Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Ciencias Matemáticas
Escuela Profesional de Computación Científica

Modelo matemático que describe la enfermedad de la diabetes en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Computación Científica

AUTOR

Dayana Lucia CALDAS FRANCO

ASESOR

Lic. Oscar BENITO PACHECO

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Caldas, D. (2021). *Modelo matemático que describe la enfermedad de la diabetes en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Escuela Profesional de Computación Científica]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Dayana Lucia Caldas Franco
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	48397343
URL de ORCID	No aplica
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Lic. Oscar Benito Pacheco
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06242587
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-1157-7764
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dra. Maria Natividad Zegarra Garay
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09206994
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Dr. Hugo Froilán Vega Huerta
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06147737
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Lic. Oscar Benito Pacheco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06242587
Datos de investigación	
Línea de investigación	A.3.1.1. Ecuaciones Diferenciales (Ordinarias, Parciales) y Análisis Funcional
Grupo de investigación	No aplica

Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud: -12.06038 Longitud: -77.082238
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Junio 2021 - agosto 2021
URL de disciplinas OCDE	Matemática Aplicada https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.02 Otros temas de biología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.16 Bioinformática https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.02.03

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN LA MODALIDAD VIRTUAL PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN COMPUTACIÓN CIENTÍFICA (PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I)

En la UNMSM – Ciudad Universitaria – Facultad de Ciencias Matemáticas, siendo las 10:00 horas del jueves 21 de octubre del 2021, se reunieron los docentes designados como Miembros del Jurado Evaluador (PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I): Dra. María Natividad Zegarra Garay (PRESIDENTE), Dr. Hugo Froilán Vega Huerta (MIEMBRO) y el Lic. Oscar Benito Pacheco (MIEMBRO ASESOR), para la sustentación de la Tesis titulada: "**MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA ENFERMEDAD DE LA DIABETES EN PACIENTES EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**", presentado por la señorita **Bachiller Dayana Lucia Caldas Franco**, para optar el Título Profesional de Licenciada en Computación Científica.

Luego de la exposición de la Tesis, la Presidente invitó a la expositora a dar respuesta a las preguntas formuladas.

Realizada la evaluación correspondiente por los Miembros del Jurado Evaluador, la expositora mereció la aprobación **bueno,** con un calificativo promedio de **quince (15).**

A continuación, los Miembros del Jurado Evaluador dan manifiesto que la participante **Bachiller Dayana Lucia Caldas Franco** en vista de haber aprobado la sustentación de su Tesis, será propuesta para que se le otorgue el Título Profesional de Licenciada en Computación Científica.

Siendo las 10:40 horas se levantó la sesión firmando para constancia la presente Acta.

UNMSM
Firmado digitalmente por ZEGARRA GARAY Maria Natividad FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 03.11.2021 17:09:59 -05:00

Dra. María Natividad Zegarra Garay
PRESIDENTE

Dr. Hugo Froilán Vega Huerta
MIEMBRO

Lic. Oscar Benito Pacheco
MIEMBRO ASESOR

DEDICATORIA

Dedicado para mi angelito Adrian,
eres mi fortaleza y sé que me guías desde el cielo.

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a mi familia, mi abuelita, mi madre, mis hermanas, mis tíos, mis primos, por todo el apoyo que me han dado en todo este tiempo, y por la confianza que depositan en mi, tengan por seguro que no los defraudare.

Le doy agracias a John, por la paciencia y la motivación que me da para seguir adelante y no decaer en todo este tiempo.

Gracias Dr. Omar Gúzman Rea por los consejos, la orientación y sobre todo por las palabras de aliento que nos da para seguir con nuestra tesis y con futuros trabajos de investigación.

Agradezco a mi papito Adrian, que es la inspiración de cada paso que doy, gracias por todas las lecciones de vida que me diste, se que desde el cielo me cuidas y me das las fuerzas que necesito.

ÍNDICE

RESUMEN 6
ABSTRACT 7
INTRODUCCIÓN 8

I PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN **11**
1.1 Identificación del problema 11
1.1.1 Modelo Matemático de la Diabetes en pacientes en UCI 11
1.2 Formulación del problema 14
1.2.1 General 14
1.2.2 Específicos 14
1.3 Objetivos de la investigación 15
1.3.1 General 15
1.3.2 Específicos 15
1.4 Justificación 15
1.5 Importancia 15

II MARCO TEÓRICO **17**
2.1 Antecedentes de estudio 17
2.2 Marco conceptual 18
2.2.1 Sistema Glucosa - Insulina 18
2.2.2 Diabetes 19
2.2.3 Test y Pruebas 20
2.2.4 Definiciones Preliminares 20
2.2.5 Ecuación Diferencial Ordinaria 23
2.2.6 Existencia y Unicidad de soluciones 23
2.2.7 Ecuación Diferencial Ordinaria Autónomas 24
2.2.8 Ecuación Diferencial Ordinaria no Autónoma 24

III VARIABLES E HIPÓTESIS **25**
3.1 Variables de la investigación 25
3.1.1 Variable dependiente 25

3.1.2 Variable independiente 25
3.2 Operacionalización de variables 25
3.3 Hipótesis de la investigación 26
3.3.1 General 26
3.3.2 Específicos 26

IV METODOLOGÍA **27**
4.1 Tipo de investigación 27
4.2 Diseño de la investigación 27
4.3 Población y muestra 27
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos 27
4.4.1 Técnicas de muestreo 27
4.4.2 Recopilación de datos 28
4.4.3 Procesamiento 28
4.5 Procedimientos de recolección de datos 28
4.6 Procesamiento estadístico y análisis de datos 28

V RESULTADOS **29**
5.0.1 Modelo Matemático de la Diabetes en pacientes normales 29
5.0.2 Tipos de Controladores u(t) 31
5.0.3 Test de Desempeño de los Controladores 33
5.1 Análisis matemático del modelo 33
5.1.1 Forma Matricial de las EDO's 34
5.1.2 Existencia y Unicidad de solución 34
5.1.3 Estabilidad de las EDO's 37
5.2 Simulación Computacional 40
5.2.1 Método de Runge-Kutta de cuarto orden 40
5.2.2 Algoritmo del Método de Runge-Kutta de cuarto orden 41
5.2.3 Condiciones Iniciales-Valores de los parámetros 42
5.2.4 Simulación del Modelo Matemático 43
5.2.5 Interpretación de Simulación 45

VI DISCUSIÓN DE RESULTADOS **54**
6.1 Constratación de hipótesis con los resultados 54
6.2 Contrastación de resultados con otros estudios similares 55

VII CONCLUSIONES **56**
7.1 Conclusiones 56

VIII RECOMENDACIONES **57**
8.1 Recomendaciones 57

REFERENCIAS **59**

Índice de tablas

1.1 Parámetros y Variables del modelo de la Diabetes para pacientes en UCI 13

5.1 Parámetros y Variables del modelo de la Diabetes para pacientes normales . . . 30
5.2 Valores de los parámetros del modelo de control de la Diabetes para pacientes de UCI 39

Índice de figuras

2.1 Diagrama de Sistema Glucosa - Insulina (Traducido) [10] 18

5.1 Diagrama de Fase para el modelo de control de la Diabetes para pacientes de UCI 39
5.2 Código R 43
5.3 Gráfica tomando los valores indicados en Cuadro 5.2 44
5.4 Gráfica para $P(t) = 0.05e^{(-0.005t)}t$ 46
5.5 Resultados para $P(t) = 0.05e^{(-0.005t)}t$ 47
5.6 Resultados para $P(t) = 0.5e^{(-0.005t)}t$ 47
5.7 Gráfica para $P(t) = 1.5e^{(-0.005t)}t$ 48
5.8 Resultados para $P(t) = 1.5e^{(-0.005t)}t$ 49
5.9 Gráfica para $u(t) = 0.05 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$ 50
5.10 Resultados para $u(t) = 0.05 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$ 51
5.11 Gráfica para $u(t) = 0.5 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$ 52
5.12 Resultados para $u(t) = 0.5 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$ 53

RESUMEN

MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA ENFERMEDAD DE LA DIABETES EN PACIENTES EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

DAYANA LUCIA CALDAS FRANCO

OCTUBRE - 2021

Orientador: Lic.Oscar Benito Pacheco
Título obtenido: Licenciado en Computación Científica

. . . . . .

Sabemos que la diabetes es una enfermedad que cada vez cobra mas víctimas, ya que con el pasar del tiempo la salud del paciente se va deteriorando poco a poco. Es por ello que se han realizado diferentes investigaciones con respecto a esta enfermedad, una de ellas es la de describir la interacción de Glucosa-Insulina a través de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias. Y en el presente trabajo analizaremos el caso particular de pacientes con diabetes que se encuentren en UCI. Se desarrollará un análisis matemático y computacional a través de simulaciones que nos ayudaran a ver la interacción de la Glucosa-Insulina en pacientes UCI.

PALABRAS CLAVES: ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS
EXISTENCIA
UNICIDAD
ESTABILIDAD
RUNGE KUTTA DE ORDEN 4

ABSTRACT

MATHEMATICAL MODEL DESCRIBING DIABETES DISEASE IN PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNIT (ICU)

DAYANA LUCIA CALDAS FRANCO

OCTUBRE - 2021

Advisor: Lic. Oscar Benito Pacheco
Obtained Title: Degree in Scientific Computing

. . . . . .

We know that diabetes is a disease that takes more and more victims, since over time the patient's health deteriorates little by little, which is why different investigations have been carried out regarding this disease, one of them is to describe the interaction of Glucose-Insulin through Ordinary Differential Equations. And in this work we will analyze the particular case of patients with diabetes who are in the ICU. A mathematical and computational analysis will be developed through simulations that will help us to see the interaction of Glucose-Insulin in ICU patients.

KEYWORDS: ORDINARY DIFFERENTIAL EQUATIONS
EXISTENCE
UNIQUENESS
STABILITY
RUNGE KUTTA OF ORDER 4

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad que cada vez esta tomando mas víctimas. Según las estadísticas de la OMS 1 de cada 11 personas sufre de diabetes y cada vez las personas que sufren esta enfermedad son más jóvenes, incluso niños.
Existen tres tipos de diabetes: el tipo 1 que es cuando el páncreas no genera la insulina y esto hace que aumente la glucosa del paciente por lo que se le debe aplicar constantemente insulina de modo subcutáneo, es decir es un paciente insulinodependiente; el tipo 2 de diabetes es cuando el páncreas no genera la cantidad suficiente de insulina lo cual dificulta la llegada de insulina a los tejidos que lo necesitan y se almacenan en la sangre. El último tipo de diabetes es el tipo estacional, esta se desarrolla en la etapa del embarazo en la cual la madre tiene altas concentraciones de glucosa en la sangre, este tipo de diabetes debe controlar ya que podría generar que la paciente desarrolle después del embarazo la diabetes tipo 2. Una de las víctimas de la diabetes tipo 2 fue mi abuelo, que llevo más de 25 años con esta enfermedad, he visto como poco a poco la diabetes fue deteriorando su salud, primero disminución de peso de forma paulatina, luego fue disminuyendo su visión, esta enfermedad también afecto su sistema nervioso ya que en el 2019 empezó a confundir las cosas y situaciones, hasta que le detectaron demencia senil y microinfartos cerebrales. Mi familia es muy propensa a contraer esta enfermedad, y esto fue un tema que causo mucho mi interés ya que me gustaría poder dar aportes en la investigación de esta enfermedad.
Por otro lado los tratamientos actuales para la diabetes tipo I incluyen monitorear el nivel de glucosa en plasma e inyectar insulina según sea necesario. Normalmente, los pacientes siguen un régimen estricto para prevenir complicaciones, sin embargo, la efectividad de este régimen es una función de la intuición y experiencia del paciente reducir el pico de glucosa en sangre posprandial. Los dispositivos de detección de glucosa más comúnmente disponibles funcionan midiendo la cantidad de glucosa en sangre tomando una pequeña muestra de sangre a través de una pinchada en el dedo, un método irritante en el uso frecuente. Como resultado, algunas personas diabéticas miden el azúcar en la sangre con una frecuencia tan baja como una vez por día o menos. Sin embargo, los avances recientes han dado lugar a sistemas semi invasivos como el GlucoWatch Biographer de Cygnus. Este dispositivo ofrece tasas de muestreo de hasta una lectura cada 20 minutos, y puede medir y almacenar datos de forma continúa durante hasta 12 horas antes de que se requieran nuevas almohadillas de sensor (ver [8]). Esto es una muestra que cada vez se quiere calcular de un modo mas efectivo la cantidad de glucosa en sangre para

poder inocular la cantidad exacta de insulina. El presente trabajo se desarrollara de la siguiente manera:
En el capitulo I denominado Planteamiento de la Investigación presentaremos nuestro modelo matemático de la Diabetes en pacientes en UCI, para ello tomamos como referencia a Doran [5], el cual realizó un ensayo clínico en el área de pacientes UCI, para eso se basó en el modelo matemático que describe la interacción de glucosa e insulina. Y por que se escogió este modelo pues en la actualidad (Pandemia por el COVID-19) la mayor parte de los contagiados con este virus permanecieron en UCI, y si le sumamos que gran porcentaje de ellos tenían Diabetes, el cual fue una factor de riesgo ante este nuevo virus. En este capitulo también detallaremos la formulación del problema y objetivos de nuestra investigación, además de indicar la justificación e importancia de nuestra investigación. En el capitulo II encontraremos el Marco Teórico del trabajo, aquí presentaremos los antecedentes de nuestro modelo matemático y describiremos todo el marco conceptual del cual haremos uso para comprender la enfermedad de la diabetes de un punto de vista biológica-médica y a través de un gráfico se podrá entender el sistema Glucosa - Insulina. También se dará los conceptos, definiciones y teoremas previos, que nos ayudaran a poder realizar el análisis matemático del modelo.
Pasando a otra parte del estudio en el capitulo III denominado Variable e Hipótesis daremos a conocer nuestras variables de investigación, además de la operacionalizacion de las mismas. También indicaremos que hipótesis nos planteamos para nuestro trabajo. En el capitulo IV encontraremos la metodología, tipo, diseño de nuestra investigación. También como fue nuestra recopilación de datos, su procesamiento, y el análisis que le realizamos. Ahora en el capitulo V pasaremos a detallas los resultados de nuestra investigación. Primero daremos la explicación del modelo en pacientes normales es decir pacientes que no estén en UCI, mostraremos el significado de sus variables y también los diferentes tipos de controles que se analizo en Lam (ver [8]). Antes de que Lam analizara el problema sobre el control de la glucosa en sangre, Doran en [5] presento un modelo matemático el cual, a su vez, tuvo influencia del modelo fisiológico presentado por Bergman en [2]. Pero los dos autores mencionados anteriormente no fueron los únicos en abordar este tema sino que varios investigadores han examinado el análisis y la automatización de la administración de insulina según lo revisado por Lehman y Deutsch [9]. El autor Kienitz [6] define los valores de : la glucosa basal (G_B), insulina basal (I_B), volumen de distribución de la insulina (V_1) y la tasa de decaimiento de la insulina (n). Los otros parámetros como p_1, p_2, p_3 y p_4 se obtuvo de estudios clínicos que hicieron Bergman y Cobelli en [2-4] Después de describir los modelos matemáticos de la diabetes, desarrollaremos la existencia, unicidad de la solución y la estabilidad matemática del modelo.
Para poder ver de una manera gráfica los resultados de este estudio, se ha realizado una simulación computacional. Para realizar ello se aplicó el método numérico de Runge Kutta de orden 4, el cual nos puede dar la solución aproximada en valores, además, con estos valores poder realizar la gráfica para ver la reacción de la glucosa en la sangre ante la inoculación de insulina, todo este estudio de simulación se realizo en lenguaje R. Otros puntos que podremos encontrar en este capitulo es un análisis al variar los parámetros claves que hacen que veamos algunos

cambios en la simulación.
En el siguiente capitulo, Discusión de Resultados, veremos como hemos contrastado nuestra hipótesis con los resultados y los resultados con otros estudios.
En el capitulo VII detallaremos las conclusiones a las que llegamos luego de haber desarrollado toda nuestra investigación.
Y para finalizar en el capitulo VIII daremos algunas recomendaciones para futuros trabajos de investigación de la Diabetes.

Capítulo I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 Identificación del problema

Dentro de los modelos tenemos de pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y pacientes normales (los cuales no se encuentran en UCI). En este trabajo nos enfocaremos en los pacientes en UCI. Mas específicamente la Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO) que describe el desarrollo de la enfermedad en este tipo de pacientes.

1.1.1 Modelo Matemático de la Diabetes en pacientes en UCI

El modelo inicial fisiológicamente verificado empleado se originó a partir del trabajo de Bergman [1], y posteriormente el modelo fue usado para realizar ensayos clínicos en pacientes de UCI [2]. Este ensayo clínico es el primero de su tipo para probar un algoritmo de control de realimentación de alta frecuencia de muestreo para una regulación estricta de la glucosa. Este modelo se le hizo una modificación ya que como se uso en pacientes en UCI, entonces la suministración del bolo de glucosa que se necesita para la prueba IVGTT fue directo a la vena ya que estos pacientes cuentan con una via directa (fistula AV) por lo cual se omitirá la segunda EDO usada en este modelo $(X' = 0)$. El modelo queda denotado por las siguientes EDOs:

$$G' = -p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t) \tag{1.1}$$

$$I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1} \tag{1.2}$$

Para t>0

Donde:

- G : Concentración de la glucosa plasmática por encima del nivel basal.
- I : Concentración de insulina plasmática por encima del nivel basal.
- P(t) : Glucosa exógena.
- u(t) : Velocidad exógena de inoculación de insulina.(controlador)
- V_1 : Distribución de volumen de insulina.
- n : Tasa de decaimiento para la insulina.
- p_1 : Aclaramiento fraccional de la glucosa en la insulina basal.
- p_4 : Sensibilidad a la insulina

Ahora mostraremos los diferentes parámetros y variables con sus respectiva unidad y su significado:

Parámetro o Variable	Significado	Unidad
G	Concentración de la glucosa plasmática por encima del nivel basal.	mmol/l
I	Concentración de insulina plasmática por encima del nivel basal.	mU/l
G_B	Concentración de la glucosa basal.	mmol/l
I_B	Concentración de insulina basal.	mU/l
P(t)	Glucosa exógena.	mmol/l
u(t)	Velocidad exógena de inoculación de insulina.(controlador)	mU/l min
V_1	Volumen de distribución de insulina	l
n	Tasa de decaimiento para la insulina	1/min
p_1	Aclaramiento fraccional de la glucosa en la insulina basal.	1/min
p_4	Sensibilidad a la insulina	lm/U min

Tabla 1.1: Parámetros y Variables del modelo de la Diabetes para pacientes en UCI

1.2 Formulación del problema

En este trabajo de investigación presentaremos un modelo matemático de la diabetes para el caso particular de pacientes en UCI. El propósito de realizar este estudio es poder realizar un análisis cualitativo y cuantitativo, para que haya un precedente de este caso en particular, ya que en la actualidad vemos muchos casos de personas en UCI las cuales presentan complicaciones en su estado de salud si presenta la enfermedad de la Diabetes. Para realizar el análisis matemático haremos uso de definiciones, teoremas y lemas, propias del área, que ayudaran a demostrar la existencia, unicidad y estabilidad de soluciones del modelo, en cuanto al análisis computacional lo realizaremos mediante una simulación numérica, para ciertos valores de los parámetros que aparecen en el modelo para poder ver el comportamiento de la glucosa ante la inoculación de insulina.

1.2.1 General

¿Será posible poder obtener la existencia, unicidad y estabilidad de solución del modelo descrito por las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (1.1) y (1.2), además de ello se podrá mostrar a través de una simulación numérica y computacional la dinámica entre la glucosa y la insulina para el caso de Pacientes en UCI?

1.2.2 Específicos

¿Y que necesitaríamos para poder demostrar la existencia, unicidad y estabilidad de solución del modelo descrito por las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, y que podremos usar para una simulación numérica?

- ¿Será necesario tener un teorema para demostrar la existencia y unicidad de solución?
- ¿Es posible tener los autovalores del modelo matemático los cuales nos ayudaran a encontrar la estabilidad de solución?
- ¿Que método numérico nos ayudará a realizar nuestra simulación numérica?
- ¿Qué lenguaje de programación se podría utilizar para mostrar gráficas del comportamiento de la glucosa e insulina al interactuar?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 General

Estudiar la existencia, unicidad y estabilidad del modelo matemático. Luego desarrollar una simulación numérica la cual mostrara el comportamiento de la glucosa dependiendo de la inoculación de insulina.

1.3.2 Específicos

- Presentar las definiciones básicas de los términos médicos utilizados para explicar la enfermedad de la Diabetes.
- Desarrollar las nociones básicas matemáticas, que se usarán en la demostración de la existencia, unicidad y estabilidad de la solución.
- Dar a conocer dos modelos matemáticos de la diabetes, centrándonos en el caso particular de pacientes en UCI.
- Aplicar las nociones básicas para demostrar la existencia, unicidad y estabilidad de la solución del modelo matemático de la diabetes en pacientes UCI.
- Realizar una simulación numérica utilizando el lenguaje R.

1.4 Justificación

Actualmente al buscar fuentes de investigación del estudio de modelos matemáticos de la Diabetes, vemos que varios investigadores han abordado este tema, pero la limitante es que todas estas fuentes están en ingles, es decir esta dirigido solo a ese público, entonces debemos realizar más estudios de esta enfermedad en español, así podemos dar un gran aporte. Es por ello que en el presente estudio se realizará un análisis cualitativo y cuantitativo, para que haya un precedente de este caso en particular, ya que en la actualidad vemos muchos casos de personas en UCI las cuales presentan complicaciones en su estado de salud si presenta la enfermedad de la Diabetes.

1.5 Importancia

La importancia de realizar más estudios para casos particulares de la Diabetes es dar aportes a la investigación, desde un punto de vista matemático y numérico. Podemos encontrar muchas fuentes sobre estudios a diferentes tipos de modelos matemático, como Ecuaciones diferenciales

ordinarias, Ecuaciones diferenciales parciales, etc; pero estudiar el de la Diabetes que es una enfermedad que trae como consecuencias perdida de visión, insuficiencia renal, por mencionar algunas por ejemplo, y que en la actualidad ataca hasta los más pequeños, nos permite seguir cultivando el estudio e investigación y en un futuro encontrar alguna solución de mejorar la calidad de vida de un paciente con esta enfermedad.

Capítulo II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de estudio

Bergman, Ider, Browden y Cobelli (1979), realizaron un trabajo de investigación titulado "Quantitative estimation of insulin sensitivity" donde describen de forma cuantitativa la sensibilidad de un paciente con diabetes a la insulina. Años después con el antecedente de Bergam, se unió con dos investigadores Finegood y Ader (1985) y esta vez realizaron la investigación llamada "Assessment of Insulin Sensitivity in Vivo Endocrine Reviews" en la cual realizaron estudios en vivo de sensibilidad a la insulina y como actuaba el sistema endocrino ante este estudio. Ese mismo año Furler, Kraegen, Smallwood y Chisholm realizaron esta vez un articulo, aquí presentaban una simulación en computadora de modelos de la Diabetes. En 1996, Leham y Detush hicieron una investigación más profunda pues no solo realizaron simulaciones, sino que también analizaron la EDO que representa el modelo de la diabetes. Ya en el 2004 Doran, Hudson, Moorhead, Chase, Shaw y Hann realizaron la investigación base de este trabajo. Ellos estudian el modelo matemático de la diabetes en pacientes en UCI, dándole diferentes valores a los parámetros y encontrando una función llamada Función de Control la cual le dan un sentido y esto les ayuda también a presentar simulaciones. El trabajo que realizaron se llama "Derivative weighted active insulin control modelling and clinical trials for ICU patients". Otra investigación que un antecedente muy importante ya que nos aporta mucho en el análisis matemático es la tesis para obtener el grado en matemáticas de Ivan Alonso Cisneros, este fue realizado en el 2014, y hace un análisis de los diferentes modelos de la diabetes. Para poder hacer el análisis de la EDO, el autor utiliza teoremas de existencia unicidad y estabilidad de la solución, es por ello que en este trabajo también se usará estos teoremas, pero antes debemos tener en claro algunas nociones básicas las cuales están descritas en el Libro de Elon Lages con su estudio de Análisis real en $\mathbb{R}^n$. Luego para demostrar la estabilidad del modelo los Matemáticos Brauer y Nohel que en1969 definen las propiedades que deben cumplir los diferentes sistemas de ecuaciones lineales, y por ultimo para analizar la existencia y unicidad nos basaremos en los

libros de Renato Benazic y Jorge Sotomayor, donde se desarrolla el teorema de Picard-Lindelof y otros teoremas más para el estudio de las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Sistema Glucosa - Insulina

Este es un sistema fisiológico cerrado, es decir que la glucosa e insulina solo interactúan entre ellas. La glucosa en una persona normal esta en el rango de 70 - 110 mg/dl y el sistema glucosa e insulina nos ayuda a mantener en equilibrio este rango de glucosa en sangre. En el siguiente gráfico se explicará el funcionamiento de este sistema.

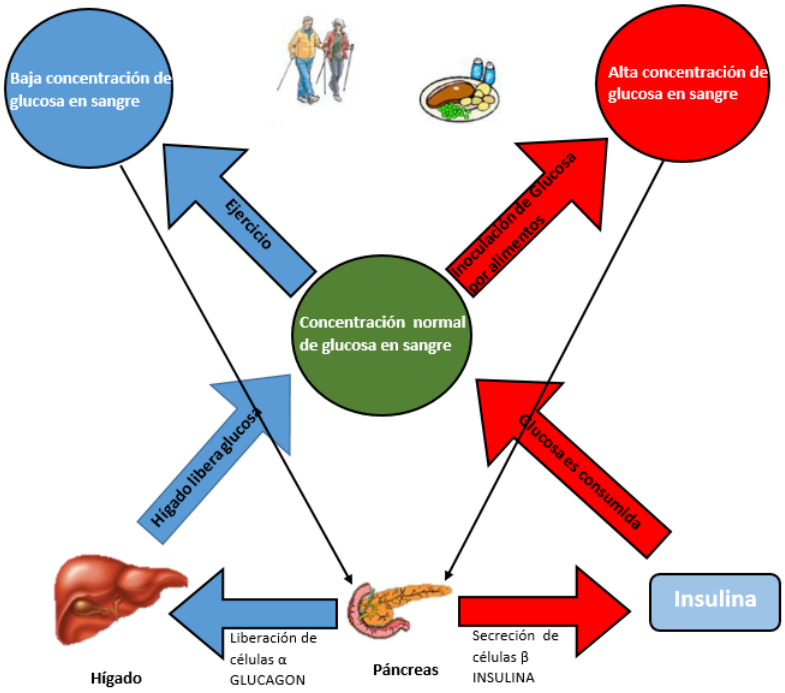


Figura 2.1: Diagrama de Sistema Glucosa - Insulina (Traducido) [10]

Cuando una persona recibe glucosa exógena, en este caso por medio de alimentos el sistema de glucosa - insulina estará en la situación de la zona roja del diagrama, esto traerá como consecuencia el aumento de concentración de glucosa en sangre, el cual sera mas de lo normal.Mientras esto sucede se envía una señal al páncreas el cual segrega insulina mediante sus células. Esta hormona hará que aumente el consumo de glucosa por parte de las células β, el hígado, etc. Al suceder esto el sistema vuelve a ponerse en la zona de equilibrio (zona verde).

Ahora caso contrario si la concentración de glucosa es más baja de lo normal, el sistema estará en la zona azul del diagrama. Esto puede suceder por diferentes acciones, como actividad física por parte de la persona, el cuál genera un desgaste de energía. De igual forma cuando sucede esto el organismo envía señales al páncreas para que no segregan más insulina, y las que reaccionan son las células α las cuales segregan la hormona del glucagon el cual provocará que se libere glucosa para que el sistema vuelva al equilibrio, ver [10].

2.2.2 Diabetes

Esta enfermedad es un conjunto de trastornos que afectan a diferentes partes del cuerpo, sistemas, órganos o tejidos.Esto se da por que el organismo no genera la suficiente insulina para disminuir la glucosa en sangre, o en todo caso el organismo genera insulina pero no la usa adecuadamente.Al suceder esto las células del cuerpo no absorben la suficiente glucosa para generar energía al organismo, esta glucosa en exceso se va a la sangre lo que genera la hiperglucemia.
La diabetes no tiene cura pero si un tratamiento, el cual consta de una mejor alimentación, actividad física y suministración de insulina. Como consecuencia de esta enfermedad el paciente estará propenso a padecer distintas enfermedades, entre las cuales están, derrames cerebrales, demencia senil vascular, enfermedades cardiacas, y también daños en los órganos como los riñones, ojos, nervios.

Tipos de Diabetes

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) se tiene 3 tipos de diabetes, las cuales se describirán a continuación :

Diabetes Mellitus Tipo 1 Es también conocida como la diabetes juvenil pues suele aparecer antes de los 30 años. Este tipo de diabetes se caracteriza principalmente por que el páncreas no secreta la hormona de la insulina, es decir que el páncreas no tiene células β las cuales producen la insulina.
Esto hace que el paciente que tiene este tipo de diabetes tenga que suministrarse obligatoria y rigurosamente insulina, por lo que el paciente es conocido como insulino dependiente. Algunos de los síntomas de este tipo de diabetes es, la disminución visual, aumento de la sed, náuseas, vómitos, fatiga, tiempo muy prolongado para cicatrizar las heridas en la piel, etc.

Diabetes Milletus Tipo 2 Esta ves el páncreas si produce insulina, pero no la suficiente o en todo caso no puede usarla como debería. También los pacientes deben suministrarse insulina de forma exógena, con el tiempo se suministrarán más cantidad, y en algunos casos suelen convertirse en pacientes con el tipo 1 de insulina. Este tipo es el más común y la que tiene

mayor número de pacientes. La diabetes milletus tipo 2 tiene casi los mismos síntomas de la tipo 1.

Diabetes Milletus Gestacional Este tipo de diabetes solo aparece en la época gestacional, la paciente debe tener cuidado para que la diabetes no se prolongue después del embarazo y que se convierta en paciente con diabetes tipo 2.

2.2.3 Test y Pruebas

Los modelos matemáticos que se describirán en uno de los capítulos siguientes tratan de explicar alguna de estos test que se realizan a los pacientes para saber si padecen de diabetes.

Prueba de tolerancia a la glucosa oral - OGTT La prueba de tolerancia a la glucosa oral o por su traducción en ingles tolerance test to oral glucose (OGTT) es una de las pruebas o test que más se usan para saber si una persona padece de diabetes o no. En esta prueba a la persona se le mide el nivel de glucosa en ayunas (8 - 10 horas), y se le va realiza mediciones de las concentraciones de glucosa e insulina en sangre. Después de esto el paciente ingiere una sustancia con glucosa de forma oral, luego se le mide nuevamente la glucosa e insulina y así cada 3 horas.

Prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa - IVGTT La prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa o su traducción en ingles intravenous glucose tolerance (IVGTT), la cual evalúa la función de los islotes de Langerhans los cuales contienen las células beta las que producen la insulina. Este test es muy usado para las investigaciones, el procedimiento es inyectar un bolo de glucosa por vía intravenosa, exactamente 0.3 g por kg del peso del paciente. Luego se tomara muestras de sangre durante 3 horas y se evalúa los niveles de glucosa e insulina.

2.2.4 Definiciones Preliminares

Mencionaremos algunas definiciones importantes para la comprensión de los teoremas descritos en este capítulo. Para mas detalles de las siguientes definiciones consultar [11].

- Dado $x = (x_1, x_2, ..., x_n) \in \mathbb{R}^n$, se define $||x|| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + ... + x_n^2}$, esta es la norma euclidiana en el espacio $\mathbb{R}^n$.
- Sea $a \in X \subset \mathbb{R}^n$ se dice que el punto a esta en el interior del conjunto X cuando para algún $r > 0$ se tiene $B(a; r) \subset X$. Esto significa que todos los puntos suficientemente próximos de a también pertenecen a X y el conjunto $int.X \subset X$ cuando $a \in int.X$ se dice que X es una vecindad de a , pero si $X = int.X$ entonces X es un conjunto abierto.

- Una aplicación $f : X \to \mathbb{R}^n$ definida en un conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ asociada a cada punto $x \in X$ su imagen $f_1(x), ..., f_n(x)$. Las funciones reales $f_1, ...f_n : X \to \mathbb{R}^n$ se les llama funciones coordenadas. Entonces f es continua en un punto $a \in X$ cuando para cada $\epsilon > 0$ arbitrariamente dado, podemos obtener $\sigma > 0$ tal que :

$$x \in X, |x - a| < \sigma \to |f(x) - f(a)| < \epsilon$$

  Diremos que $f : X \to \mathbb{R}^n$ es una aplicación continua en un conjunto $X \subset \mathbb{R}^n$ cuando f es continua en todos los puntos $a \in X$

- Una aplicación $f : U \to \mathbb{R}^n$, definida en el conjunto abierto $U \subset \mathbb{R}^m$ es diferenciable en un punto $a \in U$ cuando cada una de sus funciones coordenadas $f_1, ..., f_n : U \to \mathbb{R}^n$ es diferenciable en ese punto y la matriz $Jf(a) = [\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a)] \in M(n\text{x}m)\ n, m \in \mathbb{N}$, se llama el Jacobiano.

Ahora recordaremos las definición de la Transformada de Laplace, para mas detalle revisar [16] y [13]

- Consideremos una función medible $f : [0, +\infty] \to \mathbb{C}$ (donde $\mathbb{C}$ es el conjunto de los números complejos), tal que para algún $w \in \mathbb{R}$ cumple que $\lim sup_{t\uparrow\infty}|f(t)|e^{-wt} < \infty$. Se define la transformada de Laplace de f, denotada por L o $\mathcal{L}|f|$, como una función de una variable real que viene dada por:

$$L(t) = \mathcal{L}|f|(t) = \int_0^{+\infty} f(s)e^{-ts}ds, \forall\ s > w$$

  definida donde la integral exista, y entendiendo la integral en el sentido impropio, es decir:

$$\int_0^{+\infty} f(s)e^{-ts}ds = \lim_{N\to\infty} \int_0^N f(s)e^{-ts}ds$$

  Otro concepto que nos ayudará a comprender más lo desarrollado en el presente trabajo son los siguientes, para mas detalle ver [17].

- Definiremos el producto convolución de una función $f \in L^1(\mathbb{R}^n)$ con una función $g \in L^p(\mathbb{R}^n)$

- Se denota $L^1(\Omega)$ o L^1 el espacio de funciones integrables de Ω en $\mathbb{R}$.
- $||.||_p$ es la norma L^p definida como :
  Para $p \in \mathbb{R}$ con $1 < p < \infty$ establecemos :

$$L^p(\Omega) = \{f : \Omega \to \mathbb{R}, f \text{ es medible y } |f|^p \in L^1(\Omega)\}$$

Con

$$||f||_{L^p} = ||f||_p = [\int_\Omega |f(x)|^p d\mu]^{1/p}$$

Teorema 2.2.1 (Teorema de Young)**.** *Sea $f \in L^1(\mathbb{R}^n)$ y sea $g \in L^p(\mathbb{R}^n)$ con $1 \leq p \leq \infty$. Entonces para $x \in \mathbb{R}^n$ la función $y \to f(x-y)g(y)$ es integrable en $\mathbb{R}^n$ y se define :*

$$(f * g)(x) = \int_{\mathbb{R}^n} f(x-y)g(y)dy$$

Adicional a eso se cumple que $f * g \in L^p(\mathbb{R}^n)$ y

$$||f * g||_p \leq ||f||_1 ||g||_p$$

La versión general del teorema es :

$$||f * g||_p \leq ||f||_r ||g||_q$$

Donde :

$$\frac{1}{p} + 1 = \frac{1}{r} + \frac{1}{q}, 1 \leq p, q, r \leq \infty$$

$||.||_p$ es la norma L^p.

Definicion 2.2.1. *Sea $U \subseteq \mathbb{R}^n$ un abierto y $F : U \to \mathbb{R}^n$ una función:*

1. *Decimos que F es Lipschitz en U si solo si existe una constante $C > 0$ tal que :*

$$||F(w_1) - F(w_2)|| \leq C||w_1 - w_2||, \forall w_1, w_2 \in U$$

2. *Decimos que F es localmente Lipschitz en U si solo si para cualquier $w_0 \in U$, existen $b > 0$, una contante $C_0 > 0$, tales que $B_b(w_0) \subseteq U$ y la restricción.*

$$F|_{B_b}(w_0) : B_b(w_0) \to \mathbb{R}^n, \textit{ cumple}$$

$$||F(w_1) - F(w_2)|| \leq C_0||w_1 - w_2||, \forall w_1, w_2 \in B_b(w_0)$$

2.2.5 Ecuación Diferencial Ordinaria

Una ecuación de forma:

$$f(t, y, y^{(1)}, y^{(2)}, ..., y^{(n)}) = 0 \tag{2.1}$$

En donde la incógnita y esta en función de una variable, $y^{(1)}$ es la primera derivada de y, $y^{(2)}$ es la segunda derivada de y y $y^{(n)}$ es la enésima derivada de y, y $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$. Entonces (2.1) es una Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO) [12]

2.2.6 Existencia y Unicidad de soluciones

En esta parte veremos que es una solución para una Ecuación Diferencial Ordinaria. En este sentido, presentaremos definiciones y algunos resultados que garantizan la existencia y unicidad. Para mas detalle ver [12] y [14]. Como una aplicación de lo mencionado anteriormente podemos revisar [10]

Definicion 2.2.2. *Sean $A : J \to \mathbb{R}^{n\times n}$ y $b : J \to \mathbb{R}^{n\times 1}$ funciones matriciales. Una función $\varphi : I \to \mathbb{R}^{n\times 1}$ es una solución de una ecuación diferencial ordinaria de la forma $x' = A(t)x + b(t)$ si y solo si φ es diferenciable en el intervalo $I \subseteq J$ y se cumple :*

$$\varphi'(t) = A(t)\varphi(t) + b(t), \forall t \in I$$

Teorema 2.2.2 (Teorema de Picard-Lindelof)**.** *Sea $\Omega \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ un conjunto abierto y no vacío, t sea $f : \Omega \to \mathbb{R}^n$ una función continua y localmente Lipschitz respecto a x. Entonces, dado $(t_0, x_0) \in \Omega$, existe un intervalo cerrado $I_r = [t_0 - r, t_0 + r]$ y una función $x(t)$ definida en él, con su gráfica contenida en Ω tal que $x(t_0) = x_0$,y tal que $x(t)$ es derivable en I_r y que $x(t)' = f(t, x(t))$ en dicho intervalo.*

Lema 2.2.1. *(Teorema de Variación de Parámetros) Dado el siguiente problema de Cauchy, con A y b funciones continuas en (α, β), $0 < \alpha < \beta$:*

$$\begin{aligned} y'(t) &= A(t)y(t) + b(t) \\ y(0) &= y_0 \end{aligned}$$

Tiene solución única definida como :

$$y(t) = e^{\int_0^t A(s)ds}(y_0 + \int_0^t b(s)e^{\int_0^s A(u)du}ds), \forall t \in (\alpha, \beta)$$

2.2.7 Ecuación Diferencial Ordinaria Autónomas

Una EDO autónoma es aquella que no depende de la variable independiente. Caso contrario se dice que es no autónoma, (ver ([3]).

$$y' = f(y) \tag{2.2}$$

El punto y_0 se dice que es crítico si al evaluar f(y_0)=0. Un punto de crítico es un punto de equilibrio. Para más detalle revisar [11]

Definicion 2.2.3 (Estabilidad en una EDO Autónoma)**.** *La solución de equilibrio y_0 de (2.2) es estable si para cada $\epsilon > 0$ se puede encontrar un número $\delta > 0$ (depende de ϵ) tal que si $\Psi(\tau)$ es una solución de (2.2) teniendo $||\Psi(t_0) - y_0|| < \delta$, entonces la solución $\Psi(\tau)$ existe para todo $t \geq t_0$ y $||\Psi(t) - y_0|| < \epsilon$ para $t \geq t_0$, ver ([3]).*

Definicion 2.2.4 (Asintóticamente Estable)**.** *La solución de equilibrio y_0 es asintóticamente estable si es estable y si existe un numero $\delta_0 > 0$ tal que si $\Psi(t)$ es alguna solución de (2.2) teniendo $||\Psi(t_0) - y_0|| < \delta_0$, entonces $\lim_{t \to +\infty} \Psi(t) = y_0$. La solución de equilibrio y_0 se dice que es inestable si no es estable, ver ([3]).*

2.2.8 Ecuación Diferencial Ordinaria no Autónoma

Una EDO no autónoma es aquella que depende de la variable independiente (ver ([3]),

$$y' = f(t, y) \tag{2.3}$$

Definicion 2.2.5. *Una solución $\Phi(t)$ de (2.3) se dice que es estable si para cada $\epsilon > 0$ y cada $t_0 \geq 0$ existe un $\delta > 0$ (δ ahora depende de ϵ y posiblemente de t_0) tal que siempre que $||\Phi(t_0) - y_0|| < \delta$, la solución $\Psi(t, t_0, y_0)$ existe para $t > t_0$ y satisface $||\Phi(t) - \Psi(t, t_0, y_0)|| < \epsilon$ para $t \geq t_0$, ([3]).*

Definicion 2.2.6. *La solución $\Phi(t)$ de (2.3) es asintóticamente estable si es estable y si existe $\delta_0 > 0$ tal que siempre $||\Phi(t_0) - y_0|| < \delta_0$ la solución $\Psi(t.t_0, y_0)$ se acerca a la solución $\Phi(t)$ como $t \to \infty$ es decir $\lim_{t \to \infty} |\Psi(t, t_0, y_0) - \Phi(t)| = 0$, ([3]).*

Capítulo III

VARIABLES E HIPÓTESIS

3.1 Variables de la investigación

Las variables de nuestra trabajo son las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias que modelan el comportamiento de la glucosa ante inoculación de insulina en pacientes UCI, estas EDO's son :

$$G' = -p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t)$$
$$I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1}$$

3.1.1 Variable dependiente

Las variables dependientes para nuestro modelo son : La glucosa (G) , y la insulina (I).

3.1.2 Variable independiente

Nuestra variable independiente es el tiempo (t).

3.2 Operacionalización de variables

- Para demostrar la existencia y unicidad de solución de nuestra ecuación diferencial ordinaria usamos el teorema 2.2.2 (Teorema de Picard-Lindelof) y el lema 2.2.1 (Variación de Parámetro).

- Ahora para el estudio de estabilidad de nuestro modelo matemático, analizamos el diagrama de fases.

- En la parte de la simulación numérica vimos conveniente usar el Método de Runge Kutta de orden 4, debido a que su tipo de orden permite tener menos margen de error.

- Para representar a través de gráficas y usando el método de runge kutta, vimos conveniente usar el lenguaje R, ya que este presenta una función del método numérico además de presentar de mejor manera los gráficos.

3.3 Hipótesis de la investigación

3.3.1 General

Es posible poder obtener la existencia, unicidad y estabilidad de solución del modelo descrito por las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias 1.1 y 1.2, además de ello se podrá mostrar a través de una simulación numérica y computacional la dinámica entre la glucosa y la insulina para el caso de Pacientes en UCI

3.3.2 Específicos

- Tenemos un teorema para demostrar la existencia y unicidad de solución

- Es posible tener los autovalores del modelo matemático los cuales nos ayudaran a encontrar la estabilidad de solución

- Tenemos un método numérico que nos ayudara a realizar nuestra simulación numérica.

- Es posible encontrar un lenguaje de programación que nos ayude a mostrar gráficas del comportamiento de la glucosa e insulina al interactuar.

Capítulo IV

METODOLOGÍA

4.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación a realizar es de tipo Mixta, ya que tiene el análisis cuantitativo o teórico y la parte aplicada que es la simulación numérica.

4.2 Diseño de la investigación

Nuestro diseño es no experimental transversal.

4.3 Población y muestra

El presente trabajo no aplicaría determinar una población o muestra.

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La principal técnica para obtener información y datos fue Revisión de la literatura o sistematización bibliográfica de diferentes investigaciones del estudio de la Diabetes, y principalmente nuestro modelo matemático fue sacado de una investigación de Doran [5].

4.4.1 Técnicas de muestreo

El presente trabajo no aplicaría determinar técnicas de muestreo.

4.4.2 Recopilación de datos

La recopilación de datos se realizo buscando información en tesis,artículos, trabajos de investigación, libros de Ecuaciones diferenciales ordinarias, análisis en $\mathbb{R}^n$.

4.4.3 Procesamiento

La principal herramienta para procesamiento de información fue la lectura de las fuentes encontradas.

4.5 Procedimientos de recolección de datos

Los pasos que se siguió para la recolección de datos del presente trabajo fueron :

- Recabar toda la información de investigaciones realizadas a la Diabetes.
- Determinar cual de los modelos matemáticos encontrados es de nuestro objetivo principal.
- Buscar en libros, tesis o artículos que métodos, teoremas usaron para la demostración de existencia, unicidad y estabilidad de solución.
- Recabar información de conceptos que nos ayudaran a comprender las definiciones,teoremas y lemas a aplicar.
- Investigar que método numérico se ajustaría mejor para nuestra simulación matemática.
- Elegir que lenguaje o programa nos ayudara a diseñar las gráficas de dinámica Glucosa - Insulina.

4.6 Procesamiento estadístico y análisis de datos

Para el caso de nuestro trabajo el análisis de datos se realizo a través de la simulación numérica, ya que en ella describimos la dinámica de Glucosa - Insulina.

Capítulo V

RESULTADOS

5.0.1 Modelo Matemático de la Diabetes en pacientes normales

El modelos que describe el control de la diabetes es el siguiente :

$$G' = -p_1 G - X(G - G_B) + P(t) \tag{5.1}$$

$$X' = -p_2 X + p_3 I \tag{5.2}$$

$$I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1} \tag{5.3}$$

para t>0
Donde:

Parametro o Variable	Significado	Unidad
G	Concentración de la glucosa plasmática por encima del nivel basal.	mmol/l
I	Concentración de insulina plasmática por encima del nivel basal.	mU/l
G_B	Concentración de la glucosa basal.	mmol/l
I_B	Concentración de insulina basal.	mU/l
P(t)	Glucosa exógena.	mmol/l
u(t)	Velocidad exógena de inoculación de insulina.(controlador)	mU/l min
V_1	Volumen de distribución de insulina	l
n	Tasa de decaimiento para la insulina	1/min
p_1	Aclaramiento fraccional de la glucosa en la insulina basal.	1/min
p_2	Tasa de eliminación de insulina activa	1/min
p_3	Incremento en la capacidad de absorción debido a la insulina	mU/lmin^2

Tabla 5.1: Parámetros y Variables del modelo de la Diabetes para pacientes normales

Tomando como referencia el modelo anterior vemos que eliminamos la segunda EDO, es decir tomamos que X'=0 y por ende $X = \frac{-p_3}{-p_2} I$, donde $\frac{p_3}{p_2} = p_4$. Este modelo quiere desarrollar un control óptimo y robustos para la inoculación automática de insulina en individuos diabéticos de Tipo 1 y Tipo 2. Las entradas de insulina pueden ser endógenas que son por parte del páncreas o exógenas por medio de una bomba o inyección de insulina (esto esta representado por la ecuación (5.3)).
En la ecuación (5.1) define la dinámica y el retraso en el transporte de insulina desde la capa subcutánea al plasma sanguíneo y su utilización posterior ([8]).
La ecuación (5.1) representa los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo y la dinámica de su reación con la insulina.
El controlador usa como entradas el nivel de glucosa basal y la inoculación de insulina exógena u(t) es la salida del control. El trabajo realizado por Lam en [8] nos muestra 3 tipos de esquema de controles, uno es una solución semi-óptima de forma cerrada y las otras dos son de entrada y salida. Vemos que lo principal es reducir la concentración de glucosa en sangre y esto se hará con la liberación de insulina inyectada o infundida, por lo tanto el controlador define la velocidad de inoculación de insulina u(t) en función de G y G'.

Antes de pasar a la siguiente sección se definirá que es control en dos enfoques :

- **Definición Matemática**
  El control en un enfoque matemático se utiliza para encontrar el mejor método posible (según un criterio fijado) para llevar un sistema dinámico de un estado a otro ([15]).

- **Definición Médica**
  Un sistema de control efectivo debería ser capaz de automatizar más del 95% de la atención habitual de las personas.Es decir que un control en el enfoque médico es poder dominar de manera efectiva un proceso en el cuerpo humano ([8]).

5.0.2 Tipos de Controladores u(t)

Para hacer que los algoritmos sean mas óptimos se analiza tres casos que puede tomar el controlador u(t), el cual esta presente en las EDOs.

Control Proporcional Relativo

- Es uno de los controles mas conocidos y mas efectivos para la diabetes, se denota con sus siglas RPC ([2]).

- Este control se basa en limitar de forma estricta el nivel absoluto de azúcar en la sangre aplicando insulina en proporción ponderada a la magnitud de la excursión desde el nivel basal.

$$u(t) = u_0(1 + \frac{G}{G_B}), u_0 = nVI_B \tag{5.4}$$

- Este controlador no tiene como entradas un derivado o tasa de cambio al nivel de glucosa en sangre(G').

Control Óptimo

- Como el modelo representa la dinámica del sistema regulador de la glucosa humana, entonces se puede obtener u(t) de forma análitica
  De (5.3) tenemos:

$$I(t) = I_B(e^{-nt} - 1) + \frac{e^{-nt}}{V_1}\int_0^t e^{nt'}u(t')dt' \tag{5.5}$$

  Ahora en la ecuación (5.2):

$$X(t) = \frac{p_3 I_B}{P_2 - n}(e^{-nt} - e^{-p_2 t}) + \frac{p_3 I_B}{p_2}(e^{-p_2 t} - 1) + \frac{p_3}{V_1(p_2 - n)}\int_0^t u(t')(e^{-n(t-t')} - e^{-p_2(t-t')})dt' \tag{5.6}$$

- Como queremos minimizar G Y G' entonces suponemos que $G = G' = 0$ en estado estable y se aplica a la ecuación (5.1):

$$P(t) = G_B X(t) \tag{5.7}$$

- Ahora sustituyendo en (5.5 y (5.6) usaremos la transformada de Laplace y su inverso, para simplificar las integrales de convolución se obtiene u(t):

$$u(t) = \frac{V}{p_3 G_B}[P(t)'' + P'(0) + (n + p_2)(P(t)' + P(0)) + np_2 P(t)] + u_0 \tag{5.8}$$

- Como vemos esta solución no es realista para implementar ya que P(t) no se conoce a priori y por que no es práctico eliminar la insulina (o agregar glucosa) como sugiere si algunos términos se vuelven negativos.

- Esta solución proporciona un perfil de infusión de insulina óptimo para cualquier caso en el que las condiciones iniciales coincidan con los supuestos de estado estable.

Controlador de PD de Derivado Pesado

- Este control pone mucho mas importancia en el termino derivado:

$$u(t) = u_0(1 + k_p G + k_d G') \tag{5.9}$$

- El controlador se enfoca casi exclusivamente en controlar la pendiente de la curva de glucosa en sangre en lugar de su magnitud absoluta.

5.0.3 Test de Desempeño de los Controladores

Para verificar el rendimiento de los controladores se realizaron test, los cuales son:

Test oral de tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés) es una prueba de entrada de pasos grandes del sistema regulador de la glucosa que se realiza a menudo para diagnosticar la diabetes.

Pruebas multi-comida

Para esta prueba al paciente se le realiza una prueba mas extenuante, como 2 comidas cada 6 horas.

Retraso del sensor

En este caso se le agrega un retraso al medio de medición de glucosa que se esta haciendo (glucómetro o gluco - watch)

Falla del sensor

Ahora vemos que existe la posibilidad de que al momento de hacer la medición de glucosa en sangre haya una interferencia, es decir tal vez sudor de la persona o también algún liquido usado para la muestra como el alcohol.

5.1 Análisis matemático del modelo

En el presente capitulo desarrollaremos el análisis matemático del modelo matemático de la Diabetes en pacientes en UCI, aquí demostraremos que la solución del modelo existe y es única,

además de indicar que es estable en todo tiempo t.

5.1.1 Forma Matricial de las EDO's

Para fines prácticos y de un mejor estudio, adecuaremos el modelo matemático, conformado por Ecuaciones diferénciales ordinarias, en forma matricial.

- **Modelo Matemático de control de Diabetes en pacientes de UCI**
  Mostraremos las EDO's (1.1) y (1.2) de forma matricial.

$$G' = -p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t)$$

$$I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1}$$

Donde podemos escribir las siguientes matrices :

$$A_1 = \begin{pmatrix} -p_1 & -p_4 G_B \\ 0 & -n \end{pmatrix} \quad F_1(t, \dot{X}_1) = \begin{pmatrix} -p_4 IG + P(t) \\ -nI_B + \frac{u(t)}{V_1} \end{pmatrix} \quad \dot{X}_1 = \begin{pmatrix} G \\ I \end{pmatrix}$$

Entonces las EDO's de forma matricial son:

$$A_1 . \dot{X}_1 + F_1(t, \dot{X}_1) = 0 \tag{5.10}$$

5.1.2 Existencia y Unicidad de solución

En esta sección aplicaremos los teoremas mencionan dos en el Capitulo II, esto nos ayudaría a demostrar que la ecuación (5.10) existe solución única para todo tiempo t>0.
El siguiente método de desarrollo esta basado en el método usado en (ver 10]).
Para fines prácticos usaremos las siguientes variables:

$$x_1 = G(t), x_2 = I(t) \tag{5.11}$$

Definimos la función vectorial :

$$f(t, x) = (p_4 x_2(G_B - x_1) - p_1 x_1 + P(t), -n(x_2 + I_B) + \frac{u(t)}{V_1}) \tag{5.12}$$

Donde :

$$f(t,x) : \Omega \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}^2$$

Vemos que $f(t,x)$ es continua en el abierto Ω, esto porque sus componentes son lineales. Para comprobar que f es localmente Lipschitziana respecto de x en $\mathbb{R}^3$, analicemos sus derivadas parciales, donde denotaremos de la siguiente forma:

$f_1 = p_4 x_2 (G_B - x_1) - p_1 x_1 + P(t)$
$f_2 = -n(x_2 + I_B) + \frac{u(t)}{v_1}$

Entonces las derivadas parciales de f podemos expresarlo por el jacobiano :

$$J(f_1, f_2) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial t} & \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \\ \frac{\partial f_2}{\partial t} & \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{pmatrix}$$

$$J(f_1, f_2) = \begin{pmatrix} P(t)' & -p_4 x_2 - p_1 & p_4 G_B \\ \\ \dot{u(t)} & 0 & -n \end{pmatrix}$$

Donde podemos ver que todas las derivadas parciales son continuas entonces es localmente Lipschitziana y por el Teorema 2.2.2 con $t_0 = 0$, $x(0) = x_0 = (G(0), I(0))$ entonces existe una única solución para el intervalo $[0.r]$, $r > 0$.
Ahora demostraremos que no solo existe y es única la solución en ese intervalo sino para un intervalo $[0, \infty >$, aquí haremos uso del Lema 2.2.1.
Para ello definiremos que :

$$G(0) = G_B$$
$$I(0) = p_7 + I_B$$

Donde:
p_7: Concentración teórica de insulina en el plasma para el tiempo 0.

Entonces aplicando el Lema 1 tenemos que $G(t)$ esta dado por :

$$G(t) = e^{\int_0^t (-p_1 - p_4 I(s))ds} (G(0) + \int_0^t (-p_4 I(s) G_B + P(s)) e^{\int_0^s (-p_1 - p_4 I(u))du} ds$$

$$G(t) = e^{-p_1 t - p_4(I(t)-I(0))}(G_B - \int_0^t e^{-p_1 s - p_4(I(s)-I(0))}(p_4 G_B I(s) + P(s))ds \tag{5.13}$$

Y $I(t)$ esta dado por :

$$I(t) = e^{\int_0^t (n)ds}(I(0) + \int_0^t (-I_B n + \frac{u(s)}{V_1})e^{\int_0^s (-n)du}ds$$

$$I(t) = e^{-nt}(I(0) + \int_0^t (-I_B n + \frac{u(s)}{V_1})e^{-ns}ds$$

$$I(t) = e^{-nt}(I(0) + (I_B(e^{-nt} - 1) + \int_0^t \frac{u(s)}{V_1})e^{-ns}ds)$$

$$I(t) = e^{-nt}(p_7 + e^{-nt}I_B + \int_0^t \frac{u(s)}{V_1}e^{-ns}ds) \tag{5.14}$$

De (5.13) y (5.14) vemos que $G(t)$ y $I(t)$

$$G(t) \geq 0$$
$$I(t) \geq 0$$

También vemos que de (5.14)

$$I(t) \leq p_7 + e^{-nt}I_t$$

Entonces $I(t)$ esta acotado de la siguiente manera:

$$0 \leq I(t) \leq p_7 + e^{-nt}I_B$$

Y de (5.13):

$$G(t) \leq e^{-p_1 - p_4(I(t)-I(0))}G_B$$

Entonces:

$$0 \leq G(t) \leq e^{-p_1 - p_4(I(t)-I(0))}G_B$$

Para $t \in [0, r]$ y por el proceso de prolongación podemos asegurar que la solución del sistema esta definida en el intervalo $[0, \infty)$ y es valido para todo $t \in [0, \infty)$

5.1.3 Estabilidad de las EDO's

Antes de pasar a analizar de forma matemática la estabilidad, detallaremos que significa estabilidad de este modelo de un punto de vista médico.

Estabilidad enfoque médico

Para la medicina estabilidad significa que el paciente a pesar de tener alguna enfermedad presenta signos correctos y/o aceptables de su situación funcional. Cabe indicar que esto no indica que no presenta riesgo de mortalidad ya que según la OMS un 22% de pacientes en situación estable en un tiempo corto presentaron síntomas cortos que lo llevaron a la muerte.
Para el caso especifico de la diabetes un paciente estable con esta enfermedad es aquel que tiene el índice de glucosa en sangre no mayor a 200 mg/dl y para tener este control debe llevar una dieta sana y controlar constantemente sus niveles de glucosa, en caso este se incremente deberá ser inoculado con insulina en cantidades dependiendo la situación de cada paciente.

Ahora pasemos a hallar los puntos de equilibrio de las EDO's.

Puntos de Equilibrio

- Igualaremos las EDO's (1.1) y (1.2) a cero, de donde tenemos:

$$G' = -p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t) = 0 \tag{5.15}$$

$$I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1} = 0 \tag{5.16}$$

De 5.16 obtenemos :

$$\begin{aligned} -n(I + I_B) + \tfrac{u(t)}{V_1} &= 0 \\ -nI - nI_B &= -\tfrac{u(t)}{V_1} \\ -nI &= -\tfrac{u(t)}{V_1} + nI_B \end{aligned}$$

$$I = \frac{u(t)}{V_1 n} - I_B \tag{5.17}$$

Ahora de (5.15):

$$\begin{aligned} -p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t) &= 0 \\ G(-p_1 - p_4 I) - P_4 I G_B + P(t) &= 0 \end{aligned}$$

$$G = \frac{p_4 I G_B - P(t)}{-p_1 - p_4 I}$$

Remplazando (5.16):

$$G = \frac{p_4(\frac{u(t)}{V_1 n} - I_B)G_B - P(t)}{-p_1 - p_4(\frac{u(t)}{V_1 n} - I_B)}$$

$$G = \frac{\frac{G_B p_4 u(t)}{V_1 n} - p_4 I_B G_B - P(t)}{-p_1 \frac{-p_4 u(t)}{V_1 n} + p_4 I_B}$$

$$G = \frac{\frac{G_B p_4 u(t) - p_4 I_B G_B V_1 n - P(t) V_1 n}{V_1 n}}{\frac{-P_1 V_1 n - P_4 u(t) + P_4 I_B V_1 n}{v_1 n}}$$

$$G = \frac{G_B p_4 u(t) - p_4 I_B G_B V_1 n - P(t) V_1 n}{-p_1 V_1 n - p_4 u(t) + p_4 I_B V_1 n} \tag{5.18}$$

De (5.17) y (5.18) obtenemos el único punto critico de la EDO :

$$E_1 = (\frac{G_B p_4 u(t) - p_4 I_B G_B V_1 n - P(t) V_1 n}{-p_1 V_1 n - p_4 u(t) + p_4 I_B V_1 n}, \frac{u(t)}{V_1 n} - I_B)$$

Estabilidad de los puntos de equilibrio mediante el diagrama de fases

Haciendo uso de R y dándoles algunos valores a los parámetros (tabla 5.2) veremos como se comporta el punto critico de este modelo mediante su diagrama de fases

- Y dándole una mejor definición a la función P(t) que uso Dora en [5], denotaremos nuestro P(t) como:

$$P(t) = A * exp(-0.005t)t$$

y u(t) tomara la siguiente función tomada de la investigación de Lam [8]:

$$u(t) = nV_1 I_B(1 + \frac{G}{G_B})$$

Ahora le hemos dado algunos valores a los parámetros, estos tomados de [8]

Parámetro	Valor	Unidad
V_1	121	l
n	5/54	1/min
p_1	0.01549	1/min
p_4	0.0317	lm/U min
G_B	4.5	mmol/l
I_B	15	mU/l
A	0.5	mU/l

Tabla 5.2: Valores de los parámetros del modelo de control de la Diabetes para pacientes de UCI

Con ayuda de estos datos se pudo hacer una gráfica aproximada del diagrama de fases y así averiguar si su único punto de equilibrio E_1 es estable o no :

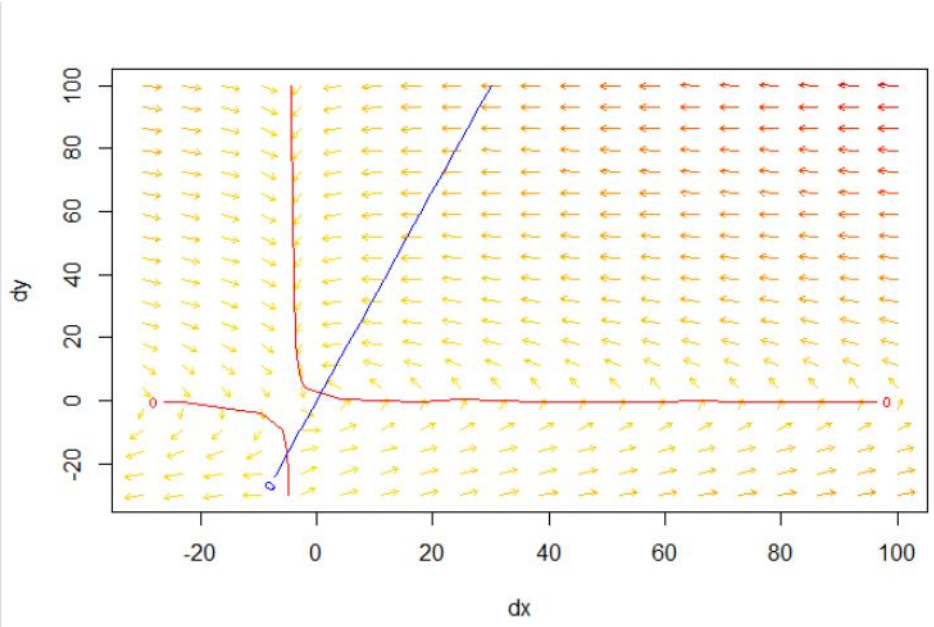


Figura 5.1: Diagrama de Fase para el modelo de control de la Diabetes para pacientes de UCI

- Vemos en el diagrama que el punto de equilibrio E_1 es localmente estable, es decir cuando ocurre la intersección con G(t) e I(t) es ahí donde ocurre la inestabilidad, pero cuando $t \to \infty$ vemos que las isoclinas se dirigen a una sola dirección es decir es estable el sistema, y esta estabilidad se da porque cuando el $t \to \infty$ nuestras variables dependientes

G(t) e I(t) tienden a sus valores basales, que es lo que se busca en todo sistema glucosa-insulina.

- Ahora si queremos demostrar de forma matemática lo mostrado por el diagrama de fases, analicemos la ecuación característica de nuestro sistema de EDO'S.
  De la ecuación 5.10, apliquemos $det(A - \lambda Y)$, donde Y es la matriz identidad en $\mathbb{R}^2$, obtendremos la ecuación característica $\lambda^2 + \lambda(p_1 + n) + p_1 n$ y vemos que sus raíces son complejas, por definición de estabilidad de una polinomio característico esto conduce a un equilibrio estable.

- Pero, en el diagrama de fase vemos una estabilidad local, ¿qué nos conduce a esto?, pues al analizar nuestra forma matricial (5.10), vemos nuestro F_1 donde justamente están nuestras funciones control (u(t)) y glucosa exógena (P(t)) que le proporcionan esa estabilidad local.

5.2 Simulación Computacional

En el presente capitulo se mostrara la simulación que se realizó al modelo matemático de la Diabetes en pacientes en UCI. Para ello aplicamos el lenguaje R y el método numérico de Runge Kutta de orden 4. Antes de mostrar la simulación también recordaremos los valores que tomaremos para los parámetros, funciones presentes en nuestro modelo y las condiciones iniciales.

5.2.1 Método de Runge-Kutta de cuarto orden

Este método es el mas usado para poder colocar nuestras ecuaciones en diferencias, para mas detalle revisar [18]. Para nuestro PVI (Problema de valor inicial) descrito en (1.1.1) definimos lo siguiente :

$$\begin{cases} G' = p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t) \\ I' = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1} \end{cases}$$

Para el cual se define lo siguiente :

$$F_1(G, I) = p_1 G - p_4 I(G + G_B) + P(t)$$
$$F_2(G, I) = -n(I + I_B) + \frac{u(t)}{V_1}$$

Que están en definidas en un $\Omega = (G, I) \in \mathbb{R}^2 : G > 0, I > 0$ y la función F:

$$F : \Omega \to \mathbb{R}^2$$
$$(G, I) \to F(G, I)$$

Donde: $F(G, I) = (F_1(G, I), F_2(G, I))$
Denotaremos $w(t) = (G(t), I(t))$, así tendremos el siguiente problema de valor inicial (PVI):

$$\begin{cases} w = F(w) \\ w(0) = (G(0), I(O)) \end{cases}$$

A este PVI podemos aplicarle el método de Runge-Kutta:
El método de Runge-Kutta de cuarto orden se define por el siguiente esquema :

$$\begin{aligned} w_0 &= w(0) \\ K_1 &= hF(t_i, w_i) \\ K_2 &= hF(t_i + \tfrac{h}{2}, w_i + \tfrac{1}{2}K_1) \\ K_3 &= hF(t_i + \tfrac{h}{2}, w_i + \tfrac{1}{2}K_2) \\ K_4 &= hF(t_{i+1}, w_i + K_3) \\ w_{i+1} &= w_i + \tfrac{K_1+2K_2+2K_3+K_4}{6} \\ t_{i+1} &= t_i + h \end{aligned}$$

Para cada $i = 0, 1, 2, ..., n-1$. Este método tiene un error local de truncamiento $O(h^4)$ y requiere cuatro evaluaciones por paso
Si desea mayor precisión en este método deberá colocar un mejor tamaño de paso h que el método de Runge-Kutta de menor orden, es decir de menos evaluaciones.
A continuación detallaremos un algoritmo usado para este método:

5.2.2 Algoritmo del Método de Runge-Kutta de cuarto orden

Algoritmo 5.2.1. ***Entrada****:Extremos a,b;entero n; condición inicial* w_0
Salida *: Aproximación a* w *en los n+1 valores de* t *en el intervalo* $[a, b]$
1 $h \leftarrow \frac{b-a}{n}$;
2 $t_1 \leftarrow a$;

3 $w_1 \leftarrow w_0$;

4 *Para* $i \leftarrow 1$ *hasta* n *hacer*

5 $K_1 \leftarrow hF(t_i, w_i)$

6 $K_2 \leftarrow hF(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{1}{2}K_1)$

7 $K_3 \leftarrow hF(t_i + \frac{h}{2}, w_i + \frac{1}{2}K_2)$

8 $K_4 \leftarrow hF(t_{i+1}, w_i + K_3)$

9 $w_{i+1} = w_i + \frac{K_1+2K_2+2K_3+K_4}{6}$

10 $t_{i+1} = t_i + h$

11 *Fin para*

5.2.3 Condiciones Iniciales-Valores de los parámetros

En esta sección recordaremos los valores dados para los parámetros,la función controlador u(t), la función glucosa exógena P(t) y los valores iniciales que tomara nuestras EDO's.

- Las condiciones iniciales serán tomadas como en (5).

$$G(0) = G_B, I(0) = I_B$$

- Tomaremos como valores de los parámetros los indicados en la sección anterior (Cuadro 5.2).
- Los valores de la glucosa basal e insulina basal (G_B, I_B) están denotados en (Cuadro 5.2).
- Las funciones controlador y glucosa exógena las definiremos de la siguiente manera, respectivamente:

$$u(t) = nV_1I_B(1 + \frac{G}{G_B})$$

$$P(t) = Ae^{(-0.005t)}t$$

5.2.4 Simulación del Modelo Matemático

Aquí describiremos los detalles de la simulación realizada para las EDO'S, mostraremos el código en lenguaje R utilizado y las gráficas resultantes de nuestra simulación.

```r
t=seq(0,20,by=1)
ci=c(G=4.5,I=15)
parmt=c(p1=0.01549,p4=0.0317,gb=4.5,ib=15,A=0.5
        ,n=(5/54),V1=121,x2=-0.05,x4=2,x5=0,x3=0.5)
diabetes=function(t,ci,parmt){
  with(as.list(c(ci,parmt)),{
    # dG=-p1*G-p4*I*(G+gb)+A*exp(-0.005*t)*t
     #dG=-p1*G-p4*I*(G+gb)+(A*exp(-x2*((log(x3*t)-x4)^2))+x5)
     dG=-p1*G-p4*I*(G+gb)+(A*exp(-x2*t)*t)
     dI=n*(I+ib)+((n*V1*ib*(1+(G/gb)))/V1)
     return(list(c(dG,dI)))
  })
}

solucion=ode(y=ci,times=t,func = diabetes,parms = parmt,method = "rk4")
##solucion=ode(y=ci,times=t,func = diabetes,parms = parmt)
head(solucion)
sol <- as.data.frame(solucion) #aqui puede multiplicar 'out' por N
# ver resultados
head(out)
library("tidyverse")
new.sol <- as.data.frame(sol) %>% gather(key, value, -time)
head(new.sol)
library("ggplot2")
ggplot(data=new.sol,
       aes(x = time,
           y = value,
           group = key,
           col = key
       )) +
  ylab("Valores de Insulina y Glucosa") + xlab("Tiempo (min)") +
  geom_line(size = 1) +
  scale_colour_manual(values = c("red", "green4", "blue"), name = "Grupo") +
  scale_y_continuous(labels = waiver(), limits = c(-6, 130))
```

Figura 5.2: Código R

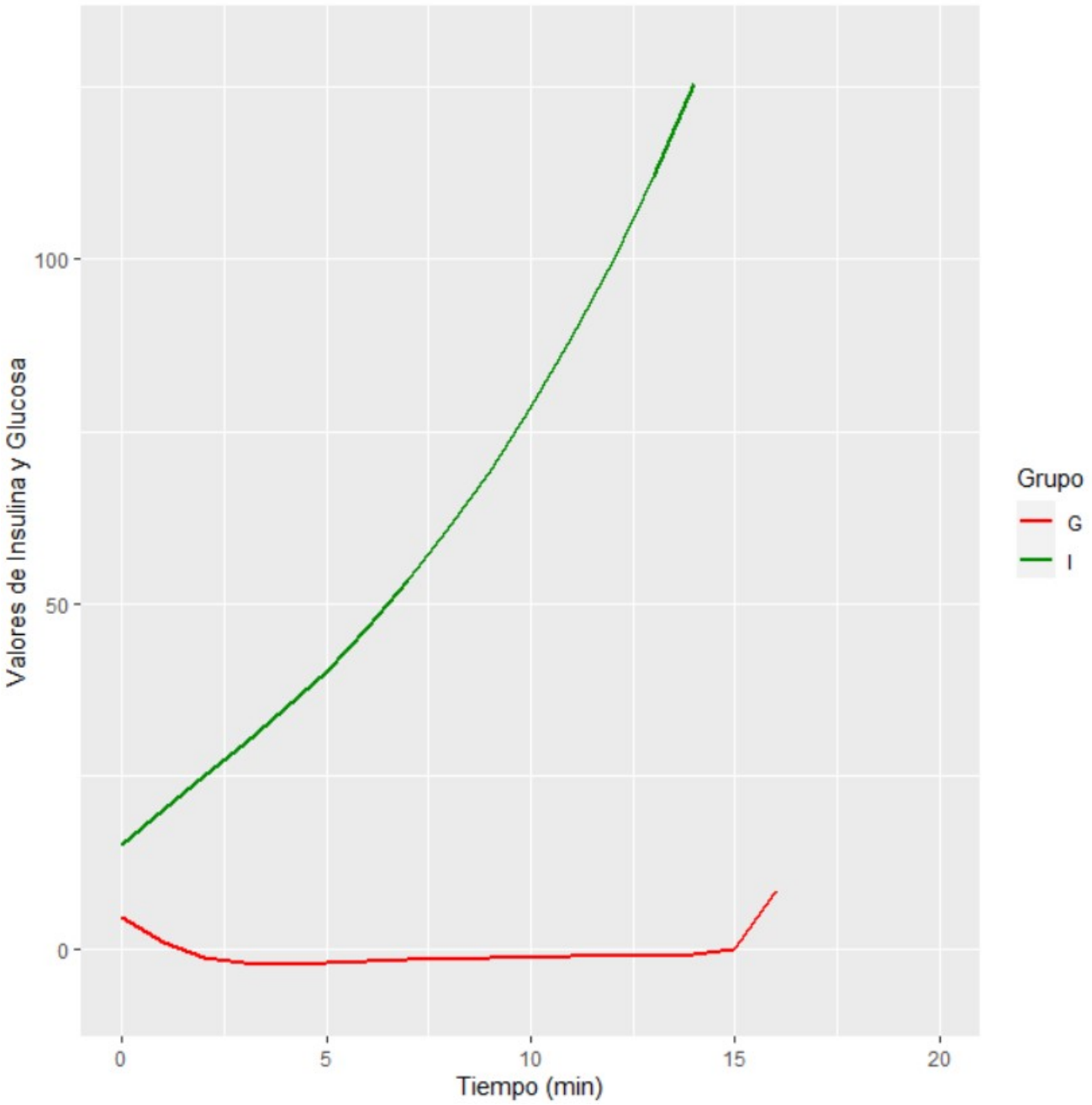


Figura 5.3: Gráfica tomando los valores indicados en Cuadro 5.2

5.2.5 Interpretación de Simulación

Ahora pasaremos a detallar la interpretación a los resultados mostrados a la simulación.

- Observamos en la figura 5.3 que la cantidad de glucosa suele a disminuir en un periodo de 3 minutos y luego vemos que permanece casi constante hasta que empieza a subir lentamente. Esta disminución de cantidad de glucosa en sangre es normal en este tipo de pacientes debido a la condición que presentan, al estar en UCI, por lo que podemos indicar que no se logra a presentar una Hipoglucemia prolongada.

- Debido a la disminución no prolongada de glucosa también vemos que la cantidad de inoculación de insulina suele disminuir por un periodo de tiempo y luego vuelve a incrementarse al ver la aumento de glucosa en sangre.

- Los resultados de la simulación son resultado de los valores que le hemos dado a la función controlador u(t) y la función glucosa exógena P(t), pero ¿que pasaría si modificamos los valores de los parámetros presentes en la función Glucosa Exógena (P(t))? Cabe indicar que esta glucosa representa para el caso de los pacientes UCI la glucosa que suministrada por medio de medicamentos que ingresan en forma intravenosa. Ahora pasemos a modificar algunos valores de la función P(t).
  Por ejemplo al parámetro A le colocaremos igual a 0.05

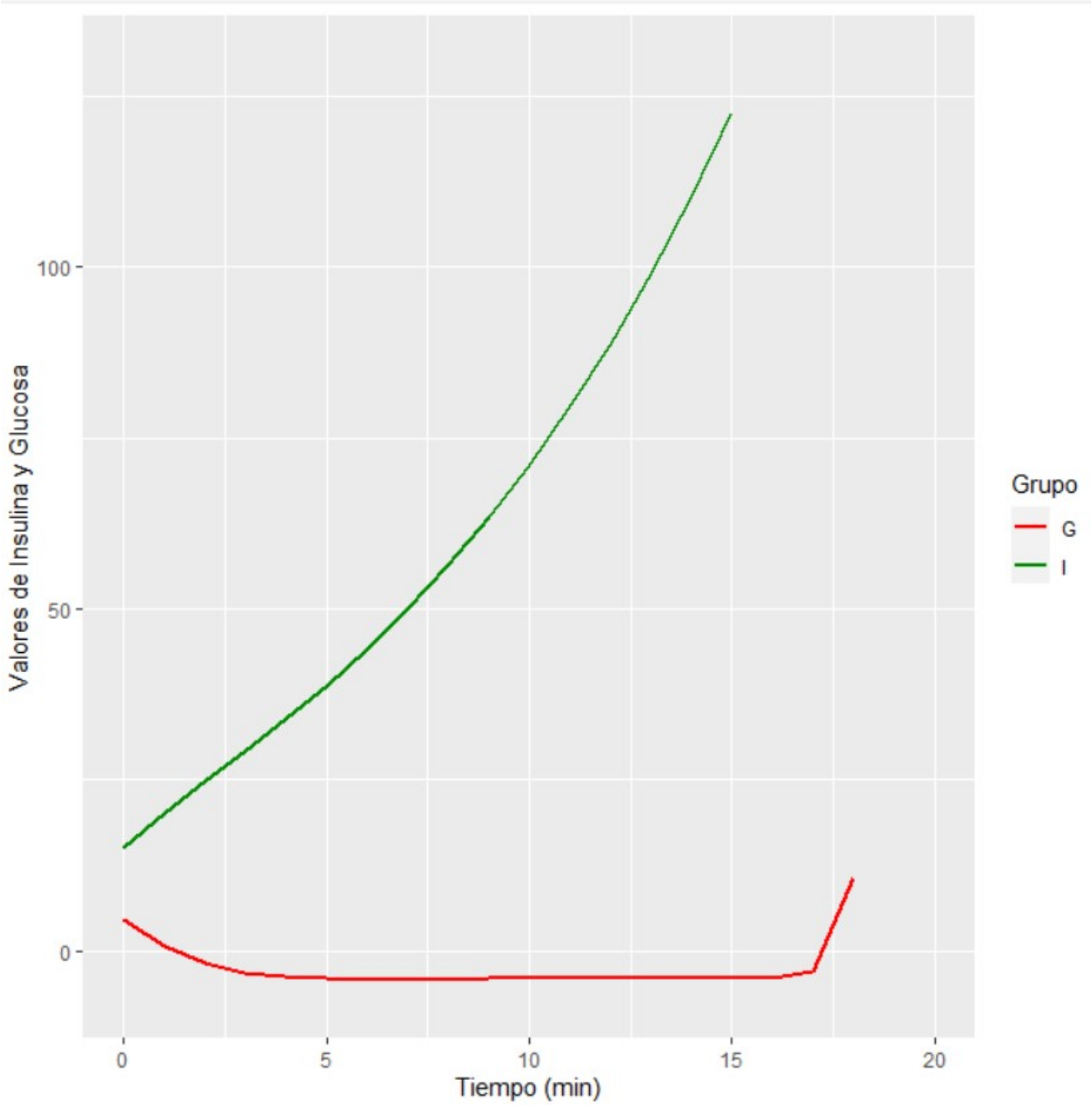
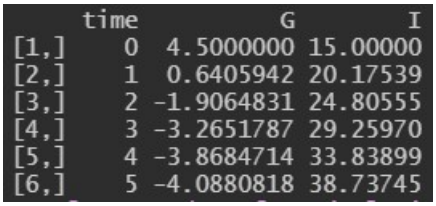


Figura 5.4: Gráfica para $P(t) = 0.05e^{(-0.005t)}t$

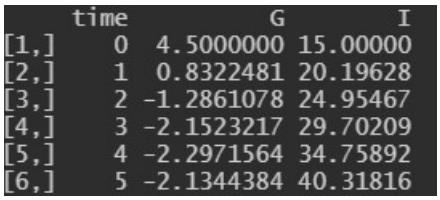
- Como vemos en la figura 5.4 al darle un valor a A cercano a 0 vemos que la cantidad de glucosa en el periodo de Hipoglucemia suele disminuir de forma rápida y con valores

mucho menores, (Ver figuras 5.5 y 5.6). Mientras que la los valores de la insulina suelen aumentar de forma lenta.



	time	G	I
[1,]	0	4.5000000	15.00000
[2,]	1	0.6405942	20.17539
[3,]	2	-1.9064831	24.80555
[4,]	3	-3.2651787	29.25970
[5,]	4	-3.8684714	33.83899
[6,]	5	-4.0880818	38.73745

Figura 5.5: Resultados para $P(t) = 0.05e^{(-0.005t)}t$



	time	G	I
[1,]	0	4.5000000	15.00000
[2,]	1	0.8322481	20.19628
[3,]	2	-1.2861078	24.95467
[4,]	3	-2.1523217	29.70209
[5,]	4	-2.2971564	34.75892
[6,]	5	-2.1344384	40.31816

Figura 5.6: Resultados para $P(t) = 0.5e^{(-0.005t)}t$

- Ahora si colocamos un valor de A cercano a 2 veremos que la gráfica de la glucosa en el periodo de hipoglucemia no fue tan bajo y suele aumentar mas rápido.Y la inoculación de insulina para este periodo suele aumentar de forma mas rápida

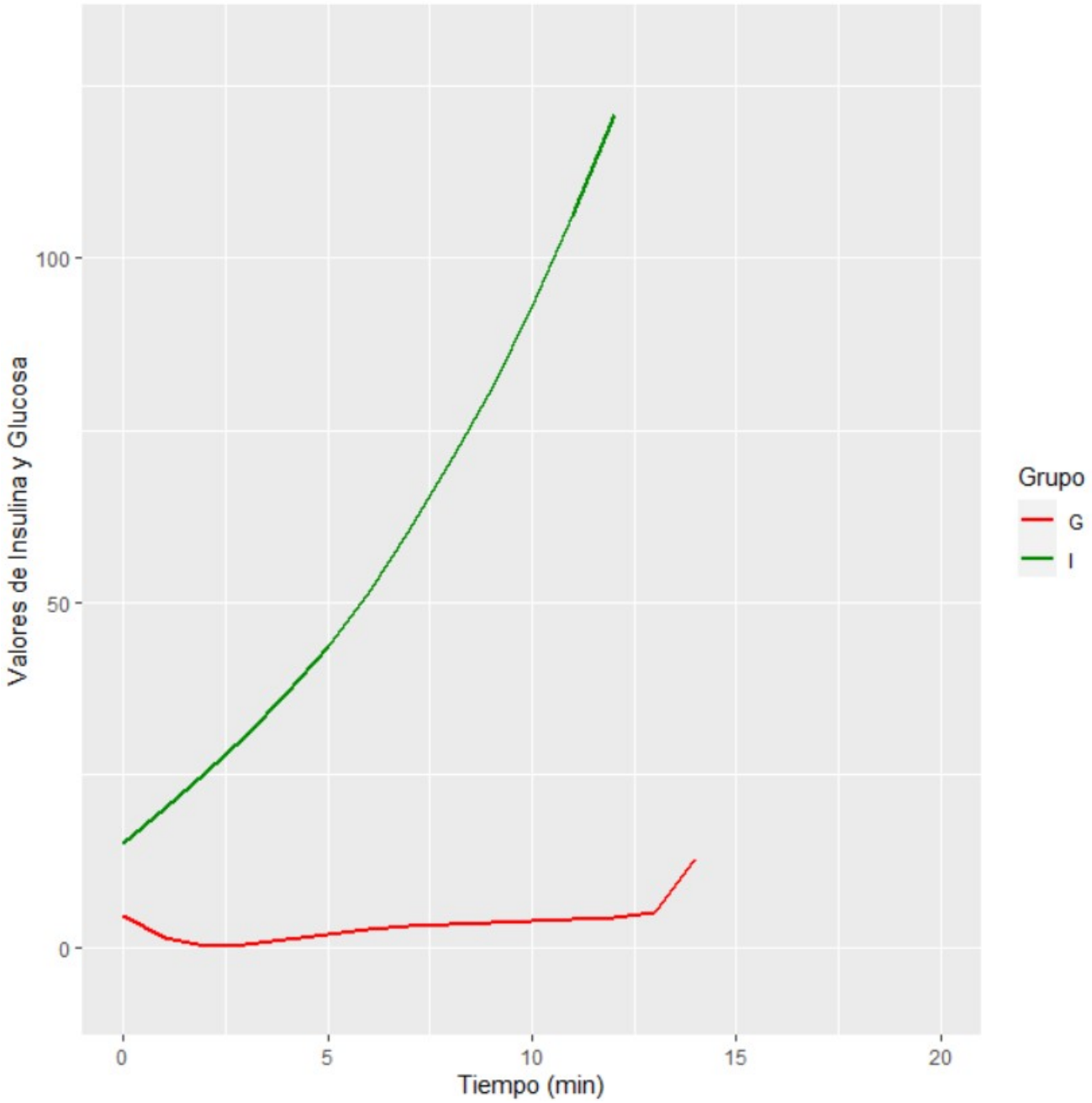
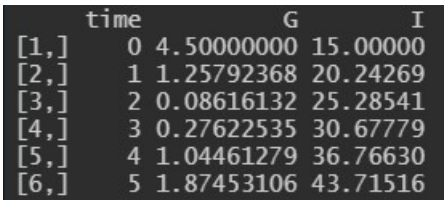


Figura 5.7: Gráfica para $P(t) = 1.5e^{(-0.005t)}t$



	time	G	I
[1,]	0	4.50000000	15.00000
[2,]	1	1.25792368	20.24269
[3,]	2	0.08616132	25.28541
[4,]	3	0.27622535	30.67779
[5,]	4	1.04461279	36.76630
[6,]	5	1.87453106	43.71516

Figura 5.8: Resultados para $P(t) = 1.5e^{(-0.005t)}t$

- Entonces podemos concluir que entre mayor sea la cantidad de glucosa exógena la cantidad de glucosa que reacciona a la inoculación de insulina en el periodo de hipoglucemia suele ser mayores a cero mol/l. Caso contrario si no hubiera glucosa exógena los valores de la glucosa en hipoglucemia suelen ser por de bajo de 0 mol/l. Y con respecto a la inoculación de insulina va al ritmo en que se comporta la glucosa, si se ve que esta disminuyendo mucho entonces la cantidad de insulina se aumentara de poco en poco, caso contrario se suministra de forma mas rápida ante valores mas altos de glucosa.

- Ahora veremos como se comporta la insulina y glucosa al modificar los valores de los parámetros presentes en la función controlador u(t). Por ejemplo al valor de n le colocaremos un valor cercano a 0.

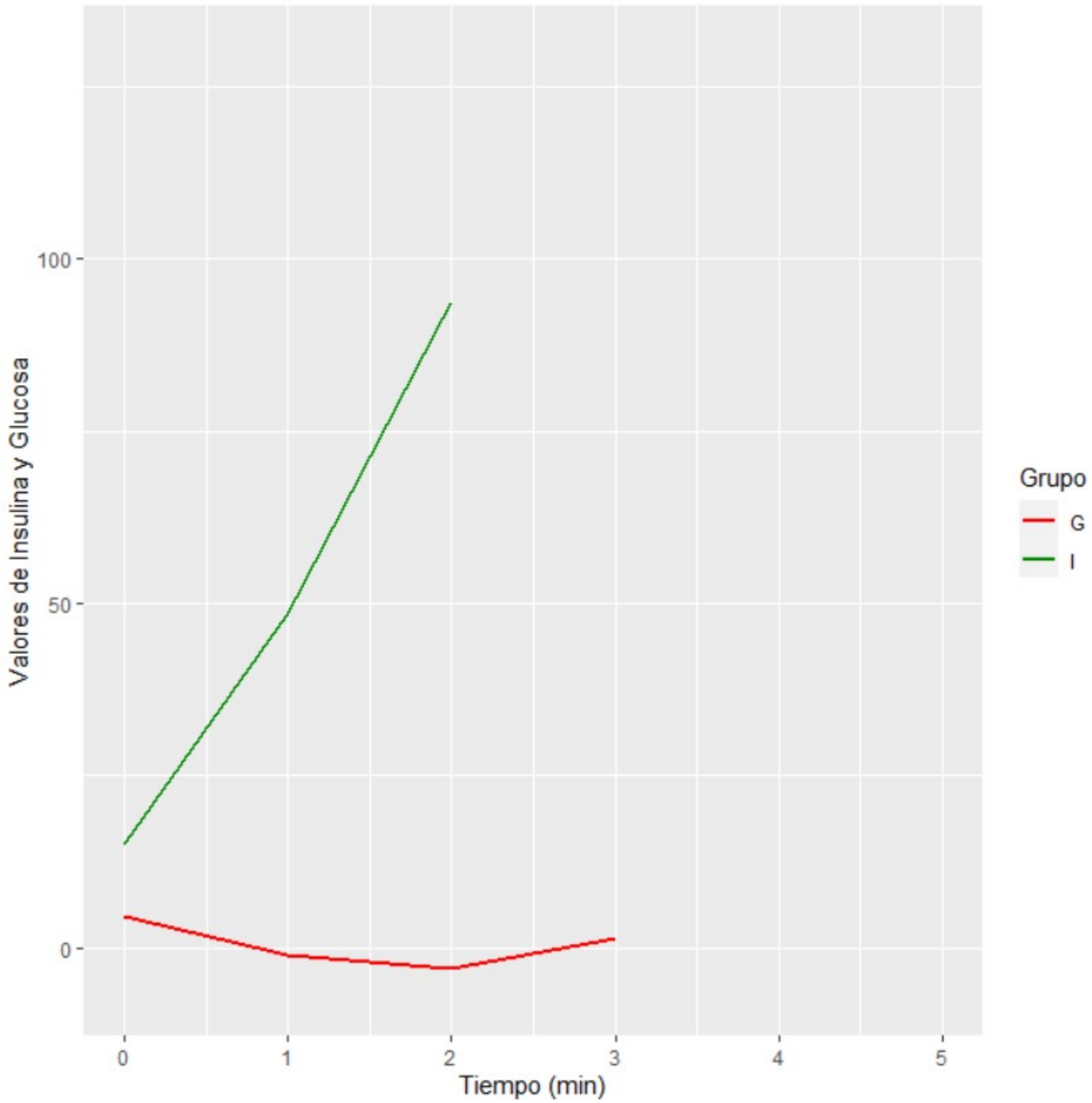
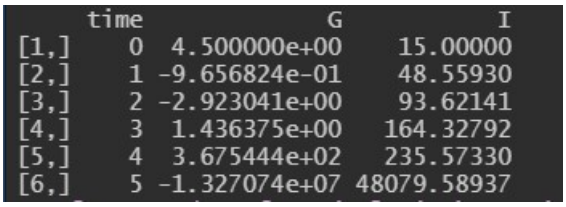


Figura 5.9: Gráfica para $u(t) = 0.05 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$



	time	G	I
[1,]	0	4.500000e+00	15.00000
[2,]	1	-9.656824e-01	48.55930
[3,]	2	-2.923041e+00	93.62141
[4,]	3	1.436375e+00	164.32792
[5,]	4	3.675444e+02	235.57330
[6,]	5	-1.327074e+07	48079.58937

Figura 5.10: Resultados para $u(t) = 0.05 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$

- Vemos que la insulina suele aumentar poco a poco durante el periodo de hipoglucemia y aumenta al ver que comienza a subir la cantidad de glucosa en sangre.
- Para un valor de n cercano a 1 veremos que sucede.

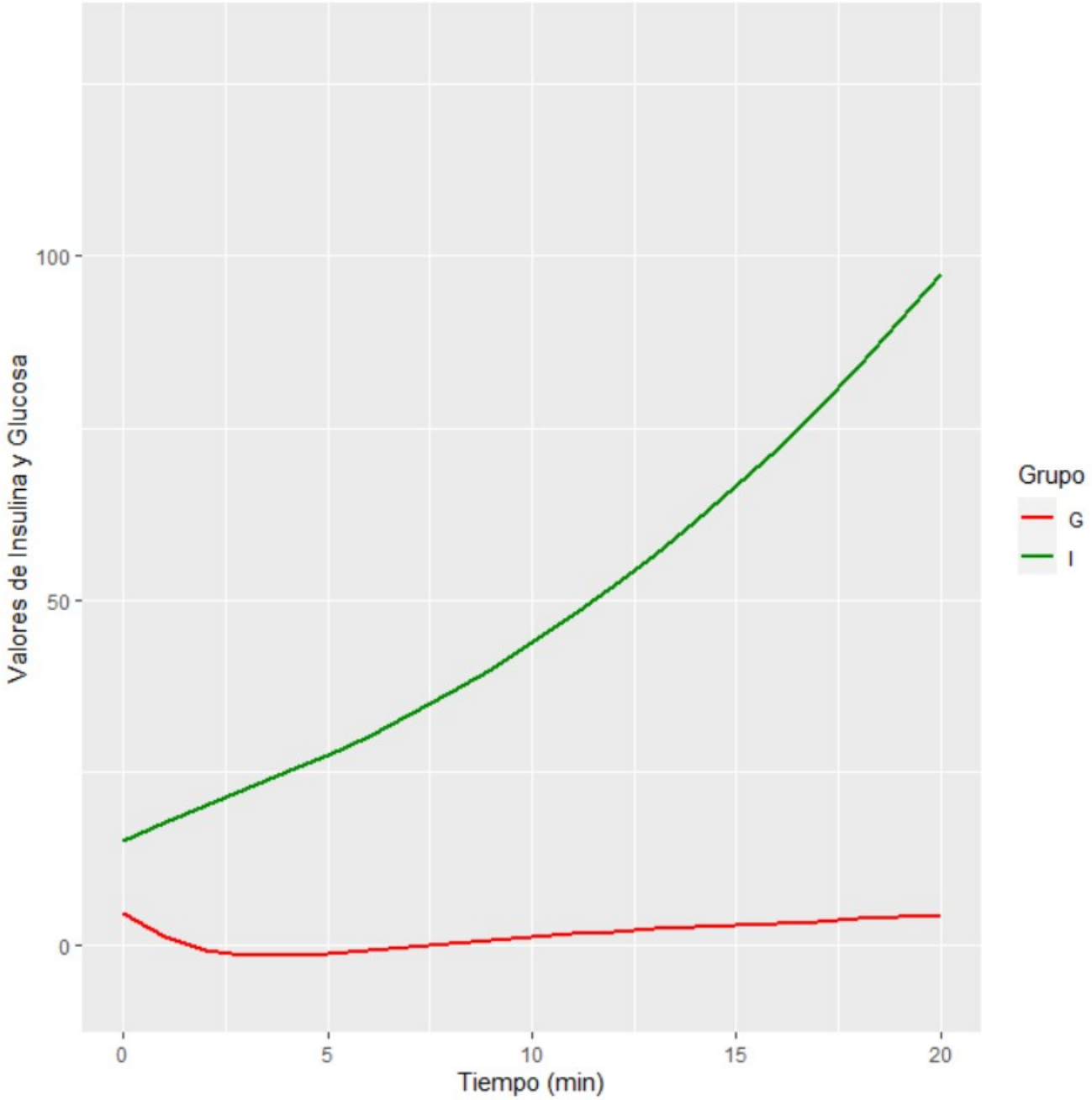
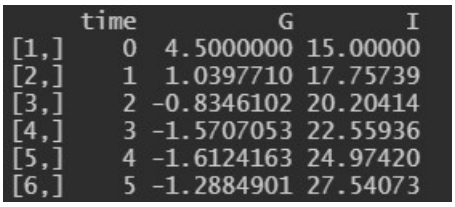


Figura 5.11: Gráfica para $u(t) = 0.5 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$



	time	G	I
[1,]	0	4.5000000	15.00000
[2,]	1	1.0397710	17.75739
[3,]	2	-0.8346102	20.20414
[4,]	3	-1.5707053	22.55936
[5,]	4	-1.6124163	24.97420
[6,]	5	-1.2884901	27.54073

Figura 5.12: Resultados para $u(t) = 0.5 * 121 * I_B(1 + \frac{G}{G_B})$

- Vemos que la insulina inoculada suele a aumentar pero de poco en poco ya que la glucosa tiene valores menores a 0 durante la hipoglucemia.

Capítulo VI

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Constratación de hipótesis con los resultados

En relación a la Hipótesis General
Es posible poder obtener la existencia, unicidad y estabilidad de solución del modelo descrito por las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (1.1) y (1.2), además de ello se podrá mostrar a través de una simulación numérica y computacional la dinámica entre la glucosa y la insulina para el caso de Pacientes en UCI.
Efectivamente se logro demostrar la existencia, unicidad y estabilidad de soluciones haciendo uso de los Teoremas de Picard- Linderlof y de Variación de Parámetros. Además de ello haciendo uso del Método numérico de Runge Kutta orden 4 pudimos obtener la simulación numérica y con estos resultados generar gráficas en R.

En relación a la Hipótesis Especifica 1
Tenemos un teorema para demostrar la existencia y unicidad de solución.
Es correcto, si tenemos un teorema que nos ayudó a demostrar la existencia y unicidad de solución; los teoremas son Picard-Linderlof y Variación de parámetros.

En relación a la Hipótesis Especifica 2
Es posible tener los autovalores del modelo matemático los cuales nos ayudaran a encontrar la estabilidad de solución
Gracias a los autovalores y aplicando los teoremas de la sección de Sistemas de Ecuaciones Lineales, se pudo dmeotrar la estabilidad de solución.

En relación a la Hipótesis Especifica 3
Tenemos un método numérico que nos ayudará a realizar nuestra simulación numérica.
Efectivamente tenemos el método numérico de Runge Kutta orden 4, el cual nos ayudó a en-

contrar la solución numérica del modelo matemático.

En relación a la Hipótesis Especifica 4
Es posible encontrar un lenguaje de programación que nos ayude a mostrar gráficas del comportamiento de la glucosa e insulina al interactuar.
Si se encontró el lenguaje de programación R, que nos ayudo realizar las gráficas donde se muestra la relación entre la glucosa e insulina.

6.2 Contrastación de resultados con otros estudios similares

En la investigación de Doran [5] realizan un estudio experimental en pacientes en UCI, es decir un grupo de investigadores hace la aplicación, en determinados tiempos, de insulina y examinan la reacción del paciente ante la inoculación. En el presente trabajo se uso el modelo que describe Doran pero se realiza un análisis matemático y numérico el cual no es experimental.

La tesis de Ivan Cisneros [15] realiza un análisis a las Ecuaciones diferenciales ordinarias de la diabetes en pacientes normales, muestra los modelos antecedentes de Akerman y realiza la demostración de la existencia y unicidad de soluciones. En el presente trabajo ese realiza el análisis matemático y numérico del caso particular de pacientes en UCI.

Capítulo VII

CONCLUSIONES

7.1 Conclusiones

- Tengamos en cuenta que los modelos presentados no son los únicos que existen, pues un modelo el cual fue pionero en el control de la diabetes fue el Modelo Matemático de Ackerman, el cual presenta un modelos lineal y mas sencillo de trabajar. Lo negativo de este modelo fue que tenía algunas restricciones y además este se basaba en la prueba OGTT.
- La diabetes es una de las enfermedades incurables que cada vez cobra mas víctimas de todas las edades.
- Para el modelo matemático de la diabetes en pacientes UCI podemos ver gracias a la simulación la interacción que existe entre la glucosa y la insulina, cabe indicar que es un caso particular de modelo ya que aquí no encontramos la variable de reacción del cuerpo humano ante ingerir glucosa exógena.
- Vemos que para poder realizar el análisis del modelo hemos definido a las funciones controlador (u(t))y glucosa exógena (P(t)) basándonos en nuestras fuentes Doran y Bergman, pero se podría también hacer una análisis mas profundo y encontrar de forma analítica la definición de estas funciones, así podríamos tener una simulación mas precisa.

Capítulo VIII

RECOMENDACIONES

8.1 Recomendaciones

- En el presente trabajo se realizo el estudio del modelo matemático de diabetes en pacientes UCI, esta interacción se modelo en Ecuaciones diferenciales ordinarias, se espera que para las siguientes investigaciones se pueda realizar con modelos matemáticos con mayor detalle y que los resultados sean mas exactos ante el comportamiento de la insulina y glucosa.
- En el trabajo experimental de Doran solo se tomo como muestra el caso especial en UCI, se podría trabajar con otro caso particular el cual genere un cambio en el modelo matemático y se pueda servir como aporte en el estudio de la Diabetes.
- Se podría mostrar la interacción de glucosa e insulina a través de software matemático Matlab, el cual podria contener una mayor animación y dinamismo.

REFERENCIAS

[1] Bergman, R.N. ; Finegood, D.T. ; Ader, M. *Assessment of Insulin Sensitivity in Vivo* Endocrine Reviews 1985 by The Endocrine Society.

[2] Bergman, R.N.; Ider , Z.; Browden , C.R. ; Cobelli C. *Quantitative estimation of insulin sensitivity* Am. J. Physiol., 236f6): E667-E677, 1979.

[3] Brauer, F. ; Nohel,J.J. *The Qualitative Theory of Ordinary Differential Equations* Dover Publications, 1969.

[4] Cobelli, C.;Nucci, G. ; Del Prado, S. *A Physiological Simulation Model of the Glucose - Insulin System* Proceedhgs of The First Joint BMES/EMBS Conferenm Serving Humanity, Advancing Technology Oct. 13-16, 1999,Atlanta, GA, USA.

[5] Doran, C.V.; Hudson, N.H.;Moorhead, K.T.; Chase, J.G ;Shaw G.M. ;Hann, C.E. *Derivative weighted active insulin control modelling and clinical trials for ICU patients* Medical Engineering & Physics 26 (2004) 855 - 866.

[6] Furler, S.T. ; Kraegen, E.W.;Smallwood, R.H. ;Chisholm, D.J. *Blood Glucose Control by Intermittent Loop Closure in the Basal Mode: Computer Simulation Studies with a Diabetic Model* Diabetes Care 1985; 8:553-61.

[7] Kienitz, K.H.; Yoneyama, T. *A Robust Controller for Insulin Pumps Based on H-Infinity Theory* IEEE Transactions on Biomecal Engineering, VOL. 40, NO. II, November 1993.

[8] Lam, Z.H.;Hwang, K.S.; Lee, J.Y. ;Chase, J.G.; Wake,G.C. *Active insulin infusion using optimal and derivative - weighted control* Medical Engineering & Physics 24 (2002) 663 - 672.

[9] Lehmann, E.D. ; Deutsch, T. *Computer assisted diabetes care: a 6-year retrospective* Computer Methods and Programs in Biomedicine 50 (1996) 209-230.

[10] Cisneros I. A., *Modelos Matemáticos para la Diabetes* Facultad de Ciencias,Universidad de Cantabria,(2014).

[11] Lages, E. , *Analisis Real Vol. 2* IMPA, 2004

[12] Sotomayor, J., *Equações Diferenciais Ordinaria* IMPA, 2009

[13] Motero V., *Estudio de la Transformada de Laplace* Facultad de Matemáticas, Universidad de Sevilla, (2018).

[14] Benazic R., *Tópico de Ecuaciones diferenciales Ordinarias* Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería,(2018).

[15] Cisneros I. A., *Técnicas de control en modelos matemáticos para la diabetes* Facultad de Ciencias,Universidad de Cantabria,(2015).

[16] Davis Brian., *Integral Transforms and Their Applications* The Australian National University, (1937).

[17] Brezis Haim., *Functional Analysis, Sobolev Spaces and Partial Differential Equations* Department of Mathematics,Springer New York Dordrecht Heidelberg London (2010).

[18] Burden, R.L. and Faires,J.D; *Numerical Analysis, BROOKS/COLE CENGAGE learning* USA,2010