

Control HSMC para regulación de glucosa sanguínea

Rubén Darío Rojas^{1,2}

¹ Investigador Prometeo, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

² CIBYTEL, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor para correspondencia: rdrojas@ula.ve

Fecha de recepción: 21 de septiembre 2014 - Fecha de aceptación: 17 de octubre 2014

RESUMEN

Este artículo propone una nueva estrategia de control basada en medidas continuas de glucosa y un controlador por modo deslizante que se habitúa (*HSMC*). El *HSMC* es desarrollado, combinando la ley de control por modo deslizante y los principios de control por habituación. El *HSMC* aplicado a la regulación de glucosa sanguínea en la unidad de cuidados intensivos, incluye tanto entrada de glucosa, como de infusión de insulina intravasculares a fin de proveer el suministro de nutrición y mejorar el rechazo a la perturbación. El estudio basado en simulaciones (*in silico*), usando un modelo fisiológico de la dinámica glucosa-insulina, muestra que la estrategia de control propuesta funciona apropiadamente. Finalmente, se compara el desempeño del controlador propuesto con respecto a un controlador PID estándar.

Palabras clave: Control por modo deslizante, control por habituación, regulación de glucosa sanguínea.

ABSTRACT

This article proposes a new strategy of control based on continue measurements of glucose and a habituating sliding mode controller (*HSMC*). The *HSMC* is developed combining the sliding mode control law and the principles of habituating control. The *HSMC* applied to the regulation of blood glucose in the intensive care unit, includes both intravascular glucose and insulin infusion inputs to provide the nutrition supply and to improve the rejection to disturbances. The simulation based study (*in silico*), using a physiological model of the dynamic glucose-insulin, shows that proposed control strategy works properly. Finally, the performance of the proposed controller and a standard PID controller are compared.

Keywords: Sliding mode control, habituating control, blood glucose regulation.

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticamente enfermos frecuentemente experimentan hiperglucemia inducida por stress y resistencia a altos niveles de insulina aunque ellos no tengan historia de diabetes. La respuesta metabólica al stress está caracterizada por cambios mayores en el metabolismo de glucosa. El incremento de secreción de hormonas contra-regulatorias conduce a un aumento prominente en la glucosa producida endógenamente y en la tasa de glucogénesis hepática, también como a la reducción de sensibilidad a la insulina (Chase *et al.*, 2006).

Estudios indican que la hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos, en pacientes con o sin diabetes está asociada a un mayor riesgo de complicaciones, a una estancia hospitalaria más larga, mayor utilización de recursos y alta mortalidad. El control riguroso de glucosa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ha mostrado reducir la mortalidad de pacientes en el 45% si el nivel de glucosa es guardado cerca de 90 mg/dl para una población de cuidados cardíacos (Van den Berghe,

2003). Krinsley (2004), por su parte, mostró una reducción total del 6% de la mortalidad sobre una población de cuidado crítico más amplia con un límite de glucosa más alto (~ 140 mg/dl).

Recientemente, los protocolos de regulación de glucosa computarizados surgen con el potencial para reducir la carga de trabajo de enfermería, reducir la posibilidad del fracaso cognoscitivo humano, y mejorar el control de glucosa. Bequette, examinó los protocolos de insulina-glucosa en la UCI, en el contexto de diseño y análisis de sistemas de control realimentado, incluyendo un regulador PID, el Glucommander y los protocolos CID (Columnar Insulin Dosing) y GRIP (Glucose Regulation for Intensive Patients) (Bequette, 2007).

En los estudios anteriormente citados la tasa de infusión de insulina era la única entrada manipulada para controlar la concentración de glucosa. Mientras el foco es a menudo la regulación de la glucosa sanguínea infundiendo la insulina, debería ser reconocido que los pacientes en la UCI también tienen necesidades alimenticias que a menudo son satisfechas por vía enteral (tubos alimenticios) y/o parenteral (intravascular) (Chase *et al.*, 2006). Por lo tanto, en este artículo incluimos la tasa de alimentación en glucosa como otra entrada manipulada, además de la infusión de insulina. El algoritmo de control propuesto asegura variar la infusión de glucosa sobre una escala de tiempo corta para mejorar el control de glucosa.

Esta idea puede ser considerada una extensión de la estrategia de control que se habitúa propuesta por Henson *et al.* (1995), que usa un grado adicional de la libertad de mejorar el rechazo de perturbación. Acá la mezclamos con la estrategia de control por modo deslizante para garantizar su robustez (Gao & Hung, 1993). Este enfoque es similar al propuesto por Sun *et al.* (2012), utilizando control predictivo basado en modelo.

2. ESTRATEGIAS DE CONTROL

Haciendo “ingeniería inversa” a las funciones del sistema baroreceptor, las estrategias de control que se habitúan fueron desarrolladas por Henson *et al.* (1995) para aplicaciones de control de procesos de producción. Un sistema de control que se habitúa tiene como propiedad que lo distingue, el poseer más entradas manipuladas que salidas controladas; además las entradas se diferencian considerablemente en su efecto dinámico sobre las salidas y en los gastos relativos de manipulación de cada una. Un controlador que se habitúa coordina el uso de todas las entradas disponibles para conseguir objetivos de salida de alto rendimiento mientras simultáneamente minimiza el costo de tomar la acción de control. Para un sistema con una salida y dos entradas, su representación en funciones de transferencia sería de la forma:

$$y(s) = G_1(s)u_1(s) + G_2(s)u_2(s) + G_3(s)d(s) \quad (1)$$

donde y es la salida controlada, u_1 y u_2 las entradas primaria y secundaria respectivamente y d es una perturbación no medible. Convencionalmente, definimos como entrada primaria, a la entrada con dinámica lenta pero con “bajo” costo de manipulación, y es por lo general la que se mantiene actuando en régimen permanente. Por otro lado, la entrada con dinámica rápida y con “alto” costo de manipulación se define como entrada secundaria. La entrada secundaria es usada para rastrear cambios de referencia y rechazar perturbaciones rápidamente. Así en la UCI, el suministro de nutrición debe ser proporcionado para mantener el sistema inmunológico de los pacientes, por lo que la tasa intravascular de glucosa, IVg , es incorporada como una entrada manipulada, además de la tasa de infusión de insulina, IVi . Finalmente, como la tasa intravascular de glucosa tiene la dinámica más rápida que la infusión de insulina, tratamos a IVg e IVi como las entradas secundaria y primaria, respectivamente.

Como hay dos entradas manipuladas y una salida controlada en Ec. (1), la combinación de acciones de control requeridas producir la salida deseada (y_{sp}), en estado estacionario no es única. Se requiere por lo tanto objetivos adicionales para obtener un problema de control bien definido. En el problema de control que se habitúa, la entrada secundaria también debería hacer seguimiento a un valor deseado (u_{2sp}), asintóticamente. Los objetivos de control deseados son por lo tanto como siguen:

1. Obtener una función de transferencia deseada $G_{yd}(s)$ entre y_{sp} e y .
2. Obtener una función de transferencia deseada $G_{ud}(s)$ entre u_{2sp} y $u_2(t)$.
3. Obtener una respuesta desacoplada entre u_{2sp} e y .
4. Alcanzar seguimiento asintótico de y_{sp} y u_{2sp} a pesar de errores de modelaje.
5. Asegurar estabilidad nominal en lazo cerrado.

El diseño del controlador por modo deslizante que se habitúa (*HSMC*) se basa en aproximar las dinámicas de $G_1(s)$ y $G_2(s)$ mediante modelos de primer orden más tiempo muerto y primer orden, respectivamente, pues estos promueven un desarrollo sencillo de los controladores por modo deslizante (Camacho *et al.*, 1998 & 1999). Por otro lado, se plantean superficies de deslizamiento del tipo:

$$S_i(t) = \dot{Y}e_i(t) + \lambda_i \cdot Ye_i(t) \quad i = 1,2 \quad (2)$$

donde Ye_1 y Ye_2 son los errores de seguimiento del sistema, definidos como sigue:

$$Ye_1(t) = (y_{sp} - y(t)) + (y_1(t) - y_1^+(t)) + y_2(t) \quad (3)$$

$$Ye_2(t) = \alpha (y_{sp} - y(t)) + (u_{2sp} - u_2(t)) \quad (4)$$

$y_1(t)$ y $y_2(t)$ son las componentes de salida, dependientes de las entradas $u_1(t)$ y $u_2(t)$, respectivamente y $y_1^+(t)$ es el equivalente de fase mínima de $y_1(t)$. Así, note que Ec. (3) presenta la forma del error de seguimiento en la formulación del predictor de Smith (2002). Luego, siguiendo el método del modo de alcanzabilidad propuesto por Gao & Hung (1993), se plantean leyes de alcance de la forma constante más proporcional, a fin de asegurar la atracción de la trayectoria de estado hacia la superficie de deslizamiento:

$$\dot{S}_i(t) = -q_i \cdot S_i(t) - p_i \cdot \text{sign}(S_i(t)) \quad i = 1,2 \quad (5)$$

Las leyes de control para u_1 y u_2 , se obtienen de sustituir los errores de seguimiento del sistema, Ye_1 y Ye_2 [Ec. (3) y Ec.(4)], en las superficies de deslizamiento, $S_i(t)$ [Ec. (2)], posteriormente derivando esta expresión para hallar la derivada de las superficies de deslizamiento, $\dot{S}_i(t)$, e igualando a la Ec. (5), para finalmente despejar u_1 y u_2 , respectivamente. Es de hacer notar que en esta formulación, los parámetros se sintonizan de manera tal que se satisfagan los 5 objetivos de control deseados, establecidos en la subsección anterior. La sintonización del *HSMC* se basa en los parámetros característicos del paciente obtenidos mediante identificación.

3. SUJETOS VIRTUALES

Existen diferentes modelos disponibles para estudios de la dinámica de glucosa-insulina en el cuidado crítico (Chase *et al.*, 2006; Sun *et al.*, 2012). Algunos son demasiado sencillos mientras que otros muy complejos. En este trabajo es usado un modelo fisiológico de gama media desarrollado por Chase *et al.* (2006) para los estudios de simulación, mediante 7 juegos de parámetros, como paso inicial para la comprobación de la estrategia de control propuesta, dado a que es uno de los más ampliamente utilizados para simular este tipo de condiciones. Este modelo de tres estados está basado en el modelo mínimo de Bergman, con términos no lineales adicionales (considera efectos de saturación, en la desaparición de la insulina plasmática y la separación de glucosa dependiente de insulina, usando funciones de Michaelis-Menten) y un término agrupado para la sensibilidad de insulina. Este modelo ha sido usado en varios ensayos de control glucémico usando diferentes enfoques de control (Chase *et al.*, 2006; Sun *et al.*, 2012).

El modelo dinámico consiste de las siguientes tres ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dG}{dt} = -p_G G - S_I(G - G_E) \frac{Q}{1 + \alpha_G Q} + \frac{G_f}{V_G} \quad (6)$$

$$\frac{dQ}{dt} = -kQ - kI \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{-nI}{1 + \alpha_I I} + \frac{u_{ex}}{V_G} \quad (8)$$

Para facilidad de comparaciones en simulación, utilizando Ecs. (6, 7 y 8), se creó una población de pacientes, *in silico*, donde G es la concentración de glucosa, como perturbación de G_E en (mg/dl). G_E es la concentración de glucosa en equilibrio ($200 mg/dl$). Q e I son las concentraciones de insulina activa y subcutánea, respectivamente, en (mU/l). α_I y α_G , son los efectos de saturación de la insulina, y de la insulina sobre la glucosa ($0,0017$ y $1/65 l/mU$), respectivamente. G_f es la tasa de alimentación de glucosa IV en (mg/min). V_G y V_I los volúmenes de distribución de glucosa e insulina (15 y $12 l$), respectivamente. k es la constante de transferencia de insulina al plasma ($0,0099 min^{-1}$). n es la tasa de caída de insulina desde el plasma ($0,16 min^{-1}$). u_{ex} es la tasa de infusión de insulina exógena en U/hr ; y los otros dos parámetros fisiológicos son perturbados aleatoriamente (la sensibilidad de insulina S_I , entre $0,0005$ y $0,005 l/(min mU)$ y la tasa de separación de glucosa p_G , entre $0,004$ y $0.1 min^{-1}$), para generar valores diferentes de cada parámetro individual creando diferentes pacientes o sujetos virtuales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para los pacientes *in silico* se hizo inicialmente un estudio en lazo abierto para conocer la respuesta en régimen permanente de concentración de glucosa ante tasas constantes de infusión de insulina como entrada. De una gran cantidad de sujetos simulados, se seleccionaron siete (7) capaces de abarcar las posibles condiciones extremas y medias de la respuesta concentración de glucosa ante la tasa de suministro de insulina, de esta manera, cualquier otro sujeto o paciente simulado tendrá una respuesta característica ya representada por los sujetos seleccionados. La Tabla 1 lista los parámetros fisiológicos de los 7 pacientes *in silico*, seleccionados.

Tabla1. Parámetros fisiológicos de los sujetos virtuales.

Paciente	p_G	S_I
1	0,080537	0,004088
2	0,023463	0,004088
3	0,023463	0,001412
4	0,052000	0,005000
5	0,004000	0,002750
6	0,052000	0,002750
7	0,020000	0,002000

La Figura 1 muestra como los pacientes 1, 3 y 6 presentan mayor resistencia a la acción de la insulina mientras que los pacientes 2 y 5 son altamente sensibles a la misma mostrando una concentración de glucosa en régimen permanente menor de $100 mg/dl$ a tasas bajas de infusión de insulina ($0,1306$ y $0,4729 U/h$, respectivamente) lo cual predice posibles problemas para mantener la glucemia en el rango deseado para estos valores extremos. Es de hacer notar que la respuesta obtenida

surge del efecto combinado de los dos parámetros perturbados; así, aunque los sujetos 1 y 2 presentan el mismo valor del parámetro sensibilidad de insulina, S_b , el valor del parámetro tasa de separación de glucosa, p_G , hace que el primero presente mayor resistencia a la acción de la insulina.

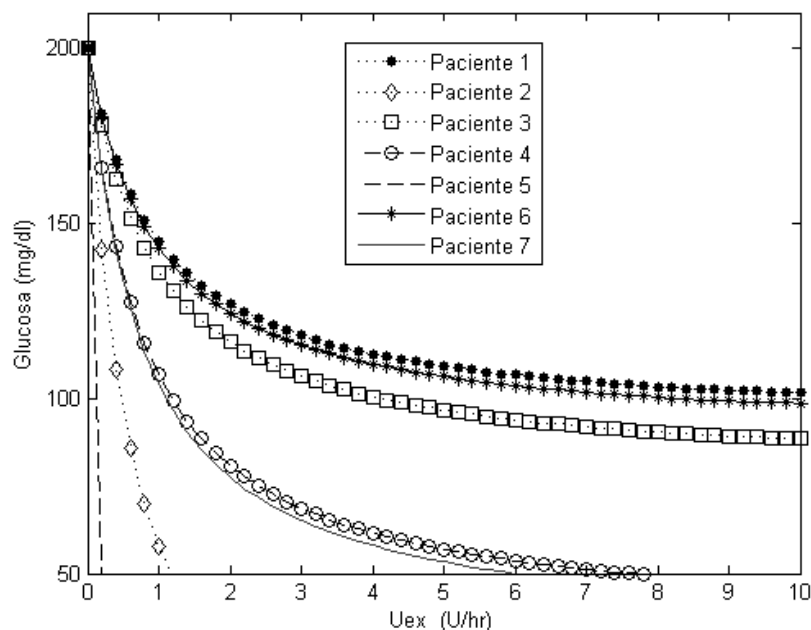


Figura 1. Curvas en régimen permanente (concentración de glucosa vs. tasa de suministro de insulina) de los 7 sujetos virtuales.

Al aplicar los esquemas de control *HSMC* propuesto y el *PID* estándar se observó que el *HSMC* presentó mejor desempeño ya que los errores medios cuadráticos respecto al valor de referencia de glucosa fueron menores, tanto para llevarlos del valor de equilibrio al punto de referencia como ante perturbaciones en el nivel de glucosa en estado estacionario (ver Tabla 2). Solo para los pacientes con alta resistencia a la insulina el resultado fue reverso, sin embargo las dosis de insulina entregadas por el *PID* exceden los máximos tolerables en una situación clínica.

Tabla2. Desempeño de los controladores.

Paciente	Seguimiento de la Referencia		Respuesta ante Perturbaciones	
	<i>PID</i>	<i>HSMC</i>	<i>PID</i>	<i>HSMC</i>
1	2,1493	2,8456	0,2660	0,2964
2	4,2089	3,0138	1,3675	1,0328
3	3,9889	4,4211	1,2073	1,1493
4	2,7080	2,5212	0,5472	0,4309
5	19,4866	4,2526	6,5901	6,1738
6	2,6862	3,3247	0,4476	0,4735
7	4,3529	4,0849	1,5202	1,2491

En particular el mejor desempeño fue evidente en los pacientes con alta sensibilidad a la aplicación de insulina ya que no solo con la disminución del tamaño de la infusión se logra estabilizar la respuesta en el nivel de referencia, sino con el uso de la segunda entrada (de glucosa) permite evitar que la respuesta llegue a los valores peligrosamente bajos en el nivel de glucosa (hipoglucemia), lo cual puede observarse en las Figs. 2 y 3, para el paciente número 5.

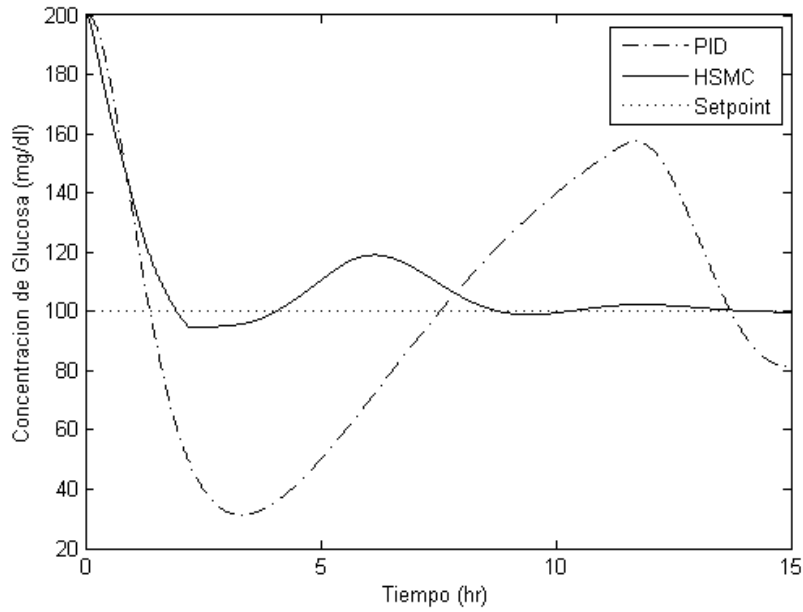


Figura 2. Respuesta de nivel de glucosa para el paciente 5, para llevarlo del valor de equilibrio al valor de referencia (Setpoint = 100 mg/dl).

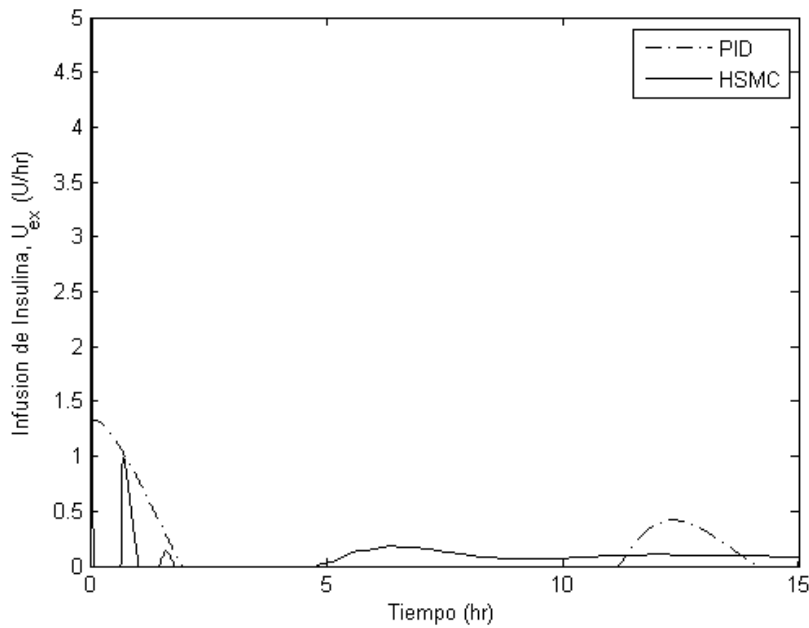


Figura 3. Respuesta de la señal de control para el paciente 5, para llevarlo del valor de equilibrio al valor de referencia (Setpoint = 100 mg/dl).

5. CONCLUSIONES

En este trabajo se propuso y desarrolló una estrategia de control *HSMC* combinando la ley de control por modo deslizante y los principios de control por habituación. El *HSMC* es puesto en práctica en 7 pacientes *in silico*. La estrategia de control usando infusiones de insulina y de glucosa presenta un mejor desempeño que el controlador PID, en especial en los casos altamente sensibles a la variación de insulina, previniendo la existencia de hipoglucemia. Estos resultados preliminares, son prometedores y

auguran un posible desempeño robusto en situaciones clínicas a futuro.

AGRADECIMIENTOS

El autor del presente trabajo agradece al Proyecto Prometeo de la Secretaria de Educación Superior, Ciencia Tecnología e Innovación de la República del Ecuador, por su patrocinio para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- Bequette, B.W., 2007. Analysis of algorithms for intensive care unit blood glucose control. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 813-824.
- Camacho, O., R. Rojas, W. Garcia, A. Alvarez, 1998. Sliding mode control: A robust approach to integrating systems with dead time. *Proc. 2nd IEEE International Conference on Devices, Circuits and Systems*, Caracas, Venezuela, 401-406.
- Camacho, O., R. Rojas, W. Garcia, 1999. Variable structure control to inverse response systems with dead time. *ISA Transactions*, 55-72.
- Chase, J.G., G.M. Shaw, X.W. Wong, T. Lotz, J. Lin, C.E. Hann, 2006. Model-based glycemic control in critical care: a review of the state of the possible. *Biomedical Signal Processing and Control*, 3-21.
- Gao, W., J.C. Hung, 1993. Variable structure control of nonlinear systems: A new approach. *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, 45-55.
- Henson, M.A., B.A. Ogunnaike, J.S. Schwaber, 1995. Habituating control strategies for process control. *AIChE Journal*, 604-618.
- Krinsley, J.S., 2004. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 992-1000.
- Smith, C.A., 2002. *Automated Continuous Process Control*. John Wiley & Sons, Inc.
- Sun, J., F. Cameron, B.W. Bequette, 2012. A habituating blood glucose control strategy for the critically ill. *Journal of Process Control*, 1411-1421.
- Van den Berghe, G., P.J. Wouters, R. Bouillon, F. Weekers, C. Verwaest, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers, 2003. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Medicine*, 359-366.