

ÍNDICE DE CONCILIACIÓN NORMALIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DEL NÚMERO ÓPTIMO DE *CLUSTERS* EN UN CONJUNTO DE BIORREACTORES CON CONTROLADORES PROPORCIONALES-INTEGRALES

Laura Elimelet Ángeles-Sánchez¹, Óscar Núñez-Gaona², Gilberto Reynoso-Meza³ y Jesús Carrillo-Ahumada^{4*}

¹Maestría en Biotecnología, Universidad del Papaloapan, Tuxtepec, 68301. ²Centro de Investigaciones Científicas, Universidad del Papaloapan, Tuxtepec, 68301. ³Programa de Posgrado en Ingeniería de Producción y Sistemas (PPGEPS), Pontificia Universidad Católica de Paraná, Brasil, 80215-901. ⁴Ingeniería en Alimentos, Universidad del Papaloapan, Tuxtepec, 68301. *jesuscarrillo18@yahoo.com

Resumen

Los biorreactores son sistemas esenciales en bioingeniería, empleados para la producción controlada de biomoléculas, cultivos celulares y fermentaciones complejas. Debido a su dinámica no lineal, requieren estrategias de control avanzadas que garanticen estabilidad y robustez operativa. Los análisis de *clusters* se han utilizado para caracterizar el desempeño de algoritmos de control; no obstante, la determinación del número óptimo de *clusters* sigue siendo un reto metodológico, pues distintos índices ofrecen resultados divergentes y dependen de la preselección arbitraria del número de *clusters* (k). Para superar esta limitación, se propuso el Índice de Conciliación Normalizado (ICN), una métrica que integra las puntuaciones normalizadas de cinco índices clásicos (Silhouette, GAP, Calinski-Harabasz, Davies-Bouldin y el codo), complementada con la prueba de Tukey para establecer un límite estadísticamente fundamentado a k . El ICN se validó con el control automático de 200 biorreactores simulados en Matlab®, evaluando estabilidad y robustez promedio obtenidas mediante doce reglas de sintonización de controladores proporcionales-integrales (PI). Con *k-means* se identificaron agrupamientos de reglas con desempeño similares. La prueba de Tukey reveló cinco grupos estadísticamente distintos en ambos conjuntos de datos ($\alpha = 0.05$). En estabilidad, todos los índices coincidieron en tres clusters como número óptimo; en robustez, el índice del codo discrepó, siendo el ICN el criterio decisivo. Los resultados demuestran que el ICN mejora la precisión en la identificación de agrupamientos relevantes, al conciliar múltiples métricas, y fortalece la toma de decisiones en sistemas biotecnológicos donde la selección de k influye directamente en la optimización de estrategias de control.

Palabras Claves: estabilidad, robustez, reglas de sintonización, controlador PI.

Abstract

Bioreactors are essential systems in bioengineering, used for the controlled production of biomolecules, cell cultures, and complex fermentations. Due to their nonlinear dynamics, they require advanced control strategies to ensure stability and operational robustness. Cluster analyses have been employed to characterize the performance of control algorithms; however, determining the optimal number of clusters remains a methodological challenge, as different indices yield divergent results and depend on the arbitrary preselection of the number of clusters (k). To overcome this limitation, the Normalized Conciliation Index (NCI) was proposed, a metric that integrates the normalized scores of five classical indices (Silhouette, GAP, Calinski-Harabasz, Davies-Bouldin, and the elbow method), complemented by Tukey's test to establish a statistically grounded upper bound for k . The NCI was validated using the automatic control of 200 bioreactors simulated in Matlab®, assessing average stability and robustness obtained through twelve tuning rules of proportional-integral (PI) controllers. Using *k-means*, clusters of rules with similar performance were identified. Tukey's test revealed five statistically distinct groups in both datasets ($\alpha = 0.05$). For stability, all indices agreed on three clusters as the optimal number; for robustness, the elbow method diverged, making the NCI the decisive criterion. The results demonstrate that the NCI improves accuracy in identifying relevant cluster structures by reconciling multiple metrics, and strengthens decision-making in biotechnological systems where the selection of k directly influences the optimization of control strategies.

Key Words: stability, robustness, tuning rules, PI controller.

Introducción

Los biorreactores son sistemas diseñados para proporcionar un entorno controlado en el que se desarrollan procesos biológicos como el crecimiento de microorganismos (Arteaga-Miñano & Vásquez-Villalobos, 2012), células o tejidos (Maschke *et al.*, 2024), bajo condiciones óptimas y a diversas escalas industriales (Díaz, 2021). Estos dispositivos constituyen el núcleo de la producción biotecnológica, siendo empleados en la generación de fármacos (Pachauri *et al.*, 2017), alimentos (Barzee *et al.*, 2022) y otros bioproductos de interés comercial (Garg *et al.*, 2023).

En bioingeniería, la teoría de control estudia la simulación y regulación de biorreactores para aproximar su comportamiento a condiciones reales, lo cual mejora la seguridad operativa, la supervisión de calidad y la eficiencia del proceso (Åström & Murray, 2021). Los biorreactores pueden ser regulados mediante controladores PI, cuya eficiencia depende de los valores que adquieran su ganancia proporcional, k_p y ganancia integral, k_i (Ec. 1).

$$C(s) = k_p + \frac{k_i}{s}$$

Ec. 1.

El diseño de controladores PI implica el ajuste o sintonización de sus ganancias, proceso para el cual existen numerosas reglas de sintonización desarrolladas a partir de metodologías heurísticas, analíticas o de optimización. Debido a que cada regla proporciona diferentes valores de ganancias, el rendimiento del controlador PI está condicionado por el método de sintonización elegido (Åström & Murray, 2021). El estudio de conjuntos de reglas de sintonización de controladores PI para comparar sus rendimientos en sistemas específicos está ampliamente documentado en la literatura, siendo el análisis de *clusters* un enfoque reciente, ya que los estudios previos se han centrado en comparaciones aisladas o condiciones limitadas.

Los análisis de *clusters* son una estrategia utilizada para reducir la heterogeneidad aparente de un conjunto de mediciones e identificar de forma visual elementos similares, subdividiéndolos en grupos (Syriopoulou-Delli & Papaefstathiou, 2020). El

análisis incluye la elección del conjunto de datos, la elección de la medida de similitud, la elección del algoritmo de agrupamiento, la evaluación del resultado y el arreglo visual de los *clusters*. La evaluación del resultado obtenido por un determinado procedimiento de agrupamiento otorga validez al *cluster*, ya que la mayoría de los algoritmos de agrupamiento imponen una estructura de agrupamiento al conjunto de datos incluso si estos no poseen una estructura. Por lo tanto, la estructura de agrupamiento es válida si no pudo haber ocurrido por casualidad ni como un artificio del algoritmo de agrupamiento (Frades & Matthiesen, 2010).

La evaluación de los efectos de agrupamiento se puede dividir generalmente en la evaluación de los efectos de agrupamiento externos y la evaluación de los efectos de agrupamiento internos (Wang & Xu, 2019). Una evaluación externa de validez compara la estructura recuperada con una estructura *a priori*, mientras que un examen interno de validez determina si la estructura de agrupamiento es intrínsecamente apropiada para los datos (Halkidi & Vazirgiannis, 2001).

Diversos índices permiten evaluar cuantitativamente el número óptimo de *clusters*. Entre los más utilizados se encuentran el índice de Silhouette (S), GAP (G), Calinski-Harabasz (CH), Davies-Bouldin (DB) y el método del codo (C). El índice S constituye una medida interna de validez que determina el número óptimo de *clusters* mediante la diferencia entre la distancia promedio intra-*cluster* (cohesión) y la distancia mínima inter-*cluster* (separación). Por su parte, el índice CH evalúa la calidad del agrupamiento interno a través de la relación entre la dispersión dentro de los *clusters* y la dispersión entre ellos. El índice DB también corresponde a una evaluación interna, y estima la calidad del agrupamiento mediante la razón entre la suma de las distancias promedio intra-*cluster* y la distancia entre los centroides (Wang & Xu, 2019).

En contraste, el índice GAP representa una evaluación externa de validez, ya que compara la dispersión observada dentro de los *clusters* con la esperada bajo una distribución nula de referencia generada aleatoriamente (Tibshirani *et al.*, 2001). El índice C se basa en el análisis de la inercia,

definida como la suma de las distancias cuadradas entre cada punto de datos y el centroide de su *cluster*; en su representación gráfica, se identifica el punto en el que la tasa de disminución de la inercia se desacelera, formando la característica inflexión conocida como “codo”. El criterio de decisión para los índices S, CH y GAP es la maximización, mientras que para el índice DB es la minimización (Liu *et al.*, 2010).

A pesar de la diversidad de índices disponibles para la evaluación del número óptimo de *clusters*, el proceso aun presenta desafíos metodológicos, ya que dependiendo del índice utilizado se pueden obtener resultados distintos para un mismo conjunto de datos. Dado que el análisis exige definir previamente el número de *clusters*, se suelen explorar valores entre 2 y un número arbitrario (k). Los índices que toman decisiones maximizando su valor como el índice S, CH y GAP tienden a favorecer valores elevados de k , y debido a que el número de *clusters* perfecto es igual al número de elementos evaluados, los incrementos indiscriminados de k pueden comprometer la validez del agrupamiento, generando soluciones subóptimas. Esto evidencia la necesidad de una metodología que integre y pondere las decisiones de cada índice de evaluación, y proponga un límite a k basado en el nivel de confianza estadística mínima (95%).

Materiales y Métodos

Se estableció el ICN como la sumatoria de las puntuaciones normalizadas de cinco índices clásicos que evalúan el número óptimo de *clusters* (Ec. 2)

$$ICN_i = S_i + G_i + CH_i + D_i + C_i$$

Ec. 2.

Donde i es el número de *clusters* evaluados con valores desde 2 hasta k definido por el número de grupos estadísticamente diferentes en la prueba de Tukey ($\alpha = 0.05$), S_i es el valor normalizado del índice S cuando se evalúa el *cluster* i , G_i es el valor normalizado del índice G cuando se evalúa el *cluster* i , CH_i es el valor normalizado del índice

de CH cuando se evalúa el *cluster* i , D_i es el valor normalizado invertido del índice de DB cuando se evalúa el *cluster* i y C_i es el valor normalizado invertido del índice C cuando se evalúa el *cluster* i . El número óptimo de *clusters* (k^*) es aquel valor de i para el cual ICN es máximo (Ec. 3).

$$k^* = \arg \max_i (ICN_i)$$

Ec. 3.

Se empleó la prueba de Tukey HSD (*Honest Significant Difference*) como procedimiento *post-hoc*, debido a que garantiza un control riguroso del error tipo I a nivel global en las comparaciones múltiples de medias. Esta elección asegura mayor robustez metodológica y confiabilidad en la interpretación de los resultados, en contraste con métodos menos conservadores como Fisher LSD (*Least Significant Difference*), que incrementan el riesgo de reportar falsos positivos (Mendenhall, 2014).

Para validar el ICN se utilizaron valores de estabilidad y robustez obtenidos mediante el control automático de 200 biorreactores simulados como sistemas de primer orden con tiempo muerto (FOPTD, por sus siglas en inglés) con doce reglas de sintonización de controladores PI obtenidas mediante una revisión exhaustiva de literatura especializada (Tabla 1).

La generación de los sistemas FOPTD se realizó a partir de la variación numérica de los tres parámetros que definen este tipo de modelo (Ec. 4). La ganancia que representa la magnitud de la respuesta del sistema, se mantuvo constante ($K = 1$). Los valores de la constante del tiempo (T) que reflejan la velocidad de respuesta del proceso, se asignaron a partir del conjunto $\{1, 2, 3, \dots, 10\}$. Mientras que el tiempo muerto (L), correspondiente al desfase entre la aplicación de la entrada y la aparición de la salida en el proceso, se definió del conjunto de valores $\{0.1, 0.2, 0.3, \dots, 2.0\}$.

Esta parametrización permitió obtener una representación amplia y diversa del comportamiento de biorreactores empíricos.

Tabla 1. Reglas de sintonización de controladores PI para sistemas FOPTD.

Método ^a	Regla ^b	k_p^c	k_i o t_i^d
H	ZN	$\frac{0.9T}{L}$	$t_i = \frac{L}{0.3}$
	CC	$\frac{1}{K} \left(0.083 + \frac{0.9T}{L} \right)$	$t_i = T \left[\frac{\frac{3.33L}{T} + 0.31 \left(\frac{L}{T} \right)^2}{1 + 2.22 \left(\frac{L}{T} \right)} \right]$
	SK	$\left(\frac{1}{K} \right) \frac{T}{2L}$	$t_i = \min\{T, 4(L+L)\}$
	AMIGO	$\frac{1}{K} \left[0.15 + 0.35 \frac{T}{L} - \frac{T^2}{(L+T)^2} \right]$	$t_i = 0.35L + \frac{13LT^2}{T^2 + 12LT + 7L^2}$
A	CS	$\frac{1}{K} \frac{T}{T+L}$	$t_i = T$
	AM	$0.3 + 0.38 \left(\frac{T}{L} \right) + 0.007 \left(\frac{T}{L} \right)^2$	$t_i = L \left[0.5 + 0.5 \left(\frac{T}{L} \right) + 0.01 \left(\frac{T}{L} \right)^{1.5} \right]$
	SZ	$\frac{2T+L}{3KL}$	$t_i = \min \left\{ T + \frac{L}{2}, 8L \right\}$
	VN ^e	$K \left[\frac{\tau + \tau_0(2 - \tau_0)}{(\tau + \tau_0)^2} \right]$	$t_i = T \left[\frac{\tau + \tau_0(2 - \tau_0)}{\tau + \tau_0} \right]$
O	SN ^f	$\frac{\left(\frac{T}{L} \right) a \sin(\varphi_m + a) - \cos(\varphi_m + a)}{K}$	$k_i = \frac{a \sin(\varphi_m + a) + \left(\frac{T}{L} \right) a^2 \cos(\varphi_m + a)}{KL}$
	SS ^g	$\frac{a\tau^b + c\tau^d}{K}$	$t_i = (a\tau^2 + b\tau + c)T$
	VP-IETSE ^h	$\frac{\alpha_1}{K} \tau^{\beta_1}$	$t_i = \frac{T}{\alpha_2 + \beta_2 \tau}$
	VP-ITETSE ⁱ	$\frac{\alpha_3}{K} \tau^{\beta_3}$	$t_i = \frac{T}{\alpha_4 + \beta_4 \tau}$

^a H: heurísticos, A: analíticos y O: de optimización.

^b ZN: (Ziegler & Nichols, 1942), CC: (Cohen & Coon, 1953), SK: (Skogestad & Grimholt, 2012), AMIGO: (Hägglund, 2019), CS: (Chen & Seborg, 2002), AM: (Awouda & Mamat, 2010), SZ: (Shamsuzzoha, 2013), VN: (Vilanova *et al.*, 2018), SN: (Sun *et al.*, 2016), SS: (Sánchez *et al.*, 2017), VP-IETSE y VP-ITETSE: (Verma & Padhy, 2018).

^c Para VN, SS, VP-IETSE y VP-ITETSE, $\tau = \frac{L}{T}$.

^d Para todas las reglas, excepto SN, $k_i = \frac{k_p}{t_i}$.

^e $\tau_0 = 0.55e^{0.27\tau} + (-0.53e^{-2.72\tau})$

^f $\tau_1 = \frac{L}{T+L}$. Para $\tau_1 < 0.05$, $\varphi_m = 0.73$ y $a = 0.47$. Para $0.05 \leq \tau_1 < 0.1$, $\varphi_m = 0.8$ y $a = 0.48$. Para $0.1 \leq \tau_1 < 0.3$, $\varphi_m = 0.94$ y $a = 0.5$. Para $\tau_1 \geq 0.3$, $\varphi_m = 1.05$ y $a = 0.52$.

^g Para k_p , $a = 0.233$, $b = 0.4582$, $c = 0.7349$ y $d = -0.9348$. Para t_i , $a = -0.01197$, $b = 0.5683$ y $c = 0.4343$.

^h Para $0.1 \leq \tau \leq 1$, $\alpha_1 = 0.98$, $\beta_1 = -0.892$, $\alpha_2 = 0.69$ y $\beta_2 = -0.155$. Para $1.1 \leq \tau \leq 2$, $\alpha_1 = 1.072$, $\beta_1 = -0.56$, $\alpha_2 = 0.648$ y $\beta_2 = -0.114$.

ⁱ Para $0.1 \leq \tau \leq 1$, $\alpha_3 = 1.279$, $\beta_3 = -0.945$, $\alpha_4 = 0.535$ y $\beta_4 = -0.586$. Para $1.1 \leq \tau \leq 2$, $\alpha_3 = 1.346$, $\beta_3 = -0.675$, $\alpha_4 = 0.552$ y $\beta_4 = -0.438$.

Los parámetros K , T y L son específicos del sistema, ya que dependen de sus propiedades físicas y químicas, de sus dimensiones, de las características operativas del proceso y la salida que se desea controlar (Smith & Corripio, 2007).

$$G(s) = \frac{K}{Ts+1} e^{-Ls}$$

Ec. 4.

Para evaluar la estabilidad se utilizó el criterio de los valores propios de la matriz característica (Ec. 5) donde $eig(T(s))$ representa los polos de la función de transferencia de lazo cerrado. Valores

negativos de a generan sistemas con una mayor capacidad para volver a su estado de equilibrio después de ser perturbado. Para evaluar la robustez se utilizó el cálculo del valor máximo de la norma sigma de la función de sensibilidad, $S(j\omega)$ (Ec. 6). Valores de $\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max} \rightarrow 1$, representan una mayor capacidad del sistema para rechazar perturbaciones y tolerar variaciones en el modelo (Emami-Naeini *et al.*, 2019; Iqbal, 2020; Vilanova & Visioli, 2012).

$$a = \max \left(\operatorname{Re} \left(\operatorname{eig}(T(s)) \right) \right)$$

Ec. 5.

$$\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max}$$

Ec. 6.

El análisis de *clusters* se realizó con el algoritmo *k-means* (Ec. 7) y buscó determinar qué reglas de sintonización producen valores de robustez y estabilidad promedio similares.

$$f = \sum_{i=2}^k \sum_{j=i, j \in G_i}^N \|x_j - Co_i\|^2$$

Ec. 7.

Donde f es la función objetivo del error cuadrático, i es el número de *cluster*, k es el número de grupos estadísticamente

diferentes (determinado por la prueba de Tukey con $\alpha = 0.05$), N es el número de observaciones, x_j es la coordenada de la observación j , Co_i es la coordenada del *cluster* i y G_i es el grupo de observaciones que pertenecen al *cluster* i . Todos los ensayos se realizaron en Matlab®.

Resultados

Se obtuvieron 200 modelos de biorreactores diferentes como sistemas FOPTD por simulación numérica de sus parámetros (Ec. 4) en Matlab®. Para cada uno de los modelos se calculó la estabilidad (Ec. 5) y robustez (Ec. 6) generadas por doce reglas de sintonización en controladores PI (Tabla 1).

Las pruebas de Tukey sugirieron cinco grupos de reglas estadísticamente diferentes para el conjunto de valores a y el conjunto de valores de $\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max}$ con $\alpha = 0.05$ (Fig. 1). Las reglas se ordenaron por grupos, de forma ascendente desde las reglas que producen sistemas menos estables y robustos, hasta las que producen los mejores niveles de estabilidad y robustez de acuerdo con las métricas utilizadas.

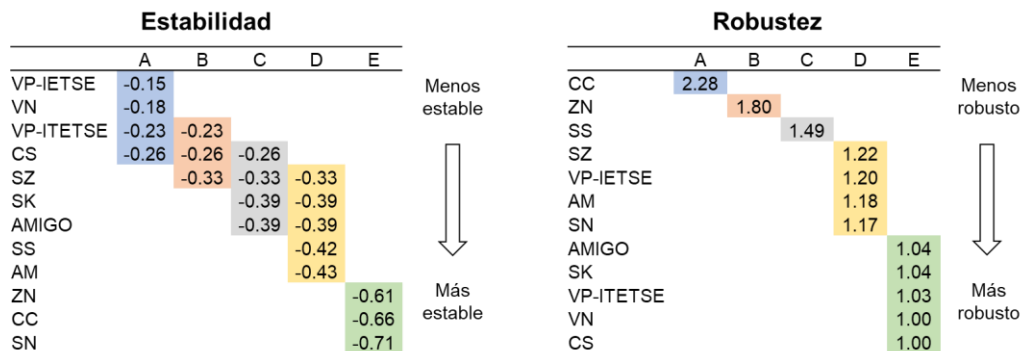


Fig. 1. Grupos de reglas de sintonización PI significativamente diferentes obtenidos con la prueba de Tukey ($\alpha = 0.05$).

De acuerdo con las pruebas de Tukey, las reglas de SN, CC y ZN generaron los sistemas más estables y las reglas de CS, VN, VP-ITETSE, SK y AMIGO generaron los sistemas más robustos. Se observó también que, las reglas de CC y ZN generaron los sistemas menos robustos y las reglas de VP-IETSE, VN, VP-ITETSE y CS generan los sistemas menos estables. Lo anterior sugiere una relación inversamente proporcional entre la estabilidad y la robustez en las reglas mencionadas.

Las pruebas de Tukey permitieron definir $k = 5$ para los análisis de *clusters* en ambos conjuntos de datos (a y $\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max}$). Así, se calcularon $i = \{2, 3, 4, 5\}$ *clusters* con el algoritmo *k-means* (Ec. 7) y se evaluó k^* con los índices S, G, CH, DB, C e ICN. Los valores normalizados de los seis índices se graficaron para facilitar su comparación (Fig. 2). En todos los índices el criterio de elegibilidad fue la maximización de su valor, excepto en el índice C donde el criterio fue el punto de inflexión de la curva.

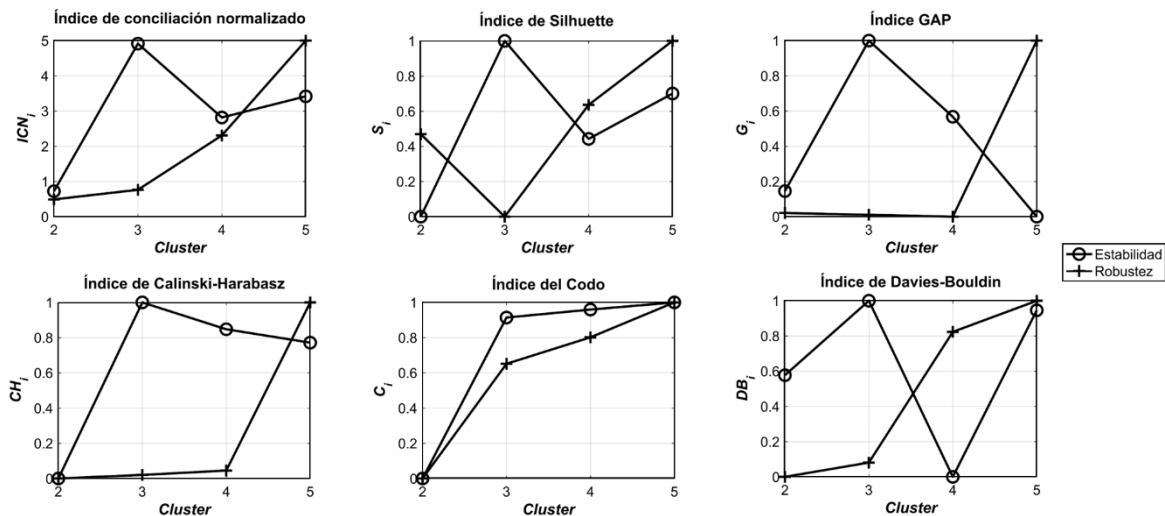


Fig. 2. Evaluación del número óptimo de *clusters* con seis índices para dos conjuntos de datos de biorreactores con controladores PI.

Todos los índices coincidieron que $k^* = 3$ para la estabilidad. En los datos de robustez, todos los índices sugirieron $k^* = 5$, excepto el índice C_i que sugirió un $k^* = 3$, en este caso la decisión final fue tomada con el ICN y se concluyó $k^* = 5$ para la robustez.

La asignación de los elementos a cada *cluster* óptimo de acuerdo con sus valores de α y $\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max}$ fue determinada con el algoritmo *k-means* (Fig 3). Los resultados del análisis de *clusters* y la prueba de Tukey coincidieron para el conjunto de datos de $\|S(j\omega)\|_{\sigma}^{max}$. Las reglas de CS, VN, VP-ITETSE, SK y AMIGO

generaron los sistemas con mejor robustez y conformaron un mismo conglomerado o grupo. Por otro lado, los resultados del análisis de *clusters* y la prueba de Tukey discreparon para el conjunto de datos de α . Mientras la prueba de Tukey generó 5 grupos de reglas estadísticamente diferentes, el análisis de *clusters* generó 3 conglomerados de reglas. Las reglas de sintonización pertenecientes a los grupos B, C y D de la Fig. 1 para α fueron agrupados en el *cluster* 2 de la Fig. 3. No obstante, las conclusiones respecto a las reglas que generaron los sistemas más estables (SN, CC y ZN) fueron consistentes en ambas técnicas.

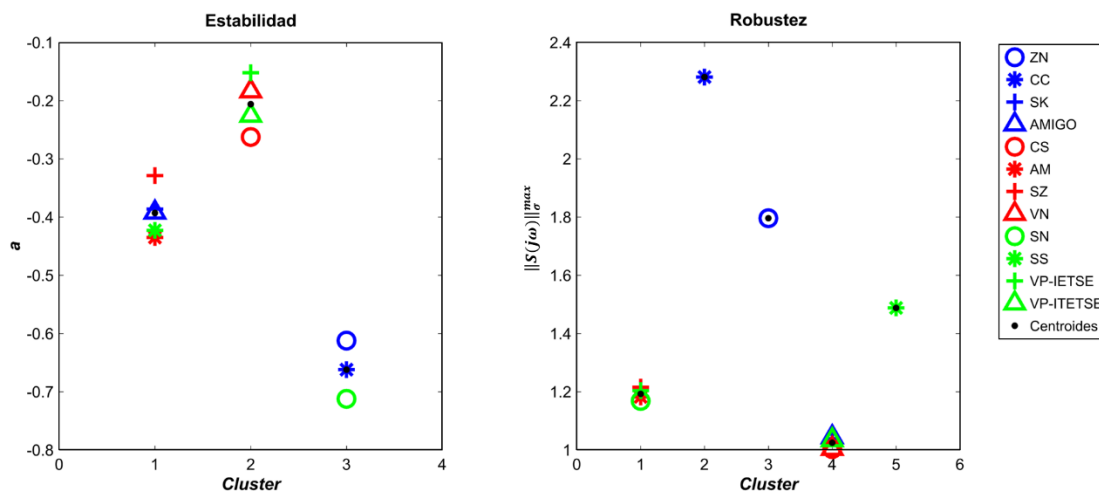


Fig. 3. Agrupamiento de doce reglas de sintonización PI de acuerdo con sus niveles de estabilidad y robustez promedio en 200 biorreactores.

Conclusiones

Se estableció un nuevo índice para determinar el número óptimo de *clusters* construido a partir de la ponderación de los valores normalizados de cinco índices clásicos y complementado con la prueba de Tukey (nivel de confianza 95%) como referencia para establecer el número máximo de *clusters* posibles en un conjunto de datos. El índice propuesto se validó en el contexto del control automático de biorreactores demostrando su aplicabilidad en sistemas complejos y problemas reales de control.

Agradecimientos.

La autora principal (Laura Elimelet Ángeles-Sánchez) agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación de México (SECIHTI) por su apoyo a la investigación y el desarrollo científico a través de las Becas Nacionales para Estudios de Posgrado (2023-2). Número de beca 4005163. El autor de correspondencia (Jesús Carrillo-Ahumada) agradece a la Universidad del Papaloapan por el proyecto interno aprobado, 01-B-05-24-I.

Referencias

Alvarado Castillo, G., & Hernández Escoto, H. (2015). Controlador Convencional vs Control Avanzado de un Biorreactor. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 1(2), Article 2. <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/427>

Arteaga-Miñano, H., & Vásquez-Villalobos, V. (2012). Control difuso del oxígeno disuelto, pH y temperatura de un biorreactor columna de burbujas en la producción de biomasa de *Candida utilis*. *Scientia Agropecuaria*, 3(2), 139-148. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3986202>

Åström, K. J., & Murray, R. (2021). *Feedback Systems: An Introduction for Scientists and Engineers, Second Edition*. Princeton University Press.

Awouda, A. E. A., & Mamat, R. B. (2010). Refine PID tuning rule using ITAE criteria. *2010 The 2nd International Conference on Computer and Automation Engineering (ICCAE)*, 171-176. 2nd International Conference on Computer and Automation

Engineering (ICCAE 2010). <https://doi.org/10.1109/ICCAE.2010.5451484>

Barzee, T. J., El Mashad, H. M., Cao, L., Chio, A., Pan, Z., & Zhang, R. (2022). Cell-cultivated food production and processing: A review. *Food Bioengineering*, 1(1), 4-25. <https://doi.org/10.1002/fbe2.12009>

Botero, H., Álvarez, H., & Gómez, L. (2013). Estimación de Estado y Control de un Gasificador de Carbón en Lecho Fluidizado Presurizado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.riai.2013.05.003>

Brício Barios, E. E., & Hernández-Escoto, H. (2016). Control de reactores con diversas velocidades de conversión. En *Compendio de Investigaciones Científicas en México*. https://www.researchgate.net/publication/316375461_Control_de_reactores_con_diversas_velocidades_de_conversion

Cao, F. (2020). PID controller optimized by genetic algorithm for direct-drive servo system. *Neural Computing and Applications*, 32(1), 23-30. <https://doi.org/10.1007/s00521-018-3739-z>

Chen, D., & Seborg, D. E. (2002). PI/PID Controller Design Based on Direct Synthesis and Disturbance Rejection. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 41(19), 4807-4822. <https://doi.org/10.1021/ie010756m>

Cohen, G. H., & Coon, G. A. (1953). Theoretical Consideration of Retarded Control. *Journal of Fluids Engineering*, 75(5), 827-834. <https://doi.org/10.1115/1.4015451>

Díaz, M. (2021). *Ingeniería de Bioprocesos* (3.ª ed.). Ediciones Paraninfo, S.A.

Emami-Naeini, A., Ivler, C. M., & Powell, J. D. (2019). Frequency-Response and Frequency-Domain Models. En J. Baillieul & T. Samad (Eds.), *Encyclopedia of Systems and Control* (pp. 1-9). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5102-9_236-2

Frades, I., & Matthiesen, R. (2010). Overview on techniques in cluster analysis. En R. Matthiesen (Ed.), *Bioinformatics Methods in*

Clinical Research (pp. 81-107). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-194-3_5

García-Parrado, J., Regalón Anias, O., Calderón Toledo, E., Paneque Díaz, Y., Pérez González, E., García Parrado, J., Regalón Anias, O., Calderón Toledo, E., Paneque Díaz, Y., & Pérez González, E. (2021). Modernización del sistema de control de un biorreactor de 75 L para el cultivo de bacterias y levaduras. *Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, 42(3), 93-104. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1815-9282021000300093&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Garg, S., Behera, S., Ruiz, H. A., & Kumar, S. (2023). A Review on Opportunities and Limitations of Membrane Bioreactor Configuration in Biofuel Production. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 195(9), 5497-5540. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03955-z>

Garikiparthi, P. S. N., Lee, S. C., Liu, H., Kolluri, S. S., Esfahani, I. J., & Yoo, C. K. (2016). Evaluation of multiloop chemical dosage control strategies for total phosphorus removal of enhanced biological nutrient removal process. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 33(1), 14-24. <https://doi.org/10.1007/s11814-015-0132-9>

Hägglund, T. (2019). The one-third rule for PI controller tuning. *Computers & Chemical Engineering*, 127, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.03.027>

Halkidi, M., & Vazirgiannis, M. (2001). Clustering validity assessment: Finding the optimal partitioning of a data set. *Proceedings 2001 IEEE International Conference on Data Mining*, 187-194. <https://doi.org/10.1109/ICDM.2001.989517>

Iqbal, K. (2020). *Introduction to control systems*. LibreTexts. https://eng.libretexts.org/Bookshelves/Industrial_and_Systems_Engineering/Introduction_to_Control_Systems_%28Iqbal%29

Jeng, J.-C., & Ge, G.-P. (2016). Disturbance-rejection-based tuning of proportional-

integral-derivative controllers by exploiting closed-loop plant data. *ISA Transactions*, 62, 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.isatra.2016.02.011>

Liu, Y., Li, Z., Xiong, H., Gao, X., & Wu, J. (2010). Understanding of Internal Clustering Validation Measures. *2010 IEEE International Conference on Data Mining*, 911-916. <https://doi.org/10.1109/ICDM.2010.35>

Lizcano-Pulido, A. K., Morales-Toscano, A. C., Naranjo-Lourido, W., & Martínez-Baquero, J. E. (2021). Centro de Investigación de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas. *Revista Vínculos*, 18(2), Article 2. <https://revistas.udistrital.edu.co/index.php/vinculos/article/view/20193>

López-Pérez, P. A., Neria-González, M. I., & Aguilar-López, R. (2013). Nonlinear controller design with application to a continuous bioreactor. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*, 47(5), 585-592. <https://doi.org/10.1134/S0040579513050199>

Martínez, G., Flores, D., Silos, G., García, H., Ramírez, M., & Cabrera, A. (2020). Control de velocidad de agitación difuso en un biorreactor. *Miscelanea Científica en México. Tomo IV: Ingeniería.*, 568-574.

Maschke, R. W., Seidel, S., Rossi, L., Eibl, D., & Eibl, R. (2024). Disposable Bioreactors Used in Process Development and Production Processes with Plant Cell and Tissue Cultures. En J. Steingroewer (Ed.), *Plants as Factories for Bioproduction: Recent Developments and Applications* (pp. 119-144). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/10_2024_249

Mendenhall, W. (2014). *Introducción a la Probabilidad y Estadística, 14th Edition* (14th edition). Cengage Learning Editores,.

Nikita, S., & Lee, M. (2019). Control of a wastewater treatment plant using relay auto-tuning. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 36(4), 505-512. <https://doi.org/10.1007/s11814-019-0225-y>

O'Dwyer, A. (2006). *Handbook of PI and PID Controller Tuning Rules*. World Scientific.

- Pachauri, N., Rani, A., & Singh, V. (2017). Bioreactor temperature control using modified fractional order IMC-PID for ethanol production. *Chemical Engineering Research and Design*, 122, 97-112. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.03.031>
- Pramod, S., & Chidambaram, M. (2000). Closed loop identification of transfer function model for unstable bioreactors for tuning PID controllers. *Bioprocess Engineering*, 22(2), 185-188. <https://doi.org/10.1007/s004499900077>
- Rojas, J. D., Arrieta, O., & Vilanova, R. (2021). *Industrial PID Controller Tuning: With a Multiobjective Framework Using MATLAB®*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-72311-8>
- Román, R., Farràs, M., Camps, M., Martínez-Monge, I., Comas, P., Martínez-Espelt, M., Lecina, M., Casablanca, A., & Cairó, J. J. (2018). Effect of continuous feeding of CO₂ and pH in cell concentration and product titers in hIFN γ producing HEK293 cells: Induced metabolic shift for concomitant consumption of glucose and lactate. *Journal of Biotechnology*, 287, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.10.005>
- Sánchez, H. S., Visioli, A., & Vilanova, R. (2017). Optimal Nash tuning rules for robust PID controllers. *Journal of the Franklin Institute*, 354(10), 3945-3970. <https://doi.org/10.1016/j.jfranklin.2017.03.012>
- Shamsuzzoha, M. (2013). Closed-Loop PI/PID Controller Tuning for Stable and Integrating Process with Time Delay. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52(36), 12973-12992. <https://doi.org/10.1021/ie401808m>
- Sheik, A. G., Tejaswini, E. S. S., Seepana, M. M., & Ambati, S. R. (2022). Evaluation of Effluent Quality and Operating Cost in Biological Wastewater Treatment Plants with Non-ideal Sensors in the Feedback Control. En A. K. Dikshit, B. Narasimhan, B. Kumar, & A. K. Patel (Eds.), *Innovative Trends in Hydrological and Environmental Systems* (pp. 645-661). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-19-0304-5_45
- Skogestad, S., & Grimholt, C. (2012). The SIMC method for smooth PID controller tuning. En R. Vilanova & A. Visioli (Eds.), *PID Control in the Third Millennium: Lessons Learned and New Approaches* (pp. 147-175). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2425-2_5
- Smith, C. A., & Corripio, A. B. (2007). *Control automático de procesos* (3.^a ed.). Limusa.
- Sun, L., Li, D., & Lee, K. Y. (2016). Optimal disturbance rejection for PI controller with constraints on relative delay margin. *ISA Transactions*, 63, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.isatra.2016.03.014>
- Syriopoulou- Delli, C. K., & Papaefstathiou, E. (2020). Review of cluster analysis of phenotypic data in Autism Spectrum Disorders: Distinct subtypes or a severity gradient model? *International Journal of Developmental Disabilities*, 66(1), 13-21. <https://doi.org/10.1080/20473869.2018.1542561>
- Tibshirani, R., Walther, G., & Hastie, T. (2001). Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 63(2), 411-423. <https://doi.org/10.1111/1467-9868.00293>
- Verma, B., & Padhy, P. K. (2018). Optimal PID controller design with adjustable maximum sensitivity. *IET Control Theory & Applications*, 12(8), 1156-1165. <https://doi.org/10.1049/iet-cta.2017.1078>
- Vilanova, R., Arrieta, O., & Ponsa, P. (2018). Robust PI/PID controllers for load disturbance based on direct synthesis. *ISA Transactions*, 81, 177-196. <https://doi.org/10.1016/j.isatra.2018.07.040>
- Vilanova, R., & Visioli, A. (Eds.). (2012). *PID Control in the Third Millennium: Lessons Learned and New Approaches*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2425-2>
- Wang, X., & Xu, Y. (2019). An improved index for clustering validation based on Silhouette index and Calinski-Harabasz index. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 569(5), 052024. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/569/5/052024>

Artículos

Yadav, E. S., Indiran, T., & Priya, S. S. (2020). Optimal Energy Consumption of the Distillation Process and Its Product Purity Analysis Using Ultraviolet Spectroscopy. *ACS Omega*, 6(2), 1697-1708. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05731>

Ziegler, J. G., & Nichols, N. B. (1942). Optimum Settings for Automatic Controllers. *Transactions of the American Society of Mechanical Engineers*, 64(8), 759-765. <https://doi.org/10.1115/1.4019264>