

SISTEMA DE TELEMEDICINA PARA MONITOREO Y CONTROL DE GLUCEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y/O AISLADOS CON COVID-19*

Fabrizio Garelli¹, Leandro Mendoza¹, Delfina Arambarri¹, Nicolás Rosales¹, Emilia Fushimi¹, Cecilia Serafini¹, Hernán De Battista¹, Ricardo Sánchez Peña²

GCA, LEICI (UNLP-CONICET), Facultad de Ingeniería, UNLP¹

Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA)²

Email: nicolas.rosales@ing.unlp.edu.ar

Introducción

En este trabajo se presenta el desarrollo tecnológico y el funcionamiento de una plataforma para el monitoreo remoto y continuo de la glucemia en pacientes aislados u hospitalizados. La plataforma tiene su origen en un desarrollo para ensayos clínicos de sistemas de Páncreas Artificial (PA), denominado InsuMate, que permite la conexión de forma inalámbrica entre un teléfono inteligente, sensores continuos de glucosa y bombas de infusión continua de insulina, como así también ejecutar en tiempo real un algoritmo de control glucémico. Como herramienta de supervisión, y en el contexto de la pandemia de COVID-19, se desarrolló un módulo de Monitoreo Remoto (MR) que permite visualizar en cualquier navegador la excursión glucémica, suministro de insulina, estadísticas, entre otras herramientas de diagnóstico. Dado que los sensores subcutáneos de glucosa fueron aprobados para su uso hospitalario recién durante la pandemia, la plataforma desarrollada constituye una de las primeras herramientas de monitoreo compatibles con múltiples sensores, múltiples terapias (insulina endovenosa, subcutánea, múltiples dosis) y para múltiples pacientes. Al estar basada en desarrollos de código abierto, la plataforma cuenta con la versatilidad necesaria para adaptarse a los requerimientos de diferentes tipos de estudios y/o centros médicos. En particular, en el marco de la pandemia de Covid-19, la plataforma está permitiendo monitorear y estabilizar metabólicamente a pacientes en unidades de terapia intensiva COVID-19 en hospitales de nuestro país.

El grupo de trabajo al que pertenecen los autores inició la línea de investigación en el control y la tecnología para la diabetes a finales de 2011, a partir de una estancia del profesor Garelli en la Universidad de Girona, España. Desde entonces se propusieron algoritmos de control de lazo abierto, lazo cerrado y variantes adaptivas. En 2016 y 2017, luego de la aprobación de ANMAT, se logró realizar en el Hospital Italiano de Buenos Aires el primer ensayo clínico de un PA en nuestro país. En la segunda fase del ensayo se evaluó un algoritmo puramente argentino y sin requerimiento de conteo de carbohidratos denominado ARG [1]. Este ensayo fue realizado utilizando la plataforma de hardware más avanzada hasta la fecha, denominada Diabetes Assistant (DiAs), propiedad la Universidad de Virginia (UVA). La posterior falta de disponibilidad de la plataforma DiAs impidió, entre otras cosas, la realización de un segundo ensayo clínico del algoritmo ARG programado para la población pediátrica junto con el Hospital Garrahan.

A raíz de ello, el grupo comenzó a trabajar en el desarrollo de una plataforma de hardware y software propia. Se buscó que la plataforma fuese de código abierto para que los pacientes diabéticos puedan disponer de la misma una vez probados y aprobados los algoritmos de control. De esta manera nace InsuMate. Luego de varios meses de desarrollo, programación y pruebas de simulación, se comenzaron las pruebas preliminares. De esta manera, entre 2019 y 2020, la conectividad con sensores y bombas fue validada experimentalmente en 6 pacientes durante aproximadamente 1300 horas, arrojando resultados del orden de los obtenidos en ensayos anteriores con la plataforma DiAs, o superiores. A su vez, se implementaron distintas versiones del controlador ARG y se contrastaron con su implementación en MATLAB y con los resultados de ensayos clínicos en la plataforma DiAs, obteniendo también resultados muy satisfactorios.

*trabajo basado en el artículo presentado para la revista In-Genium vol 1 de la Academia de Ingeniería de la provincia de Buenos Aires.

palabras clave: monitoreo remoto, glucemia, covid-19, telemedicina, diabetes



Figura 1 – Componentes principales del sistema InsuMate.

Si bien el siguiente paso era la realización de los primeros ensayos clínicos de PA ambulatorios con la plataforma InsuMate en abril de 2020, los mismos se suspendieron por el inicio del aislamiento social preventivo obligatorio. En ese contexto, los médicos de los hospitales con los que se venía trabajando plantearon la necesidad del monitoreo remoto de pacientes críticos con COVID, dada la imposibilidad de indicarles insulina a pacientes que la requerían por no poder hacerle los controles de glucemia capilar (se deben realizar cada una hora máximo) debido a las restricciones de ingreso a las salas. Luego, ante la aprobación en mayo de 2020 del uso de los CGM en pacientes críticos, se reorientó el proyecto de PA hacia el monitoreo de pacientes COVID tanto aislados como en salas de terapia intensiva (UTI), a fin de mejorar el control de los pacientes en áreas restringidas y de reducir la exposición del personal de salud. En este marco, se presentó un proyecto al Programa de Articulación Federal COVID-19 del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación, el cual fue adjudicado, y se desarrolló un nuevo módulo de monitoreo continuo y diagnóstico para múltiples pacientes y múltiples sensores (de distintas marcas), el cual se encuentra operativo y ya ha efectuado más de 1000hs de monitoreo en pacientes en UTI-COVID.

Desarrollo y discusión

En esta sección se describen los distintos módulos del sistema desarrollado para el control glucémico de personas con diabetes y del sistema de monitoreo continuo a distancia.

El sistema InsuMate es una marca registrada de la UNLP [2]. En su versión completa está compuesto por una aplicación móvil alojada en un teléfono inteligente, donde a su vez reside el algoritmo de control, un sensor de glucosa subcutáneo o CGM y una bomba de insulina. A esto se debe adicionar las aplicaciones necesarias para la conexión de los dispositivos: Ruffy en el caso de la bomba AccuChek Spirit Combo y xDrip+ para la transmisión de las medidas de glucosa. La transmisión de datos hacia la nube se efectúa primero hacia el utilitario NightScout, software de código abierto desarrollado bajo la consigna DIY (“Do It Yourself”) [3], y luego hacia un servidor y sitio web propio en el dominio registrado www.insumate.com.ar. La Figura 1 muestra esquemáticamente a los principales componentes de la plataforma.

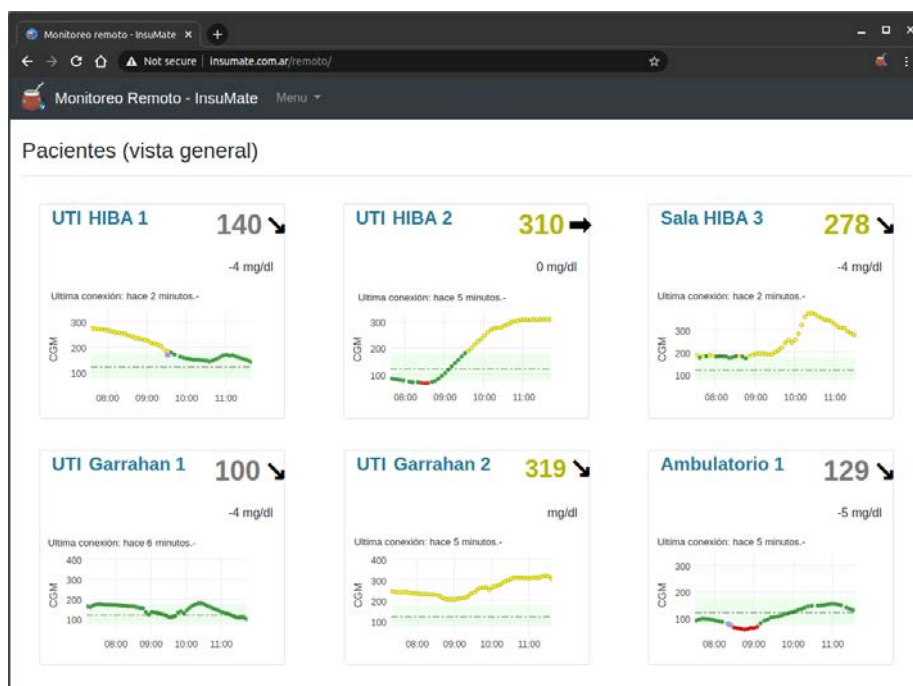


Figura 2 - Vista general del Monitoreo Remoto.

InsuMate-App está basada en el sistema AndroidAPS [4], corre en dispositivos móviles con sistema operativo Android (versión 7.1 en adelante), y se programó en lenguaje Java. La misma fue adaptada y programada para fines de investigación en estrategias de control de PA. Permite ejecutar un algoritmo de control con tiempo de muestreo y actuación de 5 minutos, y cuenta con una interfaz gráfica acorde para la visualización de variables y datos de interés durante ensayos clínicos. En particular, en la pantalla principal se grafica la evolución temporal no solo de la glucemia, sino también de la infusión continua de insulina y de la insulina activa o Insulina a Bordo (IOB), una variable clave en los sistemas de PA para evitar eventos de hipoglucemia inducidos por el exceso de insulina en el organismo. A su vez, brinda la posibilidad de ver en detalle las gráficas y desplazarse temporalmente, y presenta otros datos relevantes para las pruebas clínicas: el valor actual de glucemia, su tendencia y su tasa de cambio, el valor actual de IOB, el modo del control glucémico, el nombre (perfil) del paciente asociado a sus parámetros clínicos, el rango deseado de glucemia y botones configurables para la carga de ingestas, notas y calibraciones del sensor.

InsuMate-MR es un módulo del sistema InsuMate que puede utilizarse independientemente de la aplicación en Android empleada tanto para terapia MDI (múltiples inyecciones diarias) como para lazo abierto y cerrado. La conexión del CGM con el sitio de monitoreo se hace a través de la aplicación móvil xDrip+, aunque puede realizarse con otras aplicaciones específicas, como por ejemplo Tomato, una aplicación destinada al sensor NFC Freestyle Libre de Abbot junto al adaptador Bluetooth MiaoMiao. En el caso de usar únicamente el módulo de monitoreo para hacer un seguimiento de la glucemia, en los dispositivos de lectura (notebook, celular de médico o familiar, etc.) se puede la evolución de la glucemia, incluyendo la medida actual con su tendencia y tasa de cambio, la indicación del tiempo de la última medida recibida para verificar la conexión, las calibraciones realizadas y una tabla de métricas por día. Si además se utiliza la aplicación móvil de InsuMate, se puede monitorear el registro de ingestas, la infusión de insulina y su concentración en el organismo, el modo de funcionamiento del sistema, entre otros datos de interés.

El sistema de MR está alojado en un servidor web (www.insumate.com.ar/remoto) que permite operar hasta 40 individuos conectados en simultáneo, accesible mediante usuario y

contraseña por cada centro de salud. En la Figura 2 se visualiza un ejemplo de la pantalla principal para 6 pacientes en simultáneo (cuatro de ellos en UTIs-COVID, uno en sala y uno ambulatorio). Se encuentra programado en Javascript/HTML y utiliza los datos subidos vía NightScout a un servidor propio. Se puede utilizar en cualquier navegador, ya sea de una computadora, celular o tablet. Brinda una interfaz simple para visualizar en una única pantalla a todos los pacientes/usuarios, o la opción de vista detallada de uno en particular. De cada sujeto se muestran los datos anteriormente mencionados de las últimas 4 horas (vista general) y 8 días (vista detallada).

Al ingresar a la sección de vista detallada de cada paciente, se carga el historial de glucosa de los últimos 8 días y se procesa para obtener las siguientes métricas para los días que tengan al menos un 60% de muestras capturadas:

- 1) Desviación estándar
- 2) Media
- 3) Intervalo entre cuartiles 1 y 3
- 4) Tiempos en rango: > 250mg/dl, entre 180 y 250mg/dl, entre 110 y 180mg/dl, entre 70 y 110mg/dl, <70mg/dl y <54mg/dl.
- 5) Porcentaje de muestras totales recibidas respecto a las esperadas por el CGM
- 6) Máxima tasa de crecimiento y máxima tasa de decrecimiento
- 7) Excursión máxima.

El uso de las métricas permite al personal médico mejorar el seguimiento del paciente y la toma de decisiones sobre su tratamiento.

Para el desarrollo progresivo del sistema con el objetivo final enfocado en realizar ensayos a lazo cerrado, se efectuaron múltiples pruebas de conectividad. En un comienzo estas se hicieron en personas sin diabetes para evaluar la estabilidad de la conexión con el CGM y la bomba. En paralelo se desarrollaba el sistema de MR. Una vez garantizada tanto la estabilidad de las conexiones como la respuesta del sistema de MR se procedió a la prueba en personas con diabetes o con hiperglucemia causada por una alteración producida a raíz del COVID-19. Las infografías de la Fig. 3 describe la relevancia, el funcionamiento y los objetivos de este módulo en el contexto COVID-19.

En el mes de julio se enviaron sensores y transmisores Dexcom G6 y celulares Motorola One XT1941-5 previamente configurados a los Hospitales Garrahan e Italiano de Buenos Aires. También se otorgó un usuario y contraseña para cada hospital, de modo de ingresar y tener precargados sus pacientes. La instalación remota fue probada y es posible siempre y cuando haya una señal de internet considerablemente buena. Al tener problemas de conectividad estable en los Hospitales, las conexiones se efectuaron con asistencia técnica por videollamada. El 24 del mismo mes se puso en marcha el primer Monitoreo Remoto en el Hospital Garrahan a un sujeto de 10 años con diagnóstico COVID-19, completando un seguimiento de cinco días. En agosto se colocó el segundo, llegando a los nueve días de monitoreo. En el HIBA la primera colocación se efectuó el 27 de julio, completando alrededor de cinco días de monitoreo continuo. En agosto siguieron otros tres pacientes que completaron diez días, seis y cinco días de monitoreo continuo. Todos los pacientes monitoreados se encontraban en estado crítico y tenían otras patologías además de diabetes y COVID-19.

En todos los casos el MR permitió infundir insulina endovenosa y controlar metabólicamente a los pacientes, lo cual no hubiese sido posible de otra manera debido a la imposibilidad de hacer los controles capilares requeridos cada hora en forma presencial. También se redujo considerablemente la exposición del personal de salud. Los resultados obtenidos fueron publicados en [5,6], donde se destaca que la plataforma constituye la primera herramienta para monitoreo continuo de múltiples pacientes empleada en áreas COVID, y la primera en utilizarse en pacientes pediátricos con coronavirus.



Figura 3 - Infografía del sistema desarrollado (diseño realizado por el Dpto. de Comunicación y Difusión Científica de CICpBA).

En total se completaron más de 1000hs de monitoreo remoto, lo que ha permitido adquirir una vasta experiencia en la colocación de CGMs al equipo médico y en el armado de planes de contingencia ante eventualidades por parte del equipo técnico. Incluso, basándose en esta experiencia, el protocolo de manejo de la glucosa para pacientes críticos en el Hospital Italiano fue actualizado, teniendo en cuenta no sólo los niveles de glucosa sino también sus tendencias y tasas de cambio.

Al establecerse en el mes de marzo de 2020 el Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio (ASPO) para combatir la pandemia de coronavirus, se tuvo que suspender el primer ensayo clínico ambulatorio del algoritmo ARG corriendo en InsuMate, cuya realización había sido aprobada por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires para el 20-25 de abril. Esto, junto con la experiencia obtenida en las pruebas de lazo abierto de marzo, provocaron un cambio de prioridades en la línea de investigación y el equipo de trabajo. Se obtuvo así un proyecto COVID-19 Federal del MinCyT centrado en el monitoreo remoto de la glucemia para pacientes hospitalizados y/o aislados. Su primera fase ya ha sido completada, encontrándose operativo y validado el módulo InsuMate-MR. Como culminación de dicha fase, se comunicaron los resultados obtenidos a las autoridades del MinCyT y los ministerios de Salud nacional y provincial, solicitando junto con los jefes de las UTIs y de las secciones de Diabetes de los hospitales participantes la adquisición de nuevos sensores para poder continuar y extender el uso de la plataforma en nuestro sistema de salud.

En la segunda fase se espera incorporar al sistema nuevas herramientas de diagnóstico y de soporte de decisiones terapéuticas tanto para el equipo médico en áreas críticas como para pacientes aislados. A su vez, se presentará en estas jornadas el trabajo realizado durante el ensayo clínico de lazo cerrado pospuesto en 2020, realizado entre los días 8 y 14 de marzo de 2021. Finalmente, se espera poder llevar adelante un ensayo clínico pediátrico junto con la sección de Diabetes del Hospital Garrahan, cuyo protocolo se encuentra en evaluación en ANMAT.

Conclusiones

El desarrollo de la plataforma InsuMate y su módulo de Monitoreo Remoto ha resultado de gran utilidad en el contexto de emergencia generado por la pandemia de coronavirus, habiéndose validado su correcto funcionamiento tanto para uso ambulatorio como hospitalario. El módulo InsuMate-MR permite la recepción y el acceso remoto de medidas de glucemia provenientes de distintos dispositivos y marcas de CGM (los cuales recién fueron aprobados para uso hospitalario en mayo de 2020), así como el análisis de la evolución del paciente mediante el cálculo periódico de métricas de uso clínico. Al ser una plataforma de código abierto, brinda la posibilidad de adaptar el sistema en forma gratuita a los requerimientos de cada centro médico. Las pruebas realizadas en pacientes con COVID-19 fueron satisfactorias, sumando las horas de monitoreo continuo necesarias como para concluir que la plataforma es lo suficientemente estable para ser empleada de forma asistencial para el MR de pacientes hospitalizados críticos. Cabe remarcar que el sistema sirve tanto para personas con diabetes como sin ella, ya que el COVID-19 puede alterar el control metabólico en personas sin patologías previas.

Bibliografía

- [1] R. Sánchez-Peña, D. García-Violini, M. Moscoso-Vásquez, P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, E. Fushimi, M. Breton, N. Rosales, E. Campos-Náñez, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodriguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Cherñavvsky, and L. Grosembacher, "Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America Without Premeal Insulin Boluses," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 5, pp. 914–925, 2018.
- [2] F. Garelli, "INSUMATE. Tipo D-Denominativa. Protección Clase 9. Nro. Referencia: 827774. Titularidad: UNLP. Solicitante: Fabricio Garelli. Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual," 13/12/2019.
- [3] J. Kesavadev, S. Srinivasan, B. Saboo, M. K. B, and G. Krishnan, "The do-it-yourself artificial pancreas: A comprehensive review," *Diabetes Therapy*, vol. 11, no. 6, pp. 1217–1235, 2020.
- [4] <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/EN/>.
- [5] F. Garelli, N. Rosales, E. Fushimi, D. Arambarri, L. Mendoza, H. De Battista, R. Sánchez-Peña, J. García Arabehehety, S. Distefano, C. Barcala, J. Giunta, M. Las Heras, C. Martinez Mateu, M. Prieto, E. San Román, G. Krochik, and L. Grosembacher, "Remote glucose monitoring platform for multiple simultaneous patients at coronavirus disease 2019 intensive care units: Case report including adults and children," *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2021.
- [6] Gabriela Krochik; Mariana Prieto; Carolina Martínez Mateu; Consuelo Barcala; Rosario Gallagher; Silvia Filippini; Delfina Arambarri; Leandro Mendoza; Nicolás Rosales; De Battista, Hernán; Sanchez Peña, Ricardo Salvador; Fabricio Garelli, "Reporte de altos requerimientos de insulina en pacientes críticos pediátricos con COVID-19. Experiencia con monitoreo remoto continuo de glucosa," *Revista de la sociedad Argentina de diabetes*, vol. 55 p. 65 – 69, 2021.