempeña la mucosa del intestino delgado. Esta posee unos pliegues transversales llamados *válvulas conniventes*, en un número entre 600 y 900, que permite hacer más amplia la superficie que se pone en contacto con los alimentos. Además, presenta una cantidad enorme de pequeñas vellosidades que intervienen en la absorción de las sustancias digeridas.

Otros elementos que se encuentran en el intestino delgado son las *glándulas de Brunner*, que segregan mucus, y las *glándulas de Lieberkuhn*, que segregan el *jugo intestinal* de gran acción digestiva.

**El intestino grueso.-** Su longitud varía entre 1.60 y 2 metros, presentando un diámetro entre 6 a 9 centímetros, más del doble que el correspondiente al intestino delgado. Se divide en numerosos segmentos: *ciego*, *colon ascendente*, *colon transverso*, *colon descendente*, *colon ileopelviano*, *recto* y *ano*.

### Las glándulas anexas

Son aquellas que conjuntamente con las glándulas de la mucosa gástrica e intestinal, producen los jugos digestivos. Así tenemos, sucesivamente, las glándulas salivales, el hígado y el páncreas.

*Glandulas salivales.*- Existen tres pares de glándulas salivales importantes: Las *parótidas*, las *submaxilares* y las *sublinguales*.

Las parótidas son un par de glándulas situadas debajo del oído y detrás de la mandíbula inferior. Son las de mayor tamaño y desembocan en la cara interna de las mejillas por medio de los *canales de Stenon*, que llevan la saliva muy líquida que producen.

Las submaxilares están situadas debajo de la mandíbula inferior y por encima del hueso hioides. Producen una saliva más espesa que son llevadas por los conductos de Wharton a ambos lados del frenillo de la lengua.

Las sublinguales son las glándulas más pequeñas y su secreción se vierten por varios conductos en el piso de la boca, por debajo de la lengua.

*El hígado.*- Es el laboratorio del cuerpo humano. Se halla situado en la parte alta y derecha del estómago, debajo del diafragma. Es la glándula digestiva más grande del organismo y pesa entre 1,5 y 3 kilogramos. Tiene un color rojo oscuro.

Este órgano cumple cerca de 80 funciones y en el se realizan más o menos 5 mil tipos diferentes de reacciones químicas. Para el cumplimiento de tales funciones, el hígado recibe en 24 horas, 2 mil litros de sangre, lo que hace que en 70 años procese aproximadamente 1,5 toneladas de proteínas y unos 12,5 toneladas de carbohidratos.

Su cara superior es lisa y convexa, mientras que su cara inferior es cóncava y presenta 3 surcos que forman una H y que dividen al hígado en 4 lóbulos: El derecho (muy voluminoso), el izquierdo, bastante más delgado, y dos pequeños. Uno anterior o cuadrado y otro posterior o de Spligel.

Por el surco que forma la parte transversal de la H llegan al hígado los vasos sanguíneos que necesita para su nutrición y para obtener sustancias para sus funciones, entre ellos la *arteria hepática* y la *vena porta*, y los canales que transportan la *bilis*. Las demás secreciones del hígado son internas y se vuelcan en la sangre.

La bilis es un líquido algo viscoso, amarillento o verdoso, de sabor amargo, segregado por el hígado, de donde fluye directamente al intestino delgado (duodeno) o se acumula en la *vesícula biliar*, y que sirve al igual que el jugo pancreático para la digestión. Está compuesta en su mayor parte por una solución acuosa de sales biliares, colesterol y dos pigmentos: La *biliverdina* (de color verde) y la *bilirrubina* (rojo).



Constituyen las *Vías Biliares*: los pequeños canales que reciben la bilis que produce el hígado, que se van reuniendo en conductos de tamaño cada vez mayor, hasta quedar reducidos a dos, uno proveniente del lóbulo derecho y el otro proveniente del lóbulo izquierdo, que se reúnen en uno solo llamado *conducto hepático*. Este recibe más adelante el *conducto cístico* proveniente de la vesícula biliar. El conducto hepático se transforma así en el denominado *conducto colédoco*, después de haber recibido el cístico, desembocando en la parte media de la segunda porción del duodeno en el intestino delgado.

La vesícula biliar recibe la bilis que segrega el hígado, cuando no es necesaria para la digestión, haciéndola más concentrada, absorbiendo buena parte del agua que contiene. Luego, durante la digestión, la vesícula biliar se contrae, volcando a través de los conductos cístico y colédoco su contenido en el duodeno.

En el hígado se procesan cerca de 80 funciones, cuya interacción produce más de 5,000 reacciones bioquímicas, que le permiten realizar diversas funciones, entre las más importantes tenemos las siguientes: secreción de bilis, formación de glucógeno, fijación de la grasa, síntesis de proteínas esenciales para el organismo, contribución a la formación y destrucción de los hematíes y a la desintoxicación del cuerpo.

*El páncreas.*- Es una glándula anexa del aparato digestivo, situada en la cavidad abdominal por detrás del peritoneo. Su nombre proviene del vocablo griego *páncreas*, de *pan*, todo, y *Kreas*, carne. Tiene la forma de una lengua humana dispuesta en forma horizontal debajo del estómago, distinguiéndose en ella tres partes: *cabeza*, *cuerpo* y *cola*.

La cabeza, que se encuentra en el extremo derecho, rodeada en su mayor parte por el duodeno, es de forma redondeada. El cuerpo, que es la parte intermedia, alargada y un poco más estrecha. Finalmente, la cola, que está en el extremo izquierdo y termina en punta.

De la cabeza, salen dos conductos excretores: el principal, conocido como *conducto de Wirsung* que desemboca conjuntamente con el colédoco en el duodeno a través de la *papila de Vater*, y el accesorio, también conocido como el *conducto de Rivinus* o *Santorini* que conecta al duodeno a través de una ampolla o papila accesoria. Ambos conducen al tubo digestivo el jugo pancreático, que es una sustancia que contiene tres fermentos: *amilasa*, *tripsina* y *lipasa*.

En realidad, desde inicios del siglo XX, se conoce que las glándulas del páncreas están compuestas por dos tipos de tejidos: *acinar* e *insular*, que corresponden a las células *alfa* y *beta*, respectivamente. Los tejidos insulares son aquellos a los que, en 1893, el histólogo francés Gustave Lánguese denominó "islotos de Langerhans", que contienen a las células beta, responsables de la secreción endocrina o interna de la insulina directamente a la sangre.

Como podrá apreciarse, el páncreas cumple doble función secretora: Exocrina o externa, generando los fermentos del jugo pancreático, producidos por las células acinares, que son llevados al duodeno, y endocrina o interna, a partir del cual las células beta de los islotes de Langerhans producen la hormona insulina que permite el aprovechamiento por parte del organismo de los glúcidos o carbohidratos.

Sin embargo, la insulina no es la única hormona endocrina que secreta el páncreas, pues, también produce la hormona *lipocaico*, que interviene en las transformaciones que sufren en el interior del organismo los lípidos o grasas.

Además de la secreción externa del jugo pancreático, el páncreas tiene carácter endocrino, es decir, también realiza secreción interna.

#### 1.4.2 Fisiología de los alimentos

Se estudiará la forma en que los alimentos son preparados física y químicamente en el tubo digestivo para que las sustancias puedan ser absorbidas en el intestino, y luego asimilados por los distintos tejidos y órganos.

Así, estudiaremos sucesivamente la digestión bucal, la deglución, la digestión gástrica, la digestión en el intestino delgado y, finalmente, en el intestino grueso.

##### La digestión bucal

Los alimentos sólidos o pastosos, son masticados y triturados por la acción de los dientes, que mecánicamente los reducen a partículas pequeñas. Mientras que los líquidos son deglutidos rápidamente por la boca sin preparación bucal previa.

Al mismo tiempo, los alimentos se empapan con la saliva, es decir, sufren un proceso de *insalivación*. La saliva es un líquido de reacción débilmente alcalina, que contiene además de algunas sales, un fermento llamado *ptialina*, y una pequeña cantidad de maltasa. La ptilina actúa sobre el almidón, de preferencia el cocido, haciéndolo soluble y luego desdoblándolo en dextrina, eritrodextrina y acrodextrina, que finalmente se transforma en maltosa.

La ptilina actúa sobre el *bolo alimenticio* aún después de que éste haya sido deglutido hacia el estómago, pues los alimentos no se mezclan de inmediato con el jugo gástrico cuya reacción ácida neutraliza la acción de la saliva.

La saliva es segregada cuando se mastican alimentos, pero también cuando se apetece algún alimento, de allí que sea común decir "se me hace agua la boca". Además, tiene otras funciones como mantener limpia de gérmenes a la boca y humedecer los alimentos para facilitar su deglución.

### Deglución (el acto de tragar)

El bolo alimenticio es deglutido en la siguiente forma: Primero, el bolo es colocado sobre el dorso de la lengua, luego, la persona deja de masticar y respirar, cierra la boca y aplica la punta de la lengua contra la pared anterior del paladar, haciendo deslizar el bolo hacia el istmo de las fauces. Mientras no haya pasado más allá del velo del paladar, la deglución puede detenerse a voluntad, después es involuntaria.

Para que el alimento líquido o sólido no se pase a la nariz al tragar, el velo del paladar cierra la faringe, y para que no se pase a la laringe, ésta se eleva y se cierra la epiglotis. Los músculos de la faringe se contraen impulsando el alimento al esófago, éstos a su vez también se contraen con el mismo fin en forma de ondas progresivas llamadas peristálticas.

### La digestión gástrica

El cardias, orificio superior del estómago, se relaja y permite el acceso del bolo alimenticio del esófago al estómago, donde es sometido a acciones mecánicas y químicas. Los procesos químicos del estómago, por acción del jugo gástrico, transforman el alimento en un líquido ácido llamado *quimo*. El jugo gástrico es segregado por las glándulas de la mucosa del estómago.

El jugo gástrico contiene *ácido clorhídrico* y fermentos, como la *pepsina*, que en un medio ácido actúa sobre las albúminas transformándolas en compuestos más simples llamados albumosas y peptonas. También contiene el *cuajo* o *renina*, que coagula la caseína de la leche, y, la *lipasa gástrica* que actúa sobre las grasas.

El vaciamiento del estómago se produce eliminando rápidamente el agua que contiene transportándolo en su mayor parte hacia el duodeno, una pequeña cantidad es absorbida directamente por el estómago. Los demás alimentos tardan más dependiendo de la clase de alimento y de la cantidad. Una comida pequeña puede demorar entre 1 y 4 horas, mientras que una comida abundante puede demorar de 6 a 7 horas.

Se ha observado que los hidratos de carbono o glúcidos son los que, ingeridos solos, salen más rápido del estómago, seguido en las mismas condiciones por las proteínas y, finalmente, por las grasas. La mezcla de alimentos retardan la digestión.

El quimo, sustancia ácida formada por la acción del jugo gástrico sobre el bolo alimenticio, es expulsado del estómago por movimientos peristálticos a través del píloro, en cantidades pequeñas.

### La digestión en el intestino delgado

En el intestino delgado, los alimentos que llegan en forma de quimo ácido, son sometidos a la acción de tres jugos digestivos: el *jugo pancreático*, la *bilis* y el *jugo intestinal*.

El páncreas segrega el jugo pancreático, que contiene los siguientes fermentos: 1) el *tripsinógeno*, que al mezclarse con la enteroquinasa del jugo intestinal produce la *tripsina*, 2) la *amilopsina* o amilasa pancreática, 3) la *esteapsina* o lipasa pancreática, 4) la *maltasa* y, 5) el lab -fermento o *renina*.

La tripsina actúa en medio alcalino sobre las proteínas llevándolas al estado de polipéptidos y aminoácidos. La amilopsina digiere el almidón transformándolo en maltosa. La esteapsina actúa sobre las grasas desdoblándolas en ácidos grasos y glicerina.

El jugo intestinal, segregado por las glándulas del intestino delgado, contiene un buen número de fermentos que llevan los alimentos ingeridos a un estado tal, que puedan ser absorbidos. Contiene carbonato y bicarbonato de sodio, que le dan una reacción alcalina. Como ya se indicó, también contiene enteroquinasa.

Los principales fermentos del jugo intestinal son: 1) la *crepsina*, que desdobla los polipéptidos en ácidos aminados, 2) la *maltasa*, que desdobla la maltosa en dos moléculas de glucosa, 3) la *invertina*, que desdobla el azúcar común en glucosa y levulosa y, 4) la *lactasa*, que desdobla la lactosa o azúcar de leche en glucosa y galactosa.

El intestino delgado segrega la mayor parte de su jugo en sus primeras porciones, mientras que la secreción del intestino grueso carece de fermentos, pues está formada por mucus, sales y agua.

La bilis, segregada en forma continua por el hígado, se acumula en la vesícula biliar, de donde sale cuando el alimento llega al duodeno, volcándose en el mismo a través del conducto colédoco para facilitar la digestión. Los componentes más importantes de la bilis son: sales, pigmentos biliares y colesterol.

Las sales biliares son el glicocolato y el taurocolato de sodio. Los pigmentos son la bilirrubina (rojo) y la biliverdina (verde), que se forman a partir de la hemoglobina de los glóbulos rojos destruidos. Ambos, sales y pigmentos, son reabsorbidos en el intestino regresando al hígado.

Las principales funciones de la bilis son: 1) Facilita la digestión de las sustancias grasas emulsionándolas, 2) facilita la absorción de las vitaminas A, D, E, K, etc., y 3) tiende a evitar las putrefacciones intestinales y tiene efecto como laxante.

La acción de la digestión intestinal sobre los alimentos los reduce a un líquido espeso y lechoso conocido como *quilo*, en el cual las proteínas han sido reducidos a aminoácidos, los hidratos de carbono se hallan en forma de glucosa u otros monosacáridos, y las grasas en forma de ácidos grasos, glicerina y jabones.

Es pertinente explicar que el fenómeno de la *absorción* se produce cuando una sustancia o nutriente pasa al medio interno del organismo, es decir, a la sangre, la linfa, etc. Aunque algunos alimentos pueden absorberse en el estómago, la mayor cantidad son

absorbidos en el intestino delgado, principalmente en las primeras porciones. Para absorber los alimentos digeridos, el intestino delgado presenta varios millones de vellosidades, que dan una superficie de contacto con el quilo de unos 10 metros cuadrados.

El agua, las sales, la glucosa y los aminoácidos pasan a los capilares de las vellosidades y de allí a la vena porta que los transporta al hígado, donde son almacenados y/o procesados.

#### **La digestión en el intestino grueso**

Al intestino grueso llega un líquido que contiene las sustancias no absorbidas, no digeridas, restos de jugos digestivos, bacterias y células viejas descamadas del intestino.

Como el intestino grueso prácticamente no tiene jugo, no tiene fermentos, en consecuencia produce muy pocos procesos de transformación. Sin embargo, es necesario señalar que en su mitad derecha absorbe una gran proporción del agua del quilo que viene del intestino delgado, transformándolas de líquidas en pastosas, que son excretadas por el ano.

### **1.4.3 Metabolismo de los hidratos de carbono**

El metabolismo, es un conjunto de transformaciones de materia y energía que sufren los alimentos, después de ser ingeridos e incorporados por el organismo. Estas transformaciones permiten el crecimiento, desarrollo, conservación y reparación celular; es un proceso continuo e indiviso.

El metabolismo comprende dos tipos de procesos: *Anabolismo* y *Catabolismo*.

El Anabolismo, es un proceso de síntesis orgánica, que se realiza sobre la base de reacciones químicas endergónicas (que absorben energía) con almacenamiento de energía, de modo tal que incrementan la masa y energía celular.

El Catabolismo, es un proceso degradativo, inverso al anabolismo, pues implica el desdoblamiento de los compuestos orgánicos a través de reacciones químicas exergónicas (que liberan energía), determinando la disminución de la masa y energía celular. Precisamente, esta energía liberada es empleada en el trabajo celular y en la síntesis de compuestos orgánicos (anabolismo).

El proceso metabólico es un sistema de reacciones sucesivas controladas por *enzimas*. Estas son sustancias de naturaleza proteica que actúan como biocatalizadores específicos que aceleran reacciones bioquímicas sin intervenir en ellas reduciendo la energía de activación molecular, es decir, disminuyendo la cantidad de energía de un nivel en que las moléculas se tornan inestables, permitiendo con ella que dichas reacciones se realicen con temperaturas ambientales normales.

Algunas enzimas son solo proteicas, otras requieren componentes no proteicos para ser activas. En estas enzimas el componente no proteico se denomina apoenzima y el componente activo coenzima. Las enzimas se nombran utilizando el nombre del sustrato o reacción con la terminación *asa*; como por ejemplo lipasa, sucrasa, oxidasa, etc.

### Metabolismo basal

Es la cantidad de energía empleada por el organismo únicamente para mantenerse vivo, sin gasto adicional por la digestión, movimientos musculares y la acción del medio ambiente.

El metabolismo basal de un hombre adulto es de 1.600 calorías, lo cual es determinado por el consumo de  $O_2$ . Sin embargo, en la práctica los seres humanos desarrollan en vida una serie de actividades que determinan la modificación del metabolismo basal, así por ejemplo se calcula para:

Vida sedentaria	2.500 calorías
Vida activa	3.500 calorías
Esfuerzo físico	4.500 calorías

En ese sentido, es importante observar las equivalencias en calorías de los nutrientes:

Proteínas	1 gramo	4 calorías
Carbohidratos	1 gramo	4 calorías
Grasas	1 gramo	9 calorías

### Los alimentos

Los alimentos, son sustancias que contienen nutrientes (carbohidratos, vitaminas y proteínas), que al ser incorporadas al organismo liberan la energía que contienen, intervienen en la formación y reparación de los tejidos y regularizan los procesos vitales.

Los carbohidratos son alimentos energéticos por excelencia, es decir, actúan como el combustible que las células necesitan y consumen para cumplir con sus funciones vitales. Mientras que, las proteínas contribuyen al crecimiento y las vitaminas a la defensa del organismo.

Los hidratos de carbono o simplemente carbohidratos, como ya se ha indicado anteriormente, son los azúcares y almidones que se encuentran abundantemente

repartidos en el reino vegetal, constituyendo el material de reserva de las plantas, particularmente en su forma de polisacáridos como la *celulosa* y el *almidón*.

Los polisacáridos generalmente son compuestos amorfos, no dulces, que por hidrólisis se desdoblan en monosacáridos, pentosas y hexosas, denominadas así por el número de carbonos que poseen. En nuestro caso particular, nos interesan las hexosas ( $C_6H_{12}O_6$ ): *glucosa*, *galactosa* y *fructosa*.

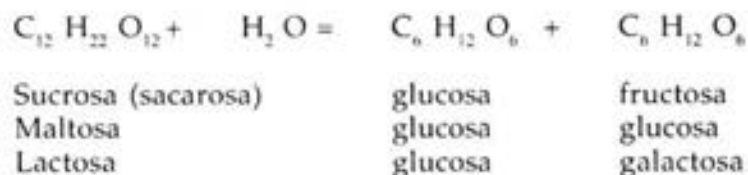
La celulosa es un sólido blanco, insoluble en el agua, de gran poder de absorción para los líquidos. Es el componente principal de las membranas celulares, de la madera, del algodón, de la médula de sauco, etc. El algodón es la sustancia natural que presenta mayor porcentaje de celulosa (95%).

El almidón, es un polvo blanco, lustroso, que no se cristaliza, por acción del agua caliente forma una solución coloidal llamada engrudo. Vista al microscopio presenta formas características según la planta de origen. Se encuentra sobre todo en los frutos y raíces:

Arroz	75% de almidón
Trigo	75% de almidón
Maíz	70% de almidón
Papa	25% de almidón

Por *hidrólisis*, es decir, sumando o agregando agua, los carbohidratos se desdoblan: Los disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) formando dos moléculas

de monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), y, los polisacáridos, formando varias moléculas de glucosa. Así, tenemos en los disacáridos:



Los polisacáridos, como el almidón, se hidrolizan previa ebullición con ácidos diluidos, pasando por compuestos intermedios llamados dextrinas y maltosa, dando en último término glucosa.

### El Proceso metabólico

Los carbohidratos (azúcares y almidones), contenidos en los alimentos como el pan, papas, camotes, fideos, frutas, etc., puestos en la boca, son masticados y triturados mecánicamente por los dientes, formando el bolo alimenticio a través de un proceso

de insalivación, por medio del cual son sometidos a la acción de ciertas sales, algo de maltasa y la ptilina. Este fermento actúa sobre el almidón haciéndolo soluble y desdoblándolo en dextrina, que luego se transforma en maltosa. Una pequeña cantidad de maltosa puede convertirse en glucosa por acción de la maltasa sobre la maltosa recién formada.

El bolo alimenticio es tragado por la faringe y el esófago y deglutido hacia el estómago, donde es sometido a la acción del jugo gástrico formando un líquido ácido llamado quimo. El ácido clorhídrico y la pepsina del jugo gástrico atacan a las *albúminas* (sustancias que contienen carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre) transformándolas en compuestos más simples llamados *albumosas* y *peptonas*.

Es en el intestino delgado, por acción del jugo pancreático, la bilis y el jugo intestinal, donde los alimentos (carbohidratos) son desmenuzados a su mínima expresión, es decir, a la forma de sustancias elementales tales como glucosa, fructosa y galactosa. El fermento *amilopsina* (amilasa) del jugo pancreático digiere el almidón transformándola rápidamente en maltosa, aún cuando este crudo.

Sin embargo, es el jugo intestinal, segregado por las glándulas del intestino delgado, el que contiene un gran número de fermentos que llevan los alimentos ingeridos a un estado tal en que pueden ser fácilmente absorbidos. Así tenemos a la: *maltasa*, que desdobra la maltosa en dos moléculas de glucosa, la *invertina* o *sucrasa*, que desdobra el azúcar común o sacarosa (sucrosa) en una molécula de glucosa y otra de fructosa, y, la *lactasa*, que desdobra el azúcar de leche o lactosa en una molécula de glucosa y otra de galactosa.

Las moléculas de glucosa, fructosa y galactosa, son absorbidas del intestino delgado por millones de vellosidades que en conjunto presentan un área de contacto de 10 metros cuadrados. Es así como, la glucosa, pasa a través de los capilares de las vellosidades a la vena porta, cavidad que lo conduce como parte constitutiva de la sangre directamente hacia el hígado, en donde una parte es transformada y almacenada como *glucógeno* (almidón animal) y otra parte es distribuida hacia los tejidos y células del organismo.

En las células del organismo, los productos finales de la digestión de los carbohidratos son respirados liberando energía, agua y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). El agua es eliminada mediante los riñones (orina) y la piel (sudor), y, el CO<sub>2</sub> es expulsada a través de los pulmones por la expiración. Cada gramo de glucosa respirada libera cuatro (4) calorías.

### **Respiración celular**

Para cumplir con sus actividades y funciones, las células, obtienen la energía que necesitan de las sustancias que absorben o que elaboran, a través de procesos endotérmicos (por absorción de calor), mediante la oxidación. Este proceso de



liberación y obtención de energía se conoce como respiración, que son de dos tipos: *Aeróbica y anaeróbica.*

La respiración aeróbica se realiza en presencia de oxígeno (O<sub>2</sub>) atmosférico, éste oxida gradualmente a los compuestos orgánicos liberando energía y obteniendo dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y agua (H<sub>2</sub>O), que son expulsados a través de los pulmones y el sistema excretor respectivamente. Veamos el caso de la glucosa:



La respiración anaeróbica se realiza en ausencia de oxígeno (O<sub>2</sub>) atmosférico, en cuyo caso los compuestos orgánicos se dislocan molecularmente. En el caso de la glucosa, ésta se degrada en triosas y otros compuestos, más CO<sub>2</sub> y no produce agua.



En general, se conoce como respiración al proceso oxidativo que libera Hidrógenos de los diferentes compuestos orgánicos y que se combina (en la cadena respiratoria) con el Oxígeno para formar agua.

Las enzimas que participan en la respiración aeróbica se encuentran en las mitocondrias, mientras que, las que participan en la respiración anaeróbicas se localizan en la matriz citoplasmática.

El camino principal de la respiración celular comprende la *glucólisis* y el *ciclo de Krebs*.

La glucólisis es la conversión de la glucosa mediante enzimas y coenzimas en ácido pirúvico (piruvato), éste en condiciones aeróbicas, es decir, con presencia de oxígeno, se convierte en Acetil - coenzima A liberando CO<sub>2</sub>. A este nivel se enlaza directamente con el ciclo de Krebs.

A su vez, el ciclo de Krebs comprende una serie de reacciones químicas gobernadas por enzimas que degradan el ácido pirúvico convertido en Acetil - coenzima A, en presencia de oxígeno, hasta transformarlo en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, quedando energía en forma de 36 moléculas de ATP (adenosintrifosfato). La ATP es una enzima en cuyos enlaces P-O-P se almacena gran cantidad de energía, es una enzima energética.

Al final de la cadena respiratoria y de la transferencia de electrones realizada entre los diversos elementos de los compuestos involucrados, el balance energético de la respiración aeróbica de la glucosa queda como sigue:



## 1.5 ETIOLOGIA DE LA DIABETES

Hemos sostenido, a lo largo de la presente exposición, que la diabetes es una enfermedad que consiste en un grave deterioro del metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo humano y que, debido a ello, el nivel de concentración de glucosa en la sangre es alta o muy alta, fenómeno al cual hemos denominado *hiperglicemia*.

Al respecto, es interesante notar que, una desviación relativamente pequeña, una hiperglicemia leve pero persistente, modifica las características físico - químicas de las proteínas, de las membranas celulares, y limita la función de órganos vitales como el riñón, los ojos y el sistema nervioso por el desarrollo de la microangiopatía diabética, del mismo modo que, la macroangiopatía y la aterosclerosis incrementan el riesgo en los diabéticos de sufrir eventos cardiovasculares.

La glucosa, pues, en exceso puede ser "tóxica", toda vez que la hiperglicemia también altera la función insulinógena del páncreas, entre otros, debido a la formación de amiloide pancreático que altera la función de las células beta de los islotes de Langerhans.

La idea de que la Diabetes Mellitus, en sus dos variantes, Tipo 1 y Tipo 2, se debe a una falta absoluta o relativa de insulina producida por el páncreas ha sido absolutamente superada por los conocimientos de la medicina actual.

La patogenia de la *diabetes mellitus Tipo 1*, ha avanzado considerablemente. Desde hace algún tiempo se ha considerado la naturaleza viral de esta enfermedad, pero, estudios recientes han evidenciado la presencia de un retrovirus denominado IDDMK22, que se copia en el ADN del genoma celular, permaneciendo en el mismo y produciendo una proteína antigénica denominado *superantígeno*, que causa el fenómeno autoinmune al activar la invasión de linfocitos T al páncreas destruyendo las células beta de los islotes de Langerhans. Como consecuencia, las células beta destruidas dejan de producir insulina, que en su defecto debe ser administrado artificialmente.

En cuanto a la patogenia de la *diabetes mellitus Tipo 2*, tal como afirma el Dr. Jaime Urbina González, en su libro "Historia de la Diabetes": "El descubrimiento de receptores a la insulina en la membrana celular y de transportadores intracelulares específicos de la glucosa en diferentes órganos, así como la existencia de un complejo mecanismo enzimático al interior de la célula, han llevado a que el fenómeno conocido como "resistencia a la insulina" sea un proceso difícil de explicar ya que hasta aspectos genéticos pueden estar involucrados".

Como se verá, la causa de la diabetes es un misterio. Nadie conoce qué causa la diabetes Tipo 1, que es una enfermedad en la cual el cuerpo produce anticuerpos que atacan y dañan sus propias células, específicamente las del páncreas, donde se produce la insulina. Tampoco se sabe con exactitud, las causas de la diabetes tipo 2, no obstante, hay factores genéticos y ambientales tales como la obesidad y la falta de ejercicio que parecen jugar un papel importante en su causalidad.

En general, de cien personas afectadas con diabetes, 5% padecen diabetes Tipo 1 y 95% diabetes Tipo 2. Esta última, está por adquirir caracteres epidémicos en los Estados

Unidos, debido al aumento en la cantidad de ancianos, a la gran incidencia de obesidad y de personas que viven una vida sedentaria.

Además, entre 2 a 5% de mujeres embarazadas padecen de *diabetes gestacional*, pero, usualmente desaparece cuando termina el embarazo.

### 1.5.1 Causas de la diabetes

**Edad.**- Es más frecuente entre los 40 y 60 años. Sin embargo, también puede atacar a niños y jóvenes.

**SEXO.**- Ataca a ambos sexos casi por igual, aunque alguna estadísticas pueden mostrar la preeminencia de un sexo u otro, dependiendo del país o lugar donde se analice.

**Raza.**- Hay razas predispuestas a esta enfermedad. Su incidencia es enormemente variable en el mundo, con altas cifras en Europa y América del Norte y bajas cifras en Asia y América Latina. La diabetes mellitus afecta principalmente a la raza caucásica o a poblaciones con una sustancial base genética caucásica como algunos negros americanos y asiático americanos. Es rara en japoneses, chinos, filipinos, indios asiáticos, indios americanos, negros africanos, polinesios, esquimales, micronesianos y melanesianos.

Recientes estudios de un Proyecto Multinacional de Diabetes Infantil de la Organización Mundial de la Salud en 11 ciudades de Latinoamérica (Proyecto DIAMOND), parecen apoyar la influencia del factor genético racial como una de las causas dominantes de la diabetes en correspondencia con la etnicidad caucásica de las poblaciones. Argentina tiene un 95%, Brasil 75%, Cuba 37%, Chile 25% y Perú 15%, de etnicidad caucásica.

La mayor parte de la población peruana es mestiza, mezcla de la nativa peruana (origen asiático) con la caucásica española y también una importante mezcla con chinos, japoneses y negros africanos. Sin embargo, hay evidencias que el factor

genético del mestizo peruano no constituye un factor predisponente de la enfermedad.

**Herencia.**- Aproximadamente en la cuarta parte de los diabéticos se encuentran ascendientes y descendientes con dicha enfermedad.

Como *causas predisponentes* podemos señalar las siguientes:

- La sobrealimentación.
- Ingestión excesiva de hidratos de carbono.

- Obesidad, a mayor peso más resistencia a la insulina.
- Vida sedentaria, un ejercicio moderado diariamente reduce la necesidad de insulina.
- Aflicciones y preocupaciones
- Infecciones y traumatismos
- Las personas con colesterol HDL bajo o los triglicéridos elevados.
- Enfermedades del hígado, el páncreas, la hipófisis y otras glándulas de secreción interna.
- Las mujeres que han tenido diabetes estacional o que han tenido un bebé de 9 o más libras al nacer.
- Otros tipos específicos de diabetes pueden ser el resultado de algún síndrome genético, de una cirugía, de medicamentos, de desnutrición, de infecciones y de otras enfermedades.

Como *causa determinante*, podemos señalar la lesión de los islotes de Langerhans en el páncreas o el funcionamiento deficiente de los mismos.

### 1.5.2 Síntomas

El comienzo de la diabetes es en general lento, siendo sus síntomas más frecuentes los siguientes:

**Polidipsia.**- Es decir sed exagerada, que lleva a la ingestión de grandes cantidades de agua.

**Poliuria.**- Es la emisión de orina en gran abundancia, en general 2 ó 3 litros, pero en algunos casos pueden llegar a los 10 litros por día.

**Polifagia.**- Hambre exagerada, es decir, la ingestión de gran cantidad de alimentos. A pesar de ello el enfermo suele presentar adelgazamiento.

**Desnutrición.**- O sea, adelgazamiento más o menos acentuado.

**Prurito.**- Picazón en la piel o en los órganos genitales. Este síntoma es observado en el 25% de los casos.

También existen síntomas primordiales que son revelados a través de exámenes de laboratorio:

**Hiper glucemia.**- El aumento de la cantidad de glucosa en la sangre más allá de los niveles permisibles, 120 mg/dl.

**Glucosuria.**- O sea, la aparición de glucosa en la orina. Situación que se presenta cuando la glucemia o cantidad de glucosa en la sangre supera los 180 mg/dl. No

hay que creer, sin embargo, que la glucosuria equivale necesariamente a diabetes mellitus, pues, hay muchos casos en que puede aparecer azúcar en la orina sin presencia de la enfermedad; este es el caso específico de la diabetes insípida debido a una falla de secreción de la hormona vasopresina de los órganos suprarrenales.

### 1.5.3 Complicaciones

No existe cura para la diabetes mellitus tipo 1 ó 2, sin embargo, con los beneficios de la tecnología moderna y los conocimientos sobre la enfermedad, pueden ser controladas exitosamente. Personas diabéticas pueden vivir una vida larga y saludable con un tratamiento y una dieta adecuada.

El descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, fue considerada en su momento como una "cura" de la diabetes, pues convirtió una enfermedad terrible en tratable y controlable. Sin embargo, conforme los adultos diabéticos conseguían aumentar su tasa de sobrevivencia y, los diabéticos juveniles vivían hasta alcanzar la adultez, se descubrió que al poco tiempo afrontaban el surgimiento de complicaciones cada vez más severas, tales como la ceguera, nefropatía terminal, neuropatía, enfermedades cardíacas, etc., con consecuencias devastadoras.

Entre las complicaciones más comunes asociadas a la diabetes tenemos las siguientes:

*Retinopatía diabética.*- Es la principal causa de ceguera en pacientes entre los 20 y 60 años de edad. La dilatación de los vasos retinales, el edema bilateral de los nervios ópticos y de la retina, la presencia de pequeñas hemorragias retinales y exudados en el fondo del ojo, progresivamente van complicando la visión del enfermo diabético. De hecho, antes del descubrimiento de la insulina, la mayoría de los pacientes fallecía antes de que se pudiera desarrollar una retinopatía lo suficientemente grave como para generar ceguera.

*Nefropatía diabética.*- Esta enfermedad ocupa uno de los primeros lugares dentro de las causas de la insuficiencia renal crónica. Sus efectos más visibles son la cetonuria y la deshidratación que es excretada a través de los órganos urinarios.

*Neuropatía.*- El daño de los vasos puede alterar la estructura y el funcionamiento de prácticamente de todos los tejidos y órganos del cuerpo humano. Surgen así enfermedades como la neuritis y las neuralgias. Afecta al sistema nervioso incentivando una hiperexcitabilidad de las personas afectadas.

*Enfermedades cardiovasculares.*- Las enfermedades cardíacas son las más comunes y graves en el diabético y, además, constituyen la causa principal de mortalidad en estos pacientes. Una de sus principales características es la generación de la *hipovolemia* o disminución del volumen de la sangre en el cuerpo humano.

*Complicaciones en la piel.*- Son muy frecuentes. La piel del diabético suele ser seca y áspera, con predisposición a las infecciones.

Una grave complicación es la *gangrena* de las extremidades inferiores: A veces es una gangrena húmeda por infección y, otras veces, es una gangrena seca por falta de nutrición del miembro debido a la arterioesclerosis.

*Complicaciones en el aparato reproductor.*- Es frecuente la impotencia genital. Cabe señalar que el embarazo agrava la diabetes.

*Coma diabético.*- El *estado de coma*, que puede ser producido por diferentes causas además de la diabetes, se caracteriza por la pérdida de conocimiento, de los movimientos y de la sensibilidad, con la conservación de la respiración y del pulso. El coma diabético se presenta en condiciones de *hipoglicemia*, es decir, cuando la concentración de glucosa disminuye más allá del mínimo nivel permisible (80 mg/dl).

El coma diabético es un coma por acidosis, es decir, por la acumulación en el organismo de sustancias llamadas cetógenas (acetona), debido a la oxidación imperfecta del metabolismo de las grasas por ausencia de glucosa dentro de las células. En efecto, en ausencia de glucosa las células consumen más grasa de la habitual para equilibrar su demanda energética, como consecuencia se forma un exceso de cetonas. El coma es muy frecuente en las diabetes no tratadas o mal tratadas.

En general el coma diabético no se manifiesta bruscamente, sino, por una sucesión de fenómenos: acidosis química, acidosis clínica, pre coma y coma. La evolución del coma diabético es rápida y no tratado a tiempo lleva a la muerte en 1 ó 2 días.

¿En qué momento puede aparecer la hipoglicemia?. En cualquier momento, pero especialmente antes de las comidas y después del ejercicio físico.

¿Cuáles son sus síntomas?. Es variable, la mayoría de los diabéticos presentan sudoración y/o temblor como primer síntoma, pero también mareo, frío, irritabilidad, hambre, cansancio y confusión. También pueden aparecer dolor de cabeza y visión borrosa.

Si no se ingieren terrones de azúcar o su equivalente en azúcar "rápida" la hipoglicemia puede derivar en coma diabético.

## 1.6 HISTORIA DE LA DIABETES

En su libro, "Historia de la Diabetes", editado por los Laboratorios Eli Lilly Interamérica (1998), el Dr. Jaime Urbina Gonzáles, divide la historia de esta enfermedad en dos etapas: Pre - insulínica e insulínica; poniendo como un hito divisorio el descubrimiento de la hormona proteína que revolucionó la visión, conocimiento y tratamiento de la diabetes.

### 1.6.1 Era pre - insulínica

Esta historia se remonta hasta aproximadamente 1550 años antes de Cristo, que es la edad que se calcula tiene el *papiro de Ebers*. Un viejo documento, adquirido por George Ebers en 1872 para la Universidad de Leipzig, que con sus 18 metros de largo, 108 columnas de 20 a 22 líneas cada una, constituye el escrito médico más extenso del Antiguo Egipto y en la que, por primera vez, se hace referencia clínica de la poliuria.

Sin embargo, la medicina moderna tuvo sus orígenes en Grecia, entre los siglos VI y V a.C., expandiéndose más tarde durante el apogeo del imperio de Alejandro el Magno. Uno de sus representantes más preclaros fue *Hipócrates* (460 - 367 a.C.).

Posteriormente, con el advenimiento del imperio romano, fue *Aulo Celso Cornelio* (30 a.C - 50 d.C), quien sin ser médico, escribió un tratado enciclopédico de la especialidad, siendo el primero en describir de manera inequívoca a la diabetes como "la enfermedad de la poliuria". Por la misma época, *Arateo de Capadocia*, escribe un portentoso tratado médico titulado "De morborum diuturnorum et acutorum causis, signis et curatione", en donde aparece por primera vez el término *diabetes*, que significa "sifón".

El afamado médico *Claudio Galeno* (131 - 201 d.C.), también conoció de la enfermedad, pero le dio una interpretación equivocada al presumir que su origen provenía de una debilidad renal. Error que se mantuvo durante 1500 años.

China e India también contribuyeron a la comprensión de la medicina y de la diabetes. Es particularmente importante la contribución del médico Chino *Tchang Tchong-King*, que lo describió en el año 200 a.C. como "la enfermedad de la sed". En el siglo I a.C., en los escritos del indio *Ayur Veda de Sushutra*, se hace referencia a la enfermedad *Madhumeda* o "orina de miel"; es preciso señalar que fueron los indios quienes detectaron la presencia de azúcar en la orina de los diabéticos 2000 años antes que los europeos.

Durante la edad media los árabes dominaron Europa y su lengua, particularmente entre los años 900 al 1200, fue el lenguaje científico de la humanidad. Uno de sus más preclaros exponentes fue el persa *Abu Ali Al-Husain Ben Abd Allah Ibn Sina*, también llamado *Abisena* (980 - 1037 dC), quién tubo una vida muy prolífica, pues, en sólo 56 años de vida escribió más de 200 obras sobre diversos temas, entre los cuales está el

famoso "Qanum" o "Canon". Se afirma que Abisena fue el primero que describió a la gangrena diabética.

Después vino una época de oscurantismo para la humanidad, que duró 200 años, hasta el advenimiento del Renacimiento a finales del siglo XV e inicios XVI, cuando comenzó a gestarse levemente un pensamiento crítico respecto a la medicina clásica, particularmente hacia las ideas de Galeno. Una de sus figuras más emblemáticas fue el médico suizo Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541), también conocido como *Paracelso*, quien en una noche, en la plaza de Basilea, quemó en una hoguera los textos de Galeno y Abisena para manifestar su rechazo a sus ideas médicas.

En 1650, el clínico inglés *Thomas Willis*, comprobó empíricamente el sabor dulce de la orina manifestando: "Es maravillosamente dulce, como si contuviera azúcar o miel". Poco después, en 1686, en las islas británicas, el médico *Richard Morton* detecta la presencia de diabetes en familiares consanguíneos.

Más tarde, en 1750, el médico de Edimburgo *William Cullen* añadió al término "Diabetes" la palabra "Mellitus", concepto en latín que significa "miel", diferenciándola de la diabetes insípida.

Muchos años después, *Michael E. Chevreul*, en 1815, denominó al azúcar contenido en la orina como "glucosa". Y *John Rollo* (1740-1809), tras efectuar una amplia descripción de la enfermedad, es el primero en imponer la dieta de los hidratos de carbono como terapia para curar la diabetes.

Como toda historia médica, la diabetes también tuvo sus errores. En 1850, el fisiólogo francés *Piorry*, quien aconsejaba erróneamente a sus pacientes diabéticos consumir grandes cantidades de carbohidratos para reponer las que perdían, también desarrolló la diabetes mellitus, y fiel a su predicamento se automedicó con su propia terapia, muriendo poco después.

En el siglo XIX se sucedió un gran avance científico de la medicina en consonancia con el surgimiento de disciplinas como la física, la química y la biología. Surge la bacteriología con *Pasteur* y *Koch*, la endocrinología con *Brown-Sequard*, y, *William Morton* descubre para la humanidad la anestesia.

Es así como, en 1857, el fisiólogo francés *Claude Bernard* descubre la función glucogénica del hígado y define el umbral renal de la orina por exceso de glucosa en la sangre. Un poco antes, en Alemania, *Hermann Helmholtz* inventa el oftalmoscopio, que permitió estudiar la retinopatía diabética. También el médico francés *Apolinario Bouchardat*, tras observar el comportamiento de sus pacientes durante la guerra franco-alemana, sentó las bases del tratamiento dietético de la diabetes.



Uno de los estudios más sobresalientes de aquella época son los experimentos que realizó sobre el páncreas un estudiante de medicina berlinés llamado Paul Langerhans, descubriendo en 1869 unos "islotos" en los tejidos de dicho órgano. En 1893, el histólogo francés Gustave Láguese menciona la acción endocrina del páncreas llamando "islotos de Langerhans" a las células que actúan.

El siglo XX se inicia con buenos auspicios para la diabetes. Bernard Naunyn y sus colaboradores, inauguran una época promisoría para la diabetes tras la publicación de su libro "Der Diabetes Mellitus", realizado en 1898, donde se da cuenta de sus estudios sobre la dieta, la acidosis, el factor hereditario de la diabetes y el contraste existente entre la diabetes juvenil y la del adulto.

En 1890, Josef Von Mering y Oscar Minkowski, publicaron un estudio bajo el título "Diabetes Mellitus nach pankreasextirpation", en donde dan cuenta del desarrollo de la diabetes en un perro pancreatomectomizado (extirpación del páncreas); que fue el resultado de una experiencia fortuita. A partir de allí se reconoció la existencia indubitable de una relación de dependencia directa entre el páncreas y la diabetes. Pero su contribución fue más allá, pues, la ligadura del conducto pancreático (el conducto de Rivinis), no conducía a la diabetes, a diferencia de la extirpación, con lo que se comprobada definitivamente que el páncreas también cumple una función endocrina, segregando alguna sustancia directamente a la sangre.

M. L. Lane, en el año 1907, establece la presencia en el páncreas de dos tipos de células con característica diferentes en los islotos de Langerhans, a las que denominó células alfa y beta, las primeras exocrinas y las segundas endocrinas.

Mientras tanto, George Zuelzer de Alemania, D.A. Scott de los E.U.A y el rumano Nicolás Paulesco, por separado, estaban tras los pasos de la insulina.

### 1.6.2 Descubrimiento de la insulina

La insulina fue descubierta en el verano 1921 por el médico canadiense Frederick Grant Banting (1891-1941) y el estudiante de química Charles Herbert Best (1899-1978), como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

Banting había mostrado ya mucho interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de Shafer y otros, quienes habían observado que la diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotos de Langerhans y que habían denominado insulina. Shafer suponía que la insulina controlaba el metabolismo del azúcar en la sangre y su eliminación por la orina, de tal forma que su carencia ocasionaba una excreción urinaria aumentada. Sin embargo,

sus intentos por suplir esta deficiencia de insulina administrando a los pacientes diabéticos extractos de páncreas habían fracasado.

Dándole vueltas al problema, en 1921, el joven cirujano ortopédico de 29 años, Banting, leyó una publicación de un tal Moses Barron: "La secreción interna de los islotes es destruida durante la extracción a consecuencia de las enzimas digestivas del páncreas (tripsina); por lo tanto, si ligamos los conductos pancreáticos provocando la degeneración del tejido acinar, sin comprometer el tejido insular, podríamos extraer el principio pancreático en concentraciones relativamente altas como para disminuir y corregir la glucosuria".

Banting consiguió convencer a MacLeod para que, durante las vacaciones de este le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios, además de algunos perros para experimentación. Charles Best, estudiante de química fue el encargado de aislar la presunta proteína.

En tan solo 9 semanas, luchando contra el reloj, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. "Marjorie", una perra setter-spaniel, fue la primera en ser pancreatomizada logrando sobrevivir más de 70 días con los extractos pancreáticos de Banting y Best. Habían descubierto la *insulina*.

Pero en esta historia hubo alguien más, el joven bioquímico James Bertram Collip (1892-1965), que fue integrado al equipo por Macleod, quién haciendo uso de alcohol acidulado logró producir un extracto de insulina más puro.

El 11 de enero de 1922, Leonard Thompsom, un adolescente de 14 años de edad, 65 libras de peso y 500 mg/dl de glucosa, se convirtió en el primer diabético en ser inyectado con 15 cc de insulina en los glúteos. El día anterior, Banting y Best se habían inyectado mutuamente la misma sustancia para verificar la seguridad del implante en seres humanos. El tratamiento fue un completo fracaso, la glicemia sólo disminuyó a 320 mg/dl.

El joven Thompsom se moría. Banting, Best y Collip no se rinden y trabajan sin descanso mejorando los extractos de insulina. El 23 de enero se hacen nuevas aplicaciones al paciente con resultados extraordinarios, de 520 mg/dl logran bajar la glicemia a 120 mg/dl. Finalmente, Thompsom murió 15 años después, en 1937, con bronconeumonía luego de sufrir un accidente de motocicleta.

Después vino la gloria. En 1923, el Comité Nobel del Instituto Carolino de Estocolmo, otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Frederick Banting y J.J.R. Macleod. Banting entró en cólera al enterarse de con quién compartiría el premio, dividió el suyo en partes iguales con Best; Macleod hizo lo propio con Collip.

### 1.6.3 Era insulínica

Luego del éxito alcanzado con Leonard Thompsom, el director científico del laboratorio Eli Lilly and Co., G.H. Glowes, viaja a la Universidad de Toronto, acompañado del propio Eli Lilly, para emprender a través de un "joint venture" la producción comercial de la insulina. El convenio se firmó el 22 de mayo de 1922.

En octubre de 1923, Eli Lilly and Co. Lanza al mercado la primera versión de insulina industrial, *Iletin*®, insulina de origen animal (bovino). En aquel entonces eran necesarias contar con 10 mil libras de páncreas animal para producir una libra de insulina.

El equipo de Banting había definido un criterio para expresar la potencia de la insulina, estableciendo que una unidad del extracto es aquel que reduce la glicemia en 45 mg/dl. Entonces se hacía necesario desarrollar las técnicas de extracción, purificación y estabilización de la acción de la hormona. Inicialmente se lograron comprimidos de 5 unidades de insulina por mililitro (5 U/ml), posteriormente se lograron desarrollar de 20 U/ml, 40 U/ml y 80 U/ml. En 1973, en los EEUU y Canadá se pusieron a disposición del mercado la insulina U-100, con 100 U/ml, que ha sido adoptada en la actualidad como la única potencia disponible en el mundo.

En 1926, en la Universidad John Hopkins, *John Jacob Abel* fue el primero en producir insulina en forma cristalina. Esta reducía la irritación en la zona de inyección, pero al mismo tiempo disminuía la potencia de acción siendo necesaria más inyecciones por día.

Al adicionar protamina, una proteína contenida en la esperma de los peces, el médico danés *Hans Christian Hagedorn* logró desarrollar, en 1936, un tipo de insulina de acción prolongada equivalente a 12 horas de acción, frente a las versiones anteriores de 4 a 5 horas. Con ella muchos pacientes podían inyectarse sólo dos porciones de insulina al día. El mismo año, en Toronto, Scott y Fisher, logran prolongar aún más la acción de la insulina - protamina añadiéndole zinc (24 a 36 horas), esta es la insulina PZI.

Más tarde, en 1946, *Krayenbuhl* y *Rosenberg* producen la *insulina isofane* (NPH), un preparado que no contenía ningún exceso de insulina ni protamina. Con ella se hacía posible controlar al paciente con una inyección al día. NPH es una insulina lenta.

Con el descubrimiento de la insulina y su desarrollo clínico, fue surgiendo una nueva actitud frente a la enfermedad, sobre todo en su etiología y tratamiento. La diabetes podía ser entonces la consecuencia no solo de una insuficiencia pancreática, sino también el resultado de la acción de otras hormonas como la glucocorticoides, el glucagón y la somatotrofina.

El siguiente hito en la historia de la insulina fue la dilucidación de su estructura, proeza realizada en 1954 por Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge. Sanger estaba interesado por la estructura de las proteínas, eligiendo la insulina por ser una de las pocas que podía ser conseguida en estado razonablemente puro, por conocerse ya su composición química y peso molecular y porque la actividad de la misma debía estar ligada a algún componente estructural.

Sanger logró no sólo determinar la estructura molecular de la insulina, sino también la secuencia de aminoácidos que conforman la hormona, constituida por dos cadenas A y B unidas entre sí por dos puentes bisulfídicos.

Un poco más tarde, Dixon en Toronto y Tsou en Shangai, lograron la resíntesis de la hormona insulina, a partir de sus dos cadenas polipeptídicas, haciendo posible la síntesis artificial de todo el compuesto. Toda una hazaña. Mientras tanto, en Alemania, Francke y Fuchs, desarrollaron e iniciaron la era de los hipoglicemiantes.

La producción de insulina oral no es posible, puesto que siendo una proteína es fácilmente destruida por los jugos digestivos. Sin embargo, Watanabe logró, en 1913, desarrollar una sustancia llamada Synthalin que tenía propiedades hipoglicemiantes.

Posteriormente se lograron avances importantes en la creación de algunas drogas, con contenido sulfonamídico, estimulantes del páncreas para la secreción de insulina. El joven médico alemán Karl J. Fuchs, observó que la CARBUTAMIDA disminuía la glicemia en pacientes tratados por enfermedades infecciosas. El Dr. Hans Francke decidió probarlo en pacientes diabéticos con óptimos resultados.

En los siguientes años se desarrollaron múltiples antidiabéticos orales, tales como: Tolbutamida (1956), Clorpopamida (1958), Acetohexamida (1964) y Tolazamida (1965). En la década de los 80 adquirieron auge las de segunda generación, entre las más notables: Biguanidas, Fenformina, Buformina (1978) y por último la Metformina (1994).

En la década de los 60, los Dres. Rosalyn Yalow y Salomón Berson, comprueban la existencia de dos clases de enfermos diabéticos: Un primer grupo insulino dependiente (diabetes juvenil) y otro grupo no insulino dependiente, incluso con altos niveles insulínicos, lo que demostraba que la diabetes no sólo era consecuencia de una deficiencia hormonal sino de otros mecanismos biogénéticos.

El conocimiento de la estructura y secuencia de aminoácidos de la insulina humana, bovina y porcina, la del cerdo difiere de la humana sólo en el último aminoácido de los 30 que constituyen la cadena B, llevó posteriormente al desarrollo de la insulina humana producida a partir de bacterias, inaugurando la extraordinaria tecnología ADN recombinante (rDNA).

El 22 de Octubre de 1982, los laboratorios Eli Lilly and Co. fabricaron la primera insulina de esta especie, denominada *Humulin*®.

El progreso de los análogos de insulina siguió su marcha indetenible. En la década de los 90, una vez más, Eli Lilly and Co. desarrolló un prototipo de insulina humana rápida llamada *Lyspro*, conocida comercialmente como *Humalog*, y que ingresó al mercado en 1996. La absorción subcutánea de este análogo es rápida y alcanza su máxima concentración de acción en 40 minutos, retornando a los niveles basales en 3 horas.

En Dinamarca, los laboratorios Novo Nordisk también han logrado generar análogos insulínicos, como la insulina *Aspart*, cuyos resultados son similares a los de la insulina *Lyspro*.

En los últimos años del siglo XX se continuaron investigando en nuevas alternativas antidiabéticas orales, como los inhibidores Acarbosa, Troglitazona, Miglitol, Ciglitazona, Pioglitazona, Englitazona y Troglitazona. Este último compuesto fue autorizado para uso humano (1997), pues, a diferencia de la otras evitaba reacciones adversas.

En 1985, la Novo Nordisk de Dinamarca, inauguró el primer sistema de inyección subcutánea de insulina para pacientes con diabetes mellitus Tipo 1: el *inyector tipo "lapicero"*. Después aparecerían los inyectores de aire comprimido (*jet injectors*), que aplica insulina por alta presión, disminuyendo el dolor de las jeringas convencionales.

También se han venido elaborando sistemas mecánicos para la aplicación de insulina, estas son las *bombas externas de infusión continua* (CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusión), y, más recientemente, las *bombas de inyección de insulina* (IIP: Implantable Insulin Infusión Pumps), colocadas a nivel intraperitoneal desde donde se coloca insulina directamente en la circulación adherente a la vena porta. La bomba de inyección de insulina es un sistema de control de lazo parcialmente cerrado que el propio paciente debe programar y manejar.

### Historia reciente

La publicación de los resultados del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), en 1993, practicado a 1.441 diabéticos Tipo 1, evaluados durante 10 años, demostraron claramente que la terapia intensiva con insulina produce una dramática disminución de los efectos crónicos asociados a la progresión de la diabetes (nefropatía, retinopatía y neuropatía). Es decir, esto depende del estricto y oportuno control de la glicemia.

Por eso, para lograr este objetivo, la historia reciente de la diabetes, que no es otra cosa que la relación insulina – glucosa, nos enfrenta a los siguientes retos: 1) La

fabricación de insulina en polvo para administración nasal, 2) el trasplante de islotes pancreáticos, 3) el implante del páncreas artificial, y, 4) el desarrollo biogenético del Genoma Humano.

La *insulina inhalada* ofrece una potencial alternativa a las inyecciones de esta hormona que el paciente se suministra antes de cada comida. Desde 1971 varios estudios han demostrado que una única dosis de insulina suministrada por aerosol era bien tolerada, y que alrededor del 10 al 30% de la dosis inhalada llegaba a la circulación sanguínea. Para aumentar la eficacia y la reproducibilidad del suministro pulmonar de insulina se están desarrollando nuevas presentaciones de la hormona en polvo y nuevos sistemas de administración.

A la luz de lo anterior, el Dr. Edwin Gale, diabetólogo de la Universidad de Bristol, en Inglaterra, opina que a pesar de las lógicas expectativas que un estudio como éste despierta, es importante tener en cuenta que la insulina inhalada no elimina del todo la necesidad de las inyecciones de insulina, aunque puede limitarse su número a una diaria con insulina de acción ultra lenta, como la usada en el estudio. Además, el Dr. Gale considera que es demasiado pronto para concluir que la insulina inhalada es tan buena como la convencional, suministrada mediante inyecciones.

El *trasplante de islotes pancreáticos* purificados productores de insulina podría ser una alternativa para la curación de la diabetes Tipo 1 y en algunos casos de diabetes Tipo 2. Sin embargo, la falta de donantes suficientes y la necesidad de un tratamiento que suprima la inmunidad del receptor e impida el rechazo, son limitaciones importantes al potencial de esta terapia. Entre las distintas maneras que se plantean para superar estas limitaciones, se encuentra la búsqueda de islotes de otros orígenes, como obtenidos de cerdo, derivados de células ductales pancreáticas, células madre pancreáticas de origen fetal, células madre embrionarias y la clonación terapéutica.

La disponibilidad de los islotes de origen porcino sería virtualmente ilimitada para poder suministrar a pacientes con diabetes y la restricción que actualmente impone la disponibilidad de islotes de cadáver sería solventada. Sin embargo, la barrera inmunológica que es necesario vencer entre tejidos de distintas especies es muy superior a la incompatibilidad propia entre humanos. Por este motivo, se ha puesto en marcha una tecnología que permitiría el desarrollo de cerdos transgénicos, con la expresión de determinados genes humanos. Estos cerdos no expresarían proteínas que fueran reconocidas por los sistemas inmunes de los pacientes receptores como pertenecientes a otra especie.

En un artículo reciente (Abril, 2002), publicado por Marilyn Chase en *The Wall Street Journal*, da cuenta del trasplante de células pancreáticas de un donante humano directamente al interior del hígado de un receptor, en donde, estimulados a través de fármacos estas células comienzan a producir insulina. Este anuncio se basa en los experimentos del Dr. Bernhard Hering de la Universidad de Minnesota.

La tercera alternativa, es el desarrollo del *páncreas artificial*, un sistema de control a lazo cerrado que incluya un dispositivo sensor de glicemia (glucómetro) y una bomba

de insulina como actuador, esto implica el diseño de un sistema médico implantable y programable (PIMS: Programmable Implantable Medication System), para lo cual es necesario contar con un equipo multidisciplinario de ingenieros electrónicos, médicos expertos en diabetes y nutrición, así como, especialistas en fluidos hidráulicos, válvulas, microprocesadores, telemetría, baterías, manufactura de insulina, entre otros.

El cuarto reto, es el más grande desafío que ha tenido la humanidad, el Genoma Humano.

#### 1.6.4 Genoma humano

El Genoma Humano es el número total de cromosomas del cuerpo. Los cromosomas contienen aproximadamente 30.000 genes, los responsables de la herencia. La información contenida en los genes ha sido decodificada y permite a la ciencia conocer mediante tests genéticos, qué enfermedades podrá sufrir una persona en su vida. También con ese conocimiento se podrán tratar enfermedades hasta ahora incurables, como la diabetes..

Un genoma es el número total de cromosomas, o sea, todo el A.D.N. (ácido desoxirribonucleico) de un organismo, incluido sus genes, los cuales llevan la información para la elaboración de todas las proteínas requeridas por el organismo, y las que determinan el aspecto, el funcionamiento, el metabolismo, la resistencia a infecciones y otras enfermedades, y también algunos de sus procederes.

En otras palabras, es el código que hace que seamos como somos. Un gen es la unidad física, funcional y fundamental de la herencia. Es una secuencia de nucleótidos ordenada y ubicada en una posición especial de un cromosoma. Un gen contiene el código específico de un producto funcional.

El ADN es la molécula que contiene el código de la información genética. Es una molécula con una doble hebra que se mantienen juntas por uniones lábiles entre pares de bases de nucleótidos. Los nucleótidos contienen las bases: Adenina(A), Guanina (G), Citosina (C) y Timina (T).

La importancia de conocer acabadamente el genoma es que todas las enfermedades tienen un componente genético, tanto las hereditarias como las resultantes de respuestas corporales al medio ambiente, en consecuencia pueden ser tratadas y, sobre todo, prevenidas.

El genoma contiene el diseño de las estructuras celulares y las actividades de las células del organismo. El núcleo de cada célula contiene el genoma que está conformado por 23 pares de cromosomas, los que a su vez contienen alrededor de 30.000 a 40.000

genes, los que están formados por 3 billones de pares de bases, cuya secuencia hace la diferencia entre los organismos.

El ADN que conforma el genoma, contiene toda la información necesaria para construir y mantener la vida desde una simple bacteria hasta el organismo humano. Comprender como el ADN realiza la función requiere de conocimiento de su estructura y organización.

El orden particular de las mismas es llamada secuencia de ADN, la cual especifica la exacta instrucción genética requerida para crear un organismo particular con características que le son propias. La adenina y la guanina son bases púricas, en cambio la citosina y la timina son bases pirimidínicas.

Desde un punto de vista no científico, el mapa del genoma humano es una herramienta genética que permite estudiar la evolución del hombre y que cambiará drásticamente la medicina actual tal como la conocemos. Será un cambio de paradigma. Permitirá el tratamiento de enfermedades hasta ahora sin cura. Pero, para eso, todavía tenemos que esperar algún tiempo.

Hoy el mapa del genoma está casi completado (97%). La investigación duró diez años e insumió cerca de \$2.000 millones de dólares de costo.

## 1.7 IMPACTO SOCIAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Los últimos reportes epidemiológicos muestran un incremento notable de la diabetes mellitus en diferentes regiones del mundo, al extremo de ser considerada como una epidemia, constituyéndose en un verdadero problema de salud pública planetario.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), en 1994 existían aproximadamente 110 millones de pacientes diabéticos en todo el mundo, con una tendencia a llegar a los 240 millones en el 2010. Cerca de 800 mil nuevos casos son diagnosticados como pacientes diabéticos cada año, sin embargo, existe un número considerable de personas que la padecen y lo desconocen.

A nivel de América Latina, se considera que ésta doblará su población de diabéticos, de 12 millones en la actualidad a 24 millones para el año 2010. Uno de los factores que abona en este sentido, según algunos epidemiólogos, es la occidentalización en el estilo de vida de la población; tal como ha podido observarse en algunas islas del Pacífico Sur, donde los cambios dietéticos y la menor actividad física han dado como resultado una gran obesidad.

En consonancia con esta delicada situación, el 4 de agosto de 1996, en San Juan de Puerto Rico, se llevó a cabo la firma de la llamada "Declaración de las Américas sobre la Diabetes",



auspiciada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través del cual los firmantes se comprometen a invertir para la promoción y control de la diabetes.

En el Perú se ha estimado que, en promedio, 5 de cada 100 peruanos son diabéticos y de estos, la mitad aún no lo saben. Sobre esta estimación se presume que en nuestro país el número de diabéticos bordea 1.5 millones de habitantes.

La *diabetes mellitus Tipo 1*, insulino – dependiente, es una de las enfermedades no transmisibles más terribles y predominantes en la población infantil. Sus secuelas son

devastadoras e insufribles, pues, no tratada convenientemente llevan a la amputación de los miembros, la ceguera, la nefropatía, el infarto cardiaco, etc., colocando a aquellos que lo padecen en un riesgo, de 8 a 10 veces mayor, de fallecer prematuramente en comparación con la población no diabética.

Según algunas estadísticas confiables, en países subdesarrollados como Tanzania y Etiopía, alrededor del 40% de los enfermos con diabetes Tipo 1 fallecen durante los primeros 5 años de enfermedad.

### 1.7.1 Impacto en el mundo

Su incidencia en el mundo es enormemente variable, presentando altas cifras en Europa y América del Norte y bajos niveles en el Asia y América Latina. Así, tenemos casos por 100 mil habitantes, tan disímiles, como los siguientes:

Finlandia	35.3
Canadá	25.0
España	11.3
Argentina	8.0
Brasil	7.6
Cuba	4.2
Chile	2.5
Japón	1.7
China	0.7
Perú	0.7
México	0.6
Corea	0.6

Tendencias que parecen demostrar la equivalencia existente entre la incidencia de la diabetes mellitus Tipo 1 con el porcentaje de etnicidad caucásica de cada población. Es decir, que dicha enfermedad es directamente proporcional al grado de pureza del factor genético caucásico contenido por las diferentes poblaciones de los países. Así, por ejemplo, un país escandinavo como Finlandia, 100% caucásico, tiene 35,3/100.000, frente a la población mestiza del Perú, con una incidencia caucásica de 15%, con un índice de 0,7/100.000, igual al de China que es una raza asiática o mongoloide. El 95% de la población Argentina tiene un origen caucásico.

### 1.7.2 Impacto en el Perú

Según el informe del Proyecto DIAMOND – PERU, sobre un “Registro de 10 años de incidencia (1985 – 1994) de Diabetes Mellitus Tipo 1 en población infantil”, realizado por los doctores: Segundo Seclén Santisteban, María Isabel Rojas Gabulli, Olga Núñez Chávez, Bernardo Millones Santa Gadea y Héctor Valdivia Carpio; publicado en la revista DIAGNOSTICO del Instituto Hipólito Unanue, volumen 51, marzo – abril del 2002; la incidencia media anual de ésta enfermedad, en Lima, en el periodo estudiado, fue de 0,4/100.000.

Sin embargo, cuando se proyecta dicha estimación a otras ciudades de la Costa, Sierra y Selva del Perú, se obtiene una incidencia anual de mayor orden, aunque sigue siendo muy baja, equivalente a 0,7/100.000.

El estudio a tomado como base la población menor de 15 años en la Provincia de Lima, establecidos según el censo nacional de población de 1993, abarcando un total estimado de 1'698.137 menores, siendo los hombres (855.352) ligeramente superior a las mujeres (842,785).

Para el efecto, se tomó como fuente primaria de información a 15 hospitales de Lima que cuentan con servicio de pediatría, endocrinología pediátrica, diabetes y/o unidades de emergencia para niños, y, como fuente secundaria los datos recogidos de los registros de la Asociación Peruana de Diabetes (APDI) y de la Asociación de Diabéticos Juveniles del Perú (ADJ).

Según el estudio realizado, se ha detectado en el área y periodo previsto, un total de 111 pacientes menores de 15 años:

**REGISTRO DE DIABETES TIPO I, LIMA - PERU  
CLINICA DE DIABETES  
HOPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA**

Población total	5' 681.444
Población < 15 años	1' 698.137
Varones < 15 años	855.332
Mujeres < 15 años	842.785
Fuente Primaria Datos	15 Hospitales
Fuente Secundaria Datos Asociación de Diabetes	(ADJ - APDI)
Periodo cubierto	1985 - 1994
<b>Total de casos estimados</b>	<b>111</b>

Tabla N° 1

Distribuidos de la siguiente manera:

<b>INCIDENCIA ANUAL DE DIABETES TIPO I EN LIMA - PERU 1985 - 1994</b>							
Año	Casos por Fuente			Total de Casos	Incidencia 100.000	95% CI	Eficiencia*** Total
	Primaria	Secundaria	Ambos				
1985	3	2	1	5	0,24	0,06 - 0,6	80%
1986	6	3	2	8	0,41	0,17 - 0,85	84%
1987	6	2	1	9	0,41	0,17 - 0,85	74%
1988	12	6	5	14	0,77	0,41 - 1,31	92%
1989	7	4	3	9	0,47	0,20 - 0,93	89%
1990	9	8	6	12	0,59	0,23 - 1,08	95%
1991	4	3	2	6	0,29	0,10 - 0,69	88%
1992	5	3	2	10	0,47	0,20 - 0,93	83%
1993	16	10	6	22	0,94	0,54 - 1,53	94%
1994	10	1	1	10	0,59	0,28 - 1,03	100%
1985-1994	78(75%)*	42(39%)**	29	111	0,40	0,32 - 0,49	85%

Tabla N° 2

De acuerdo a los resultados obtenidos, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 9,2 años y la mayoría de casos ocurrieron en el grupo etáreo comprendido entre los 10 y 14 años de edad (60%); correspondiendo al grupo etáreo de 4 a 9 años el 30% y, a los menores de 4 años, el 10% de los casos.

<b>INCIDENCIA DE DIABETES TIPO I DE ACUERDO A GÉNERO Y GRUPO ETÁREO LIMA - PERÚ 1985 - 1994</b>			
	<b>Estimado de Casos</b>	<b>Incidencia 100.000</b>	<b>95% CI</b>
Varón	50	<b>0,37</b>	0,32 - 0,48
Mujer	60	<b>0,43</b>	0,31 - 0,57
0 - 4 años	11	<b>0,15</b>	0,07 - 0,27
4 - 9 años	33	<b>0,39</b>	0,26 - 0,56
10 - 14 años	66	<b>0,65</b>	0,48 - 0,86

Tabla N° 3

Igualmente, la incidencia de diabetes mellitus Tipo 1 por edades, presenta los menores índices entre 0 y 4 años con 0,15/100.000, y, los mayores índices entre los 10 y 14 años con 0,65/100.000.

En relación al género, a pesar de que se obtiene incidencias diferentes (0,37/100.000 en varones y 0,43/100.000 en mujeres), sin embargo, se mantiene la proporción existente entre la población general de 1/1.2 correspondientemente.

La mayor incidencia y el mayor porcentaje de casos registrados en el grupo etáreo de los 10 a 14 años, coincidiendo con la pubertad, es similar a los descrito en estudios realizados para Europa y Sudamérica.

Es así como, el poblador peruano mestizo, con una base genética racial asiática y con diferentes grados de mezcla racial principalmente caucásica, que devienen de su heredad española, comparte una incidencia de diabetes mellitus Tipo 1 muy bajo con indicadores como los encontrados en Japón, China, Corea, México y Chile.

Por lo expuesto, podríamos concluir que el factor genético racial del mestizo peruano y el ambiental geográfico en el que vive, no constituyen factores predisponentes para la ocurrencia de esta enfermedad. En suma, por su baja incidencia, la diabetes mellitus Tipo 1 en el Perú, siendo una enfermedad grave no constituye una epidemia.

## 1.8 TERAPIA INSULINICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La insulina del páncreas regula natural y automáticamente el exceso de glucosa en la sangre en una persona no diabética. Cuando se presenta un desbalance en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2, la hiperglicemia se regula disminuyendo la ingestión de carbohidratos, es decir, bajando la concentración de glucosa en la sangre a través de un régimen o terapia dietética; otras veces, mejorando la actividad hormonal del páncreas con pastillas antidiabéticas que se administran oralmente, y, algunas veces, también con una que otra inyección de insulina subcutánea

En los casos de diabetes mellitus insulino dependiente, Tipo 1, dado que el páncreas no secreta insulina o lo hace en cantidad insuficiente, el paciente debe, necesariamente, inyectarse insulina humana artificial en forma subcutánea, adaptándola a la cantidad de comida que ingiere. Para ello, no se ha encontrado mejor manera de hacerlo que midiendo el nivel de glucosa en sangre en varios momentos del día. De allí que, algunas veces, sea necesaria medir la glucemia con frecuencias de hasta 7 veces al día, con aplicaciones de insulina de 2 a 4 veces diarias.

Evidentemente, lo ideal sería disponer de algún sistema de control que pueda medir permanentemente el nivel de glucosa en la sangre y administrar la insulina también en forma perenne, tal como lo hace el páncreas. Cuando los islotes de Langerhans detectan un exceso de glucosa en la sangre, en apenas 30 segundos estas glándulas emiten la cantidad de insulina suficiente para neutralizar el exceso.

Como se explicó anteriormente, una desviación hacia arriba de la glicemia, aunque sea leve, pero permanente en el tiempo, modifica las características físico químicas de las células, tejidos y órganos, presentando complicaciones. De allí que, el éxito de la terapia dependerá de un meticuloso y estricto control de los niveles de glicemia y colateralmente de la hemoglobina. De esta manera podemos prevenir o retrasar la presencia de complicaciones, muchas veces con consecuencias fatales.

Las cifras que se indican a continuación, ofrecen una idea de los valores deseables de glucosa para un tratamiento intensivo de insulina, según la American Diabetes Association (ADA):

Glucosa en sangre en ayunas	80 – 120 mg/dl
Glucosa antes de la comida	80 – 120 mg/dl
Glucosa al acostarse	100-140 mg/dl
Glucosa Promedio	110-150 mg/dl

Una vez inyectada la insulina bajo la piel, no hay forma de extraerla ni de impedir su absorción. En consecuencia, se debe tener mucho cuidado en equilibrar los efectos de la insulina inyectada con la absorción de alimentos, sobre todo, con aquellos que contienen azúcar. Sólo de esta manera se podrá evitar grandes oscilaciones de azúcar en la sangre. De allí la importancia de que el paciente conozca el contenido de sus alimentos, sobre todo de harinas, de modo que la infusión de insulina corresponda al pico más alto de ingestión de carbohidratos. Por lo expuesto, podríamos afirmar que la terapia intensiva con insulina es una ciencia y a la vez un arte.

### Comportamiento de la insulina en el tiempo

El siguiente gráfico nos muestra el comportamiento de los diferentes tipos de insulina artificial: Lispro, regular y NPH, cuando son inyectados en forma subcutánea. Se observa cómo, la insulina lispro, alcanza un mayor valor de concentración en menor tiempo, lo cual lo convierte en un elemento ideal para aplicaciones prácticas.

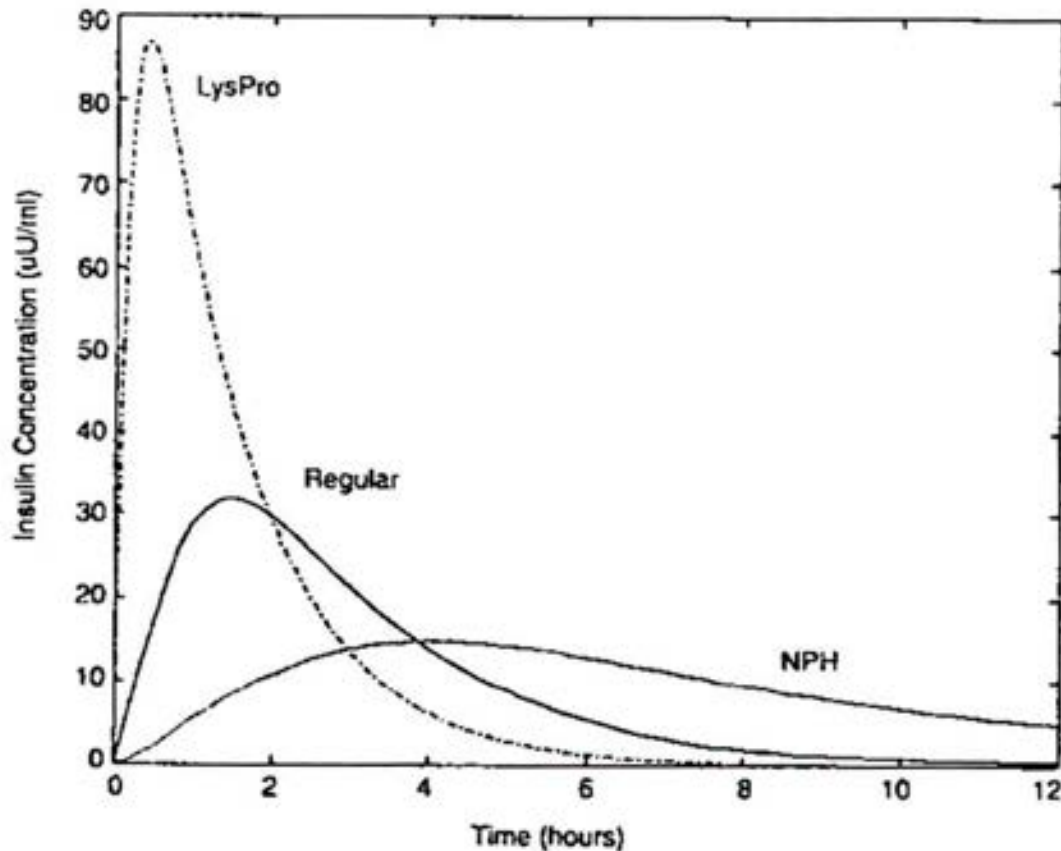


Figura N° 1

### ¿Una o dos inyecciones?

Durante muchos años, se ha empleado una forma de tratamiento basado en la aplicación de una o dos inyecciones de insulina al día. Sin embargo, este tratamiento tradicional, tiene el inconveniente de ser poco flexible, obligando al paciente a someterse a una dieta extremadamente rigurosa.

Este tratamiento se realiza generalmente con insulina de acción prolongada, haciendo coincidir la ingestión de comidas con alto contenido de carbohidratos cuando la acción insulínica es más alta y viceversa.

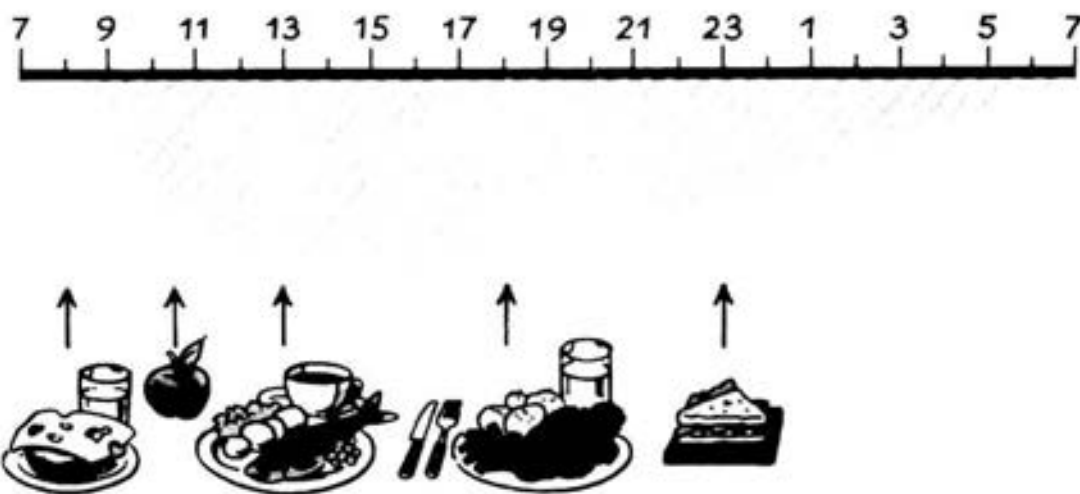


Figura N° 2

Este tipo de tratamiento ofrece un buen control en algunos diabéticos, especialmente con aquellos que todavía conservan cierta producción de insulina por su propio páncreas.

### ¿Más inyecciones?

Existe una forma más flexible de tratamiento, a partir del cual se busca imitar el comportamiento natural del páncreas, combinando los mecanismos de insulina basal y prandial que caracterizan a su comportamiento.

En este caso, la insulina basal se imita con una o dos inyecciones de insulina "turbia" de acción prolongada (24 a 36 horas), mientras que, la conducta insulínica prandial, se emula con aplicaciones de insulina "transparente" rápida (3 a 6 horas).

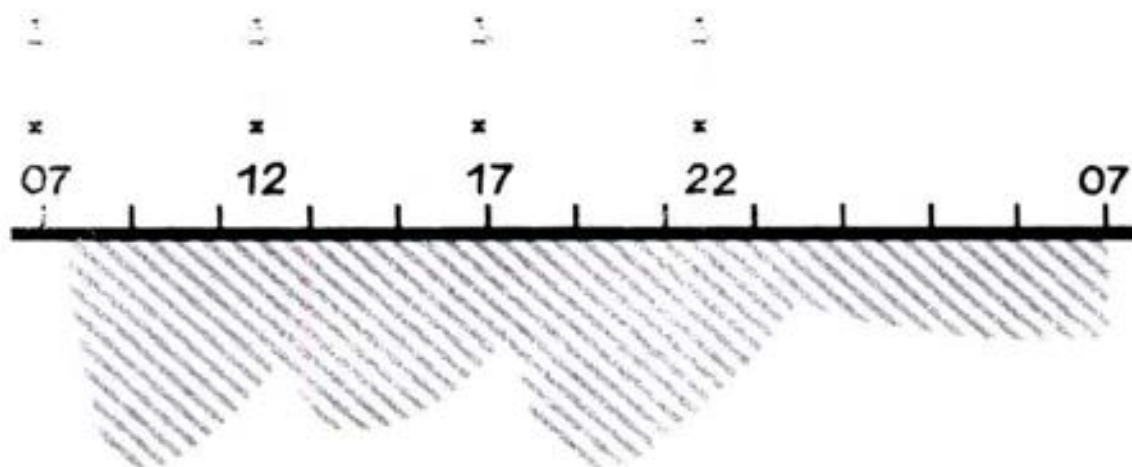


Figura N° 3

Este tipo de tratamiento permite variar las actividades diarias, aunque obliga a realizar varias mediciones de glicemia con el fin de tener un comportamiento más eficiente con varias inyecciones de insulina.

Los valores de azúcar en la sangre más allá de los límites deseados o permitidos deben ser corregidos de inmediato, y, su corrección, no debe volverse a repetir hasta que hayan transcurrido por lo menos 3 horas. En este aspecto, cada individuo presenta características



peculiares, de allí que la experiencia personal juega un papel muy importante en la terapia, por supuesto en consonancia con la voluntad.

Una alternativa de tratamiento lo constituyen una combinación de los dos métodos expuestos anteriormente: Insulina intermedia en la mañana, insulina rápida antes del almuerzo, e insulina intermedia al acostarse.

El Cuadro mostrado a continuación, señala los tiempos de inicio de acción, acción máxima, duración efectiva y duración máxima, de distintos preparados de insulina para su implantación subcutánea.

### Diabetes Inestable

FARMACOCINÉTICA DE LAS INSULINAS HUMANAS				
Preparación de la Insulina	Inicio de la acción (h)	Acción máxima (h)	Duración efectiva de la acción (h)	Duración máxima de la acción (h)
Insulina Lispro humana de acción rápida	1/4 - 1/2	1/2 - 1 1/2	3 - 4	4 - 6
Insulina regular de acción corta (soluble)	1/2 - 1	2 - 3	3 - 6	6 - 8
Insulina NPH de acción intermedia (suspensión de insulina isófana)	2 - 4	6 - 10	1 - 16	14 - 18
Insulina lenta de acción intermedia (suspensión de insulina Zinc)	3 - 4	6 - 12	12 - 18	16 - 20
Insulina ultralenta de acción prolongada (suspensión de insulina Zinc extendida)	6 - 10	10 - 16	18 - 20	20 - 24
Combinaciones				
70/30 - 70% HPN, 30% Regular	1/2 - 1	Dual	10 - 16	14 - 18
Combinaciones				
50/50 - 50% HPN, 50% Regular	1/2 - 1	Dual	10 - 16	14 - 18

Tabla N° 4

La *diabetes inestable*, también llamada diabetes de difícil control, se caracteriza por fluctuaciones amplias e impredecibles en los niveles de glucosa en la sangre. Estas fluctuaciones son tan grandes y rápidas (relativamente) que pueden incapacitar a los pacientes a tal grado que les resulte imposible controlar la enfermedad.

De esta manera se rompe la rutina diaria. El paciente no puede ir a la escuela, no puede trabajar o realizar sus actividades cotidianas, y permanentemente debe acudir al hospital. La ocurrencia de hiperglicemia o de hipoglucemia se suceden más de 3 ó 4 veces por semana.

En suma, la enfermedad se vuelve incontrolable para el propio paciente, perdiendo su autonomía, incluso a pesar de haber tenido tratamiento intensivo con insulina y de tener la debida educación para autocontrolarse.

La diabetes inestable es sin duda una complicación poco común de la diabetes mellitus Tipo 1. Se estima que la población de enfermos con diabetes inestable es de 5 ó 6 casos por cada mil pacientes con diabetes Tipo 1.

La terapia de estos pacientes se realiza sobre la base de un balance precario, pues se deben considerar muchos factores para administrar la insulina. La omisión de una comida, los errores de horario, la insuficiencia o sobredosis de insulina, el cambio de peso, el estrés, la falta de ejercicio o el exceso del mismo, la hora del día, el sexo y la acción hormonal, todas ellas, solas o en conjunto, pueden influir en el proceso de desbalance y desequilibrio de la diabetes.

Las condiciones psicológicas del paciente son las que con mayor frecuencia impiden un manejo adecuado de la diabetes inestable. Algunos estudios consideran que las causas más comunes son (Revista Patient Care, Volumen 1, N° 6, diciembre 1999, pagina 23 – 28): alteraciones en la comunicación (31%), intencional (20%), enfermedad ficticia (19%), resistencia a la insulina (8%) y otros factores (22%).

Estas posibles causas de la diabetes inestable podríamos considerarlas como ruido, pues de una forma u otra perturban el comportamiento normal del sistema, paciente o planta.

El Cuadro siguiente (Tabla N° 5) muestra un listado de las posibles causas de la diabetes mellitus Tipo 1 "inestable".

### **¿Quién tiene mayor riesgo de desarrollar diabetes Tipo 1?**

Los hermanos de personas que tienen diabetes Tipo 1.  
Los hijos de padres que tienen diabetes Tipo 1.

<b>CAUSAS DE LA DIABETES INESTABLE</b>
<b>Anormalidades en la contraregulación de la glucosa</b>
Fenómeno de amanecer
Ausencia de síntomas de hipoglucemias
Efecto Somogyi
<b>Trastornos de la farmacocinética de la insulina</b>
Anticuerpos contra la Insulina
Trastornos en el receptor de la Insulina
Enfermedad hepática y cirrosis
Insuficiencia renal
Resistencia a la insulina subcutánea
<b>Enfermedad gastrointestinal</b>
Gatroparesia diabética
Síndromes de mala absorción
<b>Trastornos hormonales</b>
Acromegalia
Insuficiencia adrenal
Exceso de glucocorticoide
Deficiencia aislada de la hormona del crecimiento
Feocromocitoma
Insuficiencia hipofisaria
Exceso o deficiencia de hormona tiroidea
<b>Trastornos psiquiátricos</b>
Abuso de alcohol o drogas
Bulimia y trastornos de la alimentación
Depresión
Enfermedad ficticia
Manipulación de la dosis de insulina
<b>Enfermedad sistemática</b>

Tabla N° 5

## CAPÍTULO II



## ANÁLISIS DESDE LA TEORIA DE ESTADO

### 2.1 ASPECTOS CONCEPTUALES

En el capítulo anterior, hemos reseñado que la insulina, segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, es la proteína o elemento de control natural de la concentración de glucosa en la sangre.

El páncreas, tras detectar un incremento de glucosa en la sangre (hiperglicemia), por medio de los islotes de Langerhans, en apenas 30 segundos secreta la hormona *insulina* en cantidad suficiente, para controlar y regular el exceso glicémico en un tiempo prudencial.

Este fenómeno natural lo podemos representar como un sistema de control de lazo cerrado perfecto, tal como se muestra en el esquema a continuación:

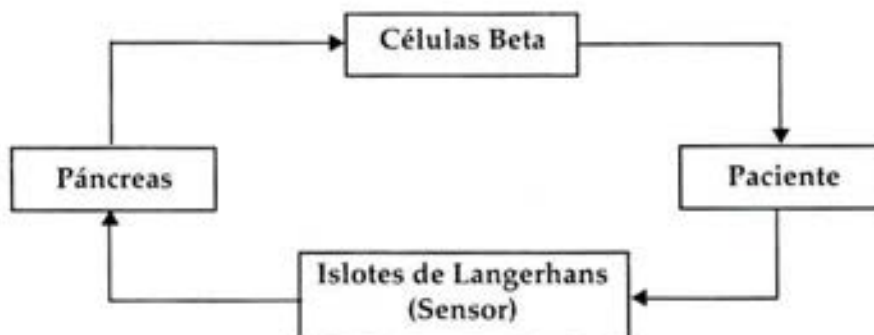


Figura N° 4

En este caso, el paciente es la planta, sistema o proceso a ser controlado; los islotes de Langerhans los sensores; el páncreas el controlador, y, las células beta los actuadores.

En un paciente normal, la planta puede ser definida como un sistema de órganos y tejidos que relacionan estrictamente a las variables insulina y glucosa, es decir, corresponde a un sistema natural insulina - glucosa.

Esta relación, implica un proceso que fluye progresivamente a través de cambios graduales que se orientan a un resultado determinado, estable y de equilibrio. Este estado de equilibrio, se manifiesta cuando la insulina regula y controla de manera óptima y eficiente el exceso de glucosa en el organismo manteniéndolo en niveles normales.

Sin embargo, en pacientes afectados con diabetes mellitus Tipo 1, el sistema natural de la planta falla, simple y llanamente porque el páncreas no segrega insulina en absoluto o lo hace en forma insuficiente, situación que no permite el acceso de la glucosa a las células para que éstas puedan cumplir con los procesos metabólicos, de glucólisis, intracelulares, y atender las funciones vitales y reproductivas de los tejidos del organismo.

En consecuencia, la insulina faltante debe ser administrada artificialmente, por inyección subcutánea, tratando de imitar los procesos naturales.

En la actualidad, esta deficiencia es tratada a través de un sistema de control de lazo parcialmente cerrado, tal como se observa en el esquema siguiente:

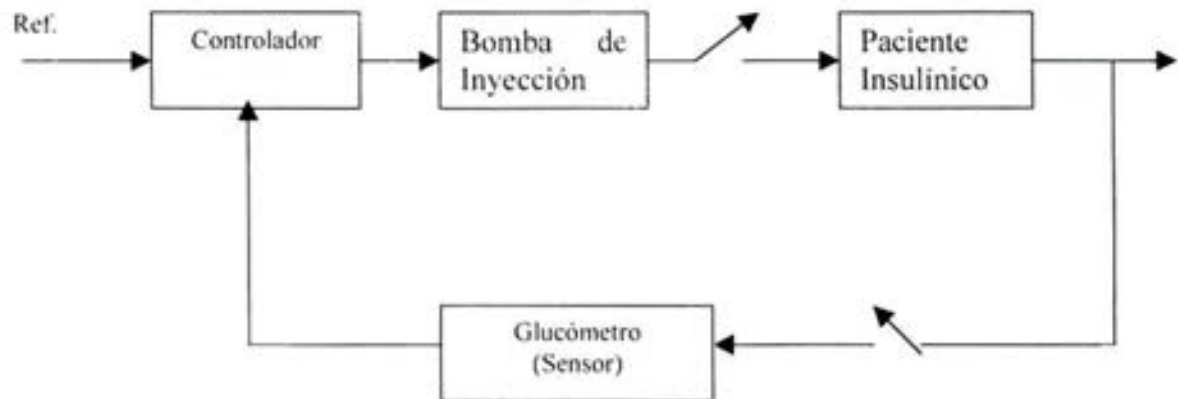


Figura N° 5

En este esquema, el paciente insulínico es la planta; el Glucómetro, que es un dispositivo electrónico digital, es un sensor que mide una de las variables de estado del sistema, la concentración de glucosa en la sangre.

Esta medida es anotada por un médico o quien haga sus veces (también puede ser el mismo paciente), quien determina la cantidad de insulina artificial que se debe administrar al enfermo, o sea, el médico actúa como el controlador. Finalmente, la orden del galeno es implementada por vía subcutánea, en la proporción requerida, y a través de una Bomba de Inyección de Insulina que hace las veces del Elemento Final de Control o actuador.

Pero, el hecho de introducir insulina artificial por vía subcutánea implica una ligera modificación en el sistema natural de la planta, haciendo que funcione como una secuencia lógica y lineal de dos subsistemas: el subsistema de los farmacoquinéticos (Tejidos) y el subsistema natural insulina – glucosa (Plasma).

De este modo, el sistema de control de lazo parcialmente cerrado de un paciente insulínico quedaría como sigue:

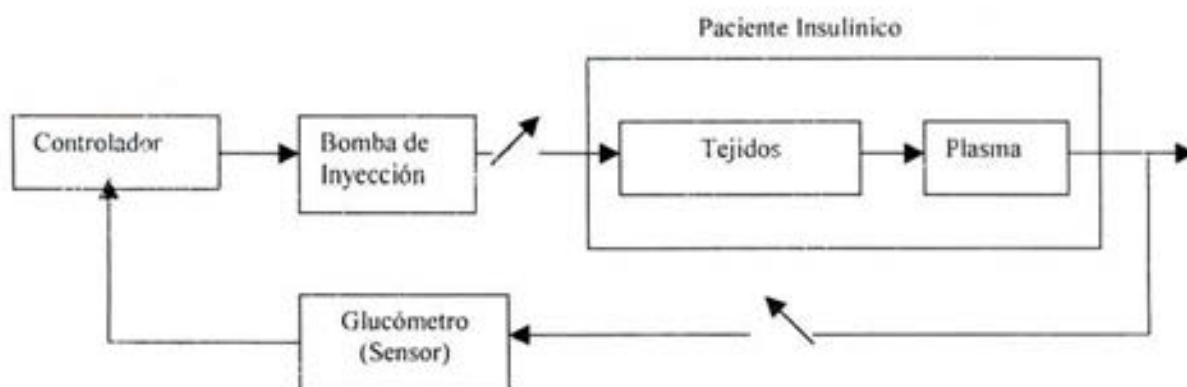


Figura N° 6

Como se puede observar, la medición de la concentración de la glucosa en la sangre a través del glucómetro, y, la aplicación de insulina por medio de la Bomba de Inyección de Insulina (jeringa o cartucho), son actividades que se realizan de manera segmentada, por etapas bien marcadas y diferenciadas, en suma, que no corresponden a procesos secuenciales de control automático.

Empero, el propósito de esta Tesis es diseñar un sistema de control adaptivo que integre, automáticamente, los tres elementos antes descritos (glucómetro, controlador y actuador),



como partes de una estrategia de control de *lazo completamente cerrado*, tal como se observa en el esquema a continuación:

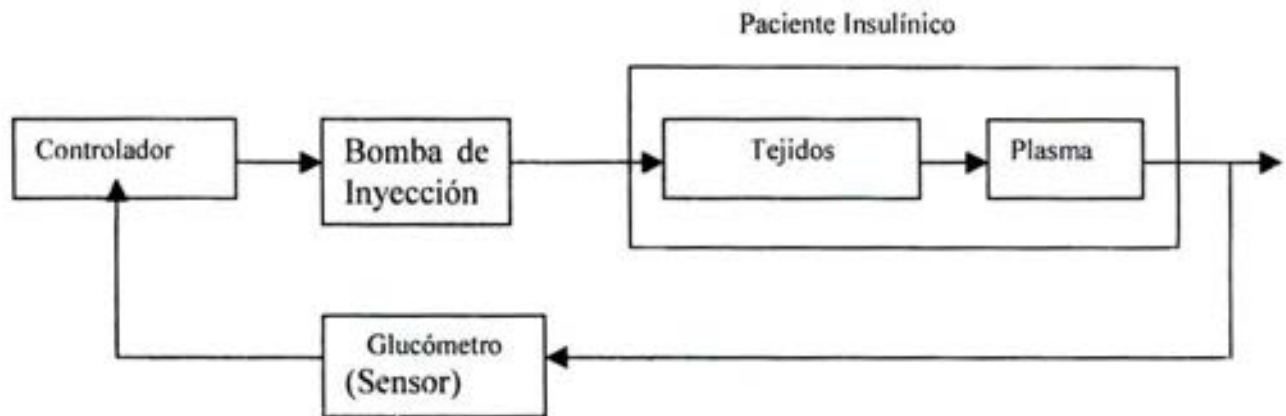


Figura N° 7

## 2.2 MODELO MATEMÁTICO INSULINA – GLUCOSA

Como se sabe, para poder ejercer la función de control sobre un fenómeno dado, antes es preciso conocer y modelar matemáticamente dicho proceso. Al respecto, el profesor de la Universidad de California J. Neyman escribió:

*“Cada vez que utilizamos las matemáticas con el objeto de estudiar fenómenos observables es indispensable empezar por construir un modelo matemático (determinístico o probabilístico) para estos fenómenos. Necesariamente, este modelo debe simplificar las cosas y permitir la omisión de ciertos detalles. El éxito del modelo depende de si los detalles que se omitieron tienen o no importancia en el desarrollo de los fenómenos estudiados. La solución del problema matemático puede ser correcta y aún así estar muy en desacuerdo con los datos observados, debido sencillamente a que no estaba probada la validez de las suposiciones básicas que se hicieron. Corrientemente, es bastante difícil afirmar con certeza si un modelo matemático es adecuado o no, antes de obtener algunos datos, mediante la observación. Para verificar la validez del modelo, debemos deducir un cierto número de consecuencias del mismo y luego comparar con las observaciones esos resultados predichos”.*

De conformidad con los estudios realizados por los investigadores científicos italianos Ricardo Bellazzi de la Universidad de Pavia, Gianluca Nucci y Claudio Cobelli de la Universidad de Padova, publicados en la prestigiosa revista IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY (Enero/Febrero 2001, páginas del 54 al 64), la relación entre el plasma de insulina “I(t)” y la concentración de glucosa en la sangre “G(t)”, en pacientes sanos, durante la administración oral de glucosa, ha sido descrita por una *Ley de Control Proporcional Derivativa* expresada por la siguiente ecuación:

$$I(t) = a G(t) + b \frac{dG(t)}{dt} + c \quad (1)$$

Donde *a, b* y *c* son los parámetros responsables de la secreción de insulina.

## 2.3 MODELO MATEMÁTICO DE LOS FARMACOQUINÉTICOS

Experimentalmente, se ha obtenido el comportamiento de los farmacoquinéticos de la proteína insulina cuando son inyectados subcutáneamente, los que tienen la forma siguiente:

## 2.4 APROXIMACION CUANTITATIVA DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO

El modelo lineal de tres compartimientos, mostrado en la figura anterior, define el comportamiento de los farmacoquinéticos de insulina inyectados subcutáneamente.

Como  $Z(t)$  representa la concentración de masa de insulina contenida en el plasma, esta se expresa a través de la ecuación número 5:

$$I(t) = Z(t)/V$$

Donde "V" es el volumen de plasma.

Asumimos el volumen de plasma igual a 5 litros, nivel que corresponde a una persona adulta de peso promedio.

Como la experiencia consiste en la aplicación (inyección) de insulina para suplir las deficiencias del páncreas, que corresponde al caso de la diabetes mellitus Tipo 1, asumimos un nivel de glucosa de:

$$G(t) = 240 \text{ mg/dl.}$$

Es decir, hay un exceso de 120 mg/dl respecto al máximo permitido (120), lo cual corresponde a un escenario de hiperglicemia.

Por experiencia, se sabe que cada unidad de insulina descende en 12 miligramos la concentración de glucosa en la sangre.

$$1 \text{ ul} \text{ ————— } 12 \text{ mg. de glucosa}$$

En nuestro caso, para 120 mg/dl de glucosa excedente requerimos de 10 unidades de insulina.

$$120 \text{ mg. de glucosa} \text{ ————— } 10 \text{ ul}$$

Así, determinamos nuestra función "masa de insulina en el plasma":

$$Z(t) = 10 \text{ ul}$$

A partir de allí, retrospectivamente, siguiendo la secuencia de la figura antes mostrada, aproximamos los valores cuantitativos de los diversos parámetros establecidos y que no han sido especificados en el estudio antes mencionado.

Así obtenemos:

$$n = 1 \text{ ul}$$

$$p = 11 \text{ ul}$$

$$o = 1 \text{ ul}$$

$$m = p + o = 12 \text{ ul}$$

$$l = 12 \text{ ul}$$

Si asumimos que no existen pérdidas en la dosis de insulina al atravesar el tejido X, entonces, el valor de la infusión de insulina aplicada "IIR(t)" sería equivalente a 12 unidades de insulina. Por lo tanto, las pérdidas de masas de insulina al atravesar el tejido Y hasta llegar al plasma de la sangre sería de 2 unidades, aproximadamente el 16.7%. Este es un porcentaje razonable, toda vez que la asimilación de insulina inhalada por las

fosas nasales, según estudios realizados en la actualidad, están en el orden del 30%, cifra que se considera muy alta.

Con estas aproximaciones, obtenemos los valores respectivos de  $K_p$ ,  $K_d$  y  $K_c$ , a partir de las ecuaciones (7), (8) y (9).

$$K_p = a m n V/p \quad : \quad \text{Ganancia de control proporcional.}$$

$$K_d / K_p = 1/L + 1/m + 1/n + b/a$$

$$K_c = d + c/a \cdot K_p$$

Considerando que la ecuación (6), expresada de la forma:

$$IIR(t) = K_p G(t) + K_d dG(t)/dt + K_c$$

Corresponde a un controlador proporcional derivativo ideal, pues, no tiene aplicabilidad práctica, podemos asumir que matemáticamente sus parámetros se relacionan de la siguiente manera:

$$K_d = K_p Z_d \quad (10)$$

$$Z_d = 120 \text{ minutos (los procesos insulínicos son lentos)}$$

$$K_c = 120 K_p \quad (11)$$

En la ecuación (6), "Kc" se fija en el valor medio de la escala de salida del controlador, esto es a 110 mg/dl, nivel promedio de funcionamiento normal ideal de la glucosa.

Si la ganancia  $K_p$  es grande la desviación del error disminuye, pero, si es muy alto el sistema tiende a tornarse inestable, para evitar este inconveniente lo asumimos con valor unitario. Así tenemos:

$$K_p = 1 \quad (\text{Ganancia}) \quad (12)$$

$$K_x = 110 \text{ mg/dl} \quad (\text{punto normal de trabajo}) \quad (13)$$

$$K_d = 120 \quad (14)$$

Luego, procesando convenientemente las ecuaciones (7), (8) y (9) se obtienen los valores de los parámetros  $a$ ,  $b$  y  $c$ .

$$a = 0,00013$$

$$b = 0,0156$$

$$c = 1,0000$$

Asumiendo:  $d = 1,0000$

Con ellos, procedemos a calcular los valores numéricos de las matrices de estado que caracterizan a la planta, así como, la función de transferencia de esta, y procedemos al análisis del sistema de control a lazo cerrado, con la ayuda del MATLAB.

## 2.5 IDENTIFICACION DE LAS VARIABLES DE ESTADO

Los fenómenos mecánicos, eléctricos, físicos, químicos, bioquímicos, biológicos, etc., son procesos dinámicos que se representan matemáticamente a través de ecuaciones diferenciales. Estas ecuaciones pueden ser de primer, segundo, tercer y, en general, de cualquier otro orden superior. Sin embargo, a través de la teoría de las *ecuaciones de estado* las podemos escribir como un arreglo de derivadas de primer orden y de matrices que, organizadas convenientemente nos permiten resolver problemas de control.

Es preciso señalar que, las derivadas de primer orden del arreglo de las ecuaciones de estado constituyen las variables de estado del sistema. Así, en el presente estudio, hemos identificado las *variables de estado* del sistema dinámico de la insulina y la glucosa que definen el comportamiento sistémico de la planta:

- $X_1 = X(t)$  : Masa de Insulina en el primer compartimiento subcutáneo.  
 $X_2 = Y(t)$  : Masa de Insulina en el segundo compartimiento subcutáneo.  
 $X_3 = Z(t)$  : Masa de Insulina en el plasma.  
 $X_4 = G(t)$  : Concentración de Glucosa en la sangre.

## 2.6 DETERMINACION DE LA PLANTA

Un paso fundamental para el diseño de nuestro sistema de control es especificar la planta, sistema o proceso, que vamos a controlar. Determinar la Función de Transferencia de la Planta, sea en el dominio de la Transformada de Laplace o de la Transformada Z, es clave para definir la estrategia de control que se va a emplear para estabilizar, compensar y regular el comportamiento óptimo del sistema.

En el presente estudio, también denominaremos a la planta y su función de transferencia como "paciente", adecuándolo a la terminología médica.

Considerando que nuestro sistema de planta está definido mediante las ecuaciones de estado y ecuación de salida siguientes:

$$\frac{d}{dt} X = A \cdot X + B \cdot u \quad (15)$$

$$Y = C \cdot X + D \cdot u \quad (16)$$

Para encontrar la solución general de estas ecuaciones es imprescindible determinar antes los valores de las matrices de estado A, B, C y D.

De la información detallada anteriormente, podemos deducir que la planta del sistema está compuesta por dos bloques bien definidos, los que en su conjunto forman la "función de transferencia del paciente". El primer bloque, constituido por todo el proceso que se lleva a cabo en los compartimientos subcutáneos, al que hemos denominado *subsistema de los Tejidos*, y, el segundo bloque, que se lleva a cabo en la sangre, proceso al que hemos llamado *subsistema del Plasma*.

Ampliando conceptos, lo que se quiere decir en referencia al primer bloque es que, existe un proceso, que abarca desde el momento en que la insulina (Rango de Infusión de Insulina ó IIR(t)) es inyectada bajo la piel, por acción de la Bomba de Insulina, hasta llegar al plasma de

la sangre, en el cual la hormona se diluye o es absorbida químicamente por los tejidos cutáneos y musculares, perdiéndose en algunas pequeñas cantidades. Este proceso se puede representar a partir de las ecuaciones (2), (3), (4) y (5), mediante una sub-función de transferencia que deduciremos más adelante.

El segundo bloque, lo constituye el subsistema insulina – glucosa, proceso que se despliega y realiza en el plasma, por el cual, el volumen de insulina que llega al plasma "I(t)" actúa de tal manera que regula la concentración de glucosa "G(t)" contenida en la sangre. Este proceso está descrito por la ecuación (1) y establece la relación principal entre la cantidad de glucosa en la sangre y la consiguiente cantidad de insulina que se debe suministrar.

### 2.6.1 Subsistema de los tejidos

Las variables de estado que intervienen en este proceso son las siguientes:

$X_1 = X(t)$ : Masa de Insulina en el primer compartimiento subcutáneo.

$X_2 = Y(t)$ : Masa de Insulina en el segundo compartimiento subcutáneo.

$X_3 = Z(t)$ : Masa de Insulina en el plasma.

Luego, determinamos las matrices de estado y la función de transferencia de la región subcutánea a partir de las ecuaciones (2), (3), (4) y (5) antes enunciadas.

$$dX(t)/dt = IIR(t) - lX(t)$$

$$dY(t)/dt = l X(t) - (p + o)Y(t)$$

$$dZ(t)/dt = p Y(t) - n Z(t)$$

$$I(t) = Z(t)/V \quad : \quad \text{ecuación de salida del subsistema.}$$

Las ecuaciones de estado se definen de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} \frac{d}{dt} X_1 \\ \frac{d}{dt} X_2 \\ \frac{d}{dt} X_3 \end{bmatrix} := \begin{pmatrix} -L & 0 & 0 \\ L & -m & 0 \\ 0 & p & -n \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \cdot IIR(t)$$

$$I(t) := \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{1}{V} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{pmatrix} + (0) \cdot IIR(t)$$

Reemplazando con los valores de los parámetros obtenidos anteriormente tenemos.

$$A := \begin{pmatrix} -12 & 0 & 0 \\ 12 & -12 & 0 \\ 0 & 11 & -1 \end{pmatrix}$$

$$B := \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$C := (0 \ 0 \ 0,000143)$$

$$D := 0$$

Operando con las matrices de estado obtenemos la función de transferencia del subsistema de los Tejidos donde interactúan los farmacoquinéticos, el mismo que se expresa de la siguiente manera:



$$\frac{I(S)}{IIR(S)} = \frac{0,0188}{s^3 + 25 s^2 + 168 s + 144} \quad (17)$$

### 2.6.2 Subsistema del plasma

Ahora, partiendo de la ecuación general (1) que establece la relación fundamental insulina – glucosa, obtenemos un modelo estimado del proceso que se genera en la sangre, a partir del cual la concentración de plasma de insulina reduce la concentración de glucosa en la sangre.

$$I(t) = a G(t) + b dG(t)/dt + c$$

Directamente, mediante la transformada de Laplace, obtenemos la segunda función de transferencia del subsistema insulina – glucosa en el plasma:

$$\frac{G(S)}{I(S)} = \frac{1}{0,0156 s + 0,00013} \quad (18)$$

### 2.6.3 Función de transferencia de la planta

Seguidamente obtenemos el bloque de planta total como resultado de la multiplicación, en serie, de las funciones de transferencia de los dos subsistemas anteriormente obtenidos. Por lo tanto, la función de transferencia del paciente es la siguiente:

$$\frac{G(S)}{IIR(S)} = \frac{0,0188}{0,0156 s^4 + 0,3901 s^3 + 2,624 s^2 + 2,268 s + 0,01872} \quad (19)$$

Donde tenemos como entrada el Rango de Infusión de Insulina IIR(t) y, como salida, la concentración de Glucosa en la sangre G(t).

## 2.7 ECUACIONES Y MATRICES DE ESTADO

De la función de transferencia antes descrita obtenemos directamente, mediante Matlab, las matrices de estado de la planta (paciente), a partir de las cuales deducimos las ecuaciones de estado y la ecuación de salida que definen integralmente el funcionamiento del sistema.

### 2.7.1 Matrices de estado

A través de los comandos del MATLAB se obtienen las matrices.

$$A := \begin{bmatrix} -25,008 & -10,513 & -2,2719 & -0,075 \\ 16 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,25 & 0 \end{bmatrix}$$

$$B := \begin{bmatrix} 0,25 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C := (0000,3025)$$

$$D := 0$$

### 2.7.2 Ecuaciones de estado

Con las matrices del sistema de planta podemos escribir las ecuaciones de estado que describen el comportamiento dinámico del sistema.

$$\begin{aligned}
 X_1 &= -25.008 X_1 - 10.513 X_2 - 2,2719 X_3 - 0,075 X_4 \\
 X_2 &= 16 X_1 + 0 X_2 + 0 X_3 + 0 X_4 \\
 X_3 &= 0 X_1 + 4 X_2 + 0 X_3 + 0 X_4 \\
 X_4 &= 0 X_1 + 0 X_2 + 0,25 X_3 + 0 X_4
 \end{aligned}$$

### 2.7.3 Ecuación de salida

$$Y = [0000, 3025] x + [0] u$$

## 2.8 GRAFO DE FLUENCIAS

Después de haber identificado las variables de estado y encontrado las matrices de estado que caracterizan a la planta (paciente), procedemos a elaborar el Grafo de Fluencias, a partir de las ecuaciones de estado y de la ecuación de salida, con el fin de analizar si el sistema de planta en estudio es observable y controlable. Esto es importante para determinar si se puede controlar el sistema y definir el diseño de control más adecuado.

## 2.9 CONTROLABILIDAD Y OBSERVABILIDAD

Aún cuando la mayor parte de los sistemas físicos son controlables y observables, los modelos matemáticos que los representan pueden no poseer las propiedades de controlabilidad y observabilidad. En consecuencia, se hace absolutamente necesario analizar las condiciones bajo las cuales el sistema es controlable y observable.

GRAFO:

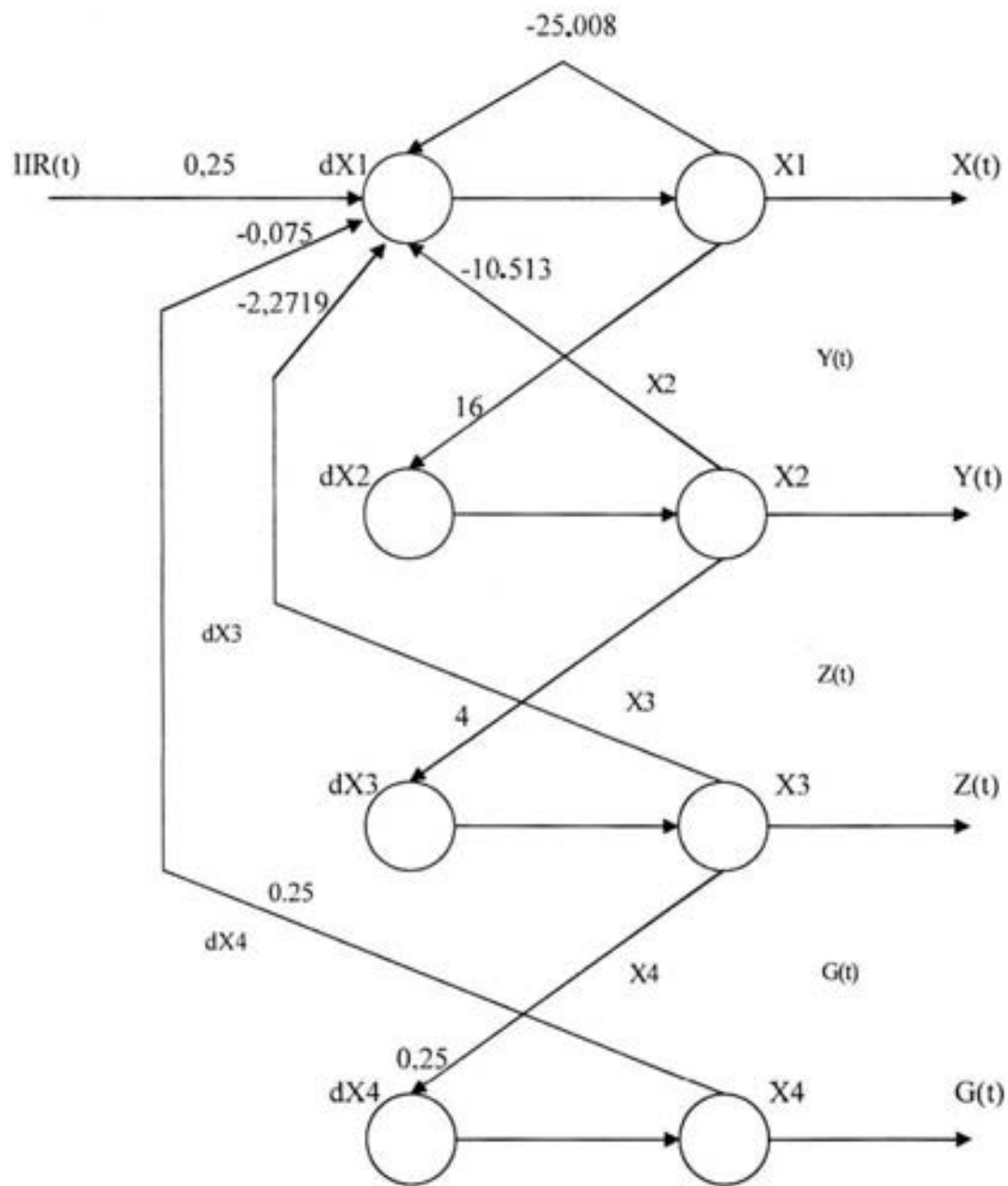


Figura N° 9

### 2.9.1 Controlabilidad

Un problema de control puede no tener solución si es que no se demuestra que el sistema a tratar es controlable. Para el efecto, tenemos dos métodos de análisis: el gráfico y el analítico (aplicando las reglas de Ackermann).

Observando atentamente el Grafo de Estados mostrado anteriormente, podemos concluir que el sistema es *completamente controlable*, ya que, desde la entrada  $U(t)$  es posible influir y controlar todas las variables de estado ( $X_1, X_2, X_3$  y  $X_4$ ).

#### Ackermann

Aplicando la fórmula de Ackermann como procedimiento matemático de prueba.

Fórmula general:

$$[B : AB : \dots : A^{n-1}B]; \quad \text{sea de rango "n".}$$

En nuestro caso particular, la fórmula de Ackermann adquiere la siguiente forma específica:

$$[B : AB : A^2B : A^3B]; \quad \text{sea de rango 4.}$$

Entonces bien, llamaremos *Matriz de Controlabilidad*  $C = [B : AB : A^2B : A^3B]$ , y procedemos a su cálculo haciendo uso del Matlab.

### 2.9.2 Programa en Matlab para controlabilidad

```
% Definimos las Matrices de Estado con los valores hallados anteriormente.
```

```
*A=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16.000; 0,400; 000,25 0];
```

```
*B=[0,25; 0; 0; 0];
```

```
% Hallamos uno a uno los términos de la Matriz de Controlabilidad "C".
```

```
% Esto es: A^2(A2), A^3(A3), AB(A*B), A^2B(A2*B), A^3B(A3*B)
```

»A2=A^2

457,1921	253,8215	56,7969	1,8756
-400,1280	-168,2080	-36,3504	-1,2000
64,0000	0	0	0
0	1,0000	0	0

»A3=A^3

1.0e+003 \*

-7,3723	-4,5793	-1,0382	-0,0343
7,3151	4,0611	0,9088	0,0300
-1,6005	-0,6728	-0,1454	-0,0048
0,0160	0	0	0

»A\*B

ans =

-6,2520
4,0000
0
0

»A2\*B

ans =

114,2980
-100,0320
16,0000
0

» A3\*B

ans =

1.0e+003 \*

-1,8431
1,8288
-0,4001
0,0040

% Habiendo definido los términos, los juntamos para obtener la Matriz de  
% Controlabilidad "C" y darle su forma respectiva, es decir:

```
% C = [B : AB : A^2B : A^3B]
```

```
% De esta manera obtenemos:
```

```
* C=[B A*B A2*B A3*B]
```

```
C =
```

```
1.0e+003 *
```

0,0003	-0,0063	0,1143	-1,8431
0	0,0040	-0,1000	1,8288
0	0	0,0160	-0,4001
0	0	0	0,0040

```
% Finalmente hallamos el rango de la Matriz "C".
```

```
* rank(C)
```

```
ans =
```

```
4
```

El desarrollo del arreglo matemático de la fórmula de Ackerman nos da como resultado una matriz de orden cuatro (4), es decir, se cumple la condición de controlabilidad y se demuestra que el sistema es completamente controlable.

### 2.9.3 Observabilidad

El concepto de observabilidad es útil para resolver el problema de reconstruir variables de estado no medibles, como en nuestro caso, a partir de las medibles en el espacio mínimo de tiempo que sea posible. Más adelante analizaremos la necesidad de estimar algunas variables de estado ante la imposibilidad de medirlas físicamente.

Al igual que en el caso de la controlabilidad, existen dos métodos para evaluar la observabilidad de un sistema: el gráfico y el analítico (a través de la fórmula de Kalman y Bucy).

Siguiendo atentamente las líneas de flujo del GRAFO de estados antes mostrado, partiendo de cada una de las variables de estado, sí, desde cada una de estas, es posible influir sobre las restantes, entonces se dice que el sistema es completamente observable; caso contrario, el sistema es observable desde alguna de ellas o de ninguna.

En nuestro caso particular, constatamos gráficamente que el sistema es observable desde las variables  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , o sea, desde las variables de estado: Tejido  $X(t)$ , masa de insulina  $Z(t)$  y concentración de glucosa en sangre  $G(t)$ .

### Kalman y Bucy

Aplicando la fórmula de Kalman y Bucy como procedimiento matemático de análisis y comprobación.

Fórmula general:

$$[C^T : A^T C^T : \dots : (A^T)^{n-1} C^T]; \quad \text{sea de rango "n".}$$

En nuestro caso particular, la fórmula de Kalman y Bucy adquiere la siguiente forma específica:

$$[C^T : A^T C^T : (A^T)^2 C^T : (A^T)^3 C^T]; \quad \text{sea de rango 4.}$$

Luego, llamaremos *Matriz de Observabilidad*  $O = [C^T : A^T C^T : (A^T)^2 C^T : (A^T)^3 C^T]$ , y procedemos a su cálculo haciendo uso del Matlab, como hicimos en el caso anterior.

#### 2.9.4 Programa en Matlab para observabilidad

PROGRAMA EN MATLAB PARA OBSERVABILIDAD.

% Definimos las Matrices de Estado con los valores hallados anteriormente.

```
»A=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16.000; 0,400; 000,250];
```

```
»C=[0 0 0 0,3025];
```



% Hallamos las transpuestas  $A^T$  y  $C^T$ , para las matrices  $A$  y  $C$  respectivamente

»  $A^T$

ans =

-25,0080	16,0000	0	0
-10,5130	0	4,0000	0
-2,2719	0	0	0,2500
-0,0750	0	0	0

»  $C^T$

ans =

0
0
0
0,3025

% Hallamos uno a uno los términos de la Matriz de Observabilidad "O".

% Esto es:  $AT^2(AT2)$ ,  $AT^3(AT3)$ ,  $ATCT(AT*CT)$ ,  $AT^2CT(AT2*CT)$ ,  $AT^3CT(AT3*CT)$

»  $AT2=AT^2$

AT2 =

457,1921	-400,1280	64,0000	0
253,8215	-168,2080	0	1,0000
56,7969	-36,3504	0	0
1,8756	-1,2000	0	0

»  $AT3=AT^3$

AT3 =

1,0e+003 \*

-7,3723	7,3151	-1,6005	0,0160
-4,5793	4,0611	-0,6728	0
-1,0382	0,9088	-0,1454	0
-0,0343	0,0300	-0,0048	0

»  $AT*CT$

ans =

0
0
0,0756
0

```
» AT2*CT
```

```
ans =
```

```
0
```

```
0,3025
```

```
0
```

```
0
```

```
» AT3*CT
```

```
ans =
```

```
4,8400
```

```
0
```

```
0
```

```
0
```

*% Habiendo definido los términos, los juntamos para obtener la Matriz de*

*% Observabilidad "O" y darle su forma respectiva, es decir:*

*%  $O = [C^T : A^T C^T : (A^T)^2 C^T : (A^T)^3 C^T]$*

*% De esta manera obtenemos:*

```
» O=[CT AT*CT AT2*CT AT3*CT]
```

```
O =
```

```
0          0          0          4,8400
```

```
0          0          0,3025      0
```

```
0          0,0756      0          0
```

```
0,3025     0          0          0
```

*% Finalmente, hallamos el rango de la Matriz "O".*

```
» rank(O)
```

```
ans =
```

```
4
```

La solución de la fórmula de Kalman y Bucy nos permite arribar a una nueva matriz de orden cuatro (4), con lo que se cumple la condición de observabilidad.

En conclusión, se demuestra que el sistema o planta en estudio es completamente controlable y observable.

## 2.10 ANALISIS DE ESTABILIDAD A LAZO CERRADO

Una vez obtenida la función de transferencia del paciente y analizado su controlabilidad y observabilidad, con los cuales se demuestra que el sistema es controlable, es pertinente estudiar la estabilidad original de la planta, esto es, a lazo cerrado y con realimentación unitaria. Para este fin, definimos previamente algunos criterios necesarios para el diseño de control.

Establecemos un rango de referencia para la glucosa, que constituye la variable controlada. Se ha definido que el rango permisible de concentración de glucosa en la sangre varía entre 80 y 120 mg/dl, en ayunas, sobre cuya base definimos una señal de referencia (Set Point) de 110 mg/dl, esto es, una función escalón con una magnitud de 110 unidades para efectos de simulación.

Esto significa que, al adicionar un controlador a la planta, este debe ser capaz de llevar y mantener a la variable glucosa fluctuando alrededor de 110 mg/dl de manera perenne.

Cabe mencionar, que para efectos de simulación, la escala que se presenta en los gráficos esta en mg/dl (miligramos/decilitros) el correspondiente al eje de las ordenadas, y, en minutos el eje de la abcisas, que representan en conjunto el comportamiento de la concentración de la glucosa en el tiempo medido en minutos.

### Esquema general de control a lazo cerrado con realimentación unitaria

#### Programa de diseño en MATLAB

*% RANGO DE TIEMPO Y FUNCION ESCALON DE ENTRADA*

```
t=0:1000;
x0=[1000];
```

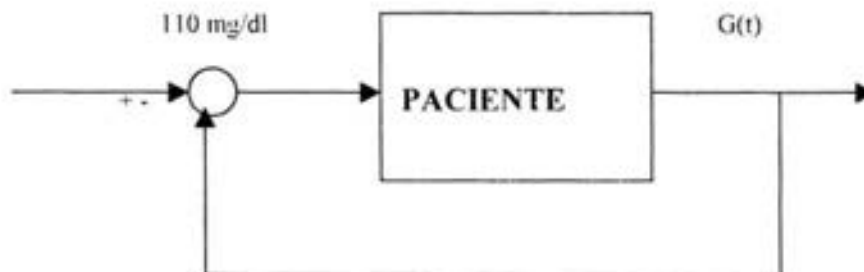


Figura N° 10

```
r=110*ones(size(t));
```

```
% MATRICES DE ESTADO DE LA PLANTA
```

```
a=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16.000; 0,400; 000.250];
```

```
b=[0,25;0;0;0];
```

```
c=[0000,3025];
```

```
d=0;
```

```
% ETAPA DE REALIMENTACION UNITARIA
```

```
sys=ss(a,b,c,d);
```

```
sys1=tf(sys);
```

```
sys2=feedback(sys1,1);
```

### Criterio del lugar geométrico de las raíces

```
num = [1,21];
```

```
den = [125,01 168,2 145,4 2,41];
```

```
rlocus(num,den)
```

```
title('Lugar Geométrico de las Raíces')
```

```
xlabel('Eje Real')
```

```
ylabel('Eje Imaginario')
```

```
polos=roots(den) %Muestra los Polos de la Planta en lazo cerrado.
```

```
polos =
```

```
-12,1491
```

```
-11,8541
```

```
-0,9899
```

```
-0,0169
```

```
*
```

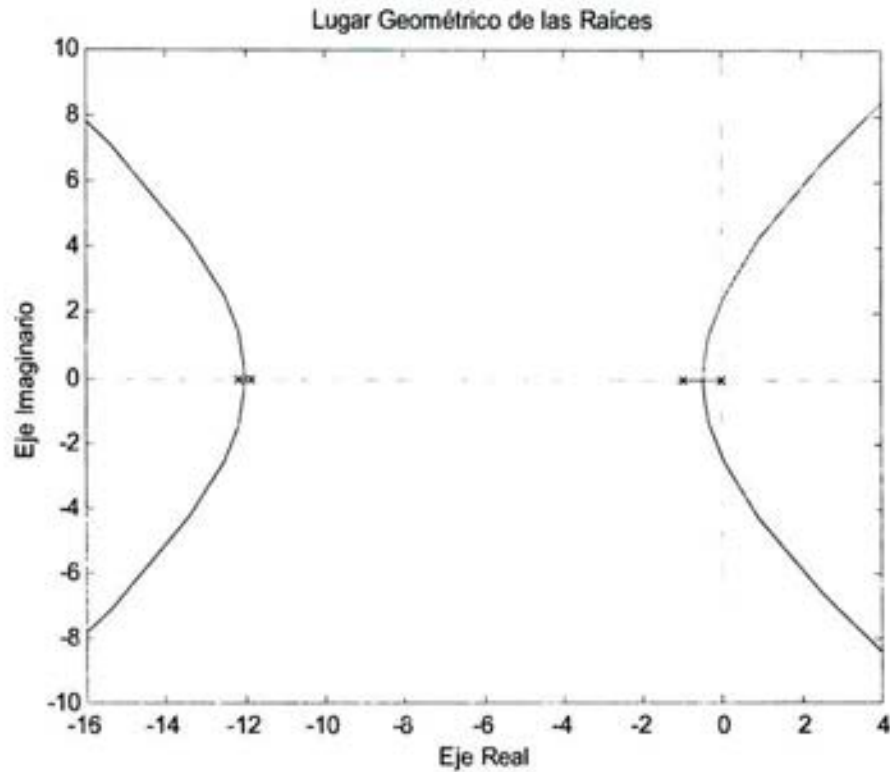


Figura N° 11

Debido a la cercanía de dos polos al eje imaginario, se observa que más allá de un determinado valor de la ganancia  $K$  de la Función de Transferencia de la Planta a lazo cerrado, el sistema se vuelve inestable. En consecuencia, es clave definir el valor óptimo de la matriz de realimentación  $K$  o, en su defecto, pensar en la posibilidad de adicionar ceros haciendo que el lugar de las raíces se curven hacia la izquierda, mejorando la estabilidad de la planta.

## Criterio de Bode

% DIAGRAMAS DE BODE

```
figure,grid on
bode(sys2*2)
margin(sys2*2)
```

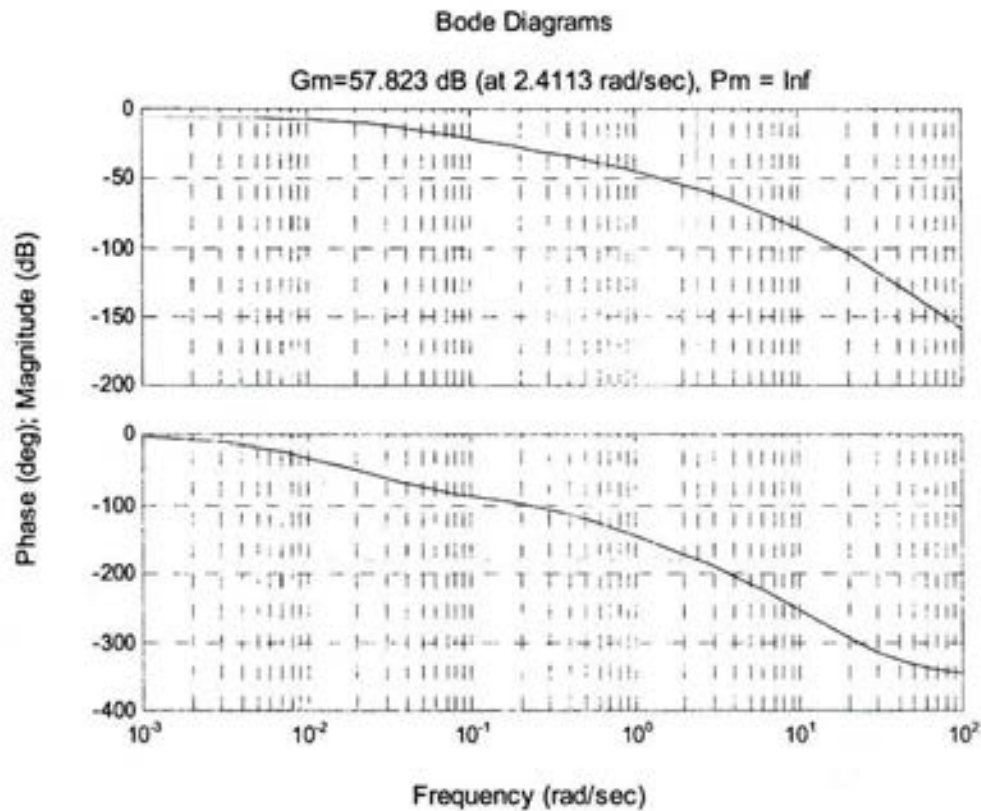


Figura N° 12

Por simple inspección, nos damos cuenta de que todos los polos del sistema realimentado están en el eje negativo del plano  $s$ , en consecuencia, el sistema es estable; pero requiere ser compensado, puesto que presenta un Margen de Fase (Pm) demasiado grande que tiende al infinito.

### Criterio de Nyquist

% DIAGRAMA DE NYQUIST

*figure,grid on*  
*nyquist(sys2\*2)*

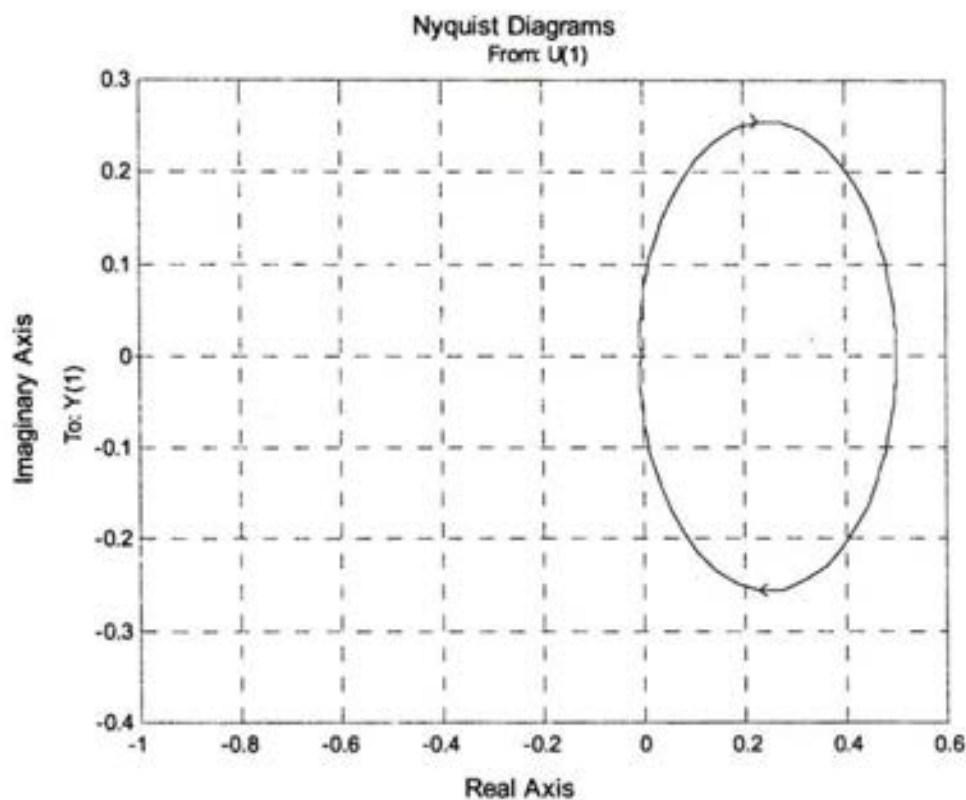


Figura N° 13

La observación atenta de este gráfico, nos demuestra reiteradamente que el sistema es estable, tomando en consideración a que no existe ningún polo en la parte derecha del plano  $s$  y el contorno del diagrama de Nyquist no rodea al punto  $(-1,0)$ .

**Respuesta al escalón**

%RESPUESTA A LA FUNCIÓN ESCALÓN

```
figure,grid on  
lsim(sys2,r*2,t,x0)  
title('Respuesta a la Función Escalón 110 mg/dl')  
xlabel('Tiempo (minutos)')  
ylabel('Concentración de Glucosa en la sangre (mg/dl)')
```

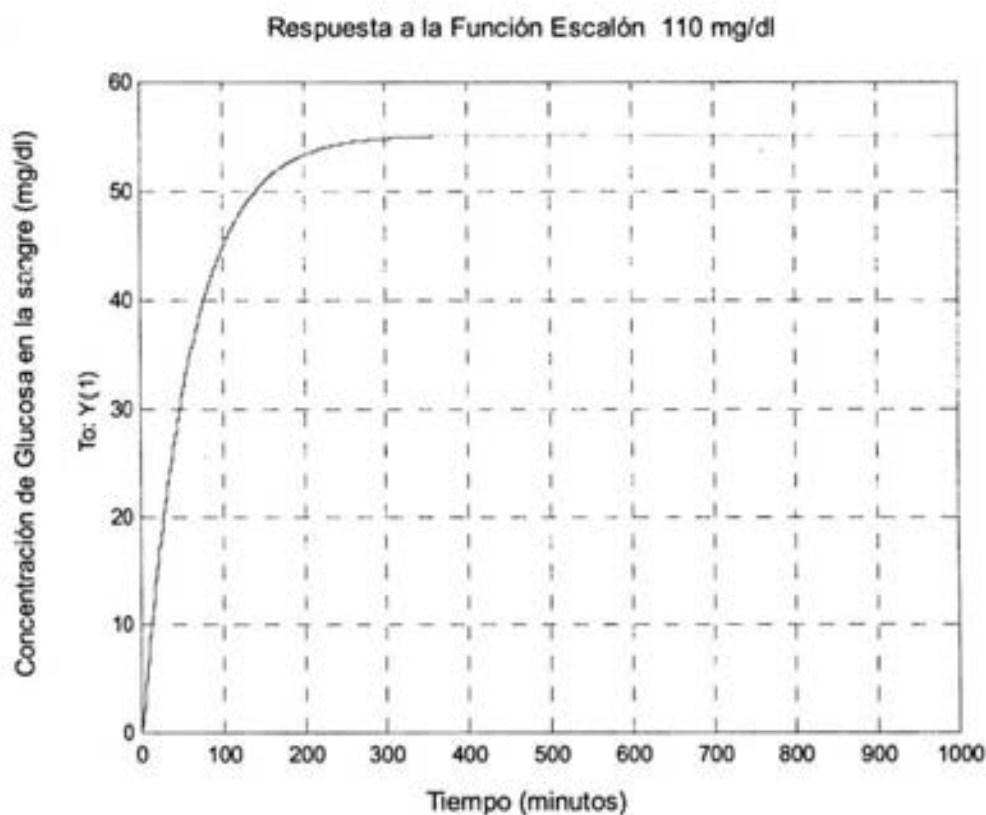


Figura N° 14

Como se observa en la gráfica, el sistema de la planta (paciente) realimentada con una ganancia unitaria y excitada con una función escalón de magnitud 110 mg/dl, no presenta rebase u oscilaciones en el estado transitorio, alcanza una amplitud de 55 mg/dl en el régimen permanente, lo cual es insuficiente, recién a los 400 minutos, es decir, en seis horas



con 40 minutos, tiempo de establecimiento que es demasiado grande para los requerimientos de nuestro diseño. En suma, el sistema **es estable**, pero de poca amplitud y muy lento.

Como se sabe, a raíz de lo expuesto en el Capítulo I, lo negativo de los niveles altos de concentración de glucosa en la sangre no es tanto el hecho de sobrepasar, momentáneamente, los niveles de tolerancia límite, sino, el permanecer demasiado tiempo por encima de ellos, ya que tal situación acarrea complicaciones en la salud del paciente.

En pacientes normales, la acción de control de la insulina sobre la glucosa es inmediata, se inicia a los 30 segundos de detectado el exceso de azúcar. Cuando se trata de pacientes insulino dependientes, como en nuestro caso, la acción de la insulina artificial (lispro) tiene sus efectos a los 15 minutos de inyectada, alcanzando un nivel pico entre los 30 a 90 minutos. En el caso de la insulina regular de acción corta, tal nivel se alcanza entre los 120 a 180 minutos.

En consecuencia, la amplitud de respuesta en el estado estacionario debe elevarse al nivel de referencia (110 mg/dl) y el tiempo de establecimiento de la señal de salida  $G(t)$  debe ser reducido dramáticamente.

## CAPÍTULO III

Hemos mencionado que nuestro esquema de control vía observador de estado, estima o prevé las variables de estado reales, sin medir directamente a ninguna de ellas, en cuyo caso estamos ante el diseño de un observador de orden completo.

Explicando, brevemente, para el caso de la insulina y la glucosa, identificamos en el observador como señales de entrada: a la variable de salida "y", que corresponde a la variable medible de la concentración de glucosa, y a la señal de control "u", que representa al rango de inyección de insulina IIR(t). Asimismo, se tiene como señales de salida al conjunto de variables de estado estimadas " $\hat{x}$ ". Básicamente, el observador trata de llevar a cero la magnitud del error producido por la diferencia entre la señal de salida real "y" y la señal de salida estimada "w", ponderando esta diferencia a través de la matriz de ganancia L del observador.

### 3.1.3 Condición de observabilidad completa

La condición necesaria y suficiente, para que el sistema sea completamente observable, es que la condición de observabilidad completa de Kalman y Bucy sea de rango "n". Es decir:

$$[C : A^1C : \dots : (A)^{n-1}C]; \quad \text{de rango "n"}.$$

En nuestro caso particular, la fórmula de Kalman y Bucy adquiere la siguiente forma específica:

$$[C : A^1C : (A)^2C : (A)^3C]; \quad \text{sea de rango 4.}$$

Estos valores han sido calculados en la sección 2.8 de Capítulo II, en donde se demuestra que la fórmula de Kalman y Bucy es de rango cuatro (4), con lo que se cumple la condición de observabilidad completa.

## 3.2 DISEÑO POR UBICACIÓN DE POLOS

Como se sabe, la estabilidad de un sistema depende de la ubicación de los polos en el lado izquierdo del plano S. Cuanto más cercano se ubique el polo respecto al eje vertical del plano S, el sistema se vuelve más inestable. De allí que, si agregamos un polo a la función de transferencia a lazo abierto de una planta, este tiene el efecto de desplazar el lugar de las raíces hacia la derecha rompiendo la estabilidad relativa del sistema y haciendo más lenta la respuesta en el estado estacionario.

La técnica de diseño por Ubicación de Polos, consiste en encontrar una disposición de polos, posicionados en el lado izquierdo del eje vertical del plano  $S$ , tal que nos permitan encontrar una matriz de realimentación  $K$  que, a su vez, nos dé una respuesta de funcionamiento óptimo del sistema. O sea, se procede como en el diseño de un sistema de *control óptimo*, cuando todas las variables de estado son medibles y cuantificables.

Con la ayuda del MATLAB, el procedimiento de la ubicación de polos es mecánico, pues, se trata de asignar valores a los polos de la planta hasta encontrar una disposición en la cual se obtiene una respuesta adecuada. Utilizando una retroalimentación de estado completo podemos ubicar los polos discrecionalmente.

### 3.2.1 Esquema de control

La esquematización de un sistema de retroalimentación de estado completo, que nos permitirá emplear la técnica de la ubicación de polos, para hallar los valores de la matriz  $K$  del sistema de control con observador de estado, es el siguiente:

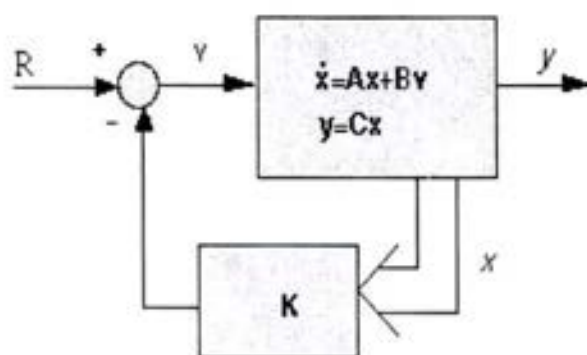


Figura N° 16

Se muestra la planta como función de sus ecuaciones de estado, las variables de estado  $x$  pasan a través de la matriz de control  $K$ , de modo que, al realimentar la planta, se produce un cambio en la posición de los polos de la función de transferencia de la planta modificando su respuesta.

### 3.2.2 Aproximación de polos con Matlab

Mediante métodos de simulación en Matlab, es posible establecer la ubicación óptima de los polos de la planta en el plano S, logrando que nuestro sistema tenga una respuesta acorde con los requerimientos de diseño como veremos a continuación.

Coordenadas de la planta

Los polos obtenidos de la función de transferencia del paciente diabético (planta), de acuerdo a lo establecido en el Capítulo II del presente estudio, son los siguientes:

Función de transferencia,

$$\frac{G(S)}{IIR(S)} = \frac{0,01888}{0,0156 s^4 + 0,3901 s^3 + 2,624 s^2 + 2,268 s + 0,01872}$$

Los polos de la planta:

*% DETERMINACIÓN DE LOS POLOS DE PLANTA EN LAZO CERRADO.*

*% Denominador de la función de transferencia de la planta en lazo cerrado*

*den = [1 25,01 168,2 145,4 2,41];*

*polos = roots(den)                    % Muestra los polos de la planta en lazo cerrado.*

```
polos =
    -12,1491
    -11,8541
    -0,9899
    -0,0169
»
```

De acuerdo a lo esperado, la planta tiene cuatro (4) polos, ubicados todos en el semiplano izquierdo del plano S. Los polos son simples, uno de ellos ubicado muy cerca del eje imaginario y el otro en la posición uno (1) de la semirrecta negativa del

eje de las abscisas, y los dos polos restantes están dispuestos más a la izquierda que los demás. En general, el sistema se comporta en forma estable.

Como se ha podido constatar, en el análisis realizado en el numeral 2.9 del Capítulo II, la respuesta a la función escalón de magnitud 110 mg/dl de la planta, los polos de la función de transferencia encontrados, nos permiten visualizar una respuesta estable pero de baja amplitud y extremadamente lenta en el tiempo. En otras palabras, el sistema alcanza a estabilizarse en aproximadamente 400 minutos, siendo el ideal, como corresponde a los procesos fáticos normales, que esta se alcance entre los 60 y 180 minutos (1 a 2 horas). Es preciso corregir esta defección.

#### Ubicación de nuevos polos

Empleando el MATLAB y manipulando discrecionalmente la ubicación de los polos de la función de transferencia de la planta (paciente), encontramos la mejor respuesta en la siguiente disposición de los polos:

$$\begin{aligned} p1 &= -0.6; \\ p2 &= -9.62 + 1.1j; \\ p3 &= -9.62 - 1.1j; \\ p4 &= -0.022; \end{aligned}$$

Este ordenamiento implica un ligero reacomodo de los polos iniciales de la planta, aunque todos se ubican igualmente en el semiplano izquierdo del plano S. En general, tenemos dos polos muy cerca del eje vertical y dos polos complejos conjugados menos distantes que los correspondientes al caso anterior. Esta disposición mejora relativamente el esfuerzo de control (K) requerido, pues, mientras más lejos se mueva los polos más esfuerzo de control se requiere.

### 3.2.3 Determinación de la matriz K con Matlab

Seguidamente, mediante la función *place* del MATLAB, determinamos el valor de la matriz K de realimentación.

```
% DISEÑO DE CONTROL POR UBICACIÓN DE POLOS.
```

```
t=0:1000;  
x0=[1 0 0 0];  
r=110*ones(size(t));
```

```
% DEFINIENDO LAS MATRICES DE ESTADO DE LA PLANTA O PACIENTE
```

```

a=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16000; 0,400; 000,250];
b=[0,25;0;0;0];
c=[0000,3025];
d=0;

```

*% DETERMINACION DE LA MATRIZ K POR ASIGNACION DE POLOS.*

*% Asignación de los polos deseados para el sistema de control*

```

p1 = -0,6;
p2 = -9,62 + 1,1i;
p3 = -9,62 - 1,1i;
p4 = -0,022;

```

*% Comando que determina la matriz «K» de control*

```

k = place(a,b,[p1 p2 p3 p4])

```

```

k =

```

```

-20.5840 -16.2233 -5.5211 0.0014

```

*% Ajuste del tiempo de establecimiento*

```

K=[-20.58 -16.223 -5.51 1.4]

```

```

A = a-b*K;

```

```

g = 5.5;

```

```

u = r*g;

```

*% Gráfica de respuesta al escalón 110 mg/dl*

```

figure, grid on

```

```

lsim(A,b,c,0,u,1,x0)

```

```

title('Respuesta a una entrada de referencia de 110 mg/dl')

```

```

xlabel('Tiempo (minutos)')

```

```

ylabel('Concentración de glucosa en la sangre (mg/dl)')

```

Es importante señalar que, para efectos de obtener una mejor respuesta de la señal de salida del sistema, en cuanto al tiempo de establecimiento, el último valor de la matriz K lo asumimos con valor 1.4, cuya performance ante una excitación de 110

mg/dl se observará en el paso 3.2.4. Adicionalmente, se agrega una ganancia de 5.5 para ajustar y obtener el nivel de referencia deseado.

De esta manera, hemos obtenido los valores de la matriz de realimentación  $K$ , encargada de controlar directamente el sistema. Con esto, prácticamente hemos resuelto el problema de control, pues, la variable glucosa permanece en el nivel deseado y logra su establecimiento en el tiempo deseado. Esta es una solución matemática desde el campo de la teoría del control óptimo de sistemas, pero, como ya se ha justificado anteriormente, requerimos estimar las variables de estado.

### 3.2.4 Respuesta a la función escalón

La siguiente gráfica es la respuesta a la simulación en *Simulink* del MATLAB, a la excitación con una función escalón de magnitud 110 mg/dl. Se observa que el sistema se estabiliza más rápidamente, alcanzando su valor pico a los 180 minutos, como corresponde a los procesos reales de la glucosa.

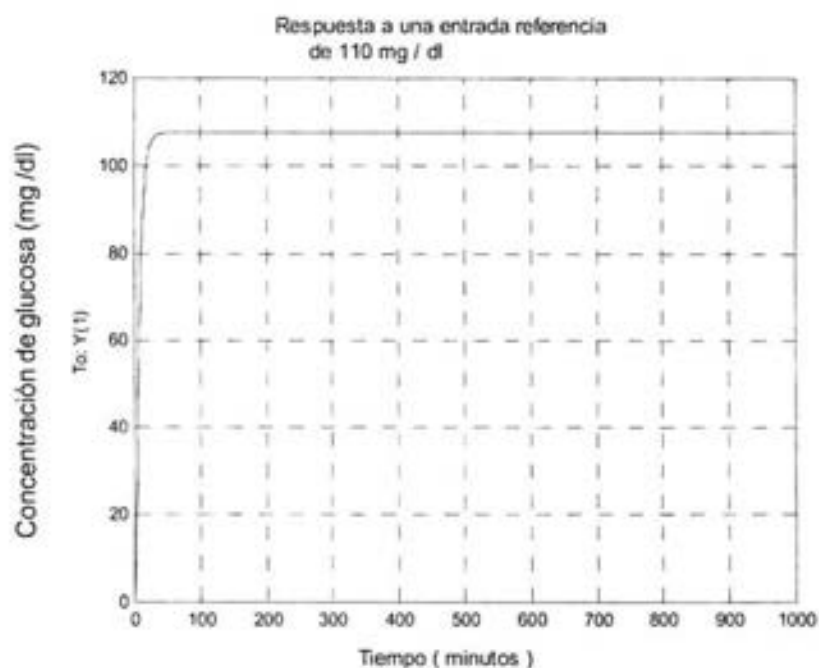


Figura N° 17

En la figura, observamos cómo la concentración de glucosa logra establecerse en un tiempo no mayor de 50 minutos, poco menos de una hora; resaltando que un nivel estable en la concentración de glucosa se da a partir de 80 mg/dl, podemos asumir que dicha concentración, llega a un nivel estable aproximadamente a los 15 minutos



de iniciada la simulación, acotando que en el presente caso estamos asumiendo condiciones iniciales en la concentración de glucosa en el nivel 0 mg/dl, situación que en la práctica es imposible de encontrar. Por lo demás, ante la presencia de un proceso severo de hipoglicemia del orden de los 40 mg/dl, este alcanza el nivel mínimo de estabilidad en aproximadamente 5 minutos, es decir, lo que demora la curva en cubrir el rango de 40 a 80 mg/dl.

### 3.2.5 Esquema de control con ruido de planta

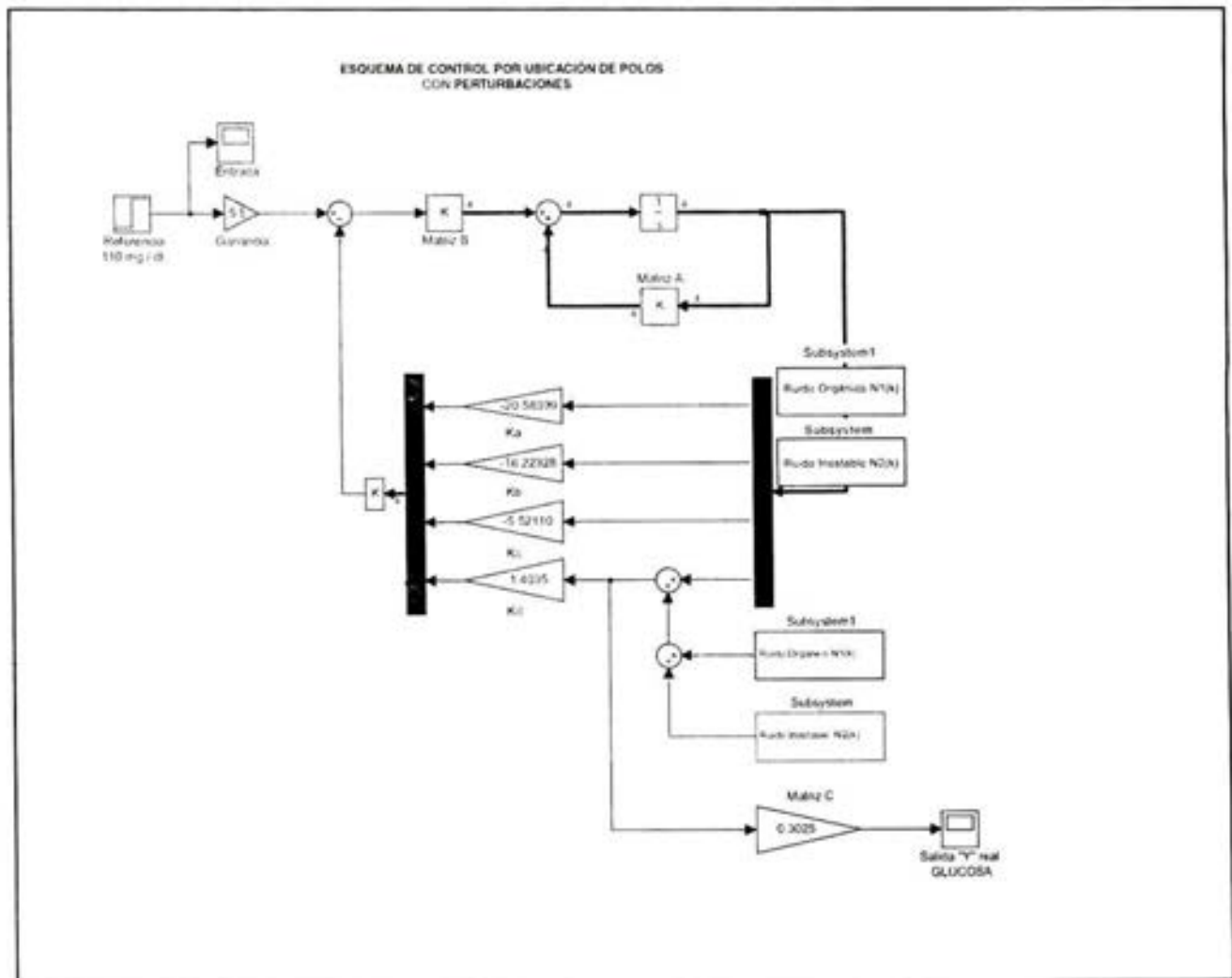


Figura N° 18

## 3.2.6 Respuesta a la función escalón con ruido

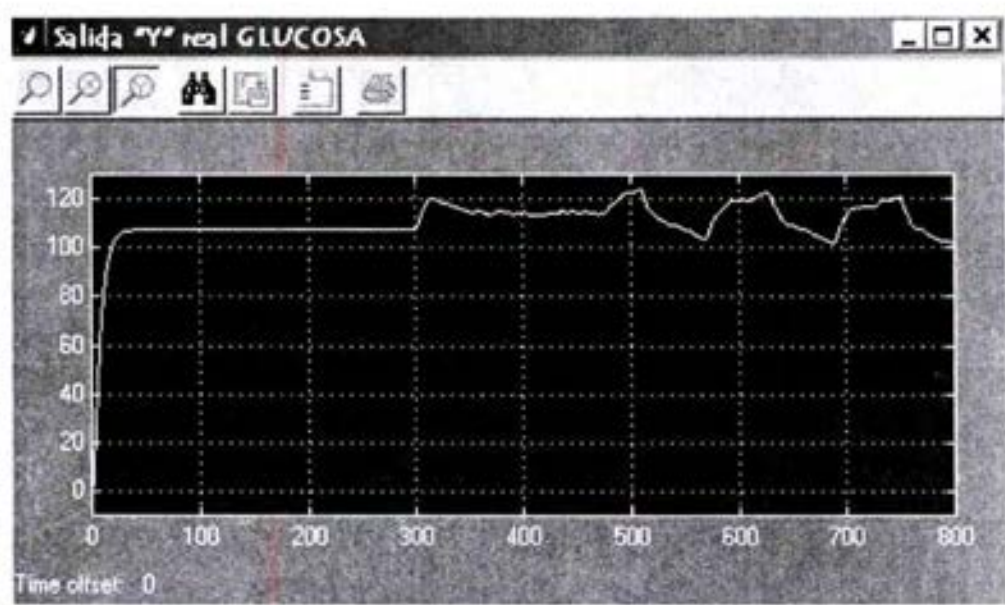


Figura N° 19

El sistema de control óptimo, sobre la base de la técnica de ubicación de polos, nos muestra una gráfica en la que la señal se estabiliza rápidamente, ejerciendo su función de control en forma eficiente, toda vez que mantiene las señales de ruido de planta dentro del rango permisible de glucosa, en este caso, entre 100 y 120 mg/dl, que es el comportamiento típico de una persona sana en ayunas.

## 3.3 DISEÑO DEL OBSERVADOR DE ESTADO ANALÓGICO

Hasta aquí, a partir de los criterios de diseño del control óptimo, hemos logrado "controlar" el sistema asumiendo que podemos medir todas las variables de estado  $y$ , por lo tanto, realimentarlas. Ello ha sido posible usando la técnica de *ubicación de polos*.

Sin embargo, como se ha mencionado muchas veces, es imposible medir físicamente todas las variables de estado del paciente, por lo que procedemos a adecuar nuestro diseño a un sistema que permita estimar dichas variables mediante un Observador de estado, utilizando las técnicas de estimación de parámetros propios de un sistema de *control adaptivo*.

El esquema general de control se mostró anteriormente.

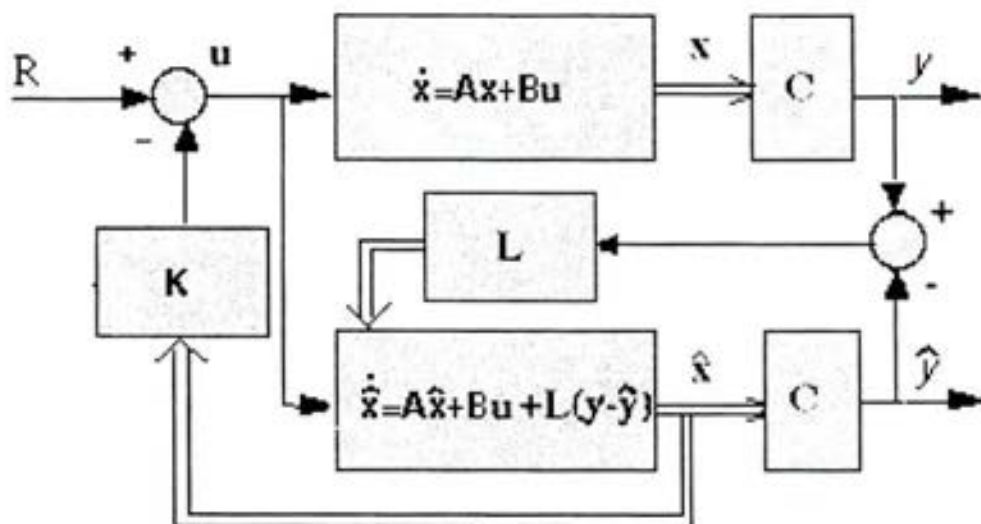


Figura N° 20

Cabe recordar que, de conformidad con nuestras necesidades de diseño, el sistema que vamos a emplear es el de un *Observador de estado de orden completo*.

Explicando brevemente, identificamos al observador en la figura denotando que éste, tiene como entradas, a la variable de salida "y" - única variable medible (glucosa)-, y a la señal de control "u"; y, como salida, a las variables de estado estimadas " $\hat{x}$ ". Básicamente, el observador trata de llevar a cero la magnitud del error producido por la diferencia entre la señal de salida real "y" y la señal de salida estimada "w", ponderando esta diferencia a través de la matriz de ganancia L del observador.

Dado el sistema definido como,

$$\dot{x}' = Ax + Bu$$

$$y = Cx$$

Aproximando x mediante el estado  $\hat{x}$  del modelo dinámico,

$$\hat{x}' = Ax + Bu + L(y - C\hat{x})$$

Determinamos la ecuación de error del observador,

$$\begin{aligned} \dot{x} - \dot{\hat{x}} &= Ax - A\hat{x} - L(Cx - C\hat{x}) \\ &= (A - LC)(x - \hat{x}) \end{aligned}$$

El vector error es,

$$e = x - \hat{x} \quad (\text{diferencia entre estados reales y estimados}).$$

De donde obtenemos:

$$\dot{e} = (A - LC)e$$

Dado lo anterior, se constata que el comportamiento dinámico del vector error depende de los valores característicos de la matriz  $A - LC$ . Si esta matriz es estable, el vector de error convergerá a cero para cualquier vector de error inicial  $e(0)$ .

Es decir,  $\hat{x}(t)$  convergerá a  $x(t)$  sin considerar los valores de  $x(0)$  y  $\hat{x}(0)$ . Si se eligen los valores característicos de la matriz  $A - LC$  de tal forma que el comportamiento dinámico del vector de error sea asintóticamente estable y suficientemente rápido, cualquier vector de error tenderá a cero (el origen) con una velocidad adecuada.

Si el sistema es completamente observable, como en nuestro caso, se demuestra que es posible seleccionar una matriz  $L$ , tal que,  $A - LC$  tenga valores característicos arbitrariamente deseados. Es decir, se determina la matriz de ganancia del observador  $L$  para producir la matriz deseada  $A - LC$ .

### 3.3.1 Diseño del observador de estado con Matlab

Como regla general, los polos del observador se seleccionan de tal modo que su respuesta sea más rápida que la del sistema real, planta o paciente. Para ello, debemos lograr que el observador tenga una respuesta cuando menos 2 ó 5 veces más rápida que el sistema. La forma práctica de lograrlo es ubicando los polos del observador a la izquierda de los polos en lazo cerrado establecidos a través del procedimiento de la ubicación de polos.

Dado que, en general, el observador no es un dispositivo físico, sino, un programa de computadora, es posible incrementar la velocidad de respuesta para que el estado

observado converja rápidamente hacia el estado actual; estado que sólo se limita mediante el problema de la sensibilidad y el ruido implícitos en el sistema de control.

Haciendo uso de las funciones del MATLAB, podemos determinar la matriz  $L$  del observador a partir de los valores característicos de la matriz  $A - LC$ . Para tal efecto, asumimos las raíces del observador con magnitud absoluta cuatro (4) veces mayor que el de la planta, pero ubicadas más a la izquierda en el eje real.

Polos obtenidos por *ubicación de polos*:

*% Definimos las Matrices de Estado de la Planta o paciente*

$a = [-25.008 \ -10.513 \ -2,2719 \ -0,075; \ 16,000; \ 0,400; \ 000.250];$

$b = [0,25;0;0;0];$

$c=[0000,3025];$

$d=0;$

*% Definimos los Polos del Observador*

$OP1 = -50;$

$OP2 = -50;$

$OP3 = -50;$

$OP4 = -50;$

*% Haciendo uso de la función "acker", obtenemos la matriz L*

$L = \text{acker}(a',c',[OP1 \ OP2 \ OP3 \ OP4])'$

$L =$

$1,0e+0,05 \ *$

$-1,5692$

$6,9073$

$1,3826$

$0,0058$

\*

Resolvemos el estado combinado y sus ecuaciones de error, con retroalimentación de estado completo (todas las variables de estado) y observador de estado de orden completo.

## 3.3.2 Esquema de control analógico

Obtenida la matriz de ganancia  $L$ , planteamos el esquema completo de diseño del observador de estados del sistema insulina – glucosa, en el campo analógico, y empleando la estructura de bloques del Simulink.

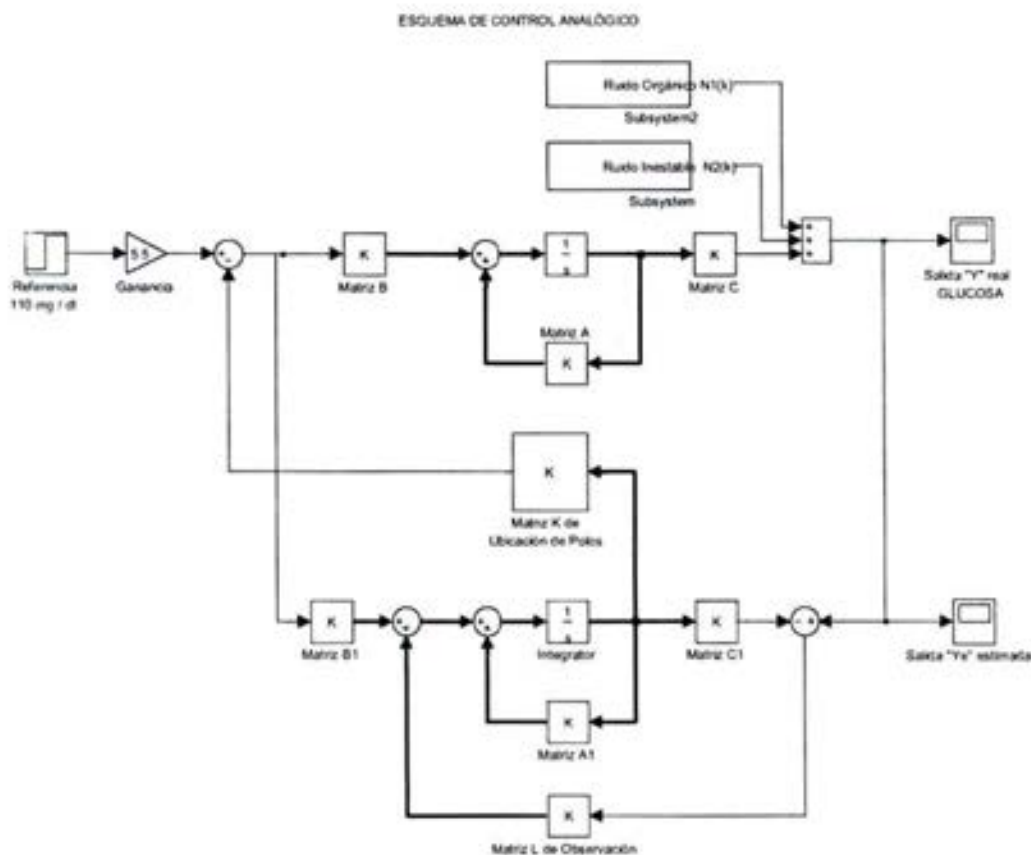


Figura N° 21

La figura muestra, esquemáticamente, la disposición de bloques del observador de estados completo análogo. Nótese que los bloques del observador son idénticos a los bloques del sistema real (planta), con el agregado de realimentación a través de la matriz  $L$ . Los valores de las matrices  $A1$ ,  $B1$  y  $C1$ , corresponden a los valores de las matrices  $A$ ,  $B$  y  $C$  de la planta, respectivamente. La matriz de realimentación  $K$ , es la misma que la obtenida por ubicación de polos.

### 3.3.3 Respuesta a la función escalón

Seguidamente, mostramos la respuestas obtenidas por el sistema de control con observador de estado, cuando se le aplica una función de entrada escalón, de magnitud 110 mg/dl, que corresponde al nivel de referencia de la glucosa.

Gráfica de la salida "Y real" de la glucosa:

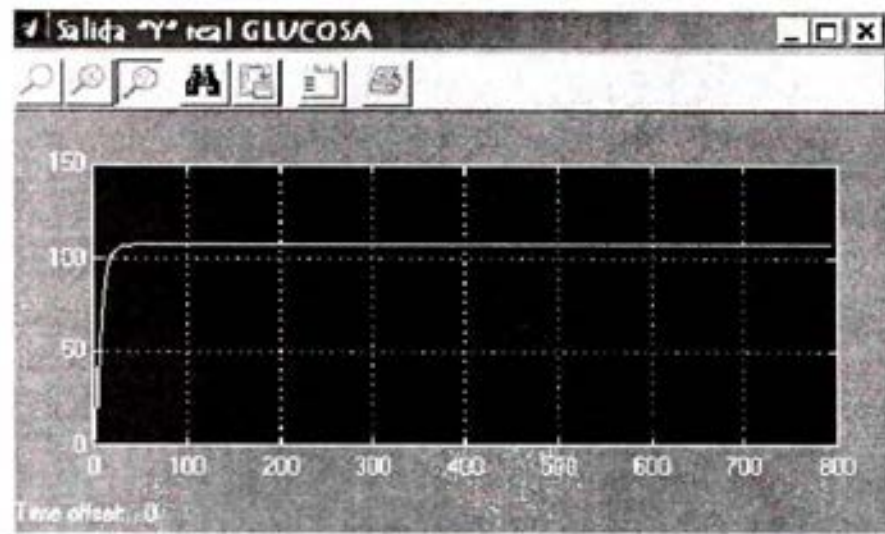


Figura N° 22

Gráfica de la salida "Y estimada" de la glucosa

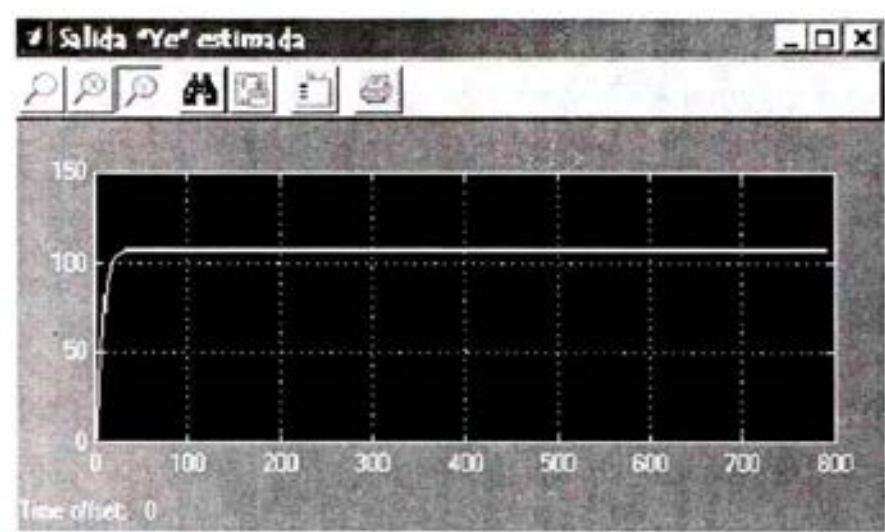


Figura N° 23

Las salidas *y real* e *y estimada* son idénticas. Reproducen exactamente la misma curva de respuesta que relaciona a las variables concentración de glucosa  $G(t)$  versus el tiempo  $(t)$ , expresado en minutos.

La curva, en ambos casos, se incrementa rápidamente partiendo de cero hasta alcanzar un nivel pico a los 40 minutos, donde se estabiliza y evoluciona horizontalmente llevando a cero el vector de error. El observador diseñado sigue (estima) el proceso real de la planta de manera óptima.

Por lo expuesto, se demuestra que el sistema de *control adaptivo*, basado en un observador de estado, además, completo, es efectivo y adecuado para resolver el problema de control planteado por la diabetes mellitus Tipo 1, que consiste en la acumulación de glucosa en la sangre más allá de los niveles permisibles y que es controlada con la aplicación subcutánea de insulina humana.

Es importante resaltar que con el observador de estado, logramos estabilizar el sistema y mantener la glicemia en el nivel deseado, exactamente igual a lo establecido en nuestro requerimiento de diseño resuelto por el método de la ubicación de polos.

Es decir, estimando variables con el observador de estado hacemos lo mismo que un controlador óptimo, sólo que este último no se puede implementar de manera práctica, porque no es posible medir todas las variables de estado.



## 3.3.4 Respuesta a la función escalón con ruido de planta

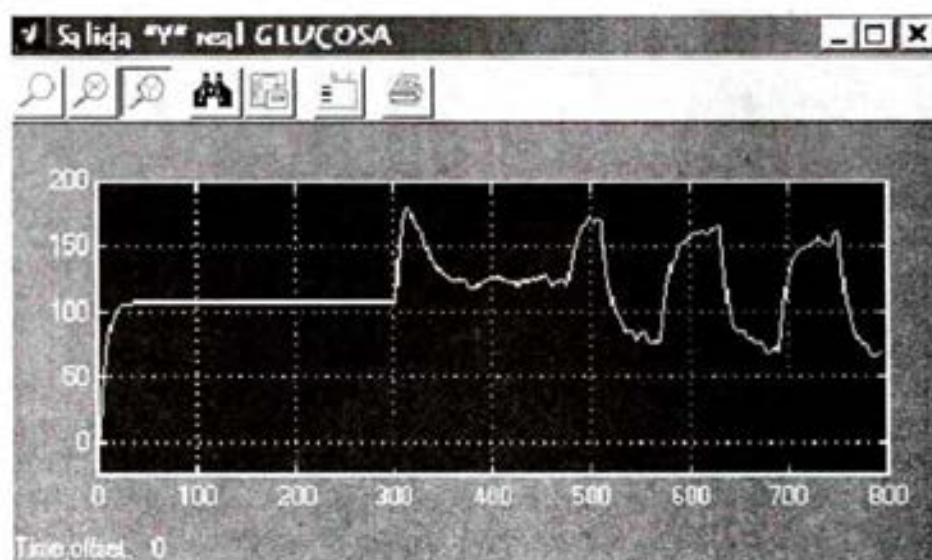


Figura N° 24

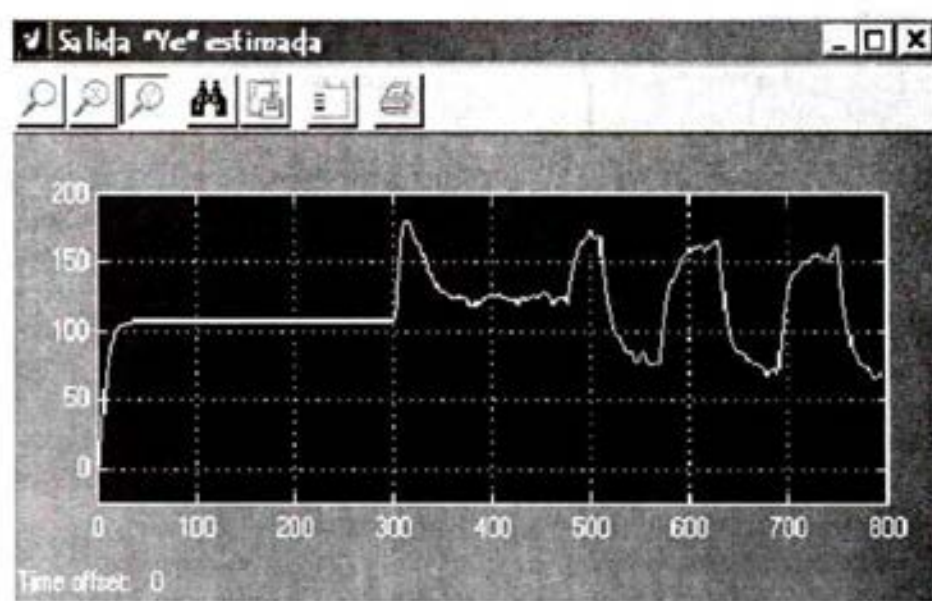


Figura N° 25

## 3.3.5 Programa en Matlab del observador analógico.

```

% PARAMETROS DE DISEÑO

t=0:1.000;
x0=[1.000];
u=110*ones(size(t));

% INGRESO DE MATRICES ( VARIABLES DE ESTADO )
% DE LA BOMBA DE INYECCION SC.

A=[-1.200;12 -120; 0,11 -1];
B=[1;0;0];
C=[000,000143];
D=0;

sys=ss(A,B,C,D)
sys1=tf(sys)

% FUNCION DE TRANSFERENCIA DEL PROCESO EN LA SANGRE (APROXIMADA)

num=1;
den=[0,0156 0,00013];
sys2=tf(num,den)

% FUNCION DE TRANFERENCIA DE FARMACOQUINETICOS + BASAL
%DEL PACIENTE.

sys3=series(sys1,sys2)
sys3A=SS(sys3)
sys4=feedback(sys3,1);

% DEFINIENDO LAS MATRICES DE ESTADO DE LA PLANTA O PACIENTE

a=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16000; 0,400; 000,250];
b=[0,25;0;0;0];
c=[0000,3025];
d=0;

% MOSTRANDO GRAFICAS DE ESTABILIDAD A LAZO CERRADO

lsim(a,b,c,0,u,t,x0)
sys=ss(a,b,c,0);

```

```

figure
bode(sys)
margin(sys)

% DETERMINACION DE LA MATRIZ K POR ASIGNACION DE POLOS.

p1 = -0,6;
p2 = -9,62+1,1i;
p3 = -9,62-1,1i;
p4 = -0,022;

k=place(a,b,[p1 p2 p3 p4])

A=a-b*k;
sys3b=ss(a,b,c,d);
sys3c=tf(sys3b)
figure(2)

lsim(a,b,c,0,u,t,x0)
Nbar=rscale(a,b,c,0,k);

% DISEÑO DE LA MATRIZ DEL OBSERVADOR "L"

op1=-50;
op2=-50;
op3=-50;
op4=-50;

L=acker(a',c',[OP1 OP2 OP3 OP4])'

Aa=a-L*c;
At=[A b*k;zeros(size(a)) Aa];
Bt=[b*Nbar;zeros(size(b))];
Ct=[c zeros(size(c))];

figure(3)
lsim(At,Bt,Ct,0,u,t,[x0;x0])

a =
      x1      x2      x3
x1      x1      -12      0      0
x2      12      -12      0
x3      x3      0      11      -1

```

$b =$ 

$$\begin{array}{l} u1 \\ x1 \quad 1 \\ x2 \quad 0 \\ x3 \quad 0 \end{array}$$

 $c =$ 

$$\begin{array}{l} x1 \quad x2 \quad x3 \\ y1 \quad 0 \quad 0 \quad 0,000143 \end{array}$$

 $d =$ 

$$\begin{array}{l} u1 \\ y1 \quad 0 \end{array}$$

*Continuous-time model.**Transfer function Tissue (Tejidos):*

$$\frac{888}{s^3 + 25 s^2 + 168 s + 144}$$

*Transfer function Plasma:*

$$\frac{1}{0.0156 s + 0.00013}$$

*Transfer function Patient:*

$$\frac{0,01888}{0,0156 s^4 + 0,3901 s^3 + 2.624 s^2 + 2.268 s + 0,01872}$$

 $a =$ 

$$\begin{array}{l} x1 \quad x2 \quad x3 \quad x4 \\ x1 \quad -25.008 \quad -10.513 \quad -2,2719 \quad -0,075 \\ x2 \quad 16 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \\ x3 \quad 0 \quad 4 \quad 0 \quad 0 \\ x4 \quad 0 \quad 0 \quad 0.25 \quad 0 \end{array}$$

$$b = \begin{matrix} & u1 \\ x1 & 0,25 \\ x2 & 0 \\ \vdots & \vdots \end{matrix}$$

### 3.4.1 Esquema general de control digital

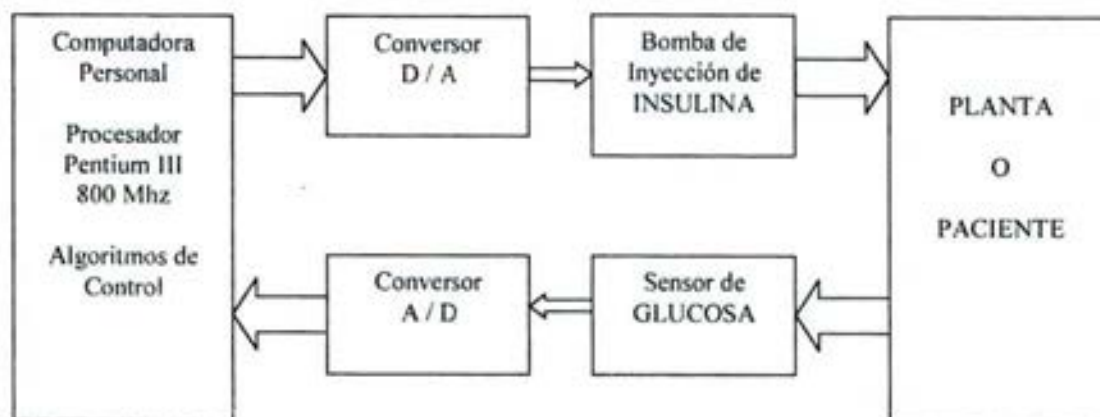


Figura N° 26

Es evidente que la función de transferencia del paciente se desenvuelve en el dominio de la transformada de Laplace (S), es decir, en el campo analógico, lo cual obviamente no se puede digitalizar.

El sensor de la glucosa (glucómetro), capta la señal de salida de la planta, la concentración de glucosa en la sangre  $G(t)$ , y a través de procesos bioquímicos lo convierte en señales eléctricas análogas que se convierten en impulsos al pasar por un convertor análogo - digital. Estas señales son procesadas en un ordenador a través de los algoritmos de control establecidos, que son realimentados a la planta a través de señales de control que son entregadas a un convertor digital - análogo e introducidas a la planta como insulina inyectada por medio de bombas de inyección.

### 3.4.2 Proceso de digitalización

En el análisis efectuado anteriormente, se presentó el observador como un modelo de espacio de estado, es decir, en función de sus matrices de estado. El análisis digital al que nos referimos ahora, nos lleva a discretizar cada bloque de dicho modelo, lo cual significa, que las señales continuas en el tiempo del modelo analógico, serán muestreadas para obtener señales discretas en el tiempo, como paso preliminar para una posterior cuantificación y codificación en sistema binario.

Sabemos que el Observador tiene como elemento básico, una réplica de la planta del sistema, dado que cualquier planta o proceso, más aun en nuestro caso, el paciente, se puede modelar únicamente en el campo analógico, nosotros debemos obtener un modelo digital de la réplica de dicha planta para lograr hallar, por los métodos tradicionales, la ganancia  $Lz$  del observador digital. Para esto, analizamos el siguiente esquema:

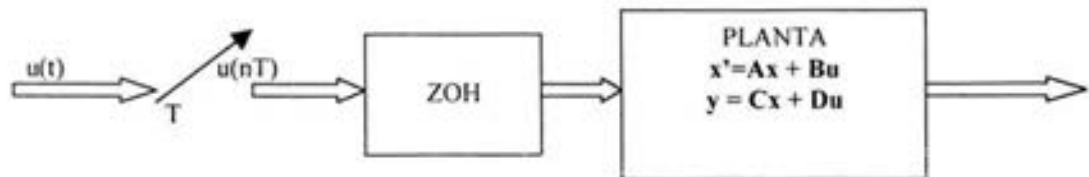


Figura N° 27

El esquema anterior muestra el paso de la señal de control  $u(t)$ , continua en el tiempo, a través de un switch de muestreo, cuyo intervalo de muestras es una unidad de tiempo  $T$ , obteniendo de este modo una señal discreta en el tiempo, que es el tipo de señal con la que va a trabajar nuestro controlador digital.

Sin embargo, como tenemos un modelo de planta analógico, debemos colocar un dispositivo Retenedor de Orden Cero ( Zero Order Hold ), dando como resultado, que la señal discreta  $u(nT)$ , ahora se muestre como una señal constante por tramos  $u(k)$ , es decir, continua en el tiempo, para que de esta manera pueda trabajar con la planta.

Por lo tanto, si queremos obtener un modelo digital de la planta, debemos tomar en cuenta al retenedor de orden cero (ZOH) conjuntamente con la planta, y modelar un solo bloque, el cual tendría como entrada a la señal digital de control  $u(k)$ .

En consecuencia, el modelo discreto de la planta sería de la forma:

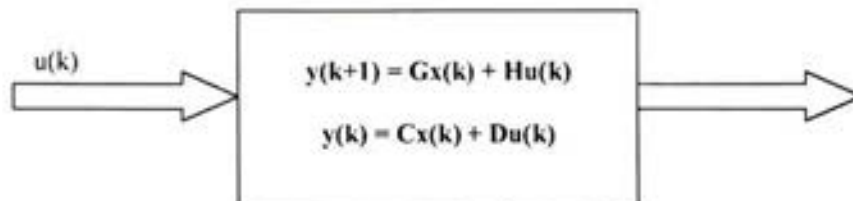


Figura N° 28

Donde G y H están en función de las matrices A y B, respectivamente, y del periodo de muestreo T, como se muestra a través de las siguientes relaciones.

$$G = e^{A \cdot T}$$

$$H = \left( \int_0^T e^{A \cdot \lambda} d\lambda \right) \cdot B$$

Donde,

$$e^{A \cdot t} = \mathcal{L}^{-1} \{ [S.I - A]^{-1} \}$$

$\mathcal{L}^{-1}$ , es la transformada inversa de Laplace.

Siendo necesario evaluar la función en  $t = T$ .

### Selección del periodo de muestreo

Para estos casos, la regla práctica establece que si el sistema tiene un comportamiento subamortiguado, se debe tomar entre 8 y 10 muestras como mínimo, durante un ciclo de las oscilaciones amortiguadas. Ya que la respuesta al escalón no presenta oscilaciones, tomamos como referencia el tiempo de variación de la señal en el momento de su establecimiento, y esto es aproximadamente 50 minutos, lo que nos

llevaría a definir un periodo de muestreo máximo de 5 minutos, sin embargo, para no condicionar nuestro diseño al límite de la regla, definiremos por practicidad un periodo de muestreo de 1 minuto. En consecuencia, asumimos  $T = 1$ .

Es importante precisar que, si consideramos un periodo de muestreo  $T$  muy grande, se corre el peligro de introducir inestabilidad al sistema, ya que se recogería muy poca información del proceso. Por el contrario, si tomamos un periodo de muestreo muy pequeño, podría ser que debido a la rapidez estemos obviando mucha información valiosa y no estemos dando tiempo suficiente al procesador para que procese cada una de las muestras obtenidas, lo que traería como consecuencia que desde el punto de vista de lógica binaria, el procesador no sepa que hacer, colapsando el sistema.

### 3.4.3 Digitalización del observador

Luego de definir algunos conceptos y teorías sobre digitalización en el espacio de estado, obtenemos las matrices  $G$  y  $H$  del modelo digital correspondiente utilizando algunas herramientas de MATLAB.

Una vez definidas las matrices de estado de la planta, aplicamos el comando *c2d* para digitalizar dichas matrices, para lo cual definimos previamente un periodo de muestreo  $T_s=1$  y el parámetro de digitalización  $ZOH$ , para tratar la señal muestreada con un Retenedor de Orden Cero.

A partir de estas presunciones determinamos las siguientes expresiones:

```
% PARAMETROS DE DISEÑO
```

```
t = 0:1000;  
x0 = [1.000];  
u = 110*ones(size(t));  
Ts = 1;
```

```
% DEFINIENDO LAS MATRICES DE ESTADO DE LA PLANTA O PACIENTE
```

```
a = [-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16.000; 0,400; 000,250];  
b = [0,25;0;0;0];  
c = [0000,3025];  
d = 0;
```

```
% DIGITALIZACION DEL OBSERVADOR
```

```
% Hallamos las matrices digitales de la planta G,H,C,D.
```

```
sisC = ss(a,b,c,d);  
sisD = c2d(sisC,Ts,'zoh')
```



G =

	x1	x2	x3	x4
x1	0,0029915	0,0045349	0,0068925	0,0002294
x2	-0,048938	-0,073499	-0,11048	-0,0036087
x3	0,19247	0,28859	0,43235	-0,018665
x4	0,062216	0,10025	0,18156	0,99775

H =

	u1
x1	-0,00076466
x2	0,012029
x3	0,062216
x4	0,0075125

Sampling time: 1

Discrete-time model.

% DEFINIENDO LAS MATRICES G Y H

```
G = [0,0029915 0,0045349 0,0068925 0,0002294;
      -0,048938 -0,073499 -0,11048 -0,0036087;
      0,19247 0,28859 0,43235 -0,018665;
      0,062216 0,10025 0,18156 0,99775];
```

```
H = [-0,00076466; 0,012029; 0,062216; 0,0075125];
```

% Hallamos la matriz digital Lz

```
Pz = [0;0;0;0];
Lz = acker(G',c',Pz)'
```

Lz =

```
0,0448
-0,7168
2,6950
4,4945
```

\*

Las matrices  $C$  y  $D$  permanecen igual que las originales.

Luego de obtener las matrices  $G$  y  $H$ , procedemos a hallar la matriz de ganancia  $Lz$  del observador digital mediante la función o comando *acker*, el cual trabaja con los *algoritmos de aproximación de Ackermann*. Nótese que para esto, definimos todos los polos del nuevo sistema en la posición cero, ya que de esta manera logramos que el sistema no presente oscilaciones en la variable de salida, esto es dable para diseño digital.

#### 3.4.4 Esquema de control digital

Después de haber determinado las matrices  $G$  y  $H$ , más la matriz de ganancia  $Lz$  digital y, además, establecido el periodo de muestreo, mostramos a continuación el detalle del esquema de control (Ver Figura N° 29), notándose claramente la diferencia entre la parte analógica (líneas negras), constituida únicamente por la planta o paciente, y la parte del controlador totalmente digitalizado (líneas rojas).

La salida real de la planta (señal de glucosa), pasa por un conversor  $A/D$ , que para efectos del SIMULINK simplemente se representa por un bloque de función de transferencia discreta. Luego, dicha señal se compara a través de un bloque sumador con la señal de salida estimada del observador, también discretizada, dando una señal de error que es utilizada como entrada para activar la matriz  $Lz$ .

En la parte digital de la figura, delineada con trazos rojos, aparecen tres bloques con la denominación "A/D". Estos bloques son simples funciones de transferencia discretas, colocadas para un orden de cuatro variables con el fin de discretizar las salidas análogas de los bloques de matrices de ganancia; esto es sólo para efectos de manejo del software simulador.

La matriz de realimentación  $K$ , aunque es digital, se diseñó con sus valores analógicos dado que va a realimentar directamente al proceso Insulina – Glucosa, que se entiende corresponde al paciente, cuyo comportamiento dinámico se erige en el campo de las variables analógicas.

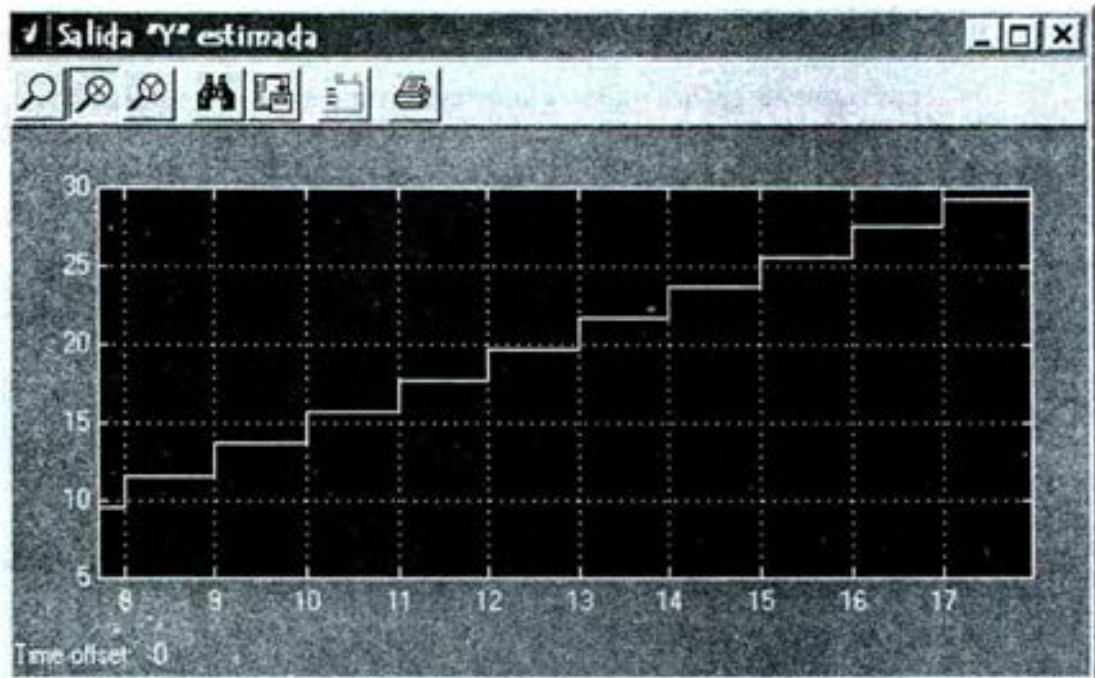


Figura N° 31

#### 3.4.6 Programa en Matlab del observador digital.

```
% PARAMETROS DE DISEÑO
```

```
t=0,1000;  
x0=[1,000];  
u=110*ones(size(t));  
Ts=1;
```

```
% INGRESO DE MATRICES ( VARIABLES DE ESTADO )  
% DE LA BOMBA DE INYECCION SC.
```

```
A=[-1,200;12 -120; 0,11 -1];  
B=[1;0;0];  
C=[0 0 0,000143];  
D=0;
```

```
sys=ss(A,B,C,D)
sys1=tf(sys)
```

```
% FUNCION DE TRANSFERENCIA DEL PROCESO EN LA SANGRE (APROXIMADA)
```

```
num=1;
den=[0,0156 0,00013];
sys2=tf(num,den)
```

```
% FUNCION DE TRANSFERENCIA DE FARMACOQUINETICOS + BASAL
% DEL PACIENTE.
```

```
sys3=series(sys1,sys2)
sys3A=SS(sys3)
sys4=feedback(sys3,1);
```

```
% DEFINIENDO LAS MATRICES DE ESTADO DE LA PLANTA O PACIENTE
```

```
a=[-25.008 -10.513 -2,2719 -0,075; 16.000; 0,400; 000,250];
b=[0,25;0;0;0];
c=[0000,3025];
d=0;
```

```
% MOSTRANDO GRAFICAS DE ESTABILIDAD A LAZO CERRADO
```

```
lsim(a,b,c,0,u,t,x0)
sys=ss(a,b,c,0);
figure
bode(sys)
margin(sys)
```

```
% DETERMINACION DE LA MATRIZ K. POR ASIGNACION DE POLOS.
```

```
p1=-0.6;
p2=-9.62+1.1i;
p3=-9.62-1.1i;
p4=-0.022;
```

```
k=place(a,b,[p1 p2 p3 p4])
```

```
A=a-b*k;
sys3b=ss(A,b,c,d);
```

$$a = \begin{array}{ccccc} & & x1 & x2 & x3 & x4 \\ x1 & & -25.008 & -10.513 & -2,2719 & -0,075 \\ x2 & & 16 & 0 & 0 & 0 \\ x3 & & 0 & 4 & 0 & 0 \\ x4 & & 0 & 0 & 0.25 & 0 \end{array}$$

$$b = \begin{array}{cc} & u1 \\ x1 & 0,25 \\ x2 & 0 \\ x3 & 0 \\ x4 & 0 \end{array}$$

$$c = \begin{array}{ccccc} & x1 & x2 & x3 & x4 \\ y1 & 0 & 0 & 0 & 0,3025 \end{array}$$

$$d = \begin{array}{cc} & u1 \\ y1 & 0 \end{array}$$

*Continuous-time model.*

$$k = \begin{array}{cccc} -20,5840 & -16,2233 & -5,5211 & 0,0014 \end{array}$$

*Transfer function:*

$$\frac{1,21}{s^4 + 19,86 s^3 + 103,3 s^2 + 57,06 s + 1.206}$$

$$L = \begin{array}{c} 1.0e+005 * \\ -1,5692 \\ 6,9073 \\ 1,3826 \\ 0,0058 \end{array}$$

a =

	x1	x2	x3	x4
x1	0,0029915	0,0045349	0,0068925	0,0002294
x2	-0,048938	-0,073499	-0,11048	-0,0036087
x3	0,19247	0,28859	0,43235	-0,018665
x4	0,062216	0,10025	0,18156	0,99775

b =

	u1
x1	-0,00076466
x2	0,012029
x3	0,062216
x4	0,0075125

c =

	x1	x2	x3	x4
y1	0	0	0	0,3025

d =

	u1
y1	0

Sampling time: 1

Discrete-time model.

Lz =

0,0448  
 -0,7168  
 2,6950  
 4,4945

»

### 3.5 RESPUESTA AL RUIDO DEL OBSERVADOR DE ESTADO DIGITAL

Como se mencionó anteriormente, la solución óptima al problema de control de la diabetes mellitus Tipo 1, nos lleva a la imperiosa necesidad no sólo de estabilizar y controlar el sistema, sino, de eliminar cualquier perturbación que se pueda interpretar como ruido en cualquiera de sus formas.

En el presente tratado, nuestro diseño está orientado estrictamente hacia el control de la hiperglicemia, es decir, al ruido que produce un exceso de glucosa en la sangre, para lo cual emplearemos una bomba de inyección de insulina que nos permitirá bajar ese nivel alto a los rangos permisibles.

Este sistema no prevé el tratamiento directo de la hipoglicemia o nivel bajo de glucosa, en cuyo caso se requiere dosificar al paciente precisamente con glucosa o azúcar rápida, situación ante la cual no estamos preparados.

Además, en el caso hipotético de que se tuviera que inyectar glucosa por vía subcutánea, este sería un proceso demasiado lento, cuando lo que se requiere en estos casos es normalmente un "shock" glicémico. Más práctico es que el paciente ingiera un caramelo. Sin embargo, se puede prevenir.

#### 3.5.1 Tipos de ruido que afectan al sistema

Se detalló dos fuentes de ruido principales: Interno o de planta (biológico) y, externo, producido por los componentes del controlador y el medio ambiente.

##### **Ruido de planta**

Es el ruido que se produce en la planta, de carácter biológico. Estos ruidos son por lo general predecibles, aunque también hay algunos impredecibles, particularmente, los de origen psicológico como el stress. Sin embargo, tienen como denominador común el de generar procesos glicémicos.

El ruido más común que vamos a encontrar en el paciente diabético, al que denominamos *ruido orgánico*, se debe a la ingestión de carbohidratos, cuyo proceso metabólico eleva inevitablemente el nivel de azúcar en la sangre del enfermo (glicemia), siendo imprescindible controlar el exceso con dosis de inyecciones de insulina subcutánea. Su comportamiento es determinístico.

La diabetes inestable, un caso extremo de diabetes mellitus Tipo 1, es el que podemos considerar como un ruido aleatorio, probabilístico. A este fenómeno le denominamos *ruido inestable*. Cuando se dan estos casos, los pacientes entran en procesos cíclicos de altas y bajas glucemias en tiempos relativamente cortos. Estos periodos de

hiperglicemia o hipoglicemia inestables no sólo son el resultado de deficiencias en el funcionamiento del páncreas y la secreción de insulina, sino, sobre todo, de las condiciones psicológicas del paciente. La etiología de la diabetes inestable ha sido abordada con mayor amplitud en el Capítulo I, numeral 1.7.

#### **Ruido de medición**

Consideramos como ruido de medición al producido por el medio ambiente, como la radiación solar o las señales de radiofrecuencia que viajan por el espacio. Estos ruidos se introducen al sistema a través de los instrumentos de medición o sensores, particularmente si son de tipo analógico. Estos son de tipo aleatorio.

También podemos considerar como ruido de medición al producido artificialmente, por acción del hombre, como el generado por motores, vehículos, parlantes, cables electromagnéticos, etc. Sin embargo, estos pueden ser mitigados enormemente mejorando el nivel Señal/Ruido de los equipos. El uso de sensores digitales limita enormemente esta variedad de ruidos.

#### **Ruido de proceso**

Es *ruido electrónico*, producido en el sistema controlador de la planta por los componentes del mismo, llámense resistencias, bobinas, condensadores, transistores, etc. Este ruido no se puede eliminar totalmente, pero es posible minimizar su nivel de interferencia, especialmente haciendo uso de los sistemas de control digital que tienen la propiedad de trabajar solamente en dos estados binarios, 0 y 1, que corresponden a los niveles de tensión de 0 y 5 voltios, respectivamente.

Para efectos del presente estudio, se ha discernido hasta cuatro (4) tipos de ruido: Ruido orgánico  $N_1(k)$ , ruido inestable  $N_2(k)$ , ruido de proceso  $W(k)$  y ruido de medición  $V(k)$ ; los cuales serán descritos a continuación.

### **3.5.2 Generación de señales de ruido**

#### **Ruido orgánico $N_1(k)$**

El esquema que se muestra a continuación, nos presenta la forma como se genera el ruido orgánico, que emula el comportamiento de los carbohidratos cuando son digeridos por el organismo, donde es evidente que dicho proceso conlleva a un crecimiento sostenido de la cantidad de glucosa en la sangre.

En pacientes normales, la ingestión de carbohidratos no implica necesariamente el surgimiento de ruido o perturbación, puesto que el exceso de azúcar es rápidamente asimilado por el organismo. Pero, en pacientes diabéticos, que de por sí ya cuentan



con un nivel de azúcar alto, una nueva ingestión de hidratos de carbono significa incrementar aún más su nivel de glicemia, en cuyo caso dicha acción se convierte en ruido, porque escapa al funcionamiento normal del organismo.

Para generar el ruido orgánico y ser susceptible de simulación, seguimos el siguiente procedimiento: En primer término, reproducimos el comportamiento de la función de planta que hemos venido estudiando, con una respuesta sobreamortiguada, pero considerando una magnitud de 130 mg/dl y, en segundo lugar, introduciendo un ruido aleatorio que, multiplicado por una entrada escalón, generará las oscilaciones en el nivel estable que se ven en la figura de abajo. El diseño del ruido prevé su funcionamiento a partir del minuto 300.

De esta forma, al actuar conjuntamente con la señal de la planta, que trabaja en el nivel estable de 110 mg/dl, en el minuto 300 se sumará la señal del ruido orgánico elevando dicho nivel hasta 240 mg/dl, que corresponde a un proceso simulado de hiperglicemia.

El esquema de bloques es el siguiente:

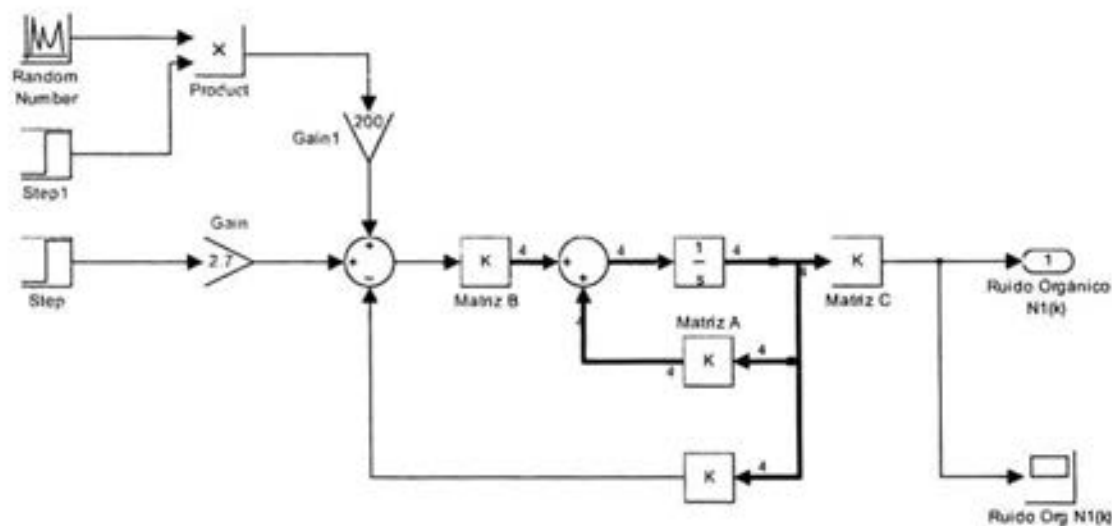


Figura N° 32

La señal que describe el ruido orgánico es:

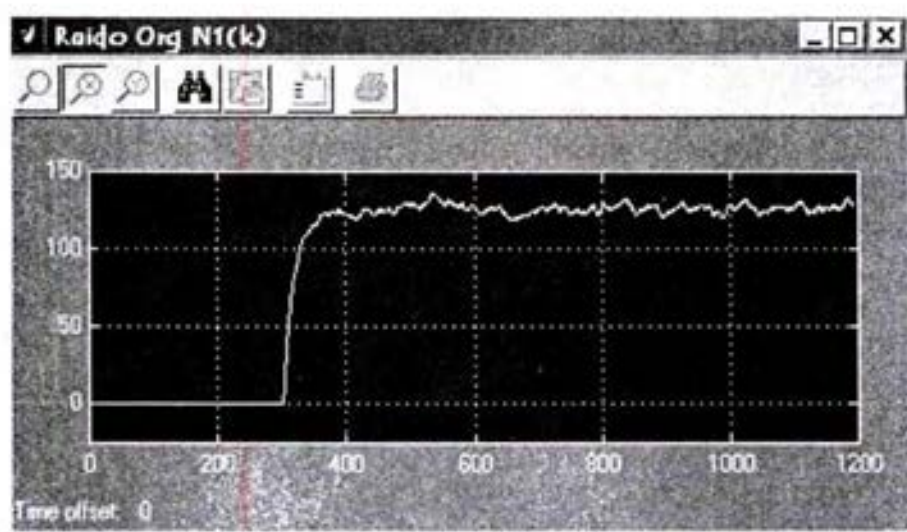


Figura N° 33

#### Ruido inestable N2(k)

Este tipo de ruido ha sido generado uniendo básicamente dos señales de rampa, una con pendiente positiva y otra con pendiente negativa. Ambas señales son periódicas, con una amplitud de 160 mg/dl pico a pico y un periodo de 120 minutos. Al sumar las señales, una desfasada respecto a la otra en 60 minutos, se obtiene una señal triangular cuyo periodo es de 120 minutos. Este desfase se logra con la aplicación de los bloques de Delay. A la vez, se ha previsto que este mecanismo de señales se active a partir de los 470 minutos.

El ruido inestable que estamos simulando, es una representación bastante exagerada de la diabetes inestable, cuya característica primordial es el de pasar repentinamente de la hiperglicemia a la hipoglicemia y viceversa. Es exagerada por que en la práctica estos procesos se dan con secuencias de tres a cuatro veces por semana, mientras que en nuestro esquema esto se da en cuestión de horas. Sin embargo, asumamos como válida para los análisis de simulación.

El esquema de bloques se muestra a continuación.

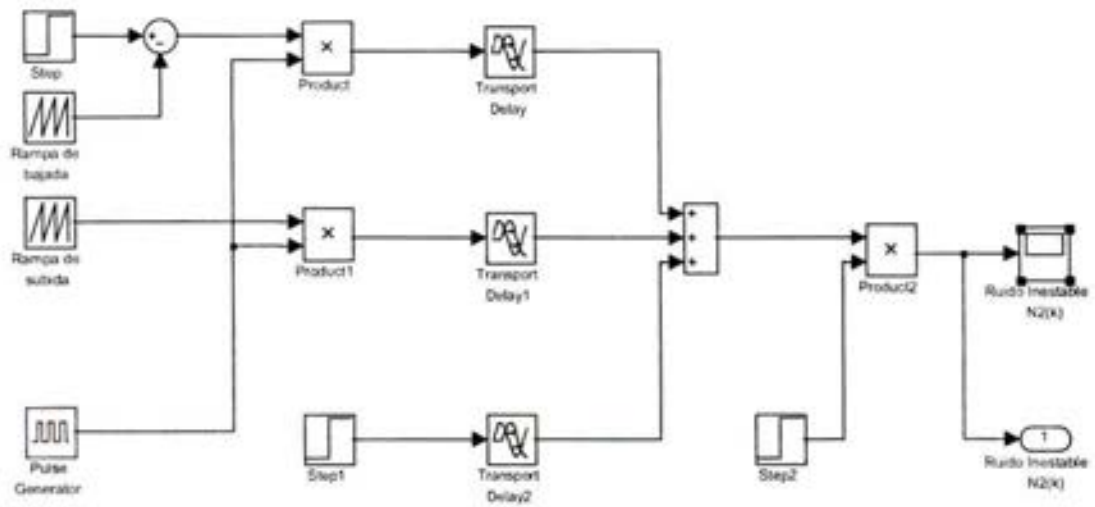


Figura N° 34

La gráfica de la señal es la siguiente:

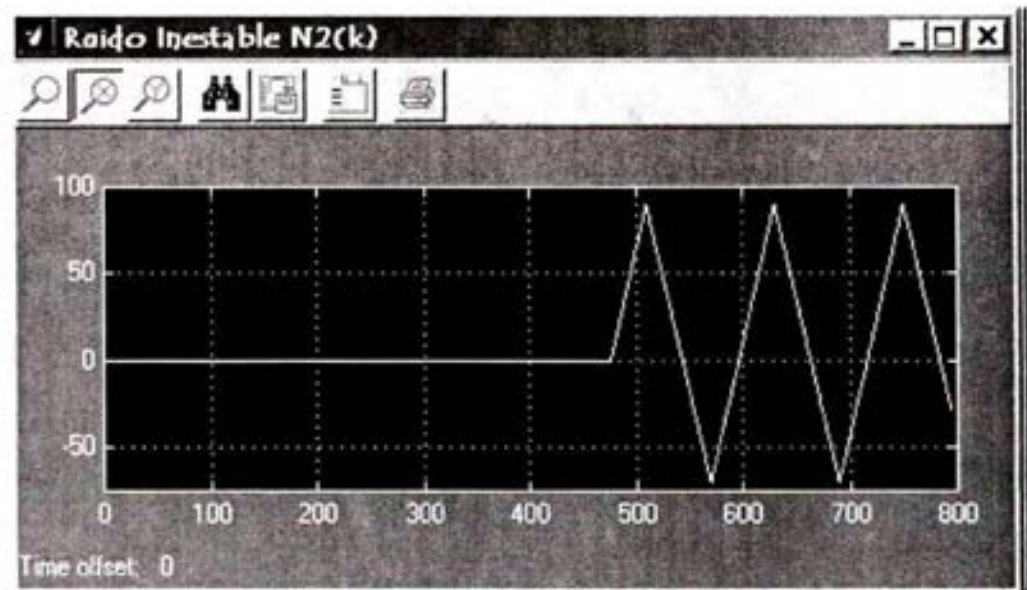


Figura N° 35

### Ruido de medición $V(k)$

Como se trata de un tipo de ruido estocástico, hemos recurrido sencillamente a un bloque generador de señal aleatoria, al cual sólo se le ha agregado una ganancia de 5, para obtener una amplitud de más o menos 20 mg/dl pico a pico, que corresponde lineal y arbitrariamente a los niveles de tensión o de corriente que se filtran al sistema de control a través de los procesos de medición de la glucosa.

El esquema empleado es:

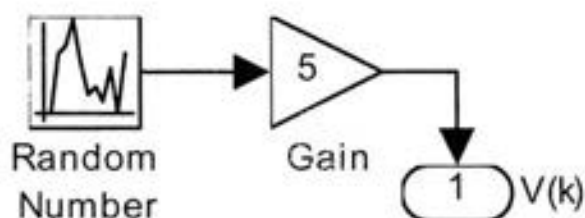


Figura N° 36

La señal de ruido de medición es:

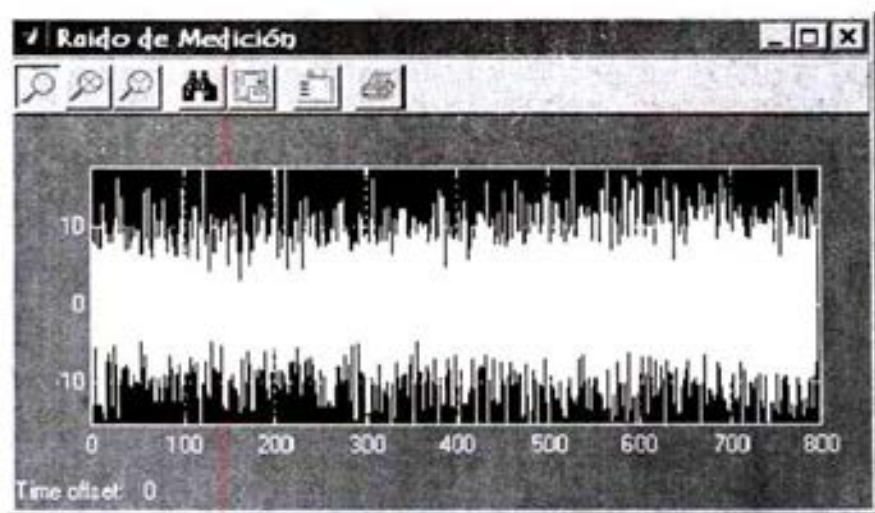


Figura N° 37

### Ruido térmico o electrónico $W(k)$

Al igual que en el caso anterior, este tipo de ruido tiene un contenido aleatorio, se comporta como el ruido blanco y tiene distribución gaussiana, como se sabe estos ruidos son de amplitud muy pequeña y no se pueden eliminar. En consecuencia, es generada del mismo modo que el ruido de medición. En este caso, no se coloca ninguna ganancia, y su amplitud es de 4 mg/dl pico a pico. El esquema es:

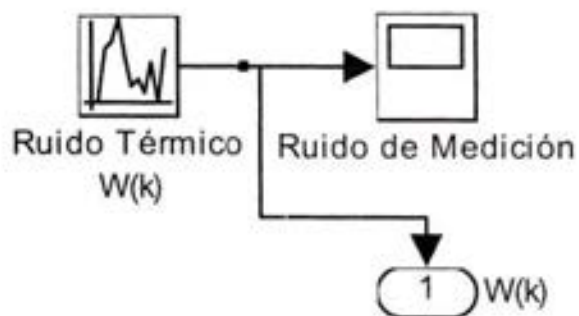


Figura N° 38

El ruido térmico es de la forma:

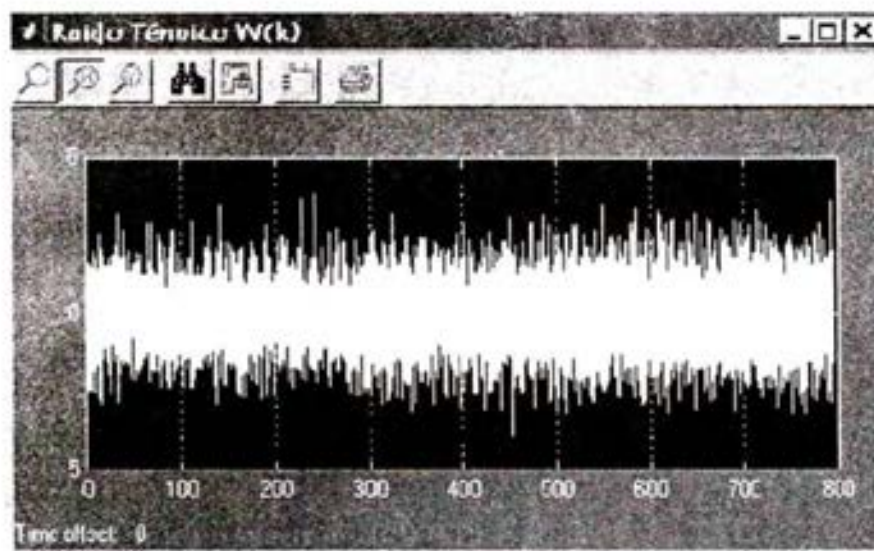


Figura N° 39

## 3.5.3 Respuesta a la función escalón

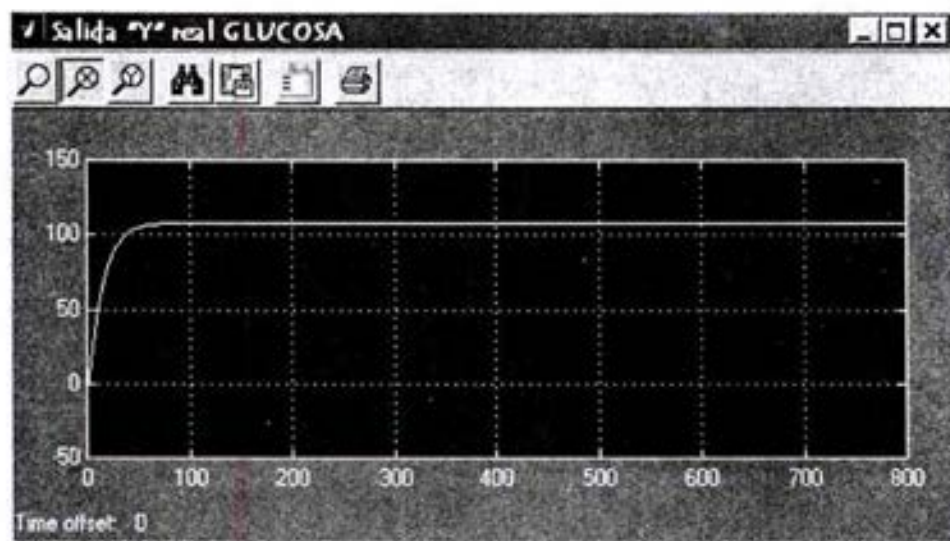


Figura N° 40

La señal de salida del observador de estado digital describe una curva de control perfecta, estabilizada en el nivel de referencia de 110 mg/dl a partir del minuto 60 aproximadamente, luego de un periodo de transición que corresponde al comportamiento esperado; es decir, el sistema de control alcanza el nivel pico en una hora emulando la performance de la insulina lispro.

En conclusión, el sistema de control estima y controla en tiempo óptimo.

## 3.5.4 Respuesta a la función escalón con ruido orgánico

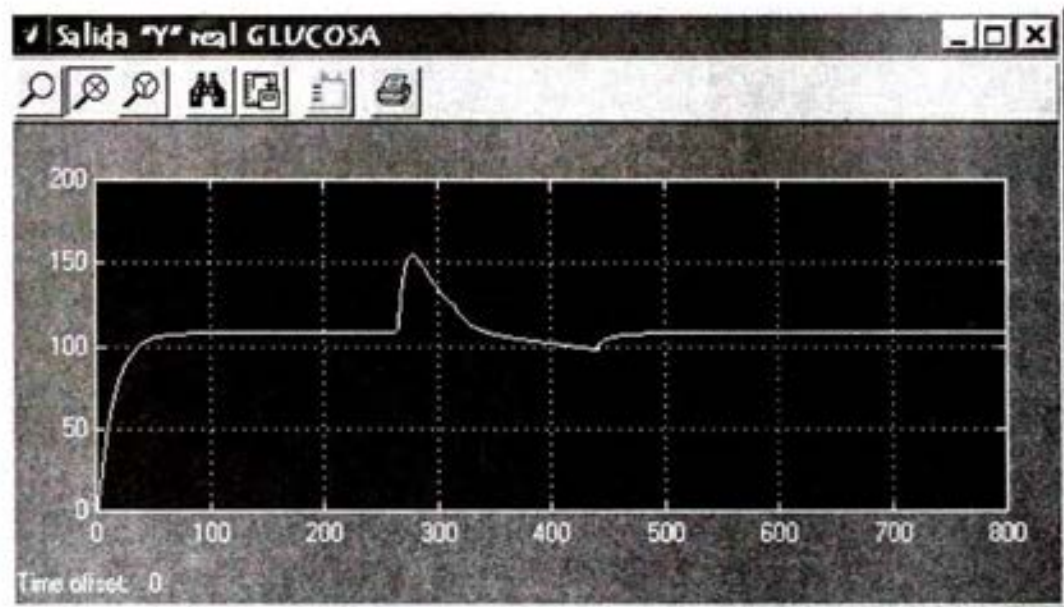


Figura N° 41

Al introducir el ruido orgánico al sistema, este se suma a la señal de la planta elevando su nivel hasta los 240 mg/dl a los 270 minutos, sin embargo, la acción de control del observador de estado digital actúa rápidamente logrando controlar dicho crecimiento en 10 ó 15 minutos, no permitiendo que la señal de glucosa se dispare por encima de los 150 mg/dl que sigue siendo un nivel tolerable de glicemia.

Además, tal como se observa en la figura, entre que aparece el ruido y recupera el mismo nivel de 110 mg/dl de referencia, sólo han transcurrido 50 minutos, desarrollándose la señal en el rango permisible.

## 3.5.5 Respuesta a la función escalón con ruido inestable

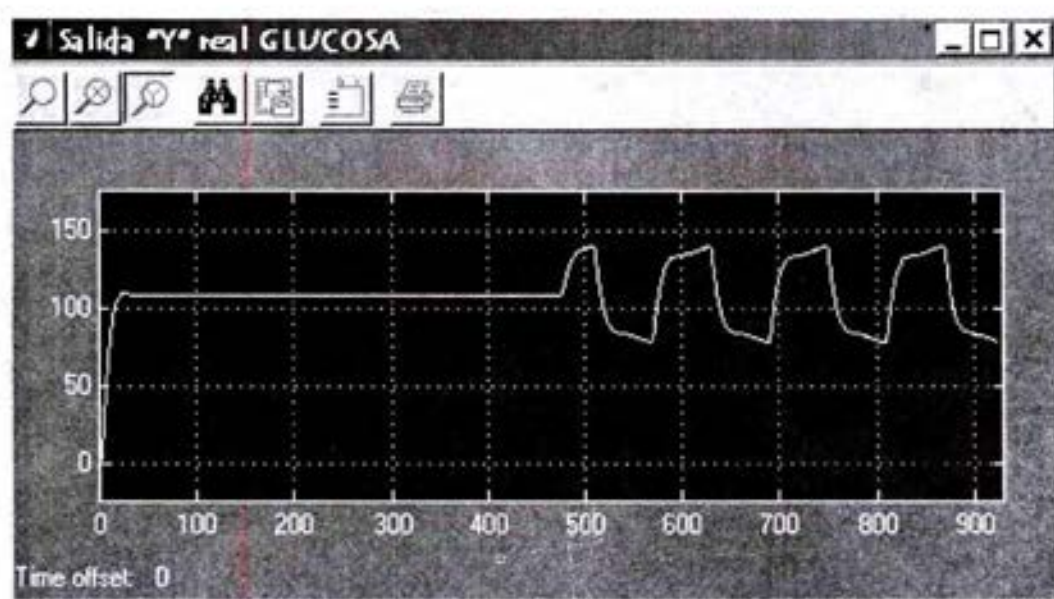


Figura N° 42

Se observa claramente que, mientras el ruido inestable oscila periódicamente sobre el nivel de referencia de 110 mg/dl, a partir de los 470 minutos y con amplitudes de 160 mg/dl pico a pico, el sistema de control con observador digital no permite que la señal de la glucosa en la salida de la planta varíe más allá de los 60 mg/dl pico a pico, manteniendo a dicha señal controlada dentro del rango de glicemia permisible.

Como hemos indicado anteriormente, la señal inestable que hemos asumido, no corresponde estrictamente a los procesos reales, de allí que la gráfica obtenida es una simulación extrema de los casos reales. Los procesos de cambio u oscilación reales no son tan frecuentes ni tan rápidos como los asumidos, de allí que es de suponer que ante eventos fácticos el comportamiento del controlador sea realmente el esperado.



## 3.5.6 Respuesta al ruido de medición

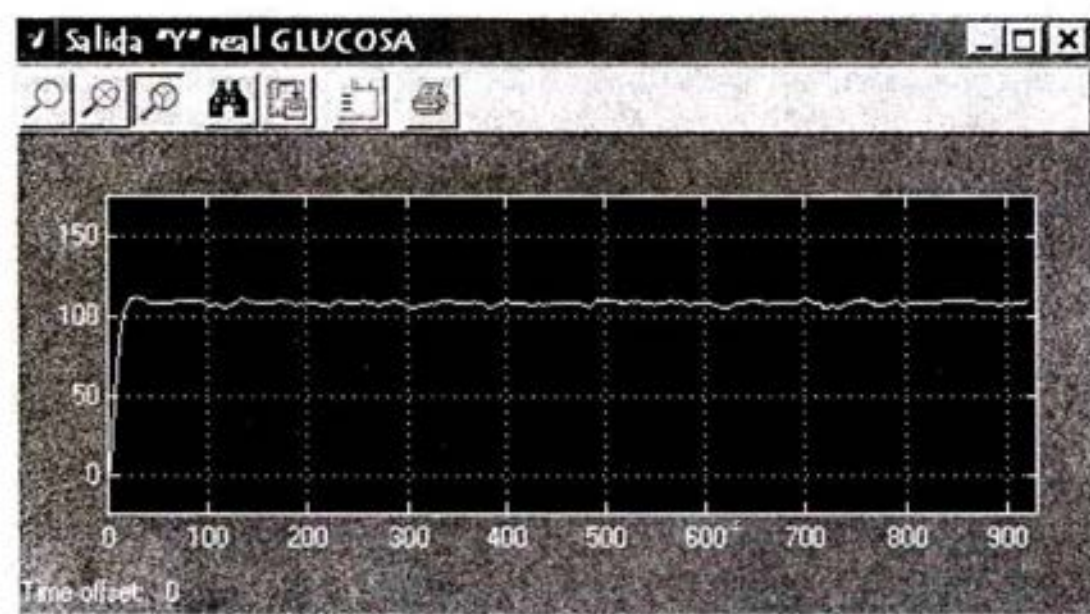


Figura N° 43

Al introducir ruido de medición al sistema, este se comporta de manera estable alrededor de los 110 mg/dl, presentando pequeñas oscilaciones que no implican mayor problema puesto que se desarrollan en el rango de glucosa permisible.

## 3.5.7 Respuesta al ruido de planta

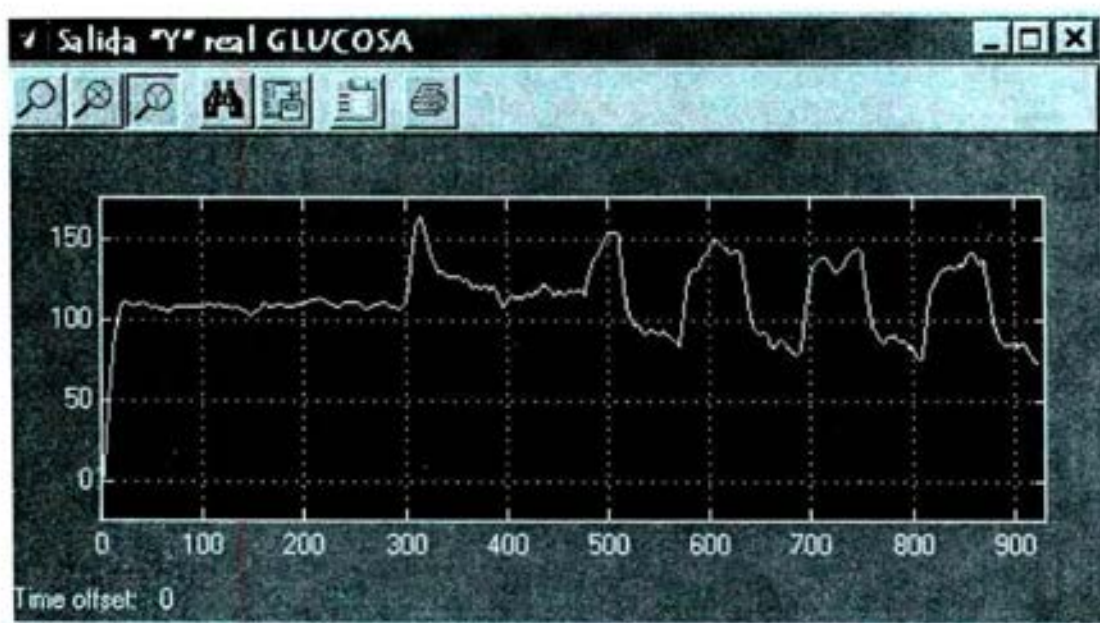


Figura N° 44

Consideramos ruido de planta a la suma de las señales de ruido orgánico e inestable, que tienen su origen en la planta o paciente. En el minuto 300 el ruido orgánico del metabolismo de los hidratos de carbono se suma a la señal de salida de la planta, al cual se agrega el ruido inestable en el minuto 470, elevando la concentración hiperglicémica del paciente.

Sin embargo, la acción del controlador permite que dicha concentración hiperglicémica no se produzca, ejerciendo su función reguladora entre un nivel mínimo de 80 mg/dl en el límite inferior, con algunos valores glicémicos altos de muy corta duración como el que se presenta a los 310 minutos, que no revierte mayor importancia.

## 3.5.10 Ruido de medición y ruido filtrado

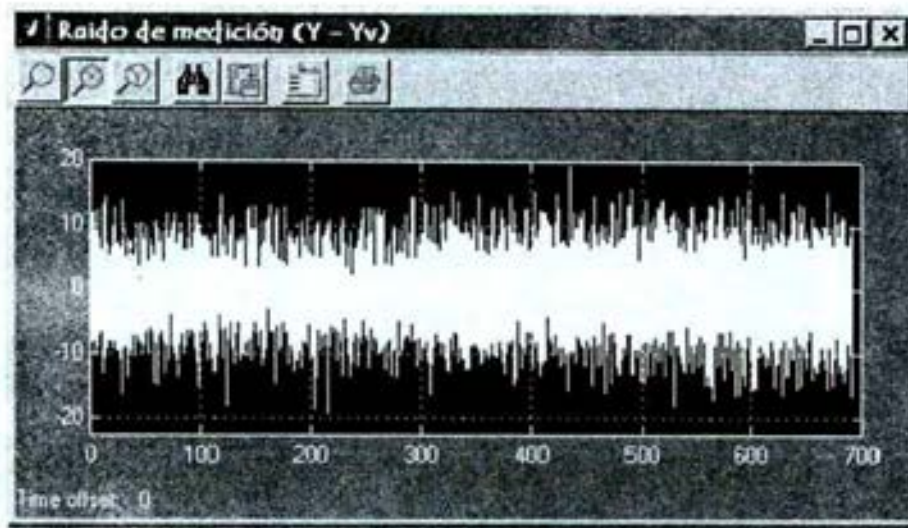


Figura N° 47

La acción de filtrado del observador de estado digital, al que hemos hecho somera referencia, se puede visualizar de mejor forma al comparar la señal de ruido de medición con la señal de error de estimación, tal como se ve en las figuras anterior y posterior. La amplitud de 40 mg/dl del ruido de medición no varía con respecto a la señal de error de estimación, aunque se observa que el nivel de intensidad en la gama de frecuencias disminuye ostensiblemente.

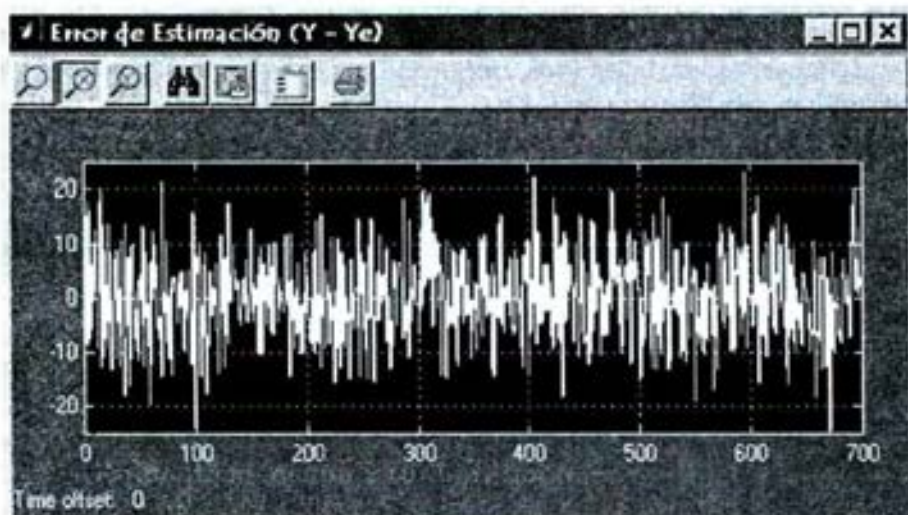


Figura N° 48

## 3.5.11 Paciente sin controlador

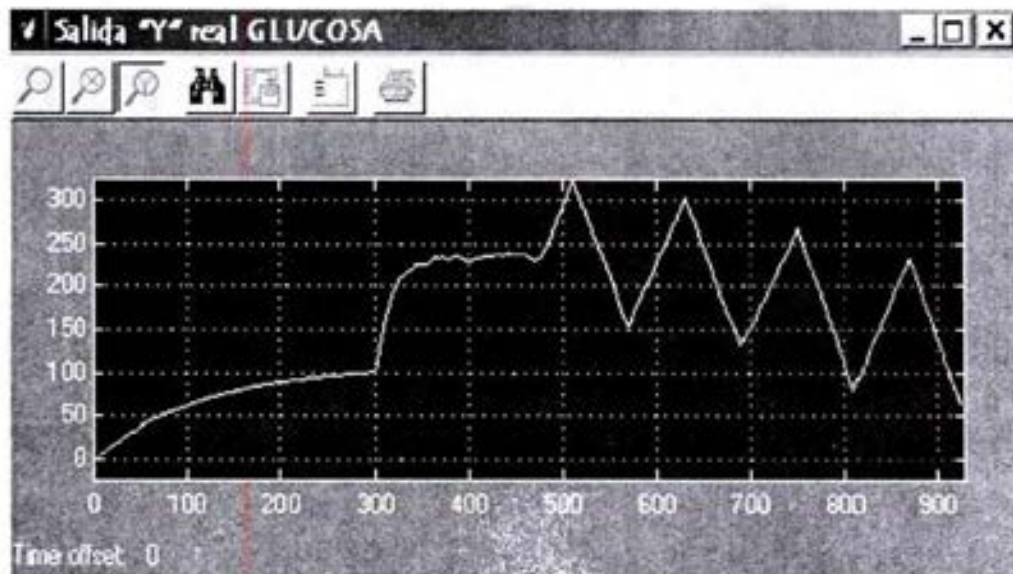


Figura N° 49

Al sumar los ruidos orgánico e inestable a la señal de salida de la planta, conseguimos el recorrido que se muestra en la figura, que corresponde a un proceso acumulativo de glucosa en la sangre. Esto se logra, introduciendo ambos ruidos en el esquema de control del observador digital y desconectando la línea de realimentación que proviene de la matriz K.

El desarrollo de las curvas, simula la conducta glicémica de un paciente diabético insulino dependiente, que desarrolla procesos acumulativos de glucosa mientras no se apliquen inyecciones de insulina humana para mermarlos. La conducta típica del diabético es pues la de un sistema sin control.

## 3.5.12 Paciente con controlador

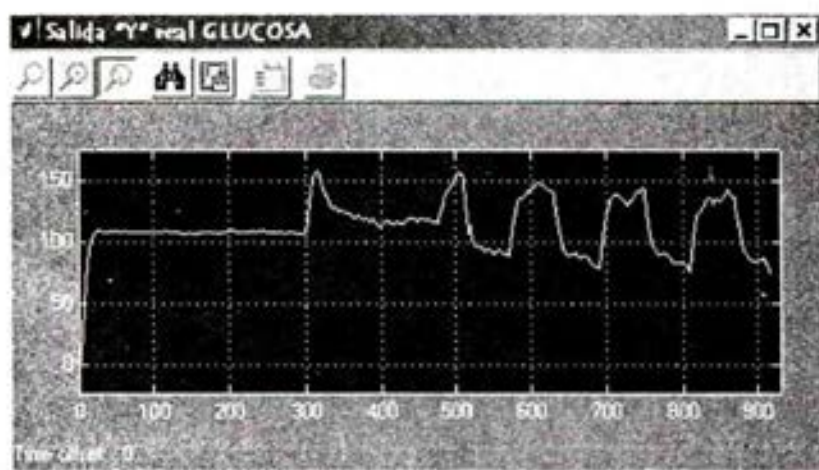


Figura N° 50

Contrariamente a la conducta glicémica del paciente diabético, una persona normal, muestra una conducta típica como el observado en la figura, que presenta oscilaciones de la glucosa alrededor de los 110 mg/dl que corresponden al set point o nivel de referencia, y con picos máximos y mínimos que no superan el rango de glucosa estándar, y, si lo hacen, estos no duran mucho tiempo.

En base a lo estudiado en el Capítulo I, se sabe que, en promedio, los niveles de glucosa en pacientes sanos están en el rango de los 110 – 150 mg/dl, de acuerdo a la información proporcionada por la American Diabetes Association (ADA), y si la medición es tomada en ayunas, ésta debe estar entre 80 a 120 mg/dl.

En suma, la gráfica muestra el comportamiento de un diabético insulino dependiente (Tipo 1) con la glucosa controlada por inyección subcutánea de insulina humana en un sistema de control con observador digital a lazo cerrado.

## CAPÍTULO IV



## OPTIMIZACIÓN CON FILTROS KALMAN

### 4.1 MARCO TEÓRICO

El filtro de Kalman fue introducido primero por Kalman y luego por Kalman & Bucy, como una herramienta para unir los efectos de sistema-ruido y medida-ruido en un sistema de mando. El objetivo del algoritmo de Kalman es filtrar información histórica (en el tiempo) sobre los estados de un sistema, obtenidos por medida inexacta, y usarlos para predecir su probable estado actual y futuro.

Quizás la aplicación más obvia de la metodología de Kalman se encuentra en la matemática de telemetría. Por ejemplo, supóngase que un proyectil hostil está acercándose hacia usted, y su supervivencia depende de interceptarlo y tirarlo abajo.

El movimiento del proyectil, aunque es grandemente determinístico, está no obstante sujeto a los efectos estocásticos del viento y de otras variables, por lo que no se puede predecir con certeza donde estará en un instante determinado. Además, aunque se esté supervisando su progreso, también se sabe que la información disponible es dateada y por lo tanto sujeta a un error de medida pequeño pero significativo.

Ante esta eventualidad, los filtros Kalman proporcionan un algoritmo para asimilar toda la información histórica disponible sobre el proyectil entrante y producir una trayectoria, condicional a esta información, que nos permitiría actuar con probabilidades de éxito.

El filtro de Kalman tiene una variedad amplia de aplicaciones que van de las ciencias de ingeniería hasta matemática financiera. Sus aplicaciones son tantas que, alguna vez, el propio Kalman refirió graciosamente que, «Si yo tuviera un dólar para cada mención del filtro de Kalman, Bill Gates sería el segundo hombre más rico en el mundo». Aunque esto es una exageración, indica que su algoritmo de filtrado tiene un uso extendido.

Una de las limitaciones del controlador con observador de estado de orden completo, sea analógico o digital, es que no considera al ruido como parte del diseño. Como se sabe, la mayoría de los fenómenos naturales o procesos que aspiramos regular y controlar, actúan siempre en presencia de ruido, que de no ser previstos pueden causar la inestabilidad de los sistemas.



El ruido, en sí mismo, es un fenómeno estocástico, aleatorio, que no se puede prevenir y, en consecuencia, no se puede expresar o representar matemáticamente a través de fórmulas deterministas, sino probabilísticas.

El estimador de estados empleando filtros Kalman, nos permite superar este impasse. Además, dispuesto convenientemente, también nos permite predecir futuros eventos optimizando la acción de control.

De esta manera, el estimador - predictor Kalman cumple tres (3) funciones al mismo tiempo: Primero, filtra el ruido que ingresa al sistema; segundo, estima las variables de estado de la planta y, tercero, predice eventos futuros adecuándolos a las necesidades de estabilización y control del sistema.

## 4.2 ESQUEMA GENERAL DE CONTROL

El esquema muestra a una disposición de planta realimentada mediante un observador de estado e integrado por un bloque de filtro Kalman seguido de la ganancia de realimentación " $-K$ ". Como se observa, al sistema se han adicionado dos señales ruido denominados: *ruido de proceso* " $w$ ", que ingresa directamente a la planta, y, *ruido de medición* " $v$ ", que se suma a la señal de salida antes de ingresar al filtro.

Como cualquier otro observador, el estimador - predictor Kalman tiene dos señales de entrada: La señal de control " $u$ ", y, la señal " $Yv$ " que es la suma de la señal de salida de la planta más el ruido de medición. Además, presenta como salidas a las variables de estado estimadas, los que ingresan a la matriz de ganancia de realimentación " $-K$ ".

El ruido de proceso  $w$  y el ruido de medición  $v$  son secuencias aleatorias de tipo gaussiano, las cuales serán asumidas como estacionarias.

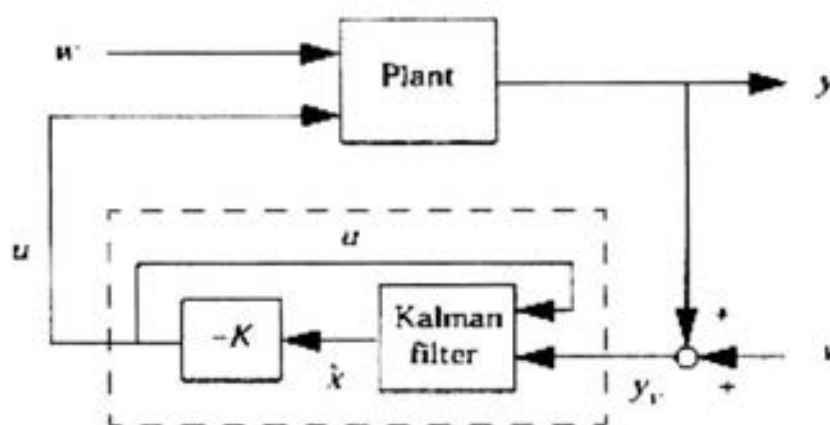


Figura N° 51

## 4.3 ESTIMADOR KALMAN DIGITAL

Consideremos las ecuaciones de estado del sistema digitalizado siguiente:

$$\hat{x}(k+1) = A x(k) + B w(k) \quad (31)$$

$$y(k) = C x(k) + v(k) \quad (32)$$

Dejando de lado, por el momento, la secuencia de esfuerzo de control  $u(k)$ .

Donde las matrices  $A$ ,  $B$  y  $C$  son respectivamente de orden  $n \times n$ ,  $n \times m$ ,  $y$ ,  $r \times n$ . Estas matrices serán asumidas como invariantes en el tiempo, por ende independientes del tiempo discreto " $k$ ".

El ruido de proceso  $w(k)$  y el ruido de medida  $v(k)$ , como se ha indicado anteriormente, son señales aleatorias de tipo gaussiano que serán asumidas como estacionarias. Como no es posible determinar los valores del ruido directamente, estas deben previstas haciendo uso de las herramientas de cálculo de probabilidades, particularmente de la función de *covarianza*.

La covarianza para cada una de las funciones aleatorias de ruido son:

$$Q(k) = E \left[ \begin{array}{l} w \\ w(j) w^T(k) \end{array} \right] \quad \begin{array}{l} \text{si } j=k \\ 0 \text{ si } j > <= k \end{array} \quad (33)$$

$$R(k) = E \left[ \begin{array}{l} v \\ v(j) v^T(k) \end{array} \right] \quad \begin{array}{l} \text{si } j=k \\ 0 \text{ si } j > <= k \end{array} \quad (34)$$

Asumiendo que  $w$  y  $v$  son variables independientes.

El problema que se debe analizar aquí es el de obtener el mejor valor estimado de las variables de estado  $\hat{x}(k)$ , en términos de las medidas pasadas y actuales de la señal de salida:

$$y(k) = \{ y_0, y_1, \dots, y_{(k)} \}. \quad (35)$$

Considerando el vector de error de estimación:

$$x_e(k) = x(k) - \hat{x}(k) \quad (36)$$

Para encontrar una solución en términos de la variable de estado observado  $\hat{x}$ , debemos minimizar el error cuadrático medio condicional expresado por la función:

$$J = E [x_e^T(k) x_e(k)/y(k)]/2 \quad (37)$$

Para ello, debemos hacer que la derivada de la función J respecto a  $\hat{x}(k)$  tienda a cero.

$$dJ/d\hat{x}(k) = 0 \quad (38)$$

Con éste artificio, encontramos como solución que:

$$E[x(k) x^T(k)/y(k)] = Z(k) + u(k) u^T(k) \quad (39)$$

Donde,

$$Z(k) = E[(x(k)-u(k)) (x(k)-u(k))^T/y(k)] \quad (40)$$

$$u(k) = E[x(k)/y(k)] \quad (41)$$

Las ecuaciones (39), (40) y (41), sirven para dar solución a la identidad construida para las densidades de probabilidad condicional expresadas de la forma siguiente:

$$p[x(k+1)/y(k+1)] = p[x(k+1)/y(k),y(k+1)] \quad (42)$$

Identidad en la que, aplicando las propiedades de la teoría de las probabilidades, particularmente la Ley Condicional de Probabilidad y el *teorema de Bayes*, nos permiten arribar a una solución del observador de Kalman, en términos de las variables de estado estimadas, como un algoritmo para procesar las señales de ruido de proceso y de medición aleatorios.

### Vectores y matrices del estimador Kalman

Dicho procedimiento nos permite arribar a las siguientes expresiones que, en conjunto, representan el comportamiento dinámico del Estimador Kalman Digital.

Ecuación del Estimador:

$$\hat{x}(k) = A \hat{x}(k-1) + K(k) [y(k) - C A \hat{x}(k-1)] \quad (43)$$

Ganancia del Filtro Kalman:

$$K(k) = P_1(k) C^T [C P_1(k) C^T + R(k)]^{-1} \quad (44)$$

Donde:

$$P_1(k) = A P(k-1) A^T + Q(k-1) \quad (45)$$

Matriz de Error de Covarianza:

$$P(k) = P_1(k) - K(k) C(k) P_1(k) \quad (46)$$

## 4.4 ESTIMADOR - PREDICTOR KALMAN DIGITAL

Los filtros Kalman también se pueden emplear como elementos de control predictivo, es decir, tomando como base el tiempo presente "k" podemos establecer apriori el comportamiento de las variables de un sistema en el tiempo siguiente k+1 y, de esta manera, prever el funcionamiento del sistema en su conjunto.

Esta propiedad es muy útil, pues, ante la presencia de fenómenos desestabilizadores como el ruido nos permite introducir correctivos al sistema antes de que estos acontezcan, optimizando su funcionamiento.

A continuación se muestran las ecuaciones vectoriales y matriciales que gobiernan el funcionamiento del Estimador - Predictor Kalman Digital.

## 4.6 DIAGRAMA DE BLOQUES DE LA MATRIZ "M(k)" DE INNOVACION

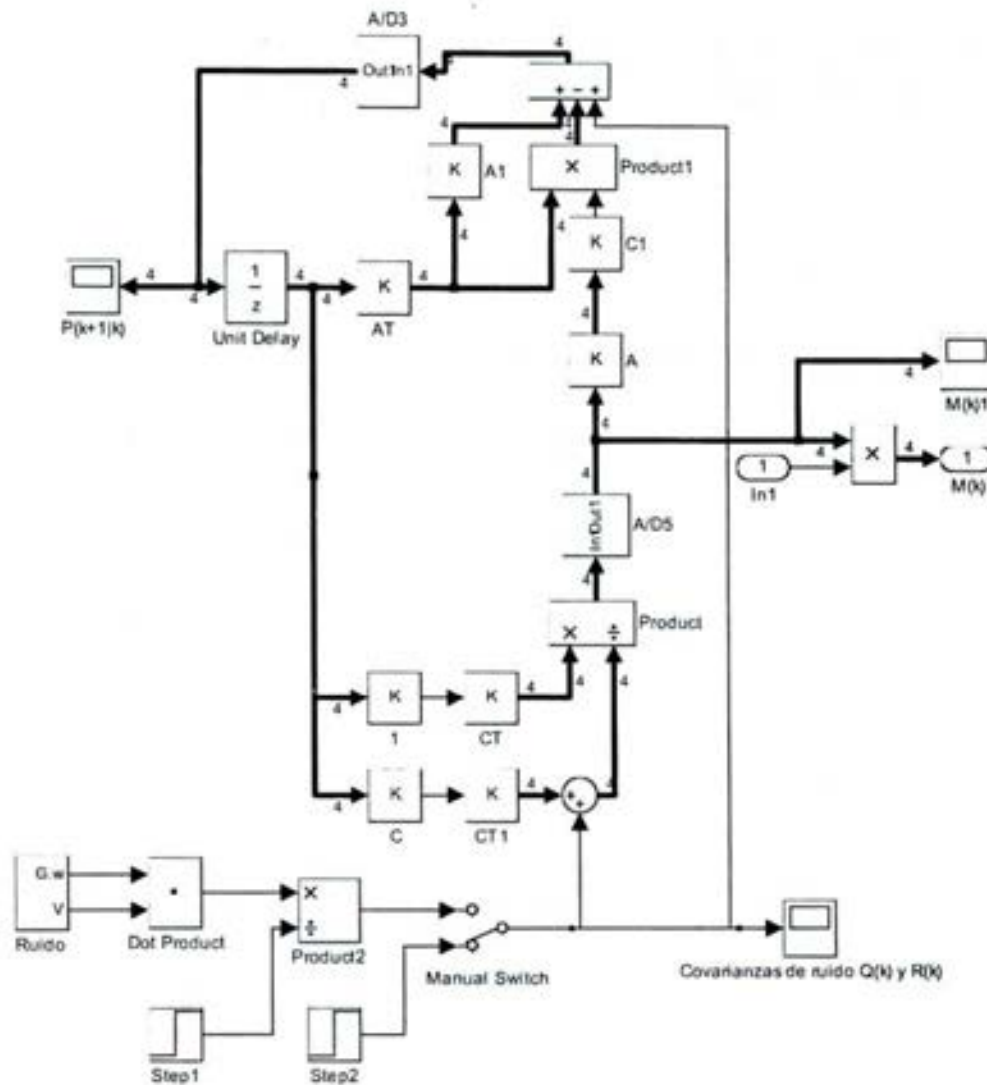


Figura N° 53

El diagrama de bloques mostrado, es un arreglo de las ecuaciones de las matrices de *ganancia del predictor* y del *error cuadrático medio de predicción*, que actúan conjuntamente para estimar los valores variables, ante la presencia del ruido aleatorio, de la función de error que resulta de comparar la señal de salida (glucosa) de la planta con la señal estimada del observador.

Primero, desarrollamos los valores del error cuadrático medio, luego, estimamos los diferentes valores que asumen en el tiempo los parámetros de la matriz de innovación  $M(k)$ , los cuales nos permiten, finalmente, encontrar las variables de estado predichos del sistema para diseñar el sistema de control integral.

#### 4.7 PROCESO DE PRUEBA

El proceso de prueba se realizará tomando en cuenta los cuatro tipos de ruido que se han previsto introducir al sistema. A decir, el ruido de planta, que contiene al ruido orgánico, producto del metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo humano, y, al ruido inestable, que corresponde a las fluctuaciones glicémicas de los pacientes con diabetes inestable, la expresión más severa y delicada de la diabetes mellitus Tipo 1, así como, el ruido de medición que se introduce al sistema a través del sensor y, finalmente, el ruido térmico o electrónico.

Los ruidos de planta, orgánico e inestable, tienen la propiedad de manifestarse en términos de incremento o decremento de azúcar o glucosa en la sangre; son procesos relativamente lentos y por lo general son de tipo lineal.

Los ruidos de medición y térmico, son señales estocásticas, comprendidas dentro de la gama del ruido blanco o gaussiano, que como se sabe tienen una distribución de potencia uniforme en un margen muy grande de frecuencias, concretamente hasta los  $10^{13}$  Hz, frecuencia que está en la región ultravioleta. Se le llama ruido blanco por analogía con la luz blanca que cubre una banda amplísima de frecuencias.

El Predictor Kalman no es otra cosa que un algoritmo o programa que nos permite cuantificar, predecir, filtrar y estimar el valor promedio del ruido aleatorio que se introduce al sistema de control, empleando los conceptos de análisis de la covarianza o el valor cuadrático medio de la señal de error. Con estos elementos, procedemos a evaluar el funcionamiento del sistema de control digital utilizando el Estimador – Predictor de Kalman.

## 4.7.1 Respuesta a la función escalón

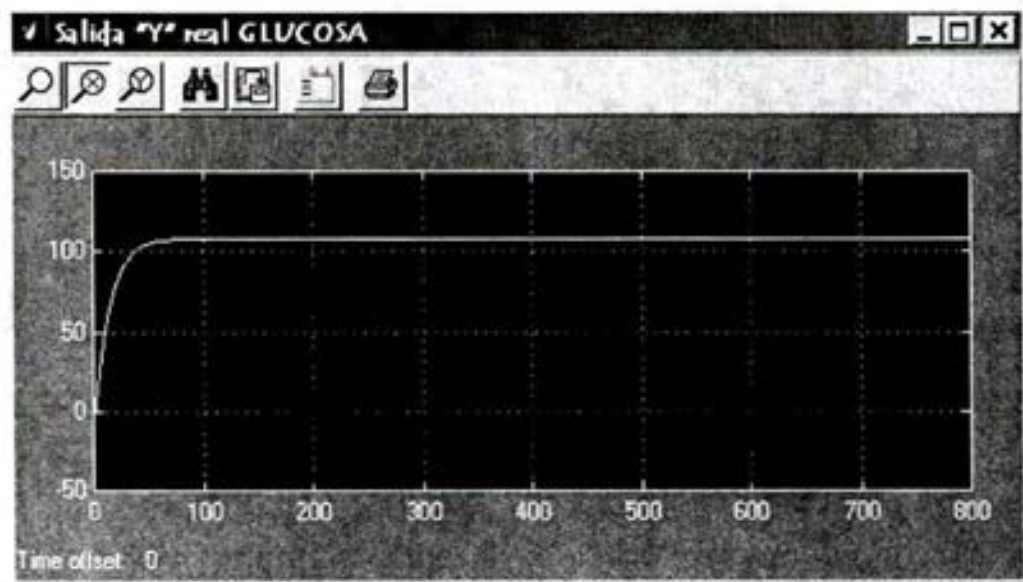


Figura N° 54

Se observa cómo el sistema de control alcanza rápidamente el nivel estable de 110 mg/dl, previsto en nuestro set point, a los 60 minutos de haberse iniciado la infusión la insulina lispro por vía subcutánea.

Como se sabe, la insulina lispro, es una hormona humana, llamada así por que es similar a la estructura de la insulina natural del sapiens, que comienza a actuar a los 15 minutos de haber sido inyectada, alcanzando un nivel pico aproximadamente en una hora, con un periodo de acción máxima de 4 a 6 horas.

Es decir, el estimador – predictivo Kalman controla y regula perfectamente al paciente insulino dependiente, sin presencia de ruido.

## 4.7.2 Respuesta a la función escalón con ruido orgánico

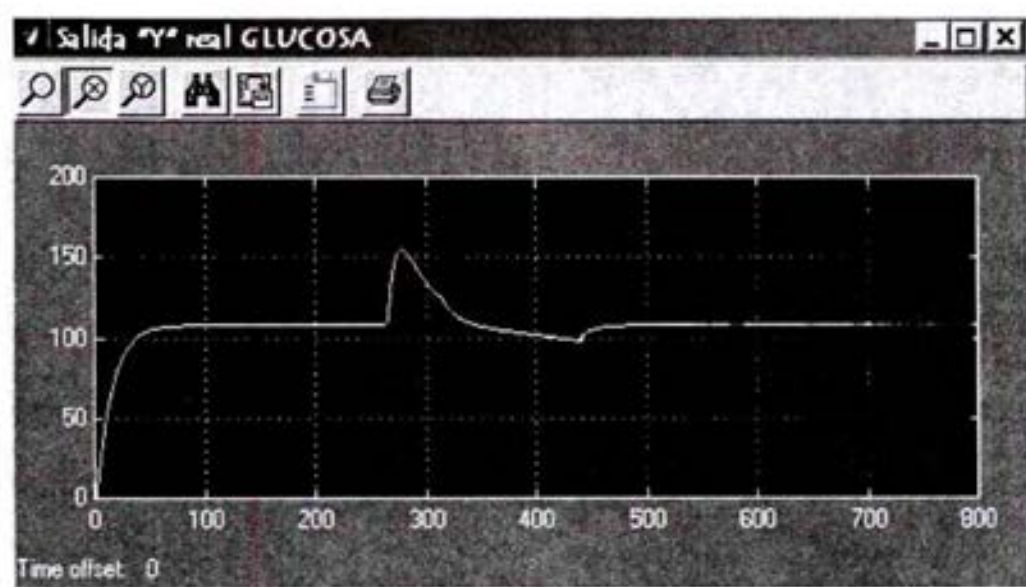


Figura N° 55

Ante la presencia de ruido orgánico, que simula el comportamiento de la asimilación del organismo de los hidratos de carbono que se ingiere durante las comidas, el estimador – predictivo Kalman tiene una performance extraordinaria, pues, ante la presencia de una perturbación de 130 mg/dl de amplitud, que sumada al nivel de referencia alcanza un nivel pico de hiperglicemia de 240 mg/dl, ésta se atenúa a sólo 155 mg/dl, cantidad ligeramente superior al máximo de glucosa permitido.

Sin embargo, es preciso recalcar, que ese pequeño sobrepaso del umbral superior retorna rápidamente a los niveles normales, en 10 minutos a menos de 150 y, en 30 minutos a 120 mg/dl, evitando que la glicemia permanezca en un nivel alto durante mucho tiempo acarreado las complicaciones que suelen tener los diabéticos.

A los 280 minutos hay un impulso que empuja hacia arriba a la glucosa por acción del ruido orgánico, pero, el estimador predictivo Kalman atenúa esta perturbación en un 65%, volviendo a los rangos normales de concentración glicémica a los 310 minutos, y, estabilizándose completamente a los 480 minutos.



## 4.7.3 Respuesta a la función escalón con ruido inestable

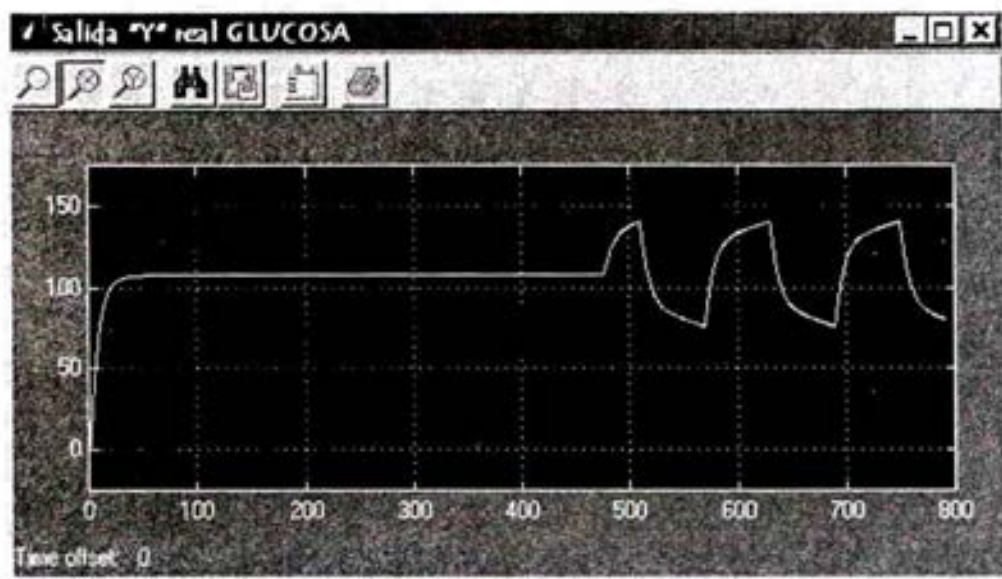


Figura N° 56

El ruido inestable, simulado por una función diente de sierra con amplitud 180 mg/dl pico a pico, que fluctúa sobrepasando el rango de glucosa permisible, pasando de la hiperglicemia a la hipoglicemia y viceversa en periodos relativamente cortos, hemos asumido 120 minutos, tiene un crecimiento abrupto, situación que en la práctica no suele presentarse, y luego declina vertiginosamente por la respuesta inmediata del controlador que, en un lapso de 10 a 15 minutos, regula la glicemia por debajo del máximo nivel de riesgo manteniéndolo controlado en el rango de permisibilidad.

En el minuto 470 la glucosa sufre un incremento grave, subiendo hasta un cuadro hiperglicémico de 190 mg/dl. De inmediato el estimador predictivo de Kalman interviene no permitiendo que la señal de glucosa se dispare por encima de los niveles máximo y/o mínimo de glucosa sanguínea.

## 4.7.4 Respuesta a la función escalón con ruido de medición

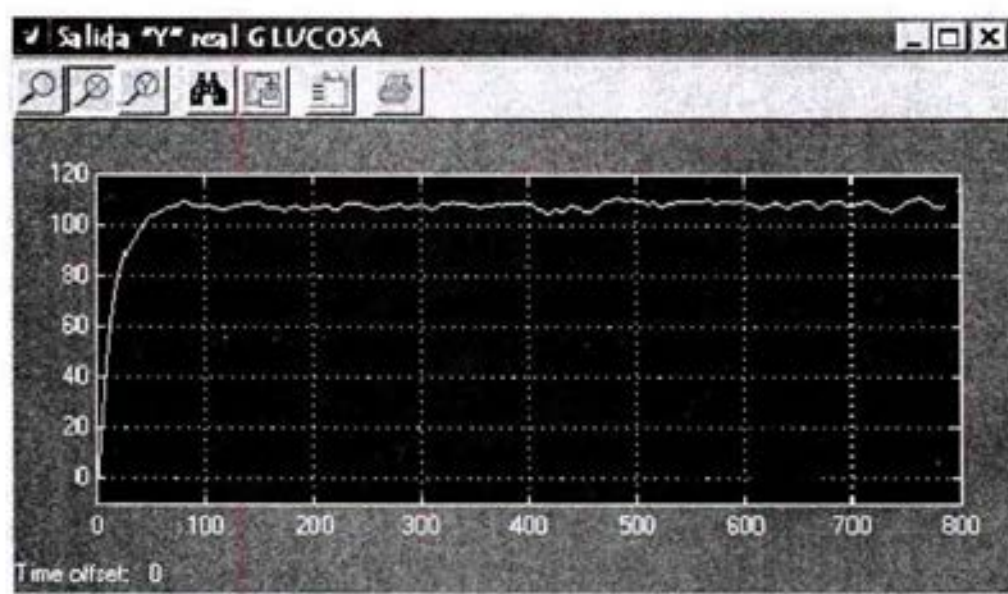


Figura N° 57

Debido a que el ruido de medición es una perturbación de tipo aleatorio y, con márgenes de 40 mg/dl pico a pico, su comportamiento es estable, dentro del rango permisible de glucosa (80 – 120 mg/dl), presentando ciertas oscilaciones que no afectan a la planta ni deterioran la salud del paciente.

Los problemas con señales estocásticas se presentan cuando interactúan con otros tipo de perturbaciones, como los provenientes del ruido orgánico e inestable, pues al sumarse pueden llevar a una determinada señal a valores picos que pueden ser muy perjudiciosos para el sistema, esto es particularmente grave en circuitos eléctricos o en telecomunicaciones, ya que un nivel elevado de voltaje puede averiar una máquina o introducir gran ruido a un sistema de audición.

Con la diabetes, los picos de glucosa no son necesariamente muy graves y delicados, pues, en general, cada vez que una persona se alimenta sube automáticamente su nivel de glucosa, pero es rápidamente regulada por la insulina. Lo grave no está en los picos de glucosa, sino en mantenerla en un nivel elevado durante mucho tiempo.

## 4.7.5 Respuesta a la función escalón con ruido de planta

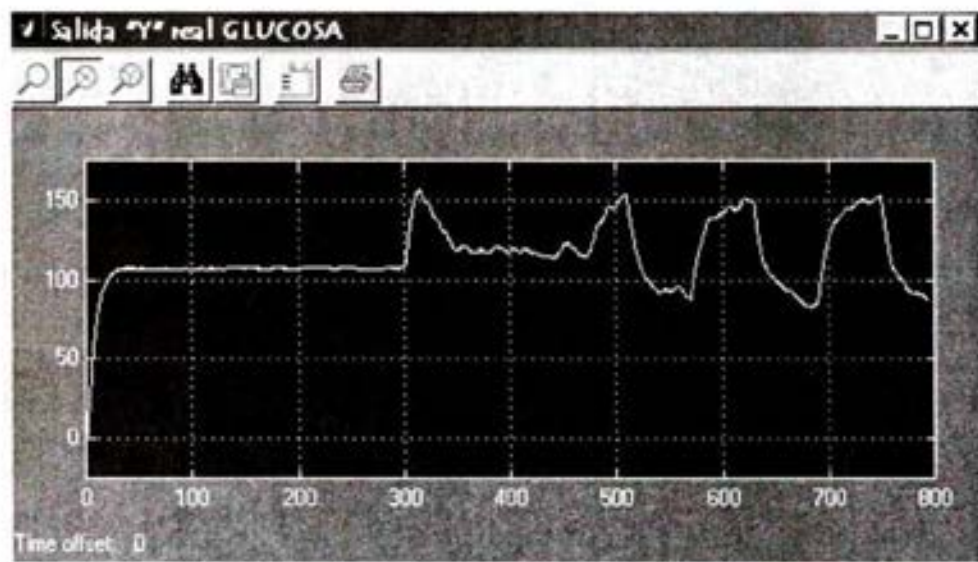


Figura N° 58

La respuesta a la función escalón de referencia, cuando se suman las señales de planta, el ruido orgánico más el inestable, como se observa en la figura, nos muestra cómo la señal de salida real o de glucosa en el paciente, emula básicamente el recorrido de la función escalón con ruido inestable, excepto a los 300 minutos, cuando se suma el ruido orgánico, haciendo un pequeño pico de 160 mg/dl a los 310 minutos, para luego caer al nivel 110 y dar ciclos glicémicos controlados en lo sucesivo. En síntesis, la figura muestra el efecto de la suma de los ruidos de planta y el esfuerzo del predictor para controlar las avenidas altas de glucosa en sangre, siguiendo el efecto de diente de sierra de la señal inestable que se muestra como la señal dominante.

La diabetes inestable, que es la variedad extrema de la diabetes Tipo 1, es por sus características de inestabilidad difícil de tratar, pues en ella las peculiaridades psicológicas del paciente juegan un rol muy importante. La excitación emocional afecta el equilibrio metabólico, usualmente hacia la hiperglicemia, porque las hormonas del estrés contrarrestan la acción metabólica de la insulina.

## 4.7.6 Respuesta a la función escalón con ruido total

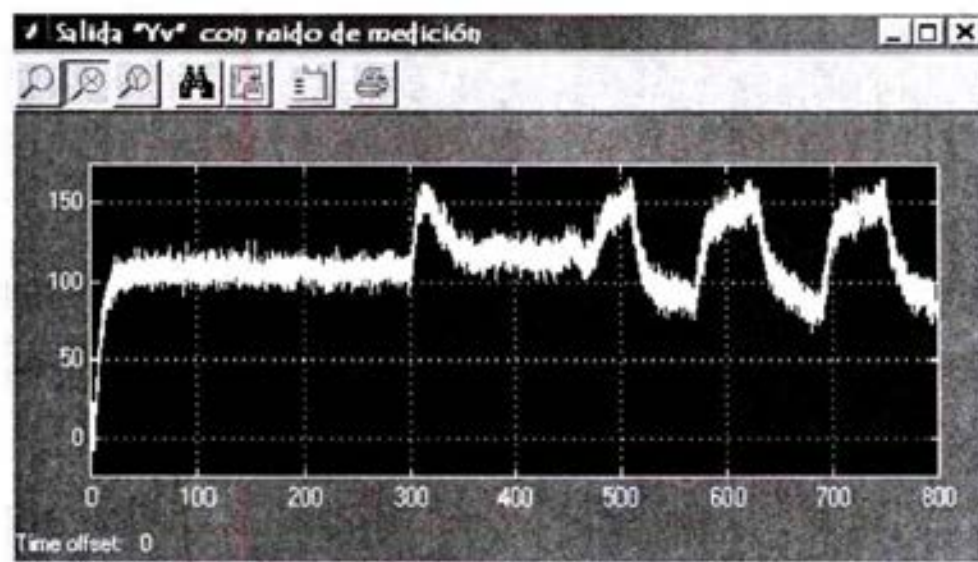


Figura N° 59

La figura muestra la forma cómo el ruido aleatorio de medición se monta sobre la señal de salida real del sistema de planta que, a su vez, tiene el efecto de la perturbación producido por los ruidos de planta antes estudiado.

De acuerdo a lo que hemos venido sosteniendo a lo largo de este estudio, los picos hiperglicémicos no revierten mayor importancia si tienen una duración pasajera, lo cual sucede cuando son controladas oportuna y rápidamente. Sin embargo, la situación se torna más delicada cuando se realiza el proceso inverso, en la hipoglicemia, pues existe el riesgo de deteriorar la salud del paciente a tal grado de caer en el coma diabético.

Esto sucede ante la presencia de los picos bajos asociados al ruido inestable que, como se ha indicado anteriormente, han sido exagerados para los efectos de la simulación, pues su frecuencia es muchísimo más lenta, lo cual hace que en la práctica el controlador funcione de manera más eficiente.

## 4.7.7 Señal de salida estimada con ruido total

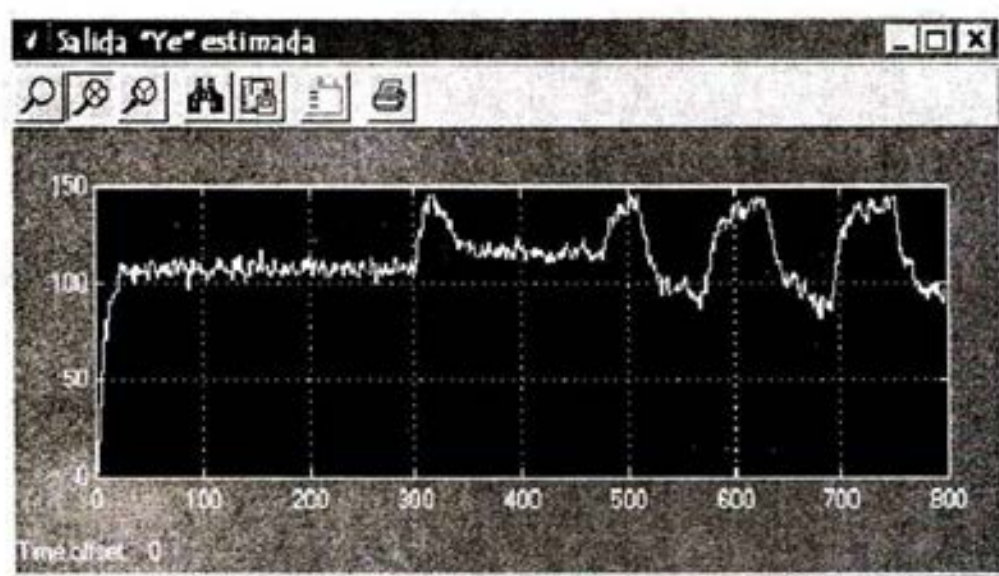


Figura N° 60

La señal de salida estimada, como puede verse, es un desarrollo secuencial que sigue exactamente a la señal de planta con ruido mostrado en la figura anterior, lo cual demuestra que el controlador estimador predictivo de Kalman está cumpliendo a cabalidad una de sus funciones básicas como es el filtrado de la señal.

Analizando el diagrama de bloques del estimador predictor Kalman, podemos darnos cuenta que la señal de salida estimada es el resultado del filtrado de la señal de error  $y - \hat{y}_p$ , que atraviesa la matriz de innovación  $M(k)$  cuyo algoritmo establece la secuencia lógica de valores de la matriz, que varían continuamente, y que permiten discriminar las señales espúreas de ruido aleatorio.

El filtrado de la señal estimada es clave, pues, sin ella la determinación de las variables de estado estimado que gobiernan las señales de control de la planta serían inducidos a error, originando graves daños.

La señal de salida estimada filtrada que se ve en la figura, presenta algunos vestigios de la señal de ruido de medición, pero, en esencia cumple su función estimadora y, sobre todo, controla la hiperglicemia y no permite que el paciente caiga por debajo del rango inferior de la glicemia hacia un estado comatoso.

Si comparamos la señal de salida estimada del predictor Kalman con la misma señal del Observador digital, estudiado en el numeral 3.5.9 del Capítulo III, se hace evidente la enorme diferencia entre la capacidad de filtraje del primero respecto al segundo; lo que hace del sistema de control observador empleando filtros Kalman en un poderoso algoritmo para controlar sistemas con presencia de ruido aleatorio.

#### 4.7.8 Análisis de la señal de ruido de medición

Señal de ruido de medición sin filtro:

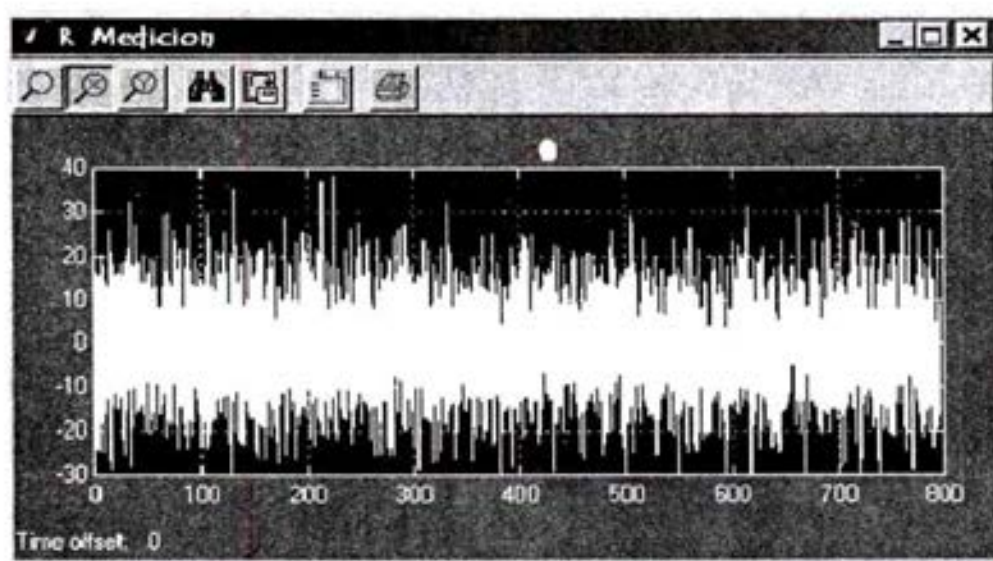


Figura N° 61

Señal de ruido de medición con filtro:

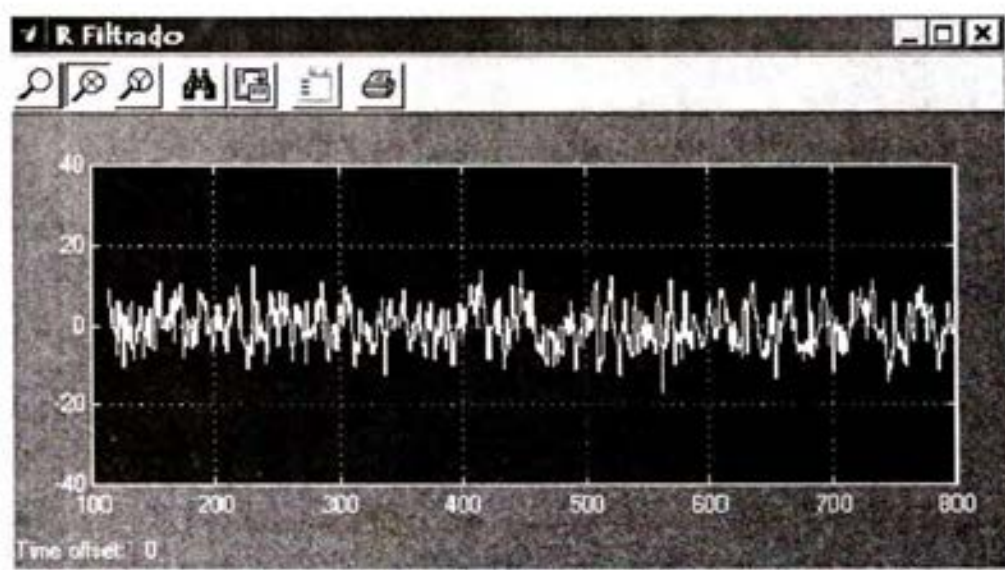


Figura N° 62

Como se puede observar en las dos figuras anteriores, que se ha obtenido diferenciando la señal de salida real con ruido y la señal de salida estimada, las diferencias entre la señal de ruido antes y después del filtrado son evidentes.

En la primera, la señal de ruido de medición se nota sólo como una mancha, y, en la segunda, ésta se ve más clara y definida. Además, entre una y otra hay una atenuación en la amplitud de la señal del orden del 75%, disminuyendo de 80 mg/dl pico a pico a sólo 20 mg/dl, situación que relativiza el impacto de los niveles glicémicos altos y bajos aminorando grandemente los riesgos extremos.

El algoritmo de la matriz de innovación  $M(k)$ , al evaluar la señal aleatoria del ruido de medición, a partir del error cuadrático medio de la señal, no hace otra cosa que convertir una mancha probabilística de ruido en un camino determinístico claro y definido.

## 4.7.9 Señal de salida real con ruido y sin controlador

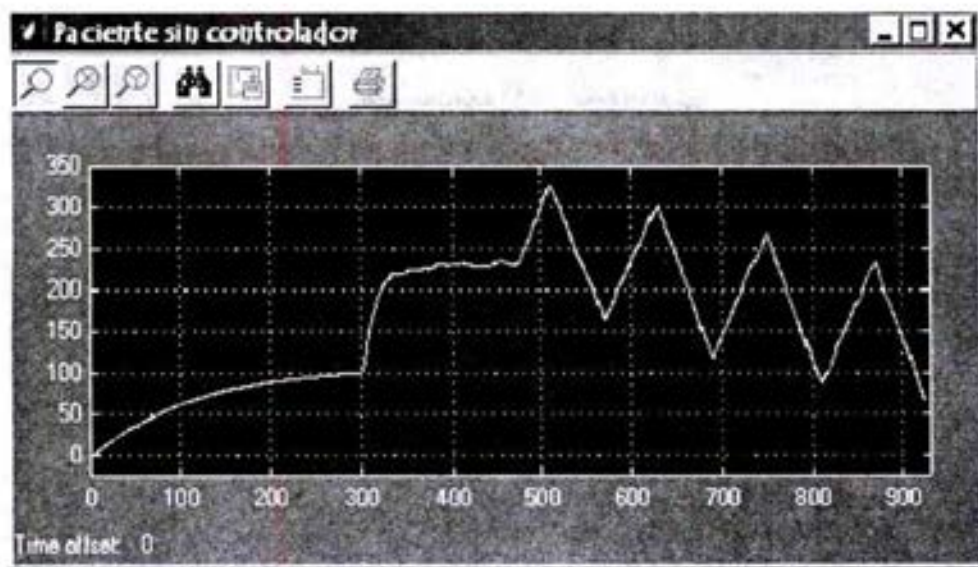


Figura N° 63

La presente es una figura que muestra la señal de la glucosa, tomada a la salida de la planta, ante la presencia del ruido de planta, vale decir del ruido orgánico y el inestable. Esta gráfica nos permite simular y visualizar el comportamiento de la glucosa cuando no cuenta con el esfuerzo de control que ejerce la hormona insulina sobre ella. Esto se ha logrado retirando la ganancia de la matriz de realimentación  $K(k)$ .

A los 300 minutos, la señal de la planta recibe al ruido orgánico, incrementando el nivel de glucosa hasta los 240 mg/dl, manteniéndose en este nivel hasta los 470 minutos, a partir del cual entra en acción el ruido inestable que fluctúa a través de una rampa descendente que lo conduce hacia los niveles de la hipoglicemia. Esta es pues, la conducta típica de un paciente diabético sin control.



## 4.7.10 Señal de salida real con ruido y con controlador

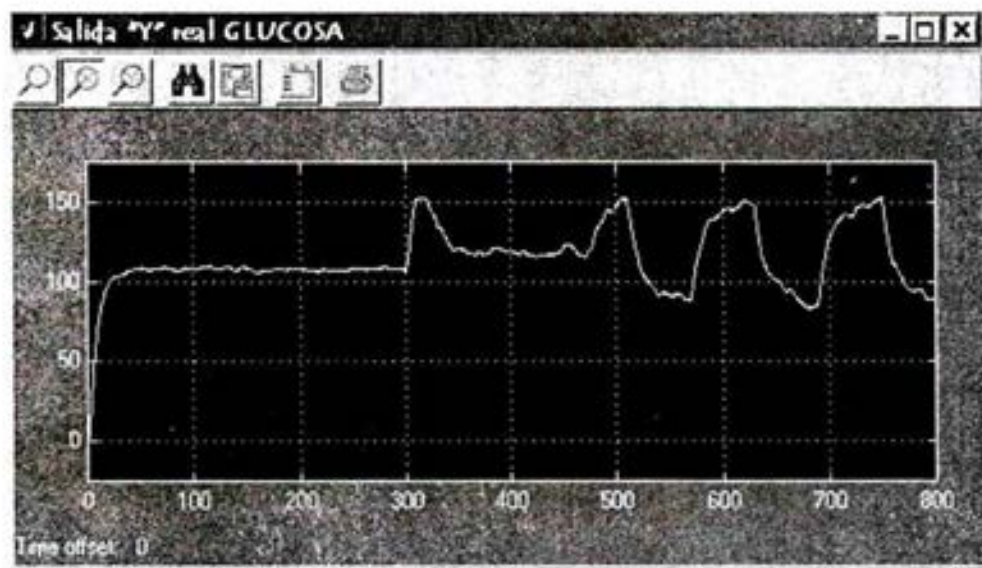


Figura N° 64

A diferencia del cuadro anterior, en la figura que antecede, podemos mirar de una manera expresa y manifiesta el comportamiento eficiente del controlador, que no solo discrimina o filtra el ruido aleatorio de medición y estima las variables de estado de la planta, en este caso todas las variables por tratarse de un ordenador completo, sino, que controla el funcionamiento de la planta llevando los niveles de glucosa en la sangre a niveles tolerables y manejables.

El comportamiento del sistema natural de control ejercido por la insulina secretada por el páncreas es similar. En ella siempre se presentarán picos altos de glucosa, lo cual está en función de la dieta de los sujetos, de las cantidades y de las horas en que las personas ingieren sus alimentos, de sus estados de ánimo y, en fin, de sus ocupaciones particulares. En pacientes normales la insulina siempre estará presente, para reducir dramáticamente esos picos y mantenerlos en márgenes tolerables.

## 4.7.11 Señal de glucosa comparada con y sin controlador

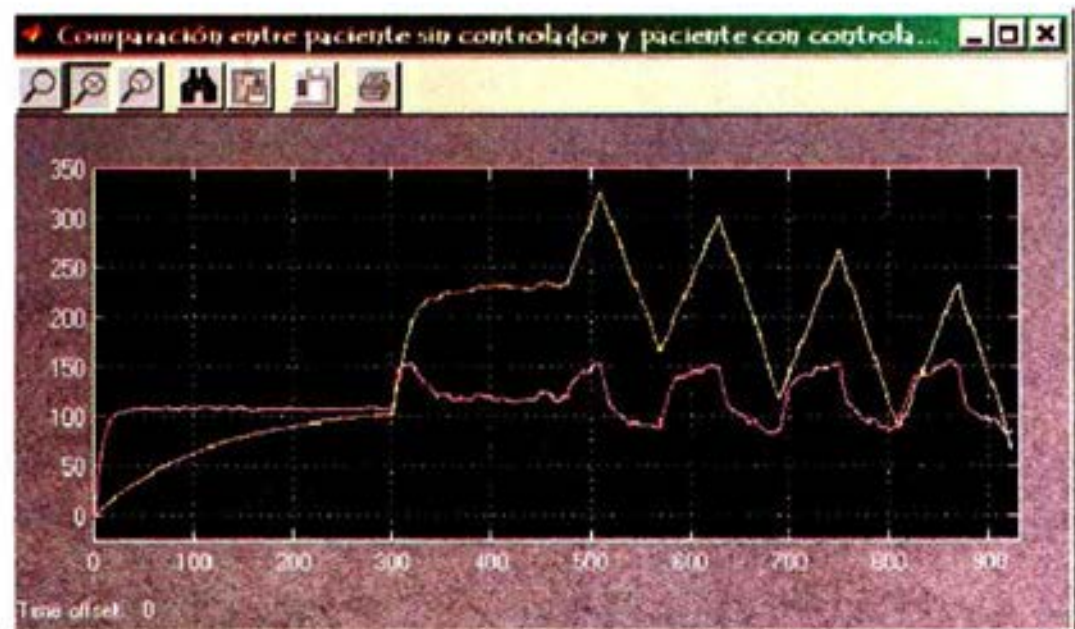


Figura N° 65

La figura nos muestra, comparativamente, el extraordinario efecto de control que el Predictor Kalman realiza para mantener los niveles de glucosa en la sangre en el rango de funcionamiento normal, es decir, entre los 80 a 150 mg/dl.

Se observa cómo, ante la presencia del ruido orgánico, a los 300 minutos, el estimador predictor Kalman no permite que la señal de glucosa supere la barrera de los 150 mg/dl, reduciendo la señal rápidamente a un nivel aproximado de 120 mg/dl, y, ante la presencia del ruido inestable, desde los 470 minutos, compensa las fluctuaciones lineales de ésta manteniéndolas estables dentro del rango preestablecido.

En conclusión, por lo estudiado, el estimador predictor de Kalman cumple con versatilidad sus tres funciones básicas: filtrar, estimar y controlar la función de transferencia de la planta, expresada por la ecuación proporcional derivativa que relaciona a la insulina con la glucosa.

Nuestro sistema, no puede cumplir con su principal función, controlar, sin antes estimar; no puede estimar sin filtrar y, no puede filtrar sin predecir. Al resolver esta secuencia lógica establece las bases fundamentales del control adaptivo.

## 4.8 PROGRAMA EN MATLAB DEL PREDICTOR KALMAN

PROGRAMA MATLAB DEL CONTROLADOR DIGITAL ESTIMADOR PREDICTOR  
 MEDIANTE FILTROS KALMAN

*% ESTIMADOR PREDICTOR KALMAN para SISTEMA VARIANTE EN EL TIEMPO*

*% INGRESAMOS LAS MATRICES DE ESTADO CORRESPONDIENTES A LA PLANTA  
 DIGITAL:*

```
A=[0.0029915    0.0045349    0.0068925    0.0002294;
   -0.048938   -0.073499   -0.11048   -0.0036087;
    0.19247     0.28859     0.43235   -0.018665;
    0.062216     0.10025     0.18156     0.99775];
```

```
B=[-0.00076466;0.012029;0.062216;0.0075125];
```

```
C=[0 0 0 0.3025];
```

```
D=0;
```

*% Definimos matrices identidad para la impresión de tablas y gráficos*

```
I1=[1 0 0 0];
I2=[0 1 0 0];
I3=[0 0 1 0];
I4=[0 0 0 1];
```

*% DEFINIENDO EL RANGO DE TIEMPO*

```
%t=0:100;           % ( para impresión de tablas )
t=0:0.1:1000;       % ( para obtener respuestas correctas )
%t=[0:0.3:30];     % ( para mostrar detalles en gráficas )
```

*% Definimos la matriz de control hallada por ubicación de polos*

```
K=[20.5840 16.2233 5.5211 -1.4];
```

*% DEFINIMOS LAS COVARIANZAS DE RUIDO*

```
Q=1;
R=1;
```

```
% DEFINIENDO LAS SEÑALES DE RUIDO
```

```
% RUIDO INESTABLE
```

```
p=-0.5*sqrt(2*pi*0.00100*t,35)+0.5;
```

```
ro=80*sin(2*pi*0.008333*t);
```

```
RO=zeros(length(t),1);
```

```
for i=1:length(t);
```

```
    RO(i)=p(i)*ro(i);
```

```
end
```

```
% RUIDO DE MEDICIÓN Y RUIDO TÉRMICO
```

```
n=length(t);
```

```
randn('seed',0);
```

```
w=sqrt(Q)*randn(n,1);
```

```
v=10*sqrt(R)*randn(n,1);
```

```
% Seguidamente, damos las CONDICIONES INICIALES para señales escalares.
```

```
r=110; % Señal de referencia = 110 mg/dl
```

```
g=5.62; % Ganancia de entrada
```

```
ru=zeros(length(t),1); %  $ru(k) = -Kx$ 
```

```
u=zeros(length(t),1); %  $u(k) =$  señal de control
```

```
Y=zeros(length(t),1); % Señal real de concentración de Glucosa en la sangre
```

```
Yv=zeros(length(t),1); % Señal Y real más ruido de medición
```

```
Ye=zeros(length(t),1); % Señal estimada de la concentración de Glucosa
```

```
% DAMOS CONDICIONES INICIALES A SEÑALES VECTORIALES
```

```
%  $x[k|k-1] = x[1|0] = 0$  ,  $P[k|k-1] = P[1|0] = Q$  empezamos para  $k = 1$ 
```

```
X=zeros(4,1); % Condición inicial de los estados X reales
```

```

Xe=zeros(4,1); % Condición inicial de los estados X estimados

P=Q; % Matriz de Covarianza de error inicial

% DEFINIENDO LAS VARIABLES PARA IMPRESIÓN DE LAS TABLAS Y GRÁFICAS.

% VARIABLES DE ESTADO REALES

X1=zeros(length(t),1);
X2=zeros(length(t),1);
X3=zeros(length(t),1);
X4=zeros(length(t),1);

% VARIABLES DE ESTADO ESTIMADAS

Xe1=zeros(length(t),1);
Xe2=zeros(length(t),1);
Xe3=zeros(length(t),1);
Xe4=zeros(length(t),1);

% MATRIZ DE INNOVACIÓN O GANANCIA KALMAN

M1=zeros(length(t),1);
M2=zeros(length(t),1);
M3=zeros(length(t),1);
M4=zeros(length(t),1);

% MATRIZ DE COVARIANZA DE ERROR

%P1=zeros(length(t),1);
%P2=zeros(length(t),1);
%P3=zeros(length(t),1);
%P4=zeros(length(t),1);

errcov=zeros(length(t),1); % Covarianza de error de estimación

% CON LA SENTENCIA «for», SE HACE EL BUCLE PARA LAS ITERACIONES
% QUE CORRESPONDE A CADA MUESTRA EN EL TIEMPO.

Yv1=0;
for i=1:length(t);

    Yv(i)=Yv1;

```

```

M=P*C'/(C*P*C'+R);
Xe=Xe+M*(Yv(i)-C*Xe);
P=(eye(4)-M*C)*P;
Ye(i)=C*Xe;

```

```

% M[k] MATRIZ DE INNOVACION KALMAN
% x[k|k] Actualización de la medida para X
% P[k|k] Actualización de la medida para P
% Y[k|k] Señal de salida estimada Ye actualizada

```

## % IMPRESIÓN DE TABLAS

```
format long
```

```
X1(i)=I1*X;
```

```
X2(i)=I2*X;
```

```
X3(i)=I3*X;
```

```
X4(i)=I4*X;
```

```
% Estados reales de la primera variable
```

```
% Estados reales de la segunda variable
```

```
% Estados reales de la tercera variable
```

```
% Estados reales de la cuarta variable
```

```
Xe1(i)=I1*Xe;
```

```
Xe2(i)=I2*Xe;
```

```
Xe3(i)=I3*Xe;
```

```
Xe4(i)=I4*Xe;
```

```
% Estados estimados de la primera variable
```

```
% Estados estimados de la segunda variable
```

```
% Estados estimados de la tercera variable
```

```
% Estados estimados de la cuarta variable
```

```
M1(i)=I1*M;
```

```
M2(i)=I2*M;
```

```
M3(i)=I3*M;
```

```
M4(i)=I4*M;
```

```
% Matriz de Innovación para la primera variable
```

```
% Matriz de Innovación para la segunda variable
```

```
% Matriz de Innovación para la tercera variable
```

```
% Matriz de Innovación para la cuarta variable
```

```
%P
```

```
errcov(i)=C*P*C';
```

```
% Matriz de Covarianza de error
```

```
% Covarianza de error de estimación
```

## % SEÑAL DE CONTROL

```
ru(i)=-K*Xe;
```

```
u(i)=r*g-ru(i);
```

```
% Señal de control
```

## % SEÑALES DE PLANTA

```
Y(i)=C*X+RO(i);
```

```
X=A*X+B*u(i);
```

```
Yv1=Y(i)+v(i);
```

## % PREDICCIÓN DE LOS ESTADOS ESTIMADOS y MATRIZ DE COVARIANZA DE ERROR.

```
Xe=A*Xe+B*u(i);
```

```
P=A*P*A'+Q;
```

```
% X[k+1|k]
```

```
% P[k+1|k]
```

```
end
```

```

% GRAFICANDO LAS RESPUESTAS

if size(t)==[1 10001],

% GRÁFICO 1 ( t = 1.000 )

figure
plot(t,Y,'b-'), xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Señal Y real')

figure
subplot(211), plot(t,Yv,'g-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Señal Y real más Ruido de Medición')
subplot(212), plot(t,Ye,'r-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Señal Ye Estimada')

else

% GRÁFICO 2 ( t = 30 )

figure
plot(t,Y,'b-',t,Yv,'g-',t,Ye,'r-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Comparación entre Y, Yv, e Ye')
legend('Concentración real de Glucosa','Concentración real más ruido de
medición','Concentración estimada')

end

if size(t)==[1 10001],

% GRÁFICO 3 ( t = 1.000 )

figure
subplot(211)
plot(t,X1,'y-',t,X2,'g-',t,X3,'r-',t,X4,'b-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Variables de Estado Reales')
subplot(212)
plot(t,Xe1,'y-',t,Xe2,'g-',t,Xe3,'r-',t,Xe4,'b-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Variables de Estado Estimadas')

else

```

```
% GRÁFICO 4 ( t = 30 )
```

```
figure
subplot(211)
plot(t,M1,'y-',t,M2,'g-',t,M3,'r-',t,M4,'b-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Ganancia de Kalman')
legend('Para la primera variable','Para la segunda variable','Para la tercera variable','Para la
cuarta variable')
subplot(212)
plot(t,Y-Yv,'b-',t,Y-Ye,'r-'),
xlabel('Tiempo ( minutos )'), ylabel('Ruido de Medición vs Error de Estimación')
```

```
figure
```

```
plot(t,errcov), ylabel('Covarianza de error'), xlabel('Tiempo ( minutos )')
```

```
end
```

```
% Comparando los errores, antes y después de filtrar con Kalman.
```

```
MeasErr=Y-Yv;
```

```
MeasErrCov=sum(MeasErr.*MeasErr)/length(MeasErr);
```

```
EstErr=Y-Ye;
```

```
EstErrCov=sum(EstErr.*EstErr)/length(EstErr);
```

```
% Error de covarianza antes del filtrado
```

```
MeasErrCov
```

```
% Error de covarianza después del filtrado ( error de estimación )
```

```
EstErrCov
```

```
% MATRIZ DE INNOVACIÓN Y MATRIZ DE COVARIANZA DE ERROR
% CUANDO ALCANZAN SU VALOR ESTACIONARIO.
```

```
M,P
```



### Gráficas obtenidas

A continuación se muestran las gráficas obtenidas:

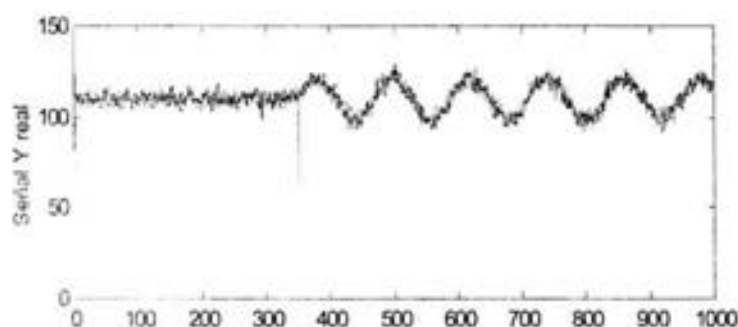


Figura N° 66

Señal Y real, que muestra la concentración de glucosa en la sangre que esta controlada.

Luego se puede observar la señal Y real con ruido de medición, alterando la concentración de glucosa más o menos desde 80 mg/dl hasta 130 mg/dl, mientras que la señal Ye estimada, con el ruido filtrado, oscila entre 100 mg/dl y 115 mg/dl aproximadamente.

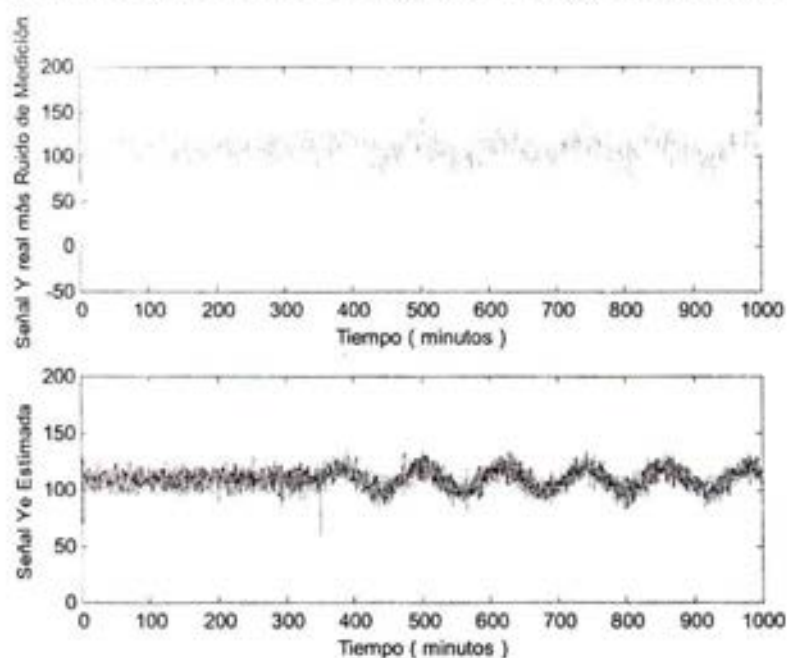


Figura N° 67

La siguiente es una figura ampliada de las tres señales,  $Y$ ,  $Y_v$  e  $Y_e$  en la cual se muestra la buena aproximación de  $Y_e$  estimada hacia  $Y$  real.

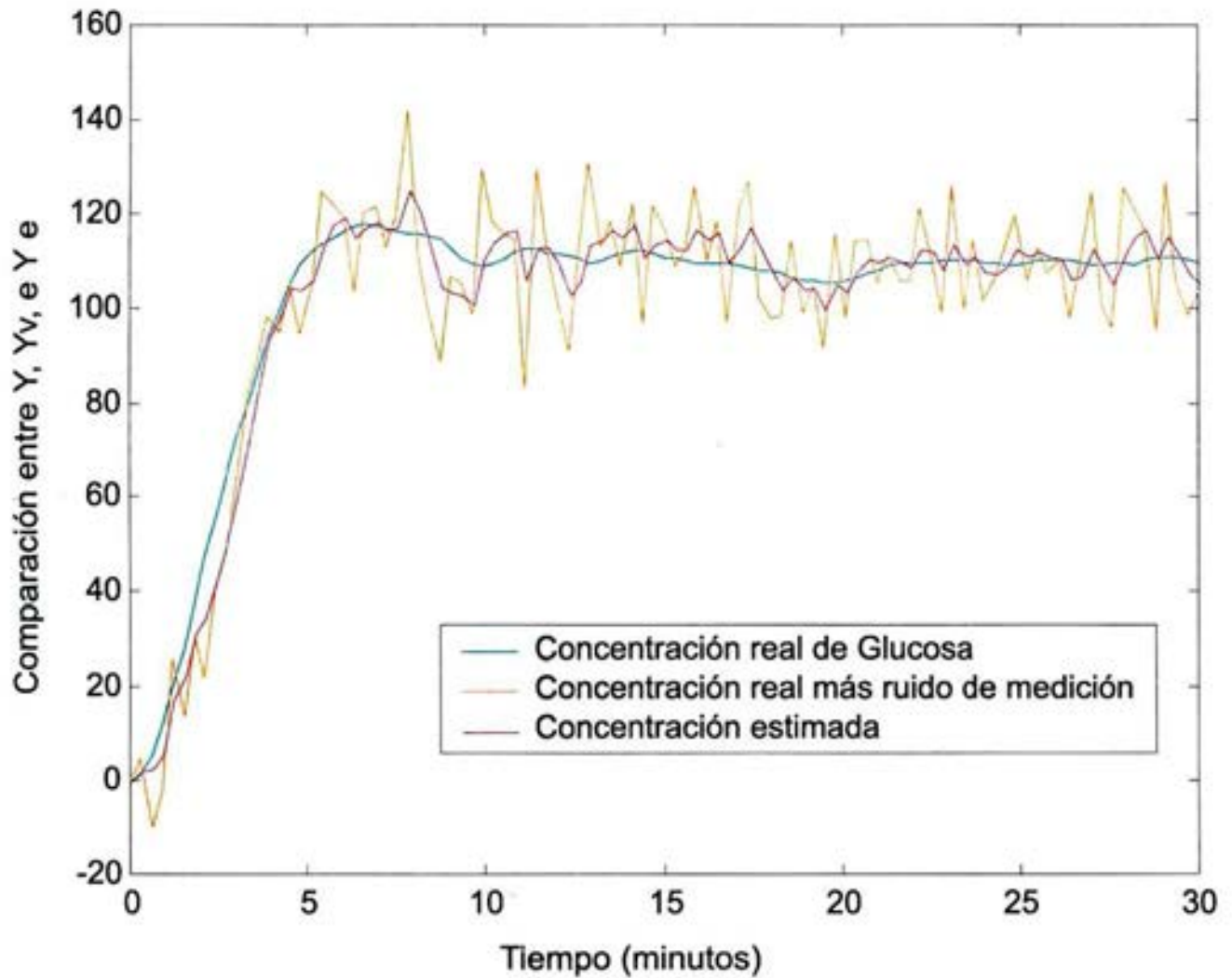


Figura N° 68

La siguiente figura muestra la Matriz de Innovación o ganancia de Kalman para las cuatro variables de Estado y su establecimiento en el tiempo. Así mismo, se puede apreciar mejor, la diferencia entre el ruido de medición y el error de estimación.

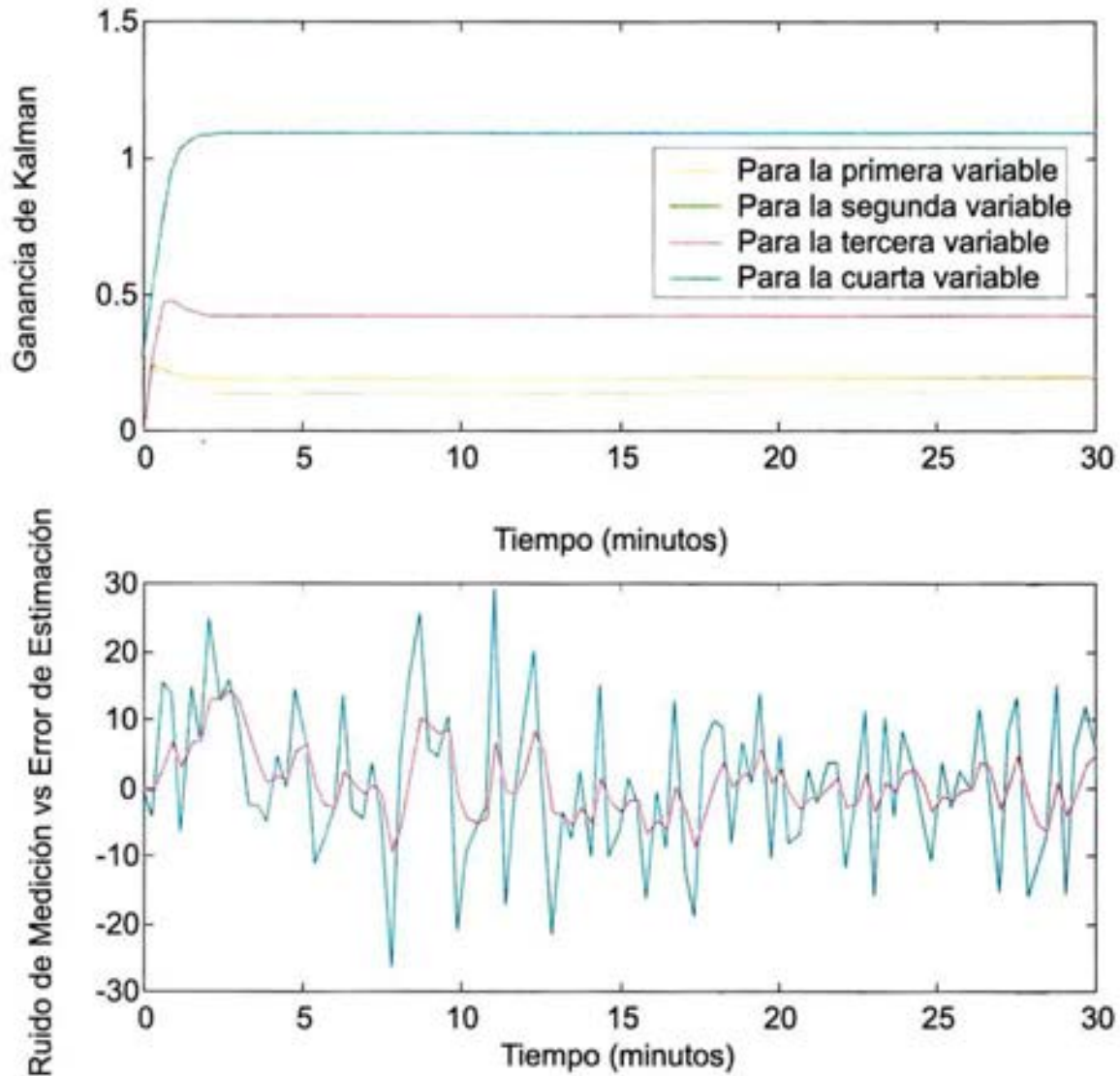


Figura N° 69

La última gráfica muestra el establecimiento en el tiempo de la Covarianza de Error.

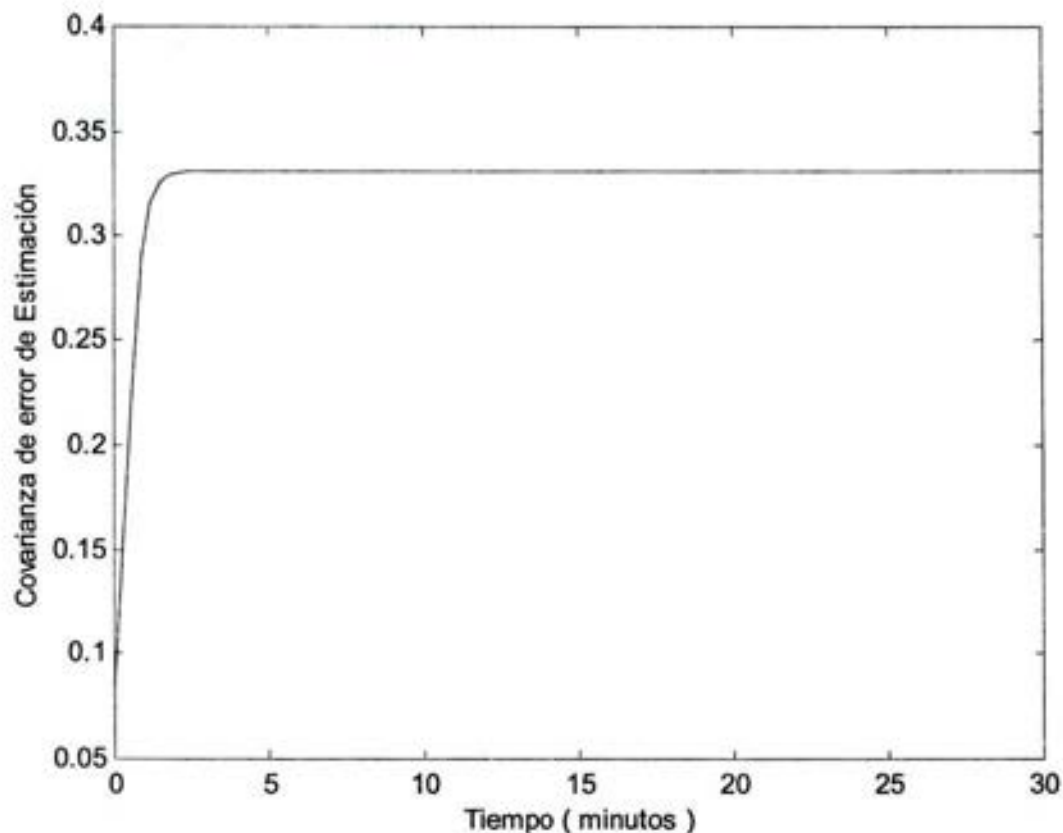


Figura N° 70

Finalmente, mostramos los últimos resultados del programa, es decir, el error de medición y el error de estimación como promedio, a la vez que se presenta el valor final o estacionario para la Matriz de Innovación y para la Matriz de Covarianza de Error.

ErrorMedicion =

1,034138782770649e+002

ErrorEstimacion =

23,07572194099524

M =

0,20627299918051  
0,13792218105720  
0,42820015219310  
1,09528242590234

P =

1,00021463328127	0,99653738980770	1,01309344254004	1,01976611233018
0,99653738980770	1,05586186157171	0,78874044045994	0,68185543885810
1,01309344254004	0,78874044045994	1,80180338916817	2,11692274915259
1,01976611233018	0,68185543885810	2,11692274915259	5,41482358720436

»

#### 4.9 PESOS DE LA MATRIZ DE INNOVACIÓN DEL PREDICTOR KALMAN

Cuadro



## 4.10 FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DEL CONTROLADOR

### 4.10.1 Diagrama de bloques del sistema observador predictor

El esquema de control digital, muestra al controlador en su posición real de diseño como compensador del proceso.

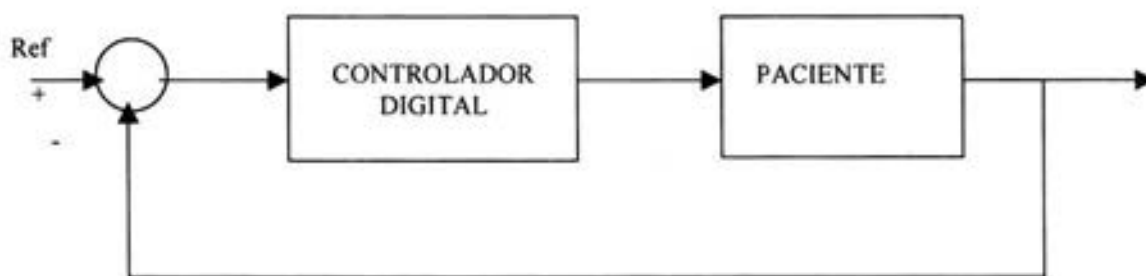


Figura N° 71

Para desarrollar y probar este modelo, debemos agrupar todo el controlador digital en un solo bloque, y, a la vez, determinar su función de transferencia total, la misma que estará expresada en función de la transformada  $Z$ , ya que se trata de un controlador que maneja señales discretas.

El cálculo de la función de transferencia la hacemos partiendo de las ecuaciones que determinan al filtro Kalman como predictor, estimador y controlador, tomando los valores de su ganancia de Innovación, cuando éstos han alcanzado su estado estacionario.



## 4.10.2 Representación simbólica matricial

Partimos de la ecuación de actualización de la medida:

$$X^{\wedge}[k|k] = X^{\wedge}[k|k-1] + M (Yv[k] - CX^{\wedge}[k|k-1]) \quad (50)$$

Ecuación para los estados predichos:

$$X^{\wedge}[k+1|k] = AX^{\wedge}[k|k] + Bu[k] \quad (51)$$

De la ecuación (50) tenemos:

$$\begin{aligned} X^{\wedge}[k|k] &= X^{\wedge}[k|k-1] + MYv[k] - MCX^{\wedge}[k|k-1] \\ X^{\wedge}[k|k] &= [I - MC] X^{\wedge}[k|k-1] + MYv[k] \end{aligned} \quad (52)$$

De la ecuación (51) obtenemos:

$$\begin{aligned} X^{\wedge}[k+1|k] &= AX^{\wedge}[k|k] - BKX^{\wedge}[k|k] \\ X^{\wedge}[k+1|k] &= [A - BK] X^{\wedge}[k|k] \end{aligned} \quad (53)$$

De la ecuación (52) despejamos  $X^{\wedge}[k|k-1]$ , esto es:

$$X^{\wedge}[k|k-1] = [X^{\wedge}[k|k] - MYv[k]] [I - MC]^{-1} \quad (54)$$

Tomando en cuenta la siguiente relación, considerando la unidad de retardo en tiempo discreto,

$$X^{\wedge}[k+1|k] Z^{-1} = X^{\wedge}[k|k-1]$$

En la ecuación (54) tenemos:

$$X^{\wedge}[k+1|k] = Z X^{\wedge}[k|k-1] = Z [X^{\wedge}[k|k] - MYv[k]] [I - MC]^{-1}$$

Reemplazando en la ecuación (53):

$$X^{\wedge}[k|k] - MYv[k] = Z^{-1} [A - BK] [I - MC] X^{\wedge}[k|k]$$

Despejando los estados estimados actualizados:

$$X^{\wedge}[k|k] - X^{\wedge}[k|k] Z^{-1} [A - BK] [I - MC] = MYv[k]$$

$$X^{\wedge}[k|k] [ZI - [A - BK] [I - MC]] Z^{-1} = MYv[k]$$

$$X^{\wedge}[k|k] = MYv[k] [ZI - [A - BK] [I - MC]]^{-1} Z \quad (55)$$

Sabemos que la señal de control está expresada por  $u(k) = -K X^{\wedge}[k|k]$ , entonces, multiplicamos la ecuación (55) por "-K", y, despejamos la salida del controlador  $u(k)$  con respecto a la entrada  $Yv(k)$  para hallar la función de transferencia del controlador digital. Así:

$$\frac{u[k]}{-Yv[k]} = K [ZI - [A - BK] [I - MC]]^{-1} M Z \quad (56)$$

Dado que se conoce los valores de las matrices A, B, C, I, K y M, procedemos al cálculo de la función de transferencia del controlador digital, expresada en función de la transformada Z, haciendo uso del Matlab.

#### 4.10.3 Programa en Matlab

*PROGRAMA MATLAB PARA LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DEL CONTROLADOR DIGITAL.*

*% FUNCION DE TRANSFERENCIA DEL CONTROLADOR DIGITAL*

*% INGRESAMOS LAS MATRICES DE ESTADO CORRESPONDIENTES A LA PLANTA DIGITAL:*

```
A = I  0,0029915    0,0045349    0,0068925    0,0002294;
      -0,048938   -0,073499    -0,11048   -0,0036087;
        0,19247    0,28859     0,43235   -0,018665;
        0,062216    0,10025     0,18156    0,99775];
```

```
B = [-0,00076466; 0,012029; 0,062216; 0,0075125];
```

```

C = [0000,3025];

D = 0;

K = [20.5840 16,2233 5,5211 -1.4];

M = [0,2062; 0,1379; 0,4282; 1,0952];

I = [1.000; 0,100; 0,010; 0,001];

% DEFINIMOS LA MATRIZ ZI COMO MATRIZ SIMBÓLICA.

ZI = sym('[z,0,0,0;0,z,0,0;0,0,z,0;0,0,0,z]');

% DEFINIENDO LOS ELEMENTOS MATRICIALES DE LA MATRIZ
CARACTERÍSTICA.

ABK=A-B*K;
IMC=I-M*C;

ABKIMC=ABK*IMC;

% CÁLCULO DE LA MATRIZ CARACTERÍSTICA.

CAR=ZI-ABKIMC;

CAR =

      [ z-0,0187,   -0,0169,   -0,0111,    0,0038]
      [ 0,2965,   z+0,2686,    0,1769,   -0,0615]
      [ 1,0881,    0,7207,   z-0,0888,   -0,1322]
      [ 0,0924,    0,0216,   -0,1401,    z-0,6627]

»

% CÁLCULO FINAL DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DEL
CONTROLADOR DIGITAL

FT = K*inv(CAR)*M

```

El resultado del último comando es una matriz de orden 1x1, la cual se muestra en la forma desarrollada por el Matlab. Sin embargo, para su mejor comprensión y visualización, presentamos dichos resultados luego de ordenar y redondear los datos con hasta cuatro dígitos decimales.

## 4.10.4 Función de transferencia del controlador

Los términos no factorizados de la Función de Transferencia del Controlador digital se muestran in extenso a continuación:

FT

$$\frac{+ 4,244 ( Z^3 - 0,4829Z^2 - 0,2877Z + 0,1009 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-3,3452 ( 0,2965Z^2 - 0,4096Z + 0,1462 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-1,1384 ( 1,0881Z^2 - 0,6303Z - 0,0523 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+0,2886 ( 0,0924Z^2 + 0,1626Z + 0,0017 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+2,8385 ( 0,0169Z^2 - 0,0206Z + 0,0063 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+2,2371 ( Z^3 - 0,7702Z^2 + 0,0661Z - 0,0092 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-0,7613 ( 0,7207Z^2 - 0,4698Z - 0,0033 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+0,1931 ( 0,0216Z^2 + 0,1002Z + 0,000107 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+8,814 ( 0,0111Z^2 - 0,0078Z + 0,0000082 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-6,947 ( 0,1769Z^2 - 0,1258Z + 0,00001542 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+2,3641 ( Z^3 - 0,4128Z^2 - 0,1646Z + 0,0000092 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-0,5994 ( 0,1401Z^2 + 0,0378Z - 0,000001288 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-22,54 ( 0,0038Z^2 - 0,0018Z + 0,00001025 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+17,767 ( 0,0615Z^2 - 0,0288Z + 0,00001565 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{+6,0467 ( 0,1322Z^2 - 0,00715Z - 0,000005068 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

$$\frac{-1,5332 ( Z^3 + 0,1611Z^2 - 0,1376Z + 0,00000436 )}{z^4 - 0,5016Z^3 - 0,2619Z^2 - 0,0917Z - 0,0000027886}$$

Finalmente, factorizamos los coeficientes correspondientes a cada término Z3, Z2, Z1 y Z0, y, el resultado es reemplazado en la ecuación (56). De esta manera, obtenemos la expresión final de la Función de Transferencia del Controlador digital.

$$F.T = \frac{u(z)}{-Yv(z)} = \frac{7,312 Z^4 - 7,1044 Z^3 + 1,47 Z^2 - 0,001048 Z}{Z^4 - 0,5016 Z^3 - 0,2619 Z^2 - 0,0917 Z - 0,0000027886}$$

## 4.10.5 Diagrama de prueba en Simulink

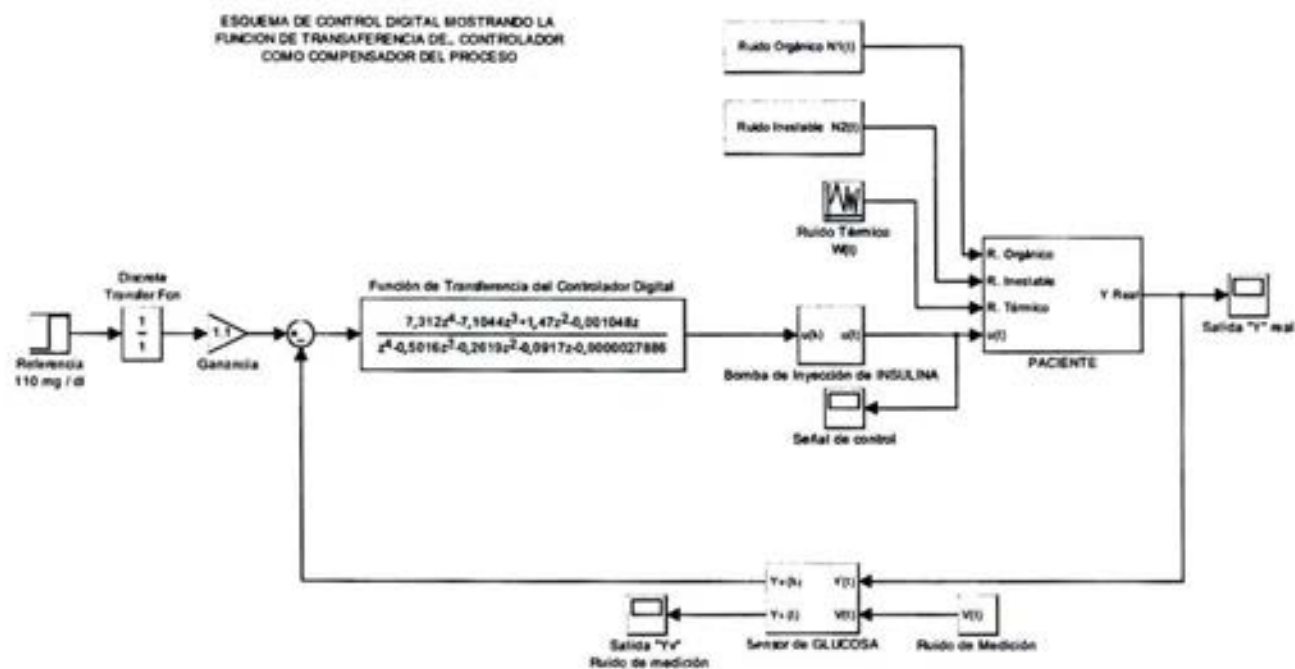


Figura N° 72

## 4.10.6 Respuesta a la función escalón con ruido total



Figura N° 73

Como se puede observar en la Figura que antecede, la respuesta obtenida por la Función de Transferencia del Controlador, cuando es sometida a los rigores de la señal de referencia y las perturbaciones determinísticas y probabilísticas del ruido total, con los que hemos venido trabajando, es la misma que las conseguidas en los pasos anteriores, particularmente en el numeral 4.7.10, lo cual demuestra la validez de los procedimientos empleados y de los resultados alcanzados.

Sin lugar a dudas, la obtención de la Función de Transferencia del Controlador digital del Predictor Kalman, es el mayor aporte alcanzado por el presente estudio, a partir del cual, será posible desarrollar las actividades propias para el *diseño de ingeniería* del "Sistema de Control Adaptivo para Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1".

## 4.11 PROGRAMA DEL CONTROLADOR EN LENGUAJE C++

## 4.11.1 Determinación del algoritmo del controlador

El objetivo de este acápite es determinar un algoritmo de programación que, aplicado a un microprocesador, pueda desarrollar eficazmente las funciones de nuestro Controlador digital. Cabe mencionar que, para tal fin, consideraremos los valores estacionarios de la Matriz de Innovación o ganancia Kalman, pues, de ese modo, simplificamos considerablemente el procedimiento de prueba, obteniendo un algoritmo de programación muy simple, que, para efectos del presente Estudio resulta suficiente. Sin embargo, es ideal y recomendable, obtener un algoritmo de programación completo, que determine para cada muestra de señal aleatoria a la Matriz de Innovación o ganancia Kalman variante en el tiempo.

Entonces, partimos de la función de transferencia del controlador digital hallada anteriormente, asignándole una nomenclatura adecuada a sus coeficientes. Esto es:

$$F.T = \frac{u(z)}{e(z)} = \frac{7,312 Z^4 - 7,1044 Z^3 + 1,47 Z^2 - 0,001048 Z}{Z^4 - 0,5016 Z^3 - 0,2619 Z^2 - 0,0917 Z - 0,0000027886}$$

Donde:

$$\begin{array}{ll} a_0 = 7,312 & b_1 = 0,5016 \\ a_1 = 7,1044 & b_2 = 0,2619 \\ a_2 = 1,47 & b_3 = 0,0917 \\ a_3 = 0,001048 & b_4 = 0,0000027886 \end{array}$$

Luego, multiplicamos el numerador y el denominador de la función de transferencia por el factor  $Z^{-4}$ , para obtener retrasos en el tiempo, así tenemos:

$$u(z) [1 - b_1 Z^{-1} - b_2 Z^{-2} - b_3 Z^{-3} - b_4 Z^{-4}] = e(z) [a_0 - a_1 Z^{-1} + a_2 Z^{-2} - a_3 Z^{-3}]$$

En el dominio del tiempo, esta expresión se escribe como:

$$u(k) - b_1 u(k-1) - b_2 u(k-2) - b_3 u(k-3) - b_4 u(k-4) = a_0 e(k) - a_1 e(k-1) + a_2 e(k-2) - a_3 e(k-3)$$

Asignando variables.

$$u_0 - b_1 u_1 - b_2 u_2 - b_3 u_3 - b_4 u_4 = a_0 e_0 - a_1 e_1 + a_2 e_2 - a_3 e_3$$



Despejando la señal de control, obtenemos la ecuación de diferencias que gobierna al algoritmo del Controlador.

$$u_0 = a_0e_0 - a_1e_1 + a_2e_2 - a_3e_3 + b_1u_1 + b_2u_2 + b_3u_3 + b_4u_4$$

Partiendo de esta ecuación de diferencias, obtenemos el diagrama esquemático del Controlador digital, el cual utilizamos para simulación.

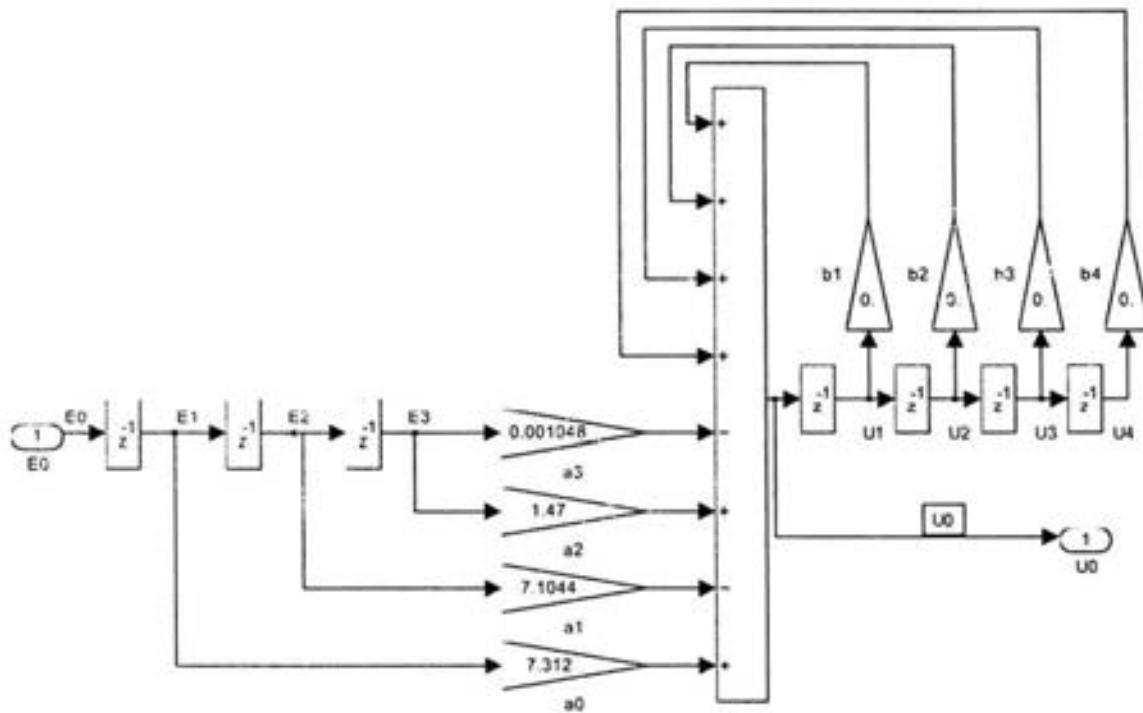


Figura N° 74

Este esquema permite deducir el algoritmo de control que puede ser compilado y ejecutado en cualquier lenguaje de programación de medio o de alto nivel. Este algoritmo es el siguiente:

*Declaración de variables*

*Implementación de la ecuación de diferencias:*

```

e0=input_adc(); /* dato tomado de puerto externo */
u0=a0*e0+S;
output_dac(u0); /* señal de control sacada por puerto externo */

e3=e2; /* corrimiento de variable (delay) */
e2=e1;
e1=e0;

u4=u3;
u3=u2;
u2=u1;
u1=u0;

S=a1*e1+a2*e2+a3*e3+b1*u1+b2*u2+b3*u3+b4*u4;

time=time+T; /* incremento de tiempo en un periodo de muestreo */

```

Como se puede observar, el algoritmo que permite la programación del Controlador digital es muy simple. La demostración sobre su funcionamiento lo podremos verificar en los siguientes pasos, primero, implementándolo con las herramientas del Matlab y Simulink, y, segundo, corriéndolo en Lenguaje C++.

#### 4.11.2 Proceso de prueba empleando Matlab

```

% SIMULACION DEL SISTEMA DE CONTROL
% CON LA PROGRAMACIÓN CORRESPONDIENTE AL CONTROLADOR
DIGITAL
% RESPUESTA A LA FUNCIÓN ESCALÓN 110 mg/dl

T=1; % PERIODO DE MUESTREO
endT=1000;
t=0:endT;

% INGRESAMOS LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA CORRESPONDIENTE A LA
PLANTA ANALÓGICA
% EN LAZO ABIERTO

num=[1.21];
den=[1 25.01 168.2 145.4 1.2];

```

## % DISCRETIZACIÓN DE LA PLANTA

```
plantaS=tf(num,den);
plantaZ=c2d(plantaS,T,'zoh');    % (Con los datos de PlantaZ programamos
                                el controlador y la planta)
```

## % PROGRAMACIÓN DEL CONTROLADOR Y LA PLANTA

*% Definición de coeficientes del Controlador (hallados con el programa correspondiente)*

```
a0=7,312; a1=7,1044; a2=1,47; a3=0,001048;
b1=0,5016; b2=0,2619; b3=0,0917; b4=0,0000027886;
```

*% Definición de los coeficientes de la Planta*

```
A0=0,002273; A1=0,002945; A2=7,183e-005; A3=1,275e-009;
B1=1,36; B2=0,3648; B3=4,549e-006; B4=1,375e-011;
```

## % INICIALIZACION DE DATOS

*% CONTROLADOR*

```
e1=0; e2=0; e3=0;
u1=0; u2=0; u3=0; u4=0;
SC=0;
```

*% PLANTA*

```
U1=0; U2=0; U3=0;
Y1=0; Y2=0; Y3=0; Y4=0;
SP=0;
```

```
r=110*1.08;
y=zeros(length(t),1);
y0=0;
```

*% Señal de referencia de 110 mg/dl*

## % BUCLE DE ITERACION

```
for i=1:length(t)
```

```
    y(i)=y0;
    e0=r-y(i);
```

*% EN EL CONTROLADOR*

```
    u0=a0*e0+SC;
```

```
e3=e2;      % corrimiento de variable (delay)
e2=e1;
e1=e0;

u4=u3;
u3=u2;
u2=u1;
u1=u0;

SC=-a1*e1+a2*e2-a3*e3+b1*u1+b2*u2+b3*u3+b4*u4;

% EN LA PLANTA

Y=A0*u0+SP;

U3=U2;      % Corrimiento de variable (delay)
U2=U1;
U1=u0;

Y4=Y3;
Y3=Y2;
Y2=Y1;
Y1=Y;

SP=A1*u1+A2*u2+A3*u3+B1*Y1-B2*Y2+B3*Y3-B4*Y4;

y0=Y;

end

figure,
plot(t,y),grid on
title('Respuesta a la función Escalón del controlador programado')
xlabel('Tiempo (minutos)')
ylabel('Concentración de Glucosa en la sangre (mg/dl)')
```

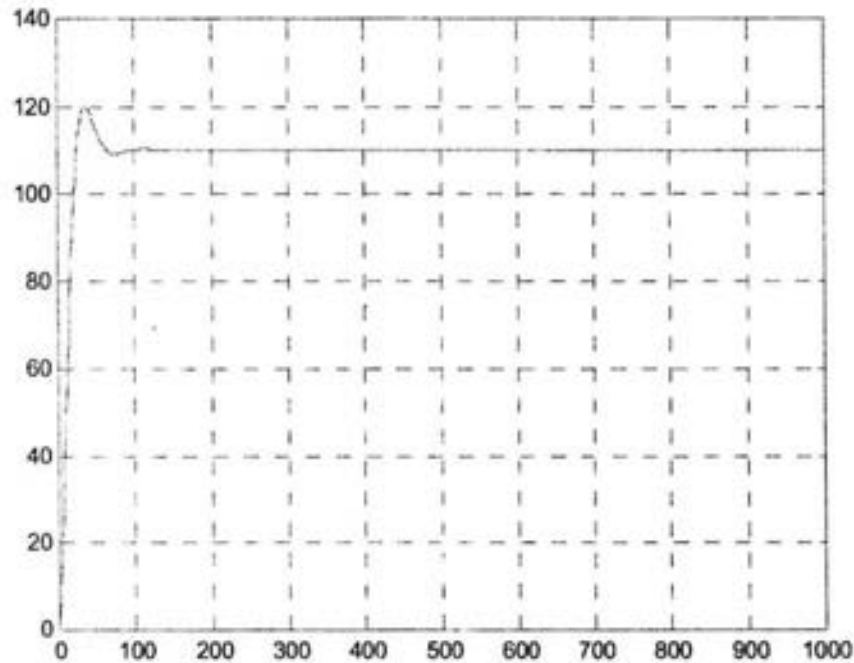
**Respuesta a la Función Escalón**

Figura N° 75

Observando la respuesta al escalón, comprobamos la validez de la función de transferencia del Controlador digital, la funcionalidad del algoritmo de programación, y comprobamos la correcta esquematización del algoritmo, como se muestra a continuación.

**Esquema del algoritmo en Simulink**

Esquematización del Algoritmo de Control mediante SIMULINK.

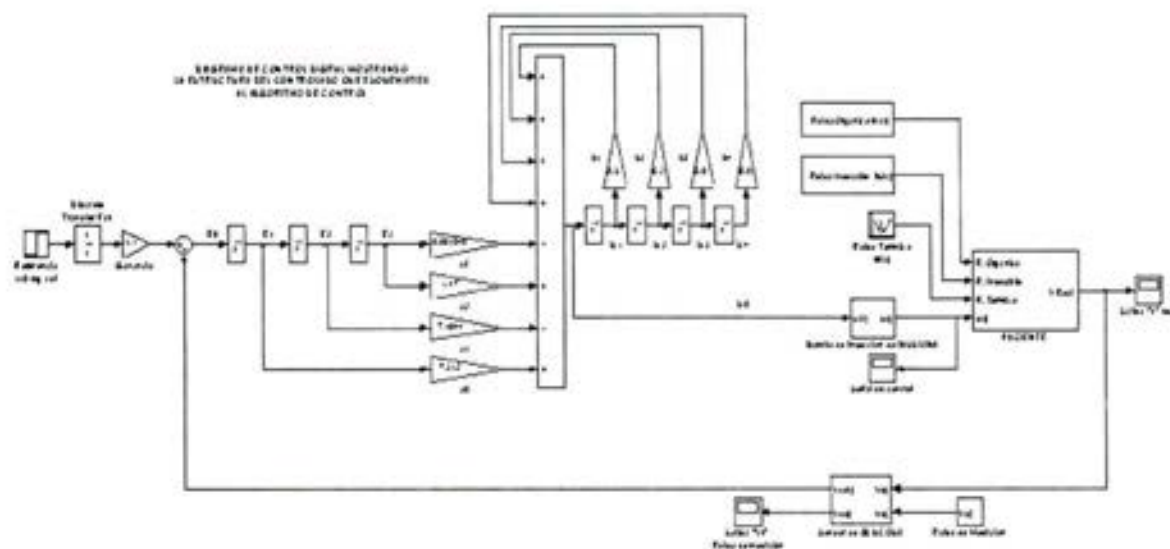


Figura N° 76



Figura N° 77

Luego de este análisis, procedemos a presentar el programa final del Controlador digital, elaborado en Lenguaje C++, con lo cual dejamos el proyecto expedito para el diseño de ingeniería que nos permita su implementación física y que no son materia de la presente Tesis.

### 4.11.3 Programa en lenguaje C++

Como se sabe, C++ es un lenguaje de nivel medio, suficiente para desarrollar el algoritmo del Controlador digital que venimos estudiando, toda vez que, las variables que se manejan en el sistema de control trabajan con constantes de tiempo muy grandes. Es decir, es factible la programación del Controlador digital del Predictor Kalman en Lenguaje C++. Asimismo, es viable la implementación de dicho programa en cualquier microprocesador, inclusive, los procesadores INTEL 80386, 386DX y otras de orden superior.

#### Programa C++

```
% PROGRAMACIÓN DEL CONTROLADOR DIGITAL EN LENGUAJE C++

#include <stdio.h>

int T=1;
unsigned long time;
unsigned long end_of_time=1000;

float a0=7,312, a1=-7,1044, a2=1,47, a3=-0,001048;
float b1=0,5016, b2=0,2619, b3=0,0917, b4=0,0000027886;
float e0, e1, e2, e3;
float u0, u1, u2, u3, u4;
float S;

main()

{
/* INICIALIZACION DE DATOS */

e1=0, e2=0, e3=0;
u1=0, u2=0, u3=0, u4=0;
S=0;
time=1;

/* BUCLE DE ITERACION */

while (time<end_of_time)
```

```
(  
    e0=input_adc(); /* dato tomado de puerto externo */  
    u0=a0*e0+S;  
    output_dac(u0); /* señal de control sacada por puerto externo */  
  
    e3=e2; /* corrimiento de variable (delay) */  
    e2=e1;  
    e1=e0;  
  
    u4=u3;  
    u3=u2;  
    u2=u1;  
    u1=u0;  
  
    S=a1*e1+a2*e2+a3*e3+b1*u1+b2*u2+b3*u3+b4*u4;  
  
    time=time+T; /* incremento de tiempo en un periodo de muestreo */  
)  
).
```





# CAPÍTULO V



## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 CONCLUSIONES

1. La diabetes mellitus, es una enfermedad que consiste en un grave trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo humano. Como consecuencia, las personas que la padecen sufren un incremento sustantivo en la concentración de glucosa en la sangre (glicemia), dañando tejidos y órganos, generando complicaciones en la salud del paciente muchas veces con efectos mortales.
2. La diabetes mellitus Tipo 1, insulino dependiente, es causada por un retrovirus denominado IDDMK22, que produce una proteína antigénica denominada superantígeno que, a su vez, activa la invasión de linfocitos T al páncreas, destruyendo las células Beta de los islotes de Langerhans. Este fenómeno se produce a edad muy temprana, por lo que también se le conoce como diabetes juvenil.
3. La diabetes mellitus Tipo 2, no insulino dependiente, no necesariamente se debe a la insuficiencia de secreción de insulina por parte del páncreas, como se creía antiguamente, sino, a un defecto de las células para asimilar la glucosa contenida en el plasma que circula a través del torrente sanguíneo. Este fenómeno se conoce como "resistencia a la insulina".
4. Tradicionalmente, la diabetes mellitus Tipo 1, ha sido tratado a través de un sistema de control de lazo parcialmente cerrado que comprende: la medición de la glicemia a través de un sensor, la regulación ejercida por el médico o quien haga sus veces, y, finalmente, la inyección subcutánea de insulina artificial (lispro) como elemento final de control.
5. El control automático de la diabetes mellitus Tipo 1, permite regular la hiperglicemia a través de un sistema de control de lazo completamente cerrado, integrando en un solo proceso las acciones de medición, control y actuador. Este proceso es conocido como sistema PIMS (Programmable Implantable Medication System), es decir, un sistema médico implantable y controlable por medio de un programa de computadora. A este sistema de control se le conoce comúnmente como páncreas artificial.

6. La hormona insulina, producida por las células Beta de los islotes de Langerhans del páncreas, una proteína formada por 254 átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre, organizadas en dos cadenas polipeptídicas A y B de aminoácidos, es el elemento bioquímico de control de la glucosa y, en consecuencia, es el ente regulador de la glicemia. En consecuencia, la relación insulina – glucosa determina la diabetes.
7. La diabetes mellitus, en tanto fenómeno bioquímico, ha sido modelada matemáticamente, a través de una ecuación diferencial gobernada por una Ley Proporcional Derivativa que relaciona dinámicamente a las variables insulina y glucosa en el organismo humano. Esta ecuación es de la forma:

$$I(t) = a G(t) + b \frac{dG(t)}{dt} + c$$

Donde:  $I(t)$ , Masa de insulina en el Plasma  
 $G(t)$ , Concentración de glucosa en la sangre  
 $a, b$  y  $c$  son los parámetros responsables de la secreción de insulina.

8. La diabetes mellitus Tipo 1, ha sido modelada matemáticamente, tras la aplicación subcutánea de insulina lispro, cuyos farmacoquinéticos atraviesan los tejidos hasta llegar al plasma, determinando las siguientes ecuaciones:

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

$$\frac{dY(t)}{dt} = l X(t) - (p+o) Y(t)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = p Y(t) - n Z(t)$$

$$I(t) = Z(t)/V$$

Donde :  $IIR$  = Rango de infusión de insulina  
 $X$  e  $Y$  = Masas de insulina en los compartimentos subcutáneos  
 $Z$  = Masa de insulina en el Plasma.

La relación insulina – glucosa está dada por:

$$IIR(t) = K_p G(t) + K_d \frac{dG(t)}{dt} + K_c$$

$$\begin{aligned} \text{Donde } \quad & \therefore K_p = (a m n V)/p \\ K_d / K_p &= (1/l) + (1/m) + (1/n) + (b/a) \\ K_c &= d + (c/a) K_p \end{aligned}$$

Con  $m = o + p$  y "d" comprendido en el cuarto rango básico de infusión.

9. A partir de las ecuaciones antes descritas y tomando como fundamento de análisis la teoría de estados, además, asumiendo racionalmente valores para los distintos parámetros del sistema, situación inherente a todo proceso de modelado matemático, encontramos la Función de Transferencia de la Planta, en términos de la transformada de Laplace, que contiene las características dinámicas de la relación insulina - glucosa del paciente.

$$\frac{G(S)}{IIR(S)} = \frac{0,01888}{0,0156 s^4 + 0,3901 s^3 + 2,624 s^2 + 2,268 s + 0,01872}$$

Cuyos polos son los siguientes:

poles=eig(a)  
poles =

$$\begin{aligned} & -11,9998 + 0,0621i \\ & -11,9998 - 0,0621i \\ & -1,0000 \\ & -0,0083 \end{aligned}$$

10. Se demuestra, a partir de la Función de Transferencia de la Planta, sobre la base de la observación del Grafo de Fluencias respectivo y de la aplicación de la fórmula de Ackerman que, el sistema de planta insulina glucosa es *controlable*.
11. Se demuestra, igualmente, que la Función de Transferencia de Planta, sobre la base del análisis del Grafo de Fluencias respectivo y de la aplicación de las fórmula de Kalman y Bucy, corresponde a un sistema *observable*.
12. Al realizar el análisis de estabilidad de la planta, luego de estar sometida a una señal de prueba tipo escalón con 110 mg/dl de magnitud, se observa y demuestra que el sistema *es estable* tanto en el régimen permanente como en el transitorio. Sin embargo, su respuesta es muy lenta, pues, se estabiliza a los 700 minutos o 11 horas con 40 minutos; siendo necesario compensarlo.

13. Como no es posible medir todas las variables de estado de las ecuaciones de planta, pues, solo es dable medir la concentración de glucosa en la sangre, no podemos emplear la técnica de la ubicación de polos como instrumento de control óptimo, por lo que, nos vemos en la imperiosa necesidad de hacer uso del observador de estado como método para estimar todas las variables de estado que permitan regular el sistema.

Adicionalmente, a fin de no introducir ruido al sistema a través de la medición de una de las variables de estado (glucosa), optamos por desarrollar un sistema de control con observador de estado de orden completo.

14. En primer término, analizamos el sistema de control empleando un observador de estados de orden completo de tipo analógico, para lo cual manipulamos discrecionalmente la ubicación de los polos de la planta a fin de obtener la respuesta deseada, la cual se logra a través de la siguiente distribución:

$$\begin{aligned} p1 &= -0,6; \\ p2 &= -9,62 + 1,1i; \\ p3 &= -9,62 - 1,1i; \\ p4 &= -0,022; \end{aligned}$$

Con los cuales encontramos el valor óptimo de los parámetros de la matriz de realimentación  $K$ :

$$k = \begin{matrix} -20,5840 & -16,2233 & -5,5211 & 0,0014 \end{matrix}$$

La respuesta a la función escalón de magnitud 110 mg/dl del sistema con los nuevos valores de  $K$ , corresponden estrictamente a los esperados y deseados, es decir, el sistema alcanza su valor pico y se estabiliza rápidamente, a los 50 minutos, como en los procesos reales con infusión de insulina lispro.

15. Utilizando el comando `acker` del Matlab y asignando polos al observador de estado, ubicados cinco veces más a la izquierda que los obtenidos por ubicación de polos, obtenemos los valores de la matriz  $L$  del observador:

$$L = \text{acker}(a', c', [op1 \ op2 \ op3 \ op4])'$$

$$L = \begin{bmatrix} -1,5692 \\ 6,9073 \\ 1,3826 \\ 0,0058 \end{bmatrix}$$

Los valores de K y L encontrados, nos permiten hallar una respuesta adecuada del sistema al problema de control planteado. Como se puede constatar en el numeral 3.3.3 de este estudio, la señal de respuesta estimada ( $Y_e$ ) es idéntica a la señal de respuesta real ( $Y$ ), con lo que se demuestra que el observador de estado analógico estima y controla de manera óptima a la planta.

16. Dado que, los sistemas digitales son más fáciles de implementar, tanto en hardware como en software, optamos por realizar el diseño del sistema de control de la diabetes mellitus Tipo 1 utilizando un observador de estado de orden completo de tipo digital, procediendo a la digitalización del correspondiente observador de estado analógico.

La respuesta obtenida con la digitalización del observador de estado analógico es exactamente igual que el hallado con el observador no digitalizado, lo cual corrobora la validez de los procedimientos empleados. Sin embargo, aunque el sistema de control análogo y/o digital estiman y controlan de manera adecuada a la planta y responden de manera óptima a los estímulos de prueba, su respuesta al ruido aleatorio es completamente ineficiente, pues, no atenúa las amplitudes de la señal estocástica y filtra de manera parcial. Por lo tanto, se hace imprescindible diseñar un sistema de filtraje versátil y adecuado.

17. Para resolver el problema de los ruidos aleatorios, térmico y de medición, que pueden afectar al sistema, planteamos la utilización de filtros Kalman, aprovechando su capacidad para predecir y estimar las variables de estado que nos permiten controlar a la planta y sus variaciones glicémicas.

Las ventajas del Predictor Kalman son ostensibles, pues, no sólo nos permite obtener una respuesta estable y en un tiempo adecuado a la señal de prueba escalón de

magnitud 110 mg/dl, sino, también atenúa a la señal aleatoria y la filtra óptimamente, tal como se demuestra en el numeral 4.7.8 de este estudio donde se hace un análisis de la señal de ruido de medición.

18. Sin embargo, la propiedad más importante asociado al Predictor Kalman es, precisamente, su capacidad de predicción, la misma que se puede representar a través de algoritmos, teniendo como punto de partida el error cuadrático medio de la señal y el cálculo de los valores variables en el tiempo de la matriz de Innovación  $M(k)$ , con los cuales predecimos las variables de estado estimadas y definimos las señales de control más apropiadas para regular el funcionamiento ideal de la variable glucosa.
19. Se demuestra que, el Predictor Kalman, predice, filtra, estima y regula de manera adecuada, eficiente y óptima la relación insulina – glucosa que nos interesa controlar, esto es así, incluso, ante la presencia de ruidos de tipo determinístico como el orgánico y el inestable o, de tipo probabilístico, como los térmicos y de medición; demostrando su enorme potencial para su uso en el control de señales lineales.



Esto es posible visualizar en el numeral 4.7.11 del presente tratado, cuando comparamos a la señal de planta sin controlador y con controlador, ante la presencia de ruidos determinísticos, donde observamos como el Predictor Kalman actúa con gran precisión.

20. Los algoritmos del Predictor Kalman escritos y desarrollados en Matlab, nos permiten cuantificar los pesos de los parámetros de la matriz de innovación  $M(k)$  y su evolución en el tiempo, describiéndonos paso a paso la capacidad adaptiva del controlador, hecho que se puede constatar al hacer una inspección del cuadro elaborado en el numeral 4.9 del Capítulo IV, donde se observa cómo la covarianza de error y las matrices  $M_k$  ( $k=0, 1, 2 \dots 100$ ) se estabilizan a partir de  $k=18$  y, cómo varían las variables de estado estimadas aproximándose grandemente a las reales, situación que se ve mejor en la gráfica correspondiente presentado en el numeral 4.8 del mismo capítulo.
21. En lo que constituye el mayor aporte de esta Tesis, en el numeral 4.10, se desarrollan los cálculos necesarios para la obtención de la Función de Transferencia del Predictor Kalman digital, el mismo que es sometido a prueba con las herramientas simbólicas y gráficas del Simulink, con resultados óptimos.

$$F.T = \frac{u(z)}{-Yv(z)} = \frac{7,312 Z^4 - 7,1044 Z^3 + 1.47 Z^2 - 0,001048 Z}{Z^4 - 0,5016 Z^3 - 0,2619 Z^2 - 0,0917 Z - 0,0000027886}$$

22. Finalmente, el algoritmo de control del Predictor Kalman expresado en Matlab, es escrito y desarrollado en Lenguaje C++, lo que facilita enormemente la posibilidad de implementar el software de aplicación de control de la glucosa por medio de una PC.

## 5.2 RECOMENDACIONES

1. El Predictor Kalman, es un algoritmo de control excelente cuando se trabaja con sistemas lineales, sin embargo, no responde cuando se introducen señales de prueba no lineales, como por ejemplo señales sinusoidales, ante los cuales se obtienen salidas inestables y el sistema no estima correctamente a las variables de estado. Para superar esta deficiencia, sería conveniente estudiar la posibilidad de diseñar un sistema de control empleando filtros Wiener que, precisamente, tienen la propiedad de trabajar con señales no lineales.
2. Otras posibilidades de diseño, lo constituyen el uso de la teoría de lógica difusa y de redes neuronales, a fin de escudriñar y comparar cual de los diferentes métodos empleados es el sistema de control más conveniente para la diabetes, sobre todo, tomando en cuenta la factibilidad de su implementación.
3. El avance logrado con el presente estudio, demuestra que la diabetes mellitus Tipo 1, es susceptible de ser controlado de manera óptima empleando filtros Kalman, como Predictor Kalman. Pero, este diseño comprende solamente el análisis de la relación insulina – glucosa, que determina la diabetes, fundados en la teoría de control, a partir del cual se demuestra que el sistema es controlable, observable, estable y tiene una respuesta óptima ante determinadas excitaciones. Sin embargo, no desarrolla los aspectos concernientes al diseño de ingeniería, cuyo estudio es deseable y que permitiría implementar físicamente el páncreas artificial.
4. Finalmente, proponemos estudiar la posibilidad de organizar un equipo multidisciplinario de estudio y experimentación, integrando las facultades de ingeniería, a través de su Escuela Profesional de Ingeniería Electrónica, y de Medicina, a fin de implementar las conclusiones del presente estudio, logrando liderazgo en biomédica y contribuyendo al desarrollo de la tecnología médica en el Perú.



## BIBLIOGRAFIA

### LIBROS

*Hanmerly, Marcelo A.*

1954. NUEVO TRATADO MÉDICO. Casa Editora Sudamericana.

*Pons Muzzo, Gastón.*

QUÍMICA ORGANICA

*Murray R., Spiegel.*

1970. TRANSFORMADAS DE LAPLACE. Mc. Graw Hill.

*Ogata, Katsuhiko.*

1974. INGENIERIA DE CONTROL MODERNA.

*Murray R., Spiegel.*

1975. MANUAL DE FORMULAS Y TABLAS MATEMATICAS. Mc Graw Hill.

*Dorf, Richard C.*

1977. SISTEMAS AUTOMATICOS DE CONTROL: Teoría y Práctica.

*Bozic, S. M.*

1979. DIGITAL AND KALMAN FILTERING: An introduction to discrete - time filtering and optimum linear estimation. Edward Arnold (Publishers) Ltd.

*Oppenheim, Alan V.; Willsky, Alan S.*

1983. SEÑALES Y SISTEMAS. Prentice Hall.

*Calderón Rojas, Juan.*

1986. BIOLOGÍA ANIMAL Y VEGETAL

*Meyer, Paul L.*

1986. PROBABILIDAD Y APLICACIONES ESTADÍSTICAS. Addison-Wesley Publishing Company Inc.

*Grijalbo, Joan; Vallespinos, Ferran; Bosch, Luís María; Xandri, Jordi.*

1986. GRIJALBO, DICCIONARIO ENCICLOPÉDICO. Ediciones Grijalbo S.A.

*Hwei P., Hsu.*

1987. ANÁLISIS DE FOURIER. Addison - Wesley Iberoamericana.

*Javier Cevallos, Franco.*

1991. CURSO DE PROGRAMACIÓN C++. Rama Editorial

*Gómez Castro, Víctor.*

1991. MATRICES Y DETERMINANTES. Editorial San Marcos.

*Hauselman, Duane; Littlefield, Bruce.*

1996. MATLAB, EDICIÓN DE ESTUDIANTE. VERSIÓN 4. Prentice Hall.

*Etter, Dolores M.*

1997. SOLUCION DE PROBLEMAS DE INGENIERIA CON MATLAB, Segunda Edición. Prentice Hall.

*Urbina Gonzáles, Jaime.*

1998. HISTORIA DE LA DIABETES. Eli Lilly Interamericana Inc. (Sucursal Peruana).

*Proakis, John G.; Manolakis, Dimitris G.*

1999. TRATAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES. Prentice Hall.

*Saldaña, Juan.*

2000. INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA. Universidad Nacional Federico Villarreal.

*Bolton, William.*

2001. INGENIERIA DE CONTROL, SEGUNDA EDICION. Alfaomega Grupo Editor S.A.

*Sovero Torres, César.*

2001. ENSAMBLE Y REPARA SU COMPUTADORA. Editorial Macro.

## REVISTAS

*Duckworth, William C.; Javanovic, Louis; Schade, David S.*

1999. EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INESTABLE: PROBLEMAS EN DIABETES. Revista Patient Care, Volumen I, N° 6, diciembre 1999, edición en español.

*Belazzi Ricardo, Nucci Gianluca, Cobelli Claudio.*

Enero/Febrero 2001. "The Subcutaneous Route to Insulin – Dependent Diabetes Therapy". Revista: IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY. Páginas 54 – 64.

*Seclén Santisteban, Segundo; Rojas Gabulli, María I; Núñez Chávez, Olga; Millones Santa Gadea, Bernardo; Valdivia Carpio, Héctor.*

2002. REGISTRO DE 10 AÑOS DE INCIDENCIA (1985-1994) DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN POBLACIÓN INFANTIL - PROYECTO DIAMOND PERU. Revista Diagnóstico, Volumen 41, N° 2, marzo – abril 2002.

Folleto. EL DIABÉTICO INSULINO – DEPENDIENTE: Información e Instrucciones. Novo Nordisk. Ave. Ponce de León 1801.

## INTERNET

Abundante Información obtenida de las fuentes de Internet.



## FOTOS



**Frederick G. Banting**  
**(1891 – 1941)**





**John MacLeod**  
(1876 – 1935)



**James B. Collip**  
(1892 – 1965)



**Leonard Thompson**  
(1908 – 1937)



**Charles H. Best**  
(1899 – 1978)



Frederick Sanger

*"En 1955, con su equipo de la Universidad de Cambridge, tras 10 años de investigaciones, determinaron la estructura molecular de la Insulina, estableciendo la secuencia de aminoácidos de la hormona".*



# ANEXOS



## BOMBAS DE INSULINA

### ¿Qué es una BOMBA DE INSULINA?

La bomba de insulina tiene un depósito (similar a una jeringa normal de insulina, pero un tamaño mayor), lleno de insulina rápida (humalog), el tamaño es pequeño, funciona con pilas; y tiene un chip de computador, que permite al usuario controlar exactamente la cantidad de insulina suministrada por la bomba; todo lo cual está contenido dentro de un estuche de plástico.

El depósito de la bomba suministra insulina al cuerpo del usuario mediante un tubo de plástico de distintos tamaños de largo y delgado, llamado "equipo de infusión" en la punta tiene un aguja o cánula blanda, por la cual pasa la insulina. La aguja se introduce por debajo de la piel, por lo general, en el abdomen. El proceso de colocación del equipo de infusión se denomina "inserción" y es muy semejante a la administración de una inyección de insulina estándar. El equipo de infusión se cambia habitualmente cada 3 días.

Las bombas están diseñadas para ser usadas en forma continua y suministrar insulina las 24 horas del día, de acuerdo con un plan programado, adaptado a las necesidades de cada usuario. Una pequeña cantidad de insulina "dosis basal" suministrada en forma constante, mantiene el nivel de glucosa en la sangre entre comidas y durante la noche, dentro de los límites deseados. Al ingerir alimentos, el usuario programa la bomba para que suministre una dosis "bolo" de insulina, de acuerdo con la cantidad de alimento que va a ingerir.

La bomba no es automática. El usuario debe decidir cuánta insulina necesita administrarse. Sin embargo, este dispositivo médico constituye el sistema de suministro de insulina más exacto, preciso y flexible, disponible en la actualidad. El usuario deberá realizar controles glucémicos para lograr un excelente control metabólico, llevando, al mismo tiempo, un estilo de vida normal, libre de las estrictas exigencias de horarios que imponen los regímenes de insulina convencionales.

### Ventajas con la terapia de BOMBA DE INSULINA

- Con el perfil basal conseguirás la suficiente cantidad de insulina, para evitar la hiperglucemia cuando amanece (fenómeno del alba).
- Ciertos individuos necesitan niveles mayores de insulina entre comidas, los cuales pueden ser suministrados con la bomba de insulina.
- La administración continua de insulina basal te permitirá una menor dependencia respecto a la obligación de inyección insulínica en intervalos de no más de 5 horas entre comidas en el tratamiento de multidosis.
- Siempre tienes insulina contigo, es más fácil poner una dosis de bolo con la bomba que ponerlo con una jeringuilla o bolígrafo inyector especialmente cuando quieres pasar desapercibido al estar fuera con un grupo de gente.
- Si la bomba puede ser programada con diferentes niveles de basales tú tendrás la ventaja de ajustar la bomba con las diferentes necesidades de insulina basal durante el día y la noche.
- La bomba utiliza sólo insulina de acción corta la cual asegura una mayor predicción en el efecto insulínico en comparación con la intermedia y la de acción prolongada.
- Posibilidad de ajustar las dosis pre comidas en incrementos de 0,1 unidad igual que la tasa basal insulínica.
- El riesgo de hipoglucemias graves es reducido cuando se utiliza la terapia con bomba de insulina. Durante el ejercicio físico puede ser utilizada la basal temporal.

### Tratamiento con BOMBAS DE INSULINA

#### Perspectiva histórica

El tratamiento realizado a través de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con bomba portátil, se basa en el supuesto que el control glucémico óptimo de la diabetes tipo 1 únicamente es posible con la administración de insulina que imite el patrón fisiológico de secreción del sujeto no diabético.

Desde finales de la década de los setenta se ha evidenciado que un buen control glucémico puede proteger de las complicaciones vasculares de la diabetes.

Simultáneamente, en los primeros estudios que avalan esta afirmación, dos grupos distintos de investigadores comunicaron los primeros resultados con ISCI. Los dispositivos que se utilizaron eran prototipos de bomba, técnicamente muy limitados y, a pesar de que se publicaron unos resultados

muy esperanzadores, el entusiasmo de los diabetólogos por esta modalidad de tratamiento fue muy escaso. En 1982 el "Center for Disease Control" comunicó la muerte de 24 usuarios de bombas de infusión. A pesar de que años más tarde un grupo de expertos concluyó que la mortalidad de los pacientes que usaban bombas era comparable a la de los que seguían el tratamiento convencional, la realidad es que no se recuperó el interés médico por esta técnica y muchos fabricantes de bombas de insulina tuvieron que abandonar sus proyectos.

La publicación del DCCT (en el cual se mostraba que muchos diabéticos usaban bombas de insulina en el grupo de optimización) y las mejoras en el diseño, la seguridad y las prestaciones favorecieron su difusión en los últimos años en la mayoría de países occidentales. Si bien en un principio se usaron básicamente como investigación, actualmente se puede decir que la ISCI con bomba se ha convertido en la alternativa a la inyección múltiple de insulina en el tratamiento a largo plazo de la diabetes.

### Razones para su uso

Teniendo en cuenta la clara relación entre el grado de control metabólico y la aparición y progresión de las complicaciones tardías, las razones fundamentales para su uso son la mejora del control glucémico y la calidad de vida del paciente diabético.

Los componentes esenciales de la ISCI son una bomba que incluye un depósito con insulina rápida, un motor, un microprocesador y un equipo de infusión. Estos sistemas no determinan la glucemia ni auto modifican la dosis de insulina. Tampoco consiguen simular totalmente la secreción fisiológica de insulina, ya que la administración es sistémica y no portal, y además, la absorción subcutánea no es totalmente constante. Sin embargo, es el sistema de administración de insulina disponible que ofrece mejores ventajas farmacológicas, ya que a) el uso de insulina rápida permite reducir la variación en la tasa de absorción subcutánea de un día para otro;

b) es el sistema que mejor imita la secreción fisiológica ya que su administración continua cubre los requerimientos antes de las comidas (tasa basal) y los "bolus" en relación a los requerimientos de la comida; y c) los modelos actuales permiten ajustarse a las distintas necesidades a lo largo de las 24 horas (líneas de base múltiples). Todas estas características facilitan las condiciones para obtener un control glucémico adecuado manteniendo un estilo de vida flexible.

En términos de control glucémico, la eficacia de la ISCI es netamente superior a la de la administración de dos dosis de insulina, mientras que en relación con la inyección múltiple SC, los niveles de hemoglobina glicada son parecidos cuando se comparan grupos poblacionales de diabéticos tipo 1. Existe, sin embargo un subgrupo de DM 1 en que resulta imposible conseguir una hemoglobina glicada por sin utilizar ISCI.

En un importante porcentaje de diabéticos tipo 1, puede alcanzarse niveles de HbA1c adecuados sin presentar la gran incidencia de hipoglicemias que pueden presentar estos pacientes con inyecciones múltiples subcutáneas.



### Existen situaciones donde la ISCI ofrece unas ventajas específicas:

- a) En los casos del fenómeno de "down" muy marcado (con o sin tendencia a las hipoglucemias nocturnas);
- b) Cuando el estilo de vida es irregular con horarios y actividad física difíciles de prever y/o viajes frecuentes.
- c) En ciertos diabéticos inestables con dificultad de alcanzar una hemoglobina glicada aceptable/buena con terapéuticas optimizadas ya que provoca severas neuroglucopenias. La ISCI es responsable de una mayor frecuencia de inflamaciones e infecciones en el lugar de la punción. Parece existir una susceptibilidad elevada para desarrollar cetoacidosis por el riesgo de interrupción del flujo de insulina, actualmente la frecuencia de esta eventualidad no es superior a la del tratamiento convencional. Una seria limitación de la ISCI es el coste económico, mucho más elevado que en el caso del tratamiento convencional y no cubierto por la sanidad pública en nuestro entorno.
- d) Si conseguimos una hemoglobina glicada óptima en pacientes en que resulta imposible obtenerla, debe realizarse un estudio costo-beneficio sobre prevención de complicaciones agudas y crónicas.

### Selección de pacientes

Es fundamental para una adecuada evaluación de los resultados. Una serie de factores (se resumen en la tabla 1 como características de exclusión), pueden ser responsables de un fracaso terapéutico.

Los candidatos a la utilización de ISCI han de estar muy motivados para mejorar su control glucémico, dispuestos a colaborar con su equipo asistencial y responsabilizarse del manejo de este tipo de tratamiento especial. También se ha de prever la financiación de la bomba, el material necesario para seguir el tratamiento y los factores que pueden influir en la continuidad del mismo. En este sentido, algunas consideraciones pueden ser de interés:

- 1.- La edad: No es aconsejable en niños, por el tamaño desproporcionado, los riesgos derivados de la inmadurez y la interferencia en sus actividades diarias. En gente de edad avanzada hay poca experiencia y, aunque no parecen ser los mejores pacientes, no se ha de menospreciar sus capacidades físicas y psíquicas y por tanto es necesario hacer una evaluación individual.
- 2.- Sexo: No hay diferencias en los resultados. Pueden haber problemas de tipo estético relacionados con la forma de vestir, especialmente en las mujeres.
- 3.- Expectativas: Hay que ser realista. Es obvio que la ISCI no va a resolver el problema de los pacientes no cumplidores.
- 4.- Actividades deportivas: En los llamados deportes de contacto (por ejemplo judo o fútbol) no son aconsejables. En el resto, natación incluida (las bombas están protegidas del agua, y si tienen una protección especial pueden sumergirse), no hay limitaciones.

- 5.- Entorno personal: Es preferible tener soporte familiar, pero el hecho de vivir solo no es una contraindicación. La ISCI puede utilizarse durante las relaciones sexuales, si bien puede retirarse temporalmente sin problemas.
- 6.- Conocimientos técnicos: Es suficiente una sesión de entrenamiento de pocas horas para adquirir destreza en su uso.
- 7.- Gestación: Algunas diabéticas escogen la ISCI temporalmente para mejorar el control durante la gestación o incluso antes. La elevada motivación existente en este período es una excelente ayuda para obtener resultados óptimos.
- 8.- Discapacidades físicas: Hay algunos invidentes que son usuarios de bombas. En estos casos es necesario un entrenamiento especial, ya que su uso es en base de señales acústicas. Además es conveniente que la persona que convive con el paciente conozca su funcionamiento.
- 9.- Financiación económica: Este aspecto ha de considerarse seriamente antes de proponer esta alternativa terapéutica a una persona.

### Indicaciones

La indicación principal es el paciente con diabetes tipo 1 que no consigue un control glucémico satisfactorio con el tratamiento convencional de múltiples dosis. Dentro de esta indicación global, hay que considerar como específicas:

- 1.- Gestación o planificación de la misma.
- 2.- Dificultades graves en el control nocturno (hipoglucemias y/o glucemias basales elevadas para un marcado fenómeno de "down")
- 3.- Hipoglucemias graves frecuentes e hipoglucemia inadvertida (ha de mencionarse que estas fueron consideradas hace diez años como contraindicaciones y que actualmente constituyen una de las principales indicaciones).
- 4.- Gran sensibilidad a la insulina (requerimientos inferiores a 0,4 u/kg de peso, por ejemplo).
- 5.- Pacientes con horarios de ingesta variables y difíciles de prever o que precisan de una gran flexibilidad, por ejemplo: pacientes que cambian frecuentemente sus horarios laborales, que realizan jornadas laborales muy prolongadas o que viajan frecuentemente.

En la diabetes tipo 2 la experiencia es muy limitada. No obstante, su uso sería razonable en los mismos casos en que la insulino-terapia intensiva esté indicada.

### Equipo asistencial

El equipo asistencial que control al diabético con ISCI ha de tener en el centro sanitario un grupo de trabajo que permita:

- Ingresar al paciente o la atención en régimen de hospital de día para iniciar y ajustar el tratamiento.
- Disponer de asistencia las 24 horas y recursos propios suficientes.
- Posibilitar el contacto telefónico permanente.

Antes de iniciar la ISCI, el equipo evaluará los conocimientos del candidato. El paciente ha de conocer los fundamentos del autocontrol antes de iniciar el tratamiento con ISCI. A continuación es necesario una instrucción individualizada sobre aspectos relacionados específicamente con este tratamiento. Este programa tiene que incluir, como mínimo, las operaciones básicas de uso, programación, cambio y elección de los dispositivos de inyección e infusión, manejo de dosis y actitud frente los distintos sistemas de alarma.

Después será necesario instruir al paciente sobre su manejo en situaciones especiales (ejercicio, baño, relaciones sexuales, desconexiones temporales, etc.) y sobre la prevención de las complicaciones potenciales asociadas al uso de la ISCI.

### Tipos de bombas de insulina

Actualmente existen, en nuestro país, solo dos tipos. Sus características técnicas se exponen en la tabla 2. En el momento de escoger un determinado modelo se han de considerar múltiples factores como son los sistemas de seguridad, duración, servicio por parte del proveedor, adaptabilidad a las características personales, aspecto externo, etc.

Finalmente, es el diabetólogo quien ha de aconsejar al paciente cual es el equipo que mejor se adapta a sus necesidades.

El precio de las bombas y su falta de cobertura por parte de la sanidad pública, han sido otros factores que limitan su expansión. Con una selección adecuada de pacientes, la administración tendría que ser sensible frente esta modalidad terapéutica y financiarla de alguna forma, tal como lo hace con los marcapasos, prótesis, etc. Actualmente se encuentra en estudio la posible financiación parcial o total de los sistemas de perfusión.

En la tabla 3 se incluye el precio aproximado actual de los dos modelos existentes y el coste anual estimado en material fungible.

### Resumen

La ISCI es una alternativa terapéutica de la diabetes, la finalidad de la cual es conseguir un control glucémico el más aproximado posible a la normalidad cuando no se logra con el tratamiento conven-

cional intensivo. Su utilización (inicialmente restringida al tipo 1) necesita una buena selección de pacientes, una monitorización meticulosa de las glucemias y un equipo asistencial con experiencia en este tipo de tratamiento. Dadas estas condiciones, la prescripción médica de una bomba de insulina se ha de considerar como un elemento más del plan terapéutico del paciente diabético. Para estos casos sería deseable que las administraciones sanitarias tuvieran regulados los mecanismos para su financiación.

## ESTADO ACTUAL EN INVESTIGACIÓN SOBRE LA DIABETES

No existe todavía la cura para la diabetes. De cualquier manera, en los últimos diez años, se han llevado a cabo estudios importantes que son un paso más para encontrar la forma de prevenir, tratar y curar la diabetes.

### Prevención

El mayor logro en este campo sería encontrar la forma de prevenir la diabetes. Por el momento, la diabetes puede ser diagnosticada en sus etapas más tempranas, y hay estudios que pueden identificar las personas que podrían ser afectadas.

Algunos de los estudios que se han hecho, incluyen el uso de drogas inmunosupresoras para tratar de evitar que el cuerpo destruya sus propias células beta. A pesar de que estos medicamentos frenan dicha destrucción, su uso a largo plazo es imposible debido a los severos efectos causados por el uso a largo plazo. Una vez que dichas drogas dejan de ser administradas, se reanuda la destrucción de las células beta. En estos momentos, la investigación está mayormente dirigida a tratar de comprender los mecanismos que causan la diabetes. Una vez que todas las piezas de este rompecabezas sean identificadas, entonces será posible desarrollar estrategias para prevenir la diabetes.

Un estudio muy importante que se está llevando a cabo en estos momentos es el Estudio para la prevención de la Diabetes Tipo I. La información online a que lo hemos ligado es provista por la Asociación Americana de la Diabetes, rama Texas.

### La bomba implantable de insulina

Los investigadores han desarrollado una bomba implantable de insulina, que puede medir los niveles de glucosa sanguínea y luego administrar la cantidad exacta de insulina requerida por el cuerpo.

Este sistema de "asa cerrada", en realidad trata de imitar el funcionamiento de las células beta. Desafortunadamente, en los prototipos, el sensor de la glucosa se taponaba o a veces reacciona con otras sustancias químicas del cuerpo. Hasta que estos inconvenientes puedan ser eliminados, la bomba implantable de insulina seguirá siendo un dispositivo experimental.

### **Medidores de glucosa sanguínea para uso en el hogar, sin necesidad de usar una lanceta**

Muchas compañías están trabajando en este momento para lograr desarrollar un método que permitirá a las personas con diabetes medir su glucemia sin necesidad de pincharse el dedo para obtener una gota de sangre. La mayoría de los métodos en desarrollo se basan en hacer brillar un tipo de luz especial a través de la piel. La investigación en este campo ha sido llevada a cabo por muchos años, pero el problema en sí es difícil. Nadie quiere producir un instrumento que puede dar una información incorrecta, que a su vez hará que una persona se inyecte una cantidad inapropiada de insulina. Por el momento, no hay alternativa a los tipos de medidores de glucosa que están en uso.

### **Transplantes**

Los transplantes de páncreas han recibido una atención considerable. Lo más frecuente es que este complicado procedimiento se lleve a cabo junto con un transplante de riñón en un paciente que necesita este último. Luego del transplante, el paciente debe recibir drogas inmuno supresoras para prevenir el rechazo de los órganos, que es el proceso por el cual el cuerpo destruye sustancias extrañas --como ser los nuevos riñón y páncreas.

También las células beta están siendo transplantadas. Algunas técnicas usadas para esto incluyen la inyección de las células beta para que se alojen en el hígado, o colocarlas en una burbuja o tubo poroso para protegerlas del rechazo. El objetivo final es desarrollar un "envase" que no permita que entren glóbulos blancos para destruir las células, pero que permita la salida de la insulina que es producida por las células beta.

Otros experimentos se basan en la alteración del código que las células beta portan en su exterior, para que el sistema inmunológico no las reconozca como material extraño. Si estos experimentos tienen éxito, no será necesario el uso de drogas inmunosupresoras luego de un transplante de células beta de una persona a la otra.

### **Manipulación genética**

La manipulación genética es parte de las técnicas usadas para investigación del ADN y el ARN, sobre la cual es muy probable que haya leído algo. Para ponerlo en términos simples, la manipulación genética se hace reprogramando una célula del cuerpo para que funcione como una célula beta y produzca insulina. Cada célula de nuestro cuerpo contiene la información genética igual a todas las células. Si dicha información pudiera usarse para reprogramar células individuales, es teórica-

mente posible "enseñarle" a una célula de la piel, por ejemplo, a "ser" una célula beta. De esta manera, las células de una misma persona podrían ser usadas para producir insulina, eliminando así los problemas relacionados con el rechazo de células luego de un trasplante. Este proyecto está todavía en una fase muy temprana.

Una de las primeras cosas que los investigadores deben hacer es descubrir cuáles son los códigos genéticos que determinan si una persona tendrá o no diabetes. Un estudio que se está llevando a cabo en este momento con esos objetivos es el Estudio GENNID. Está descrito en las páginas de la internet de la rama Texas de la Asociación Americana de la Diabetes.

### Complicaciones

Hay mucho trabajo que se está llevando a cabo sobre la prevención y el tratamiento de las complicaciones diabéticas. Un importante estudio llamado Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones ha demostrado que por medio de la mantención de un nivel de glucemia normal, o muy cercano al normal, las complicaciones diabéticas disminuyen sustancialmente. La rama Texas de la Asociación Americana de la Diabetes, tiene información sobre este estudio disponible en la internet

Otros estudios han demostrado que el consumo de una dieta baja en grasas reduce grandemente el riesgo de padecer enfermedades del corazón y los grandes vasos sanguíneos. El tipo de dieta que ayuda a reducir estas complicaciones es explicada en el capítulo sobre la dieta.

También se encuentran en estudio nuevos tratamientos para la retinopatía, y nuevos procedimientos para el manejo de hemorragias en el vítreo. Con respecto a la neuropatía, hay nuevas drogas disponibles que pueden ser de ayuda. Se está estudiando la posibilidad de que la progresión de la nefropatía diabética pueda ser controlada por medio de ciertos medicamentos.

### Esperanza para el futuro

Los laboratorios para investigación están tratando de desarrollar métodos para lograr el control de la glucemia sin la necesidad de recurrir a inyecciones de insulina. En el futuro, es muy probable que ciertos agentes que actúan como la insulina puedan ser tomados oralmente. Otras áreas de investigación incluyen técnicas para revertir la severa aterosclerosis asociada con la diabetes, lo que eventualmente puede prevenir infartos del miocardio, derrames cerebrales, y el bloqueo de los vasos sanguíneos de las extremidades inferiores.

Se han llevado a cabo estudios preliminares para identificar personas con riesgo de padecer diabetes. El siguiente paso será el desarrollo de estrategias para prevenirla.

A pesar de que varias de las ideas de este capítulo pueden parecer remotas o improbables, el logro de una cura para la diabetes no es imposible. Nadie sabe exactamente qué nos traerá el futuro. La investigación nos ofrece esperanza.

*Copyright 1995, 1996, 1997 Ruth E. Lundstrom, R.N., John P. Mordes, M.D., Aldo A. Rossini, M.D. All rights reserved.*

*Spanish translation copyright 1997 Jessie A. Block-Galarza, M.D. and John P. Mordes, M.D.*

*This page was last revised on July 17, 1997.*

## GLUCOSA CONTROLS

*Con GLUCOSA CONTROLS, un antes y un después en el control de la Diabetes.*

"Glucosa Controls" es el nombre de un programa informático de ayuda al control y seguimiento de la diabetes. Su autor: Ramón Torra Colom. Catalán de 53 años, casado, tres hijos. Residente en Igualada, provincia de Barcelona. Informático de profesión. Aficionado al ciclismo, la caza, el aeromodelismo. Campeón de España de Velocidad en Pista en 1969. Muchos otros trofeos en ciclismo y aeromodelismo. Diabético. Creador del programa "Glucosa Controls".

**¿Cuándo se da cuenta de su enfermedad y de la trascendencia que tiene para llevar una vida normal?**

A los treinta y seis años, en un control rutinario, me encontraron el azúcar muy alto y se me dijo que tomara una pastilla y volviera a visitar al médico al mes siguiente. Así lo hice, seguí tomando la pastilla y me despreocupé del tema. Quizá en aquel momento no había medidores de glucemia. Lo que sí es verdad es que tomaba la pastilla e iba "bien". Pero las cosas no acaban yendo tan bien como parece: se agudizaron mis problemas diabéticos. Creo que entonces mi mayor inconveniente fue la falta de formación e información sobre esa enfermedad. ¿Por qué? ¿A quién puede ser achacada esa desinformación sobre la diabetes?

Creo que no debemos responsabilizar a nadie. Cada cual debe tomar conciencia de sus propias decisiones. Yo tengo que reconocer que al principio no le presté mucha atención a la enfermedad porque podía hacer la vida de siempre. Pero también pienso que me debían haber sentado en una silla, delante de una mesa, y explicarme lo que era aquello y sus particularidades, en vez de darme unas pastillas y decirme "vuelva dentro de un mes". Esto no significa echar la culpa a nadie sino a un conjunto de circunstancias que hacen que estas historias no acaben bien.

Más adelante, en 1993, yo me encuentro peor, me canso al subir las escaleras. Me fui a un control y lo primero que me hicieron fue una prueba de esfuerzo del corazón, no un control sanguíneo, hasta que después de varios meses de pruebas me hacen una analítica general de sangre y se dan cuenta de que estaba por las nubes.

Así es como voy a mi endocrino, el doctor Jesús Mayos Pérez, un gran profesional y una gran persona que me explicó entonces y ha sabido explicarme desde aquel día qué es la diabetes, cómo se controla la insulina y cómo evoluciona. Con la primera pauta de insulina ya bajé a una hemoglobina de 7'8 de nivel; antes estaba mucho peor.

Más tarde, con mis problemas de vista, le pregunté al doctor si no estaríamos haciendo algo no correcto y él me comentó que lo llevábamos bastante bien pero que se podía mejorar. Le pregunté cuál era el valor de una persona no diabética y me comentó que estaba entre el 4'5 y el 6, y a partir de aquí empecé a tomar conciencia de la necesidad de entrar yo mismo a controlar esos niveles, con la ayuda, claro está, de mi doctor, el señor Mayos.

Pienso que la persona diabética no debe esperar a que otra persona se lo haga todo, al contrario, creo que es fundamental adquirir y tomar su propia parte de responsabilidad.

**¿Con qué instrumentos cuenta el diabético para controlar su enfermedad? ¿Cuándo surge la idea de aplicar la informática?**

Ante todo hay que decir que los medidores de glucosa son básicos. Y normalmente las casas de medidores nos proporcionan unas agendas en las que se apuntan los controles (antes y después del desayuno, antes y después de las comidas, mañana y tarde, etc.) y son la base del profesional para

ver la evolución. Todo esto es bueno, claro está, pero estamos en el 2000 y tenemos o podemos utilizar otros medios más exactos como la informática.

En aquel momento yo ya era un profesional con bastante experiencia en el tema informático y me di cuenta de que llevar al médico o al especialista de la medicina una agenda con una lista de números era colocarle un problema delante de él. Es muy difícil después de ver todos los datos de un mes sacar unas conclusiones exactas. Y para ese tipo de problemas disponemos de los ordenadores. Rápidamente pensé que debía facilitarle el trabajo al doctor Mayos llevando los datos ordenados de forma que las conclusiones fueran más sencillas para ajustar por arriba y por abajo. Y efectivamente así fue.

Hasta entonces yo anotaba las dosis de insulina que me prescribía el doctor (2 diarias), pero, claro está, él no podía estar detrás de mí viendo lo que estaba haciendo en cada momento: si subo o bajo escaleras, si hago ejercicio o no, si me paso en las comidas.

En aquella época había tenido mi primer gran problema con la vista: un grave derrame en uno de los ojos que prácticamente me lo había dejado tapado. Pensé entonces que era el momento de poner "toda la carne en el asador", no solo hacer caso de todas las recomendaciones de mi doctor, sino también buscar e intentar optimizar al máximo el uso de la insulina y así, después de seis meses de baja moral y abatimiento, decidí hacer algo: O superaba el momento o ya estaba vencido. Y opté por luchar. Y así surgió lo que hoy se ha convertido en "glucosa controls".

A los pocos meses de utilizarlo, mi hemoglobina que se movía en unos niveles de 7'5 - 8 ya había bajado a 6'4 en pocos meses y más tarde a 5'5, con lo que me animé mucho y me dije que aquella herramienta que tenía allí, que me estaban dando buenos resultados, debía perfeccionarla y ofrecerla a otras personas que pudieran estar padeciendo los mismos o similares problemas.

### **¿Qué es exactamente "Glucosa Controls"? ¿Cómo funciona el método?**

Es un método muy simple. Es suficiente hacerse 3 - 4 controles de glucemia e introducir la pauta de insulina que nos aplicamos cada día al ordenador. Simplemente con esta información ya tenemos el programa que hace un gran trabajo: la optimización de la pauta de insulina de acuerdo a los controles de glucemia. Y de forma automática. Pero todo bajo el control del médico-especialista; siempre que una persona utilice el programa debe contar con la autorización de su médico.

Debo decir que, en mi caso, el doctor Mayos, sabedor de mi capacidad en el manejo de la insulina me da amplia libertad de movimientos y no es un menoscabo a su labor profesional el hecho de que yo mueva para arriba o para abajo las dosis de insulina siempre y cuando me presente en su consulta con una analítica cada vez mejor, mis controles de hemoglobina desde 1996 hasta la fecha han oscilado entre 4.8 y 5.8 con un nivel mínimo de hipoglucemias.

### **¿Cada cuánto debe ir un diabético al médico?**

Utilizando este programa de "Glucosa Controls" ¿no es necesario ir con tanta frecuencia?

En la diabetes es imprescindible un control mínimo cada tres meses. Y estas cuatro visitas anuales deberían acompañarse de cuatro análisis de hemoglobina para ver como evolucionamos.

Con el programa "Glucosa Controls" tenemos la hemoglobina cada día y de acuerdo a la evolución, además de acceder a las precisas correcciones para obtener el mejor control. La mejor hemoglobina para el programa es aquella que se consigue con el mínimo número de hipoglucemias, no la hemoglobina más baja.



En cuanto a la segunda parte de su pregunta, debo contestar que no. El médico es un factor fundamental en el cuidado de la persona con diabetes. De esta forma, el programa debe ser como un asistente profesional del médico entre visita y visita, pero el médico es quien debe marcar la pauta a seguir. El médico o el especialista es siempre el que dirige.

¿Podría explicarnos las ventajas e inconvenientes de este programa? ¿Es muy difícil su manejo?

Las ventajas son diversas y el programa tiene muchos factores que ayudan a mejorar el control. El primero, la auto motivación. No olvidemos que la falta de motivación es uno de los mayores inconvenientes de la mayoría de las enfermedades lentas o crónicas. Con este programa nos convertimos en protagonistas. Al ver los datos en la pantalla nos sentimos más cerca. Y además nos sirve de aprendizaje, de formación diabetológica y de interrelación entre los diversos aspectos del tema.

¿Qué es en realidad el programa?

Ante todo hay que decir que es una herramienta que habría que situar entre el medidor y el especialista. Es el sustituto de la agenda de controles. Es, en realidad, una agenda electrónica inteligente en la que relacionamos la glucemia, la insulina y tras miles de cálculos nos ofrece la mejor pauta. Todo ello de una forma sencilla y llana, aunque en un primer momento nos pueda asustar por la cantidad de valores que ofrece y presenta.

Es muy sencillo pasar la información del medidor al programa. Actualmente los mejores medidores, y entre ellos está el ofrecido por ROCHE, tienen conexión directa con el ordenador. Basta un simple cable conectado al medidor para que este adquiera los datos que se le han ido pasando. Esta información la absorbe el programa. Luego, indicándole las dosis de insulina que nos vamos inyectando ya tiene el ordenador todo lo que necesita.

En un primer momento había pensado que para el control de la diabetes se necesitaban controlar las calorías, el ejercicio físico, la insulina y la glucemia. Por esta razón el primer programa que hice tenía opción de calorías y ejercicio pero pronto me di cuenta de que sobraban esos datos. Con el control de la glucemia y la insulina era suficiente para optimizar el control, ¿por qué?, porque las calorías se ven reflejadas en la glucemia y lo mismo ocurre con el ejercicio. Así que quitamos esas dos variables que además no serían bien valoradas por los usuarios ya que son pocas las personas capaces de calcular a ojo las calorías y su consumo.

Con los dos controles citados (de glucemia e insulina) es suficiente. Los mejores medidores tienen conexión con el ordenador (120 - 150 controles) lo que permite un amplio margen de exactitud. El uso del programa precisa de un rodaje mínimo de 30 días y no presenta especiales complicaciones cuando el usuario ya está formado. En el caso de profesionales no existe ningún problema.

Una vez instalado el programa, hay que introducir los controles. Lo más prudente sería una optimización cada 10 días, de forma que tendríamos 20 días de control anterior más 10 días de nuevo control. El nivel óptimo del que no debemos bajar nos lo marca la gráfica de mínimos de glucemia que está prefijada en un valor mínimo de 80, por lo que el programa nunca puede inducir a ninguna hipoglucemia.

**Si los medidores existentes están habilitados para aplicar al ordenador, ¿puede entenderse que existen muchos programas de este tipo?**

Los programas que existen de este tipo, al menos los que yo conozco, son como hojas de cálculo, bases de datos, que mantienen la información y hacen unas gráficas, es mejor que nada, pero "Glucosa Controls" es mucho más.

"Glucosa Controls" es un sistema en el que una gran cantidad de factores intervienen en las gráficas de glucemia: la edad (en los menores de 15 años), el peso, la altura, el índice de masa corporal, la frecuencia de hipoglucemia, la de la hiperglucemia, la duración de las mismas, la severidad de la hipoglucemia, el efecto de resistencia a la insulina, etc.; Todos estos factores son tenidos en cuenta por el programa. Si un programa estándar tiene tres controles en una hora del día hace la media de tres controles. "Glucosa Controls", en cambio, multiplica estos datos por cinco porque hace una interpolación un tanto especial entre horas, que ha sido desarrollada por el autor y pertenece un poco "al secreto del sumario".

Los medidores de las principales marcas suelen tener una conexión al ordenador. Y cuanto mejor calidad tenga el medidor mejor serán los resultados. De ahí la importancia de elegir buenos medidores.

**¿Cómo llega este programa a los pacientes o posibles usuarios?**

El programa data de 1995 y a los pocos meses ya fui a ofrecerlo a diversas entidades como la Asociación de Diabéticos de Cataluña, la Fundación Sardá Farriol, la Fundación Carrasco y Formiguera, etc.

Más tarde, ya con el actual "Glucosa Controls" la divulgación ha sido mayor. El programa es diferente. De 1995 a 1997 busqué otros usuarios (hasta entonces había usado mis propios controles) para contrastar y mejorar las prestaciones del mismo. Llegué a contactar con 25 diabéticos de Cataluña que me enviaban sus controles diarios a cambio de la actualización del programa. Así fue evolucionando poco a poco. En este momento las personas que aportan datos y resultados son cerca de 400 y los controles aportados superan los 600.000. Son de Cataluña, de España, de toda América...

El programa es conocido internacionalmente y cada mes se vienen bajando 1000 copias de la web. Este año ha sido presentado en el IV Congreso de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición en Forte ventura, para el mes de Agosto estoy invitado a presentarlo en el Congreso Diabetes 2000 en la República Dominicana y durante la primera semana de Noviembre en el Congreso Satélite de la Federación Internacional de la Diabetes IDF en México.

Creo que es un instrumento muy válido y necesario, al mismo tiempo quiero resaltar que la mía es "Una Nueva Visión Informática de la Diabetes", pero que puede aportar datos interesantes al profesional y al especialista. La correspondencia con muchos de ellos y sus palabras de ánimo son para mí muy importantes. Y deseo destacar de nuevo la ayuda de mi doctor, el señor Mayos, la de mi oftalmólogo, el doctor Ignasi Jürgens y a todo el equipo de oftalmología del Hospital de Bellvitje, gracias a todos ellos el Proyecto Glucosa Controls existe.

El software esta disponible de forma gratuita en:

[www.glucosacontrols.org](http://www.glucosacontrols.org)