



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Tesis de Doctorado:

# Estrategias de Control Avanzadas para Páncreas Artificial

Emilia Fushimi

---

Directores:

Fabrizio Garelli

Hernán De Battista



FACULTAD DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE ELECTROTECNIA

Instituto de Investigaciones en Electrónica, Control y Procesamiento de Señales  
(LEICI)

Grupo de Control Aplicado

La Plata, 2021



*A mis dos amores, Lorenzo y Bernabé.*



# Agradecimientos

Cinco años de tanto trabajo no podrían haber sido posibles sin el apoyo de tanta gente hermosa que me acompañó. Quiero mencionar en particular a los siguientes:

Mis directores, Fabricio Garelli y Hernán De Battista, por darme la oportunidad de participar de este grupo y proyecto. Por siempre brindarme las herramientas necesarias para seguir avanzando. También quiero agradecerles por el apoyo, las innumerables ideas, correcciones y sugerencias en todos los trabajos que escribí. Gracias por depositar su confianza en mí. Los quiero un montón.

Mis compañeros y amigos del Diabeteam, Nicolás Rosales, Cecilia Serafini y Delfina Arambarri, por siempre crear un ambiente hermoso de trabajo en equipo. Por los intercambios de ideas (de páncreas artificial y de cuestiones de la vida), las charlas y mates (pre-covid, claro). Su amistad es lo más lindo que me llevo del doctorado.

Mis amigos de la facultad, que siguen ahí, y con quienes sigo compartiendo momentos como si los años no hubiesen pasado: Diego Riva, Facundo Mosquera y Valentín Catacora. En particular, mi gran compañero de estudio de la carrera, Diego, continuó siendo mi compañero de estudio en el doctorado, e incluso le debo valiosas lecciones de identificación de sistemas que me han ayudado enormemente en la confección de esta tesis.

Mi familia, por su eterno apoyo. A mi papá y mamá, por siempre bancarme en mis decisiones y brindarme su amor incondicional. A mis abuelos, Enrique y Leticia, y a mi tía, Rosana, quienes me permitieron tener incontables horas de trabajo mientras ellos cuidaban a Lorenzo. Por estar siempre dispuestos a darnos una mano, a hacernos la comida, a darnos un lugar en sus casas. Literalmente, no podría estar escribiendo estas palabras si no hubiese contado con su ayuda.

A Ber, por ser mi compañero de vida, de trabajo y de crianza. Gracias por quedarte hasta cualquier hora en el leici conmigo, por explicarme con paciencia cuando no entendía algún tema de los cursos de posgrado, por traerme comida al

escritorio, por resignar tu tiempo de trabajo o de ocio para que yo pueda avanzar con la tesis. Gracias por siempre recordarme que lo importante está afuera del laboratorio. No me alcanzan las palabras para expresar lo afortunada que me siento de que seas mi compañero. Te amo.

A Lorenzo, por, de alguna forma, “dificultar” el trabajo de esta tesis. Me enseñaste que todo no se puede, que a veces hay que elegir y tener en claro cuales son nuestras prioridades. Y allí, siempre, siempre estarás primero.

# Abstract

Artificial Pancreas (AP) systems consist on a subcutaneous insulin pump connected to a continuous glucose monitor (CGM) through a control algorithm that calculates the appropriate insulin dose according to CGM readings. Though great research has been carried in this topic, there are still many limitations that make full closed-loop glycemic control challenging. These limitations include large delays in CGM readings and in the insulin action, intra and inter-patient variability, and the fact that there is no negative action to counteract insulin, among others.

Here, several steps towards full closed-loop control are taken. First, hypoglycemia is mitigated using constant and time-varying IOB constraints in hybrid-loop and closed-loop controllers with meal announcement. Then, a switching signal generator is proposed in order to enable automatic switching between closed-loop controllers in a switched control scheme, thus eliminating the need for meal announcement. Lastly, a dual-hormone controller is presented in order to improve the performance achieved by a fully closed-loop, single-hormone control algorithm.

Also, in the context of the COVID 19 pandemic, a remote monitoring platform is employed in order to monitor patients in the intensive care unit, thus reducing healthcare professionals exposure. Then, a closed-loop algorithm is tested in the first ambulatory artificial pancreas clinical trials in Argentina.



# Índice general

Dedicatoria	v
Agradecimientos	vii
Abstract	ix
Índice general	x
Índice de figuras	xiv
Índice de tablas	xix
Prefacio	xxiii
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación . . . . .	1
1.2. Diabetes . . . . .	2
1.2.1. ¿Qué es la diabetes? . . . . .	2
1.2.2. Tratamiento . . . . .	3
1.2.3. Riesgos y Complicaciones . . . . .	4
1.3. Tecnología para el Tratamiento de la Diabetes Tipo 1 . . . . .	4
1.3.1. Dispositivos para la medición de la glucemia . . . . .	4
1.3.1.1. Glucómetros . . . . .	5
1.3.1.2. Monitores Continuos de Glucosa (CGM) . . . . .	5
1.3.1.3. Sensores flash . . . . .	7
1.3.2. Dispositivos para el suministro de insulina . . . . .	8
1.3.2.1. Lapiceras de insulina . . . . .	8
1.3.2.2. Lapiceras de insulina inteligentes . . . . .	9
1.3.2.3. Bombas de insulina . . . . .	9
1.4. ¿Qué es el Páncreas Artificial? . . . . .	11
1.5. Limitaciones Tecnológicas y del Sistema . . . . .	12

<b>2. Estado del arte</b>	<b>15</b>
2.1. Modelos de Simulación	15
2.1.1. Modelo Dalla Man	16
2.1.1.1. Glucosa	17
2.1.1.2. Insulina	18
2.1.1.3. Producción endógena de glucosa	19
2.1.1.4. Tasa de aparición de la glucosa	20
2.1.1.5. Utilización de la glucosa	21
2.1.1.6. Secreción de insulina	22
2.1.1.7. Cinética de la insulina subcutánea	22
2.1.1.8. Excreción renal de glucosa	23
2.1.1.9. Simulador UVA/Padova	23
2.2. Estado del arte a nivel mundial	24
2.2.1. Algoritmos de Control	24
2.2.2. Ensayos Clínicos a Nivel Mundial	25
2.3. Estado del Arte en Argentina	27
2.3.1. Simulador UNLP	28
2.3.2. Algoritmo SAFE	29
2.3.3. Algoritmo ARG	30
2.3.4. Plataforma InsuMate	32
2.3.5. Ensayos Clínicos en Argentina	34
2.3.5.1. Ensayos hospitalarios	34
2.3.5.2. Ensayos ambulatorios	37
2.3.5.3. Ensayos en pacientes pediátricos	38
<b>3. Estrategias de control con restricciones en la insulina activa</b>	<b>41</b>
3.1. Objetivo	41
3.2. Antecedentes	43
3.3. El algoritmo Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE)	44
3.4. Modo Time Enable	46
3.4.1. Motivación	46
3.4.2. Controlador principal bajo estudio	47
3.4.3. Descripción del funcionamiento	47
3.4.4. Análisis <i>in silico</i>	49
3.4.4.1. Barrido de $\overline{IOB}$ : configuración inicial de la restricción en la IOB	49
3.4.4.2. Barrido de $k_p$ : protección contra controladores mal sintonizados	51
3.5. Modo Amplitude Enable	52
3.5.1. Motivación	53
3.5.2. Descripción del funcionamiento	53

3.5.3.	Análisis <i>in silico</i> . . . . .	54
3.5.3.1.	Simulaciones bajo condiciones nominales . . . . .	55
3.5.3.2.	Simulaciones con variación intrapaciente y comidas mixtas . . . . .	56
3.6.	El algoritmo ARG con Amplitude Enable ( $ARG_{AE}$ ) . . . . .	60
3.6.1.	Motivación . . . . .	61
3.6.2.	Descripción del $ARG_{AE}$ . . . . .	61
3.6.3.	Análisis <i>in silico</i> . . . . .	62
3.6.3.1.	Análisis de Datos . . . . .	65
3.6.3.2.	Comida mediana - barrido de $\beta$ . . . . .	66
3.6.3.3.	Comida Sobreestimada . . . . .	68
3.6.3.4.	Comida Subestimada . . . . .	69
3.6.4.	Tablas Completas . . . . .	69
3.6.5.	Discusión . . . . .	72
<b>4.</b>	<b>Estrategias de control sin anuncio de comidas</b>	<b>73</b>
4.1.	Motivación . . . . .	73
4.2.	Antecedentes . . . . .	74
4.3.	Generador de señal de conmutación (SSG) . . . . .	75
4.3.1.	Objetivo . . . . .	75
4.3.2.	Descripción del Módulo SSG . . . . .	76
4.3.3.	Análisis <i>in silico</i> . . . . .	78
4.3.3.1.	Anuncio de Comidas . . . . .	79
4.3.3.2.	Capas de Protección de Hipo- e Hiperglucemia . . . . .	79
4.3.3.3.	Evaluación del retardo en la detección con condiciones nominales . . . . .	79
4.3.3.4.	Evaluación del retardo utilizando datos reales del ensayo HIBA 2017 . . . . .	81
4.3.3.5.	Evaluación Considerando Comidas Mixtas . . . . .	83
4.3.3.6.	Evaluación Considerando Variación Intra-paciente . . . . .	90
4.3.4.	Discusión . . . . .	90
4.4.	El módulo SSG y el algoritmo $ARG_{AE}$ . . . . .	91
4.4.1.	Objetivo . . . . .	92
4.4.2.	Descripción del algoritmo $ARG_{AE-um}$ . . . . .	92
4.4.3.	Análisis <i>in silico</i> . . . . .	92
4.4.3.1.	Análisis de Datos . . . . .	93
4.4.3.2.	Resultados . . . . .	94
4.4.4.	Tablas Completas . . . . .	95
4.4.5.	Discusión . . . . .	98

<b>5. Estrategias de Control Bihormonal</b>	<b>99</b>
5.1. Motivación . . . . .	99
5.2. Antecedentes . . . . .	101
5.3. El algoritmo ARG bihormonal - dosificación de glucagón con PD . .	102
5.3.1. Descripción del controlador bihormonal PD . . . . .	102
5.3.2. Análisis <i>in silico</i> . . . . .	103
5.3.2.1. Diseño del Estudio . . . . .	103
5.3.2.2. Análisis de Resultados . . . . .	104
5.3.3. Discusión . . . . .	106
5.4. El algoritmo ARG bihormonal - dosificación de glucagón con LQG .	107
5.4.1. Descripción del controlador bihormonal LQG . . . . .	108
5.4.2. Análisis <i>in silico</i> . . . . .	115
5.4.2.1. Escenario Nominal . . . . .	116
5.4.2.2. Escenario con variación intra-paciente . . . . .	118
5.4.2.3. Escenario con comidas mixtas . . . . .	120
5.4.3. Discusión . . . . .	123
<b>6. Monitoreo y control de pacientes en el marco de la pandemia de COVID-19</b>	<b>125</b>
6.1. Motivación . . . . .	125
6.2. Monitoreo remoto de pacientes en UTI con COVID-19 . . . . .	126
6.2.1. Antecedentes . . . . .	127
6.2.2. Descripción de la plataforma InsuMate . . . . .	127
6.2.3. Resultados . . . . .	129
6.2.4. Informes individuales para el personal médico . . . . .	130
6.2.5. Discusión . . . . .	131
6.3. Ensayos ambulatorios de páncreas artificial . . . . .	131
6.3.1. Antecedentes . . . . .	132
6.3.2. Protocolo del Ensayo . . . . .	133
6.3.3. Resultados . . . . .	134
6.3.4. Discusión . . . . .	137
<b>7. Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>139</b>
7.1. Conclusiones . . . . .	139
7.2. Trabajo futuro . . . . .	140
<b>A. Informes de monitoreo remoto</b>	<b>141</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>144</b>

# Índice de figuras

1.	Etapas del desarrollo de sistemas de páncreas artificial definidas por la JDRF. . . . .	XXVI
1.1.	Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región según la Federación Internacional de Diabetes (FID) en 2019, 2030 y 2045 (20–79 años) [1] . . . . .	3
1.2.	Glucómetro y tira reactiva marca AccuCheck . . . . .	5
1.3.	Monitor Continuo de Glucosa . . . . .	6
1.4.	FreeStyle Libre: sensor y receptor . . . . .	7
1.5.	Lapicera de insulina . . . . .	8
1.6.	Lapicera de insulina inteligente y la app para celular . . . . .	9
1.7.	Bomba de Insulina . . . . .	10
1.8.	Sistema de Páncreas Artificial . . . . .	11
2.1.	Sistema Glucosa-Insulina del Modelo Dalla Man . . . . .	17
2.2.	Comparación del tiempo en rango ([70-180]mg/dl) para los ensayos clínicos analizados en [2]. . . . .	26
2.3.	Simulador UNLP en Simulink . . . . .	28
2.4.	Diagrama en bloques de un controlador genérico con la capa de seguridad SAFE. . . . .	29
2.5.	Diagrama en bloques de la capa de seguridad SAFE. . . . .	30
2.6.	Diagrama en bloques del algoritmo ARG . . . . .	31
2.7.	Componentes principales de la plataforma InsuMate. . . . .	32
2.8.	Vista del monitoreo remoto utilizando la plataforma DiAs para un participante de la fase 1 de los ensayos HIBA 2016. . . . .	34
2.9.	Glucemia (mediana + IQR) de los 5 participantes de la primera fase del ensayo clínico del HIBA 2016 en la noche. . . . .	36
2.10.	Glucemia (mediana + IQR) de los 5 participantes de la segunda fase del ensayo clínico del HIBA 2017 en las últimas 15 horas. . . . .	38

3.1.	Etapas donde se sitúan las propuestas de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF. . . . .	42
3.2.	Diagrama en bloques del algoritmo presentado en [3]. . . . .	43
3.3.	Diagrama en bloques de un esquema de control genérico con el SAFE agregado. . . . .	45
3.4.	Diagrama en bloques del SAFE. . . . .	45
3.5.	Time enable: señales principales de este modo de operación en el adulto 1 del simulador UNLP frente a una comida de 60 gCHO. . .	48
3.6.	Los límites $\overline{IOB}_{min}$ y $\overline{IOB}_{max}$ ilustrados en un gráfico de IOB vs. tiempo. . . . .	50
3.7.	Señales principales del modo de operación propuesto en el adulto 1 del simulador UNLP con (lineas rojas sólidas) y sin (línea punteada) el modo AE. La línea punteada y a trozos muestra el límite en la IOB. . . . .	54
3.8.	Evolución de la glucosa en función del tiempo para el adulto 10 del simulador UNLP cuando se realiza un barrido de $k_p$ con y sin el lazo SAFE . . . . .	56
3.9.	Tiempo promedio en hipoglucemia vs. tiempo promedio en hiperglucemia para los 10 pacientes adultos del simulador UNLP para distintos $\overline{IOB}$ y ganancias en el escenario 1 - Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el Amplitude Enable y los círculos al controlador principal sin limitación en la IOB. . . . .	57
3.10.	Restricción en la IOB e infusión de insulina de lazo abierto para el Adulto 1 del simulador UNLP frente a 3 comidas sin (líneas punteadas) y con (líneas sólidas) variación intrapaciente en la sensibilidad insulínica. . . . .	58
3.11.	Tiempo promedio en hipoglucemia vs. tiempo promedio en hiperglucemia para los 10 pacientes adultos del simulador UNLP para distintos $\overline{IOB}$ y ganancias en el escenario 2 - Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el Amplitude Enable y los círculos al controlador principal sin limitación en la IOB. . . . .	60
3.12.	Evolución de la glucemia (media $\pm$ 1 std) de las 3 franjas etarias con un escenario de 5 comidas en 36hs, similar al ensayo clínico del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) con el controlador ARG para: 10 pacientes adultos (rojo), 10 pacientes adolescentes (amarillo) y 10 niños (cyan). Las líneas punteadas verdes delimitan el rango deseado ([70–180] mg/dl) y las amarillas el rango aceptable ([70 – 250] mg/dl) de glucemia. . . . .	62
3.13.	Diagrama en bloques de los algoritmos ARG y ARG <sub>AE</sub> . . . . .	63

3.14. Ejemplo del $\overline{IOB}$ , la IOB y la dosis de insulina resultante para el ARG (rojo) y para el ARG <sub>AE</sub> (azul). . . . .	64
3.15. Índice de penalización: peso vs. concentración de glucosa . . . . .	65
3.16. Glucosa, insulina, modo del controlador (1 - agresivo, 0 - conservador) y evolución de la IOB en el tiempo del adolescente 4 del simulador UNLP utilizando al ARG (línea roja sólida) y el ARG <sub>AE</sub> con $\beta = 1,4$ (línea negra punteada). . . . .	67
3.17. Media del % del tiempo en hipoglucemia (rojo), rango deseado (verde), hiperglucemia (amarillo) e hiperglucemia severa (naranja) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el tratamiento convencional (SAP), el ARG y el ARG <sub>AE</sub> con $\beta = 1,40$ (adolescentes) y $\beta = 1,25$ (niños) . . . . .	68
4.1. Etapa donde se sitúa la propuesta de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF. . . . .	74
4.2. Diagrama en bloques del módulo SSG propuesto. . . . .	76
4.3. Modo del controlador (2 - agresivo, 1 - conservador) seleccionado por el ARG <sub>am</sub> (violeta) y el ARG <sub>um</sub> (naranja a trozos), y el anuncio de comidas (azul) utilizando los datos del ensayo clínico del HIBA 2017. . . . .	82
4.4. Tasa de aparición de las comidas mixtas utilizadas para la evaluación <i>in silico</i> . La línea azul sólida corresponde a la comida de absorción rápida, la línea punteada roja corresponde a la comida de absorción lenta, y la línea a trozos amarilla corresponde a la comida con <i>doble pico</i> . . . . .	83
4.5. Glucosa e insulina media $\pm$ una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de absorción lenta. La primera fila muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillas marcan el rango aceptable. . . . .	86

4.6.	Glucosa e insulina media $\pm$ una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de absorción rápida. La primera fila muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillos marcan el rango aceptable. . . . .	87
4.7.	Glucosa e insulina media $\pm$ una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de <i>doble pico</i> . La primera columna muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillos marcan el rango aceptable. . . . .	88
4.8.	Glucosa e insulina media $\pm$ 1 SD para las simulaciones con variación intra-paciente. Las líneas violetas corresponden al ARG <sub>am</sub> y las líneas naranjas corresponden al ARG <sub>um</sub> . Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillos marcan el rango aceptable. . . . .	91
4.9.	IOB e $\overline{\text{IOB}}$ para el ARG <sub>AE</sub> con anuncio de comidas y con detección automática de comidas. . . . .	93
4.10.	Media del % del tiempo en hipoglucemia (rojo), rango deseado (verde), hiperglucemia (amarillo) e hiperglucemia severa (naranja) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>AE-um</sub> con $\beta = 1,15$ (adolescentes) y $\beta = 1,05$ (niños) . . . . .	94
5.1.	Etapa donde se sitúan las propuestas de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF. . . . .	100
5.2.	Diagrama en bloques del algoritmo ARG bihormonal propuesto. . .	102
5.3.	Media $\pm$ 1 std de la glucemia vs el tiempo para los 10 adultos del simulador UNLP utilizando el ARG y el ARG <sub>BH-d200</sub> . . . . .	105
5.4.	Evolución temporal de la glucemia, insulina y glucagón para el adulto 7 del simulador UNLP usando el ARG y el ARG <sub>BH</sub> . . . . .	107
5.5.	Diagrama en bloques del multicontrolador LQG bihormonal propuesto en esta sección. . . . .	108

5.6. Evolución de la glucemia de los adultos 1-6 del simulador UNLP frente a un bolo de $5e-3$ mg de glucagón para el modelo de Dalla Man (gris) y el modelo identificado de $H_2$ (azul). . . . .	112
5.7. Evolución de la glucemia de los adultos 7-11 del simulador UNLP frente a un bolo de $5e-3$ mg de glucagón para el modelo de Dalla Man (gris) y el modelo identificado de $H_2$ (azul). . . . .	113
5.8. Evolución de la glucemia de los 11 adultos del simulador UNLP frente a un bolo de $5e-3$ mg de glucagón para el modelo identificado de $H_2$ . La línea de mayor grosor color violeta corresponde a la respuesta del adulto promedio (# 11). . . . .	114
5.9. Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario nominal. . . . .	120
5.10. Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario con variación intra-paciente. . . . .	122
5.11. Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario con comidas mixtas. . . . .	124
6.1. Captura de pantalla ilustrativa de la vista general del sistema de monitoreo remoto múltiple . . . . .	128
6.2. Captura de pantalla ilustrativa de la vista detallada del sistema de monitoreo remoto . . . . .	129
6.3. Control a lazo cerrado durante 72 horas para el participante 3003VP. En la primera subfigura se muestra la evolución temporal de la glucemia. En la segunda subfigura, se muestra la dosificación de insulina por parte del algoritmo de LC. En la última subfigura, se muestra la IOB junto con la restricción impuesta en la misma por el controlador. . . . .	136



# Índice de tablas

2.1. Resultados promedio de los 5 participantes de la fase 1 del ensayo clínico HIBA 2016. . . . .	36
2.2. Resultados promedio de los 5 participantes de la fase 2 del ensayo clínico HIBA 2017 tomando diferentes intervalos de tiempo. . . . .	37
2.3. Resultados promedio de los 5 participantes del ensayo ambulatorio 2021 tomando un intervalo de tiempo de 20hs. . . . .	38
3.1. Modo Time Enable: barrido de $\overline{IOB}$ para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando $k_{OL} = 1$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica. . . . .	51
3.2. Modo Time Enable: barrido de $\overline{IOB}$ para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando $k_{OL} = 0,7$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica. . . . .	52
3.3. Modo Time Enable: barrido de $\overline{IOB}$ para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando $k_{OL} = 0,5$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica. . . . .	52
3.4. Barrido de $k_p$ para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP. Se muestran los resultados (en media) del PDBasal híbrido utilizando $k_{OL} = 0,7$ con (columnas blancas) y sin (columnas sombreadas) el modo Time Enable. . . . .	53
3.5. Barrido de $k_p$ para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP. El controlador es el PDBasal de lazo cerrado con (columnas blancas) y sin (columnas sombreadas) el modo Amplitude Enable. . . . .	55
3.6. Comidas del escenario 2 . . . . .	59
3.7. Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, ARG <sub>80%</sub> y ARG <sub>AE</sub> con distintos valores de $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). Tamaño de comida anunciada: Mediana. . . . .	70

3.8.	Resultados (% del tiempo) para los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, ARG <sub>80%</sub> y ARG <sub>AE</sub> con distintos valores de $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). Tamaño de comida anunciada: Mediana. . . . .	70
3.9.	Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, y ARG <sub>AE</sub> con $\beta = 1,4$ (adolescentes) y $\beta = 1,25$ (niños). Tamaño de la comida: 40 gCHO (pequeña). Tamaño de comida anunciada: Mediana. . . . .	71
3.10.	Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, y ARG <sub>AE</sub> con $\beta = 1,4$ (adolescentes) y $\beta = 1,25$ (niños). Tamaño de la comida: 70 gCHO (grande). Tamaño de comida anunciada: Mediana. . . . .	71
4.1.	Diferencia temporal en la detección (en minutos) entre el ARG <sub>um</sub> y el SSG con la infusión de insulina de lazo abierto ( $\Delta t_1$ ), y entre el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>am</sub> ( $\Delta t_2$ ). . . . .	80
4.2.	Diferencia temporal en la conmutación al controlador agresivo (en minutos) entre el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>am</sub> utilizando datos de los ensayos clínicos del HIBA. (FN: falso negativo, FP: falso positivo). . . . .	82
4.3.	Comidas mixtas utilizadas para el primer <i>set</i> de simulaciones . . . . .	84
4.4.	Resultados (mediana [Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ]) para los 3 tipos de comidas mixtas utilizando el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>am</sub> con y sin la capa de protección contra hiperglucemias. . . . .	89
4.5.	Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes del simulador UNLP utilizando el ARG <sub>um</sub> , ARG <sub>um-80%</sub> y ARG <sub>AE-um</sub> con distintos valores de $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). . . . .	96
4.6.	Resultados (% del tiempo) para los 10 niños del simulador UNLP utilizando el ARG <sub>um</sub> , ARG <sub>um-80%</sub> y ARG <sub>AE-um</sub> con distintos valores de $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). . . . .	96
4.7.	Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y 10 niños del simulador UNLP utilizando el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>AE-um</sub> con $\beta = 1,15$ (adolescentes) y $\beta = 1,05$ (niños). Tamaño de la comida: 40 gCHO (pequeña). . . . .	97
4.8.	Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y 10 niños del simulador UNLP utilizando el ARG <sub>um</sub> y el ARG <sub>AE-um</sub> con $\beta = 1,15$ (adolescentes) y $\beta = 1,05$ (niños). Tamaño de la comida: 70 gCHO (grande). . . . .	97
5.1.	Valores de $\beta_g$ para cada sujeto adulto del simulador UNLP reportado en [4] . . . . .	104

5.2.	Resultados (mediana [Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ]) para los 10 adultos virtuales del simulador UNLP, usando el ARG y el ARG <sub>BH</sub> con los diferentes criterios de conmutación. La insulina está en U y el glucagón en mg.	105
5.3.	Valores de $\beta_g$ para cada sujeto adulto del simulador UNLP utilizando la identificación de $H_2(s)$	115
5.4.	Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG <sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 1, y el ARG <sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 2 en el escenario nominal.	117
5.5.	Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG <sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 2, y el ARG en el escenario nominal.	119
5.6.	Dosis de insulina y glucagón utilizando el ARG <sub>BH</sub> , y el ARG en el escenario nominal.	119
5.7.	Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG <sub>BH</sub> , y el ARG en el escenario con variación intra-paciente.	121
5.8.	Dosis de insulina y glucagón utilizando el ARG <sub>BH</sub> , y el ARG en el escenario con variación intra-paciente	122
5.9.	Comidas utilizadas en el escenario con comidas mixtas.	123
5.10.	Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG <sub>BH</sub> , y el ARG en el escenario con comidas mixtas.	123
5.11.	Dosis de insulina y glucagón utilizando el ARG <sub>BH</sub> , y el ARG en el escenario con comidas mixtas.	124
6.1.	Resumen de los pacientes monitoreados con la plataforma InsuMate	130
6.2.	Parámetros de los participantes del ensayo clínico.	133
6.3.	Resultados obtenidos en lazo abierto vs lazo cerrado en promedio para los 5 participantes del ensayo ambulatorio en el período de 72hs, en un período de 24hs y en el período nocturno.	135
6.4.	Resultados obtenidos en las 72 horas en lazo abierto vs. las 72 horas en lazo cerrado diferenciando entre los participantes que presentaban una HbA1c baja (HbA1c <8%) y una HbA1c alta (HbA1c >8%), y un alto consumo de CHO diario ( CHO = 240 g) y un bajo consumo de CHO (CHO = 180 g).	136
6.5.	Porcentaje del tiempo que estuvo cada participante a lazo cerrado desde el cierre del lazo hasta el final del ensayo.	137



# Prefacio

## Objetivos

La Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) definió 6 etapas para el desarrollo de un páncreas artificial (ver figura 1). Según este criterio, los sistemas de páncreas artificial se dividen en 3 generaciones. En la primera generación, se tienen 3 etapas: primero, algoritmos que suspendan la infusión de insulina si el usuario no responde ante una alarma de hipoglucemia (etapa 1), luego, están los algoritmos que detengan o disminuyan la infusión de insulina frente a un episodio de hipoglucemia inminente (etapa 2), y por último, los algoritmos que además de contar con lo anterior permitan que se dosifique insulina para minimizar episodios de hiperglucemia (etapa 3). Luego, la segunda generación tiene dos etapas: la primera incluye a los algoritmos que regulan la infusión basal, pero que dependen de bolos manuales para contrarrestar comida (estrategias híbridas) (etapa 4), y la siguiente etapa consiste en algoritmos sin dosificaciones de insulina manuales para las comidas en donde, por lo tanto, la regulación glucémica la realiza exclusivamente el controlador (estrategias de lazo cerrado puro o full closed-loop) (etapa 5). Estos algoritmos pueden ser con o sin anuncio de comidas. Por último, la tercera generación contiene únicamente a la etapa 6, que contempla sistemas de páncreas artificial que utilicen otras hormonas además de la insulina para llevar a cabo el control glucémico. Éstos serían, por ejemplo, los algoritmos de control bihormonales, que utilizan tanto insulina como glucagón para regular la glucemia.

En este contexto, los objetivos de esta tesis son diseñar, implementar y sintonizar sistemas y algoritmos de control que contribuyan en el avance de las etapas propuestas por la JDRF hacia un sistema de páncreas artificial automático y seguro para los usuarios.

Comenzando por la etapa 4, el primer objetivo es diseñar restricciones en la cantidad de insulina activa en el cuerpo, conocida como insulina a bordo, en el marco de un control a lazo híbrido con el fin de evitar hipoglucemias postprandiales inducidas por sobredosis de insulina.

Luego, se pretende realizar una propuesta en el marco de un control a lazo cerrado con anuncio de comidas, correspondiente a la etapa 5 de la JDRF, que

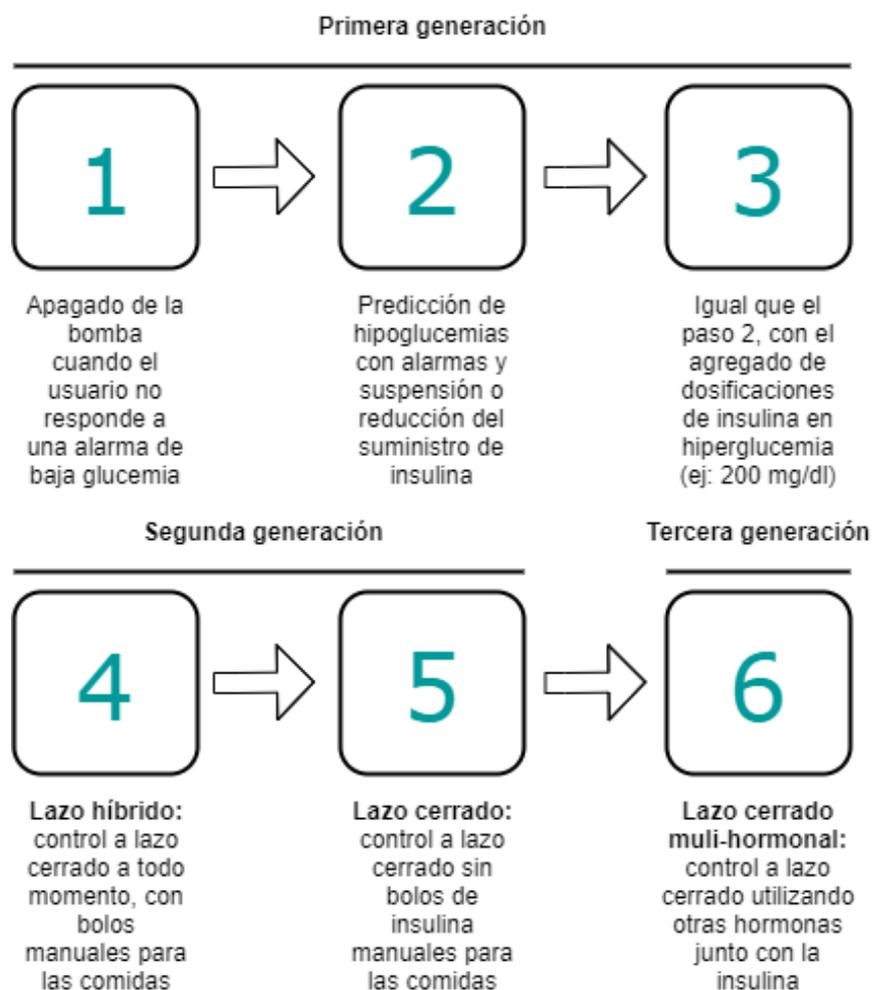


Figura 1: Etapas del desarrollo de sistemas de páncreas artificial definidas por la JDRF.

reduzca las hipoglucemias postprandiales haciendo uso de restricciones en la insulina a bordo que sean variantes en el tiempo y que estén basados en la terapia tradicional de insulina del paciente.

El siguiente objetivo es desarrollar un módulo que sea capaz de detectar situaciones de hiperglucemia (como, por ejemplo, luego de la ingesta de una comida), con el fin de eliminar la necesidad de hacer anuncios manuales ante estas situaciones. Esto corresponde a los sistemas de lazo cerrado sin anuncio de comidas de la etapa 5 de la JDRF.

Adicionalmente, para avanzar hacia la etapa 6 de la JDRF, se tiene como objetivo el estudio y desarrollo de estrategias de control que cuenten con la acción de la insulina y del glucagón, conocidos como bihormonales.

Por último, en el marco de la pandemia de COVID-19, se pretende, por un lado, contribuir en la reducción de insumos para la medición de la glucemia y permitir un monitoreo de la glucosa más frecuente, reduciendo la exposición médica, haciendo uso de una plataforma de monitoreo remoto con sensor de glucemia en pacientes internados en unidades de terapia intensiva (UTI). Por otro lado, también se busca avanzar con el desarrollo y evaluación de algoritmos de páncreas artificial de forma ambulatoria.

## Organización

Esta tesis se organiza de la siguiente manera:

- El capítulo 1 contiene la introducción, dentro de la cual se desarrollan la motivación, objetivos y descripción de la diabetes y la tecnología disponible para su tratamiento. Luego, se introducen el concepto de páncreas artificial y las limitaciones tecnológicas del sistema para realizar un control de la glucosa a lazo cerrado.
- El capítulo 2 presenta los modelos de simulación de la dinámica glucosa-insulina desarrollados, el estado del arte a nivel mundial, y el estado del arte en Argentina.
- En el capítulo 3, se proponen estrategias de control que limitan la cantidad de insulina activa en el cuerpo de forma de proteger al usuario del páncreas artificial de eventos de hipoglucemia. Una de las estrategias propuestas involucra algoritmos de lazo híbrido, mientras que la otra se diseñó para algoritmos de lazo cerrado con anuncio de comidas.
- En el capítulo 4, se diseña un módulo de detección de situaciones de hiperglucemia, el cual permite prescindir de anuncios de comidas en algoritmos de control conmutados. Luego, este módulo es incorporado a la estrategia de limitación de la insulina activa desarrollada en el capítulo 3.
- En el capítulo 5, se diseña un controlador conmutado bihormonal, es decir, que utiliza tanto insulina como glucagón para realizar el control glucémico.
- En el capítulo 6, se describe la experiencia de monitoreo de pacientes en unidad de terapia intensiva en el marco de la pandemia de COVID-19. Luego, se detalla el ensayo clínico ambulatorio de páncreas artificial realizado en marzo de 2021.
- El capítulo 7 contiene las conclusiones y el trabajo futuro de esta tesis.

- El apéndice A muestra un ejemplo de un informe realizado resumiendo el control glucémico durante un período de monitoreo remoto para ser entregado al personal médico.

## Publicaciones

A continuación, se detallan los trabajos publicados o en evaluación en el marco de esta tesis.

### Trabajos en revistas internacionales:

- [1] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “A dual-hormone multicontroller for artificial pancreas systems”. Trabajo enviado a IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.
- [2] Fabricio Garelli, **Emilia Fushimi**, Nicolás Rosales, Delfina Arambarri, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Luis Grosebacher, Ricardo Sánchez-Peña “Primer ensayo clínico ambulatorio del Páncreas Artificial en Argentina”. Trabajo enviado a la Revista Iberoamericana de Automática e Informática (RIAI).
- [3] Fabricio Garelli, Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Delfina Arambarri, Leandro Mendoza, et al. “Remote glucose monitoring platform for multiple simultaneous patients at COVID-19 Intensive Care Units. Case report including adults and children” *Diabetes Technologies and Therapeutics*. 23:6, 471-473, Dec 2020.
- [4] **Emilia Fushimi**, María Cecilia Serafini, Ricardo Sánchez-Peña, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Automatic glycemic regulation for the pediatric population based on switched control and time-varying IOB constraints: an in silico study”. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 58:2325–2337, 2020.
- [5] **Emilia Fushimi**, Patricio Colmegna, Hernán De Battista, Fabricio Garelli, Ricardo Sánchez-Peña. “Artificial Pancreas: Evaluating the ARG algorithm without meal announcement”. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 13(6):1035–1043, Junio 2019.
- [6] Ricardo Sánchez-Peña, Patricio Colmegna, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, Demián García-Violini, Marcela Moscoso-Vásquez, Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Enrique Campos-Náñez, Marc Breton, Valeria Beruto, Paula Scibona, Cintia Rodríguez, Javier Giunta, Ventura Simonovich, Waldo H. Belloso, Daniel Chervavsky, Luis Grosebacher. “Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America without Pre-meal Insulin Boluses”. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 12(5):914–925, 2018.

- [7] **Emilia Fushimi**, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, Fabricio Garelli “Artificial Pancreas Clinical Trials: Moving Towards Closed-Loop Control Using Insulin-on-Board Constraints”. *Biomedical Signal Processing and Control* 45C (2018) pp. 1-9.

#### **Trabajos publicados en revistas nacionales:**

- [1] Patricio Colmegna, Fabricio Garelli, **Emilia Fushimi**, Marcela Moscoso-Vásquez, Nicolás Rosales, Demián García-Violini, Hernán De Battista, and Ricardo Salvador Sánchez-Peña. “Artificial Pancreas: the Argentine experience”. *Science Reviews: from the end of the world*. Vol I. No I. 2019.

#### **Trabajos publicados en congresos internacionales:**

- [1] Fabricio Garelli, Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Delfina Arambarri, Leandro Mendoza, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Ricardo Sánchez Peña, Luis Grosebacher. “Outpatient Full Closed-Loop Trial Using An Open-Source Remote Monitoring and Artificial Pancreas Platform” 21st Annual Diabetes Technology Meeting (DTM). Trabajo aceptado. Nov 2021.
- [2] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “AP control algorithms: a switched control approach for bihormonal glycemic regulation”. 14th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD 2021).
- [3] F. Garelli, D. Arambarri, L. Mendoza, N. Rosales, **E. Fushimi**, H. De Battista, R. Sanchez Peña, J. GarciaArabeheety, S. Distefano, C. Barcala, J. Giunta, M. Las Heras, C. Martinez Mateu, M. Prieto, E. San Roman, G. Krochik, L. Grosebacher. “A multi-center remote glucose monitoring experience at covid-19 intensive care units including adults and children”. 14th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD 2021).
- [4] **Emilia Fushimi**, María Cecilia Serafini, Ricardo Sánchez-Peña, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Pediatric glucose regulation without pre-meal insulin boluses: an approach based on switched control and time-varying IOB constraints”. 21st IFAC World Congress. Berlin, Alemania. Julio 2020.
- [5] **Emilia Fushimi**, María Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Fabricio Garelli, “Pediatric glucose regulation without pre-meal insulin boluses: an approach based on switched control and time-varying IOB constraints”, *Proceedings of the 13th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD 2020)*, Madrid 2020. *Diabetes Technology and Therapeutics* 22, A75-A76. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.2525.abstracts>

- [6] **Emilia Fushimi**, Patricio Colmegna, Hernán De Battista, Fabricio Garelli, Ricardo Sánchez-Peña. “Unannounced meal analysis of the ARG algorithm”. 2019 American Control Conference (ACC). Julio 2019. 10.23919/ACC.2019.8814719
- [7] Fabricio Garelli, **Emilia Fushimi**, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, “Open to Closed Loop Transition Schemes For In Vivo Glucose Control”. 10th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD). Feb 2017. Publicación de resumen; referato de resumen extendido. ISSN 1520 – 9156 Proceedings of 10th International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics. 19(S1): A-1-A-133. Paris, France, Feb 2017.

#### **Trabajos publicados en congresos nacionales:**

- [1] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Sistema de páncreas artificial bihormonal basado en la conmutación de controladores óptimos”. RPIC 2021 – XIX Reunión de trabajo en Procesamiento de la Información y Control. Nov 2021. Trabajo aceptado
- [2] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Control glucémico bihormonal: estudio del impacto de extender el algoritmo ARG para la dosificación de glucagón”. 6<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Septiembre 2021.
- [3] Fabricio Garelli, Leandro Mendoza, Delfina Arambarri, Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Ricardo Sánchez Peña. “Sistema de telemedicina para monitoreo y control de la glucemia en pacientes hospitalizados y/o aislados con COVID-19”. 6<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Septiembre 2021.
- [4] Fabricio Garelli, Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Delfina Arambarri, Leandro Mendoza, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Ricardo Sánchez Peña, Luis Grosembacher. “Primeros Ensayos Ambulatorios de un Páncreas Artificial en Argentina”. 6<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Septiembre 2021.
- [5] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Dual-hormone glycemic control: impact of extending the ARG algorithm for glucagon dosing”. AADECA 2020 – 27<sup>o</sup> Congreso Argentino de Control Automático. Buenos Aires, Argentina. Oct 2020.

- [6] **Emilia Fushimi**, María Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Evaluación pre-clínica de controladores para páncreas artificial en población pediátrica”. RPIC 2019 – XVIII Reunión de trabajo en Procesamiento de la Información y Control. Bahía Blanca, Argentina. Septiembre 2019.
- [7] **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Patricio Colmegna, Ricardo Sánchez-Peña, Fabricio Garelli. “Análisis de resultados del primer ensayo clínico de páncreas artificial en América Latina”. 5<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Abril 2019. ISBN 978-950-34-1749-2.
- [8] María Cecilia Serafini, **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli. “Uso de herramientas de análisis de punto de cambio para evaluar el desempeño de sistemas de páncreas artificial”. 5<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Abril 2019. ISBN 978-950-34-1749-2
- [9] **Emilia Fushimi**, Patricio Colmegna, Ricardo Sánchez-Peña, Hernán De Battista, Fabricio Garelli “Páncreas artificial: Evaluación del controlador ARG sin anuncio de comidas”. AADECA 2018 – 26<sup>o</sup> Congreso Argentino de Control Automático. Buenos Aires, Argentina. Nov 2018. Publicación de trabajo completo; referato de trabajo completo. ISBN 978-987-46859-0-2.
- [10] María Cecilia Serafini, **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista and Fabricio Garelli, “Use of Change-Point Analysis Tools for Evaluating Performance in Artificial Pancreas Systems”, AADECA 2018 – 26<sup>o</sup> Congreso Argentino de Control Automático. Buenos Aires, Argentina. Nov 2018. Publicación de trabajo completo; referato de trabajo completo. ISBN 978-987-46859-0-2. doi: 10.23919/AADECA.2018.8577370
- [11] **Emilia Fushimi**, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, Fabricio Garelli “Restricciones en la Dosificación de Insulina para Ensayos Clínicos de Páncreas Artificial”. RPIC 2017 – XVII Reunión de trabajo en Procesamiento de la Información y Control. Mar del Plata, Argentina. Sept 2017. Publicación de trabajo completo; referato de trabajo completo. ISBN 978-987-544-754-7. Publicado en IEEEExplore (DOI: 10.23919/RPIC.2017.8211638)
- [12] Nicolás Rosales, **Emilia Fushimi**, Hernán De Battista, Fabricio Garelli “Esquemas de Transición entre Lazo Abierto y Lazo Cerrado para el Control de Glucosa In Vivo”. 4<sup>o</sup> Jornadas de Investigación, Transferencia y Extensión - FI UNLP. La Plata, Bs. As., Argentina. Abril 2017. Publicación de trabajo completo; referato de trabajo completo. ISBN 978-950-34-1453-8.

- [13] **Emilia Fushimi**, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, Fabricio Garelli “Open to Closed Loop Transition Schemes For In Vivo Glucose Control”. AADECA 2016 – 25<sup>o</sup> Congreso Argentino de Control Automático. Buenos Aires, Argentina. Nov 2016. Publicación de trabajo completo; referato de trabajo completo. ISBN 978-950-99994-9-7.

# Capítulo 1

## Introducción

En este capítulo, se presenta la motivación de esta tesis, junto con una introducción al problema estudiado. Aquí se describen la diabetes, sus tratamientos, y riesgos y complicaciones. Luego, se introduce la tecnología disponible para el tratamiento de la diabetes. Por último, se presenta el concepto de sistema de páncreas artificial (APS), describiendo su principio de funcionamiento, y las limitaciones tecnológicas del sistema para llevarlo a cabo.

### 1.1. Motivación

El control automático de los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes tipo 1 ha sido un objetivo permanente desde la fabricación de los primeros monitores continuos de glucosa y bombas de insulina. El proyecto internacional Artificial Pancreas Project (APP), creado por el Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) en 2005 ha originado una gran cantidad de desarrollos e investigación en los últimos años.

Los integrantes de este grupo de trabajo han estado investigando en esta temática en colaboración con grupos nacionales y extranjeros, durante los últimos 10 años en el marco de proyectos nacionales (PIP 0362 2012-2014, PICT 2014-2394, UNLP I216, PIP112-201501-00837, PICT 2017-3211, EX-2020-38759826-APN-DDYGD MECCYT, PICT 2019-2554) e internacionales (INSULAID2, CLOSEDLOOP4MEALS, VITALITY). En el marco de estos proyectos, se ha desarrollado una patente de un algoritmo para el suministro de insulina a lazo abierto, se han publicado artículos sobre algoritmos de control a lazo cerrado [3, 5–7], y se han llevado a cabo los primeros ensayos clínicos de páncreas artificial de América Latina, tanto hospitalarios como ambulatorios [8, 9].

Dentro de esta línea de trabajo, se pretende avanzar en el desarrollo de técnicas de control avanzadas que permitan una mayor independencia para el usuario del

páncreas artificial, mejorando así su control glucémico y calidad de vida.

## 1.2. Diabetes

En esta sección, se hace una breve introducción a la diabetes, su tratamiento, y sus riesgos y complicaciones.

### 1.2.1. ¿Qué es la diabetes?

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas que provocan altos niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) por un período de tiempo prolongado. Sin tratamiento, la diabetes puede causar varias complicaciones. Algunas complicaciones agudas pueden ser la cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar hiperglucémico, o incluso la muerte. Algunas complicaciones serias a largo plazo son enfermedades cardíacas, falla de los riñones, y deterioro de la visión.

En una persona sin diabetes, los niveles de glucemia son controlados por la secreción de insulina y de glucagón. La insulina es una hormona anabólica que estimula la absorción de glucosa por los órganos y la síntesis de reservas de glucosa en forma de glucógeno. Por otro lado, el glucagón es una hormona catabólica que estimula la ruptura del glucógeno. Por ende, cuando se tiene un nivel alto de glucemia, el páncreas libera insulina, y cuando los niveles son bajos, se secreta glucagón.

La diabetes puede deberse a que el páncreas no produce suficiente insulina o a que las células del cuerpo no responden apropiadamente a la insulina producida.

Hay tres tipos de diabetes principales:

- Diabetes tipo 1 (DT1): Resulta de la destrucción irreversible de las células beta del páncreas, que son las encargadas de la secreción de insulina.
- Diabetes tipo 2 (DT2): Es una condición en la cual las células no responden correctamente a la insulina (resistencia a la insulina). A medida que la enfermedad progresa, también puede deteriorarse la producción de insulina.
- Diabetes gestacional (DG): Ocurre cuando una mujer embarazada sin historia previa de diabetes presenta altos niveles de glucemia.

La International Diabetes Federation (IDF) estima que la diabetes tipo 2 representa alrededor del 90 % de los casos de diabetes. Según la Organización Mundial de la salud (OMS), la diabetes que es la 9<sup>na</sup> causa de más muertes en el mundo. En 2019, se estima que fue causante de 1.5 millones de muertes. La figura 1.1 muestra el número de personas con diabetes en todo el mundo y por región de la Federación Internacional de Diabetes (FID) en 2019, 2030 y 2045 (20–79 años).

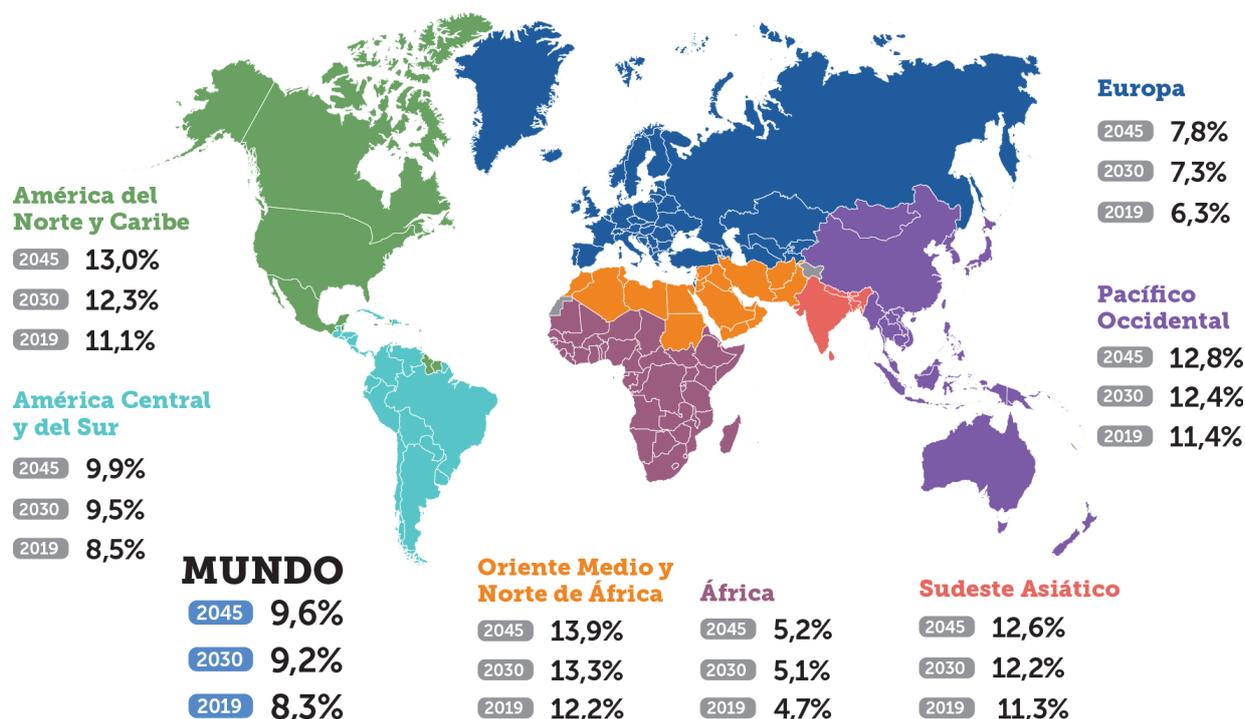


Figura 1.1: Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región según la Federación Internacional de Diabetes (FID) en 2019, 2030 y 2045 (20–79 años) [1]

### 1.2.2. Tratamiento

El objetivo principal de los tratamientos para la diabetes es mantener al paciente dentro de los niveles de la normoglucemia (70 mg/dl - 180 mg/dl). Existen dispositivos llamados glucómetros que permiten el automonitoreo de la glucemia, de los cuales los pacientes con diabetes pueden valerse para tomar decisiones como, por ejemplo, qué dosis de insulina deben administrarse. También existen los monitores continuos de glucosa (CGM), los cuales utilizan un sensor insertado en el tejido subcutáneo y registra mediciones, por lo general, cada 5 minutos. Estos dispositivos serán explicados en mayor detalle en la siguiente sección.

El tratamiento necesario para controlar la diabetes depende de su severidad. En la mayoría de los casos de DT2 y DG, es suficiente con tener una dieta controlada y actividad física. En otros casos de estos tipos de diabetes, deben administrarse medicaciones orales (como Metformina, por ejemplo, que reduce la resistencia a la insulina). En los casos de DT1 y algunos de DT2, es necesaria la administración exógena de insulina debido a la incapacidad del cuerpo de producirla. Este suministro de insulina puede ser aplicado con inyecciones diarias de insulina (MDI) o

mediante una bomba de infusión continua de insulina (CSII), tratando de emular la secreción del páncreas [10]. En el caso de la terapia MDI, se usa una combinación de insulina de acción rápida (para compensar la comida) con insulina de acción lenta (para mantener un nivel basal). Por otro lado, en la terapia CSII, sólo se utiliza insulina de acción rápida ya que su infusión es continua.

### 1.2.3. Riesgos y Complicaciones

Las personas con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar una serie de problemas de salud, de los cuales se destacan los siguientes:

- Enfermedades cardiovasculares: representan entre un tercio y un medio de las muertes relacionadas a la diabetes.
- Nefropatía diabética: causada por el daño en los pequeños vasos sanguíneos de los riñones, provocando su falla. La enfermedad renal es mucho más frecuente en personas con diabetes que sin diabetes.
- Neuropatía diabética: los altos niveles de glucemia pueden causar daños en los nervios. Esto puede traer diversas complicaciones, de las cuales se destacan los daños en las extremidades. Las personas con diabetes tienen 25 veces más riesgo de sufrir una amputación por daños en las extremidades.
- Retinopatía diabética: más de un tercio de las personas con diabetes desarrollan alguna enfermedad ocular (retinopatía), causando una disminución en la visión o la ceguera.

## 1.3. Tecnología para el Tratamiento de la Diabetes Tipo 1

En los últimos años, se han desarrollado nuevos dispositivos que tienen como fin aliviar la carga del control de la diabetes en las personas que la padecen. A continuación se describen los dispositivos utilizados para la medición de la glucemia y para la infusión de insulina. De todos ellos, las bombas de insulina y los CGM son los que permitirían el desarrollo de un control a lazo cerrado, conocido como páncreas artificial.

### 1.3.1. Dispositivos para la medición de la glucemia

Aquí, se describen los principales dispositivos utilizados por las personas con diabetes para poder medir su glucemia.

### 1.3.1.1. Glucómetros



Figura 1.2: Glucómetro y tira reactiva marca AccuCheck

Los dispositivos de medición de la glucemia más comunes son los glucómetros. Los glucómetros, a diferencia de los CGM o sensores flash, que serán explicados a continuación, realizan la lectura de la glucemia a partir de la sangre del usuario.

La medición con glucómetro consiste en extraer una gota de sangre (generalmente del dedo) con una lanceta, y luego depositarla en una tira de colorimetría desechable. Ésta se introduce dentro de una ranura en el glucómetro, el cual mide el nivel de glucemia de manera electrónica. Finalmente, se muestra la lectura de la glucemia en un display.

La figura 1.2 muestra la foto de un glucómetro con una tira reactiva marca AccuCheck.

### 1.3.1.2. Monitores Continuos de Glucosa (CGM)

Los monitores continuos de glucosa utilizan sensores electroquímicos alojados en el tejido subcutáneo para medir la glucosa intersticial. Dado que estos sensores se insertan con una cánula, el método es mínimamente invasivo y el mismo paciente puede colocarse el sensor con una aguja de inserción que luego se retira. El sensor está unido a un parche liviano que se pega en la piel para mantenerlo en su lugar. Por lo general los sensores se ubican en el abdomen, muslos, glúteos, espalda baja

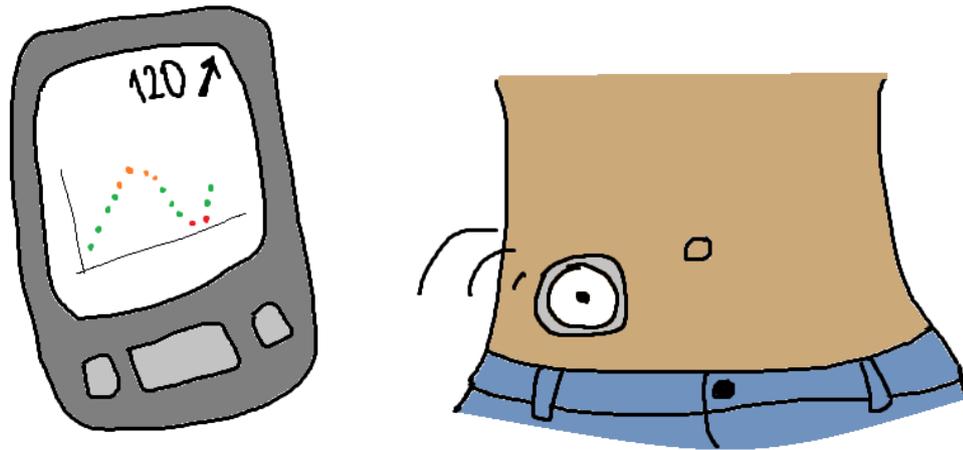


Figura 1.3: Monitor Continuo de Glucosa

o brazos, sobre la piel sana y lejos de las articulaciones para evitar irritación, dolor y problemas de adhesión del dispositivo. Se recomienda siempre que haya una diferencia de 5cm entre el punto de inyección de la bomba y la ubicación del sensor, y lo mismo entre el punto de inserción anterior y el nuevo al cambiarlo.

Los CGM, además del sensor, están equipados con un transmisor que envía las mediciones via bluetooth a un receptor/monitor capaz de estimar el nivel de glucosa en plasma para luego mostrarlo en una pantalla (ver figura 1.3). Estas lecturas se envían, por lo general, cada 5 minutos, y permiten generar gráficos de tendencia de glucosa durante las horas anteriores. Estos datos pueden ser también transferidos a una computadora o celular para realizar, con el software correspondiente, análisis más detallados de los niveles de glucosa y tendencias del usuario. Adicionalmente, los CGM cuentan con sistemas de alarmas. Esto permite generar una advertencia al usuario si los niveles de glucemia están por encima o por debajo de una franja objetivo predefinida.

El hecho de que el sensor se ubique en el fluido intersticial hace que la medida sea distinta a los valores actuales de glucosa en el torrente sanguíneo. Esto genera dos requerimientos importantes: el de estimar la glucosa en plasma a partir de la intersticial y, dependiendo del modelo del sensor, el de calibrarlo regularmente para que la estimación sea precisa. La calibración necesita una referencia para comparar, para la que se utilizan las mediciones capilares. Sin embargo, en el último tiempo se han comenzado a comercializar modelos de sensores que no requieren de calibraciones con lecturas capilares como, por ejemplo, el CGM Dexcom G6.

La glucosa se difunde del plasma al líquido intersticial y viceversa a través de la pared capilar. Esto genera un retardo entre el nivel de glucosa en sangre en un cierto momento hasta que este nivel aparece en el líquido intersticial. Si bien este

tiempo suele ser de entre 5 y 15 minutos, su enorme variabilidad constituye una fuente importante de error de los CGM.

### 1.3.1.3. Sensores flash



Figura 1.4: FreeStyle Libre: sensor y receptor

Los sensores flash son sensores de glucemia capaces de medir la glucosa de la misma forma que los CGM. Sin embargo, este tipo de sensores no cuentan con bluetooth para transmitir las mediciones de forma continua a un receptor. En cambio, utilizan tecnología NFC (near-field communication) para enviar lecturas acumuladas hasta 8 horas a un receptor cuando éste se le acerca.

Por este motivo, dichos sensores, en principio, no podrían ser utilizados para un sistema de páncreas artificial. Sin embargo existen dispositivos, comercializados por empresas distintas a las fabricantes de los sensores específicamente diseñados para realizar la transmisión de las lecturas por bluetooth.

Este tipo de sensor tiene como ventaja su menor costo y fácil acceso. En Argentina, se encuentra disponible el FreeStyle Libre 1, el cual es de venta libre y puede comprarse online en la tienda oficial. La figura 1.4 muestra una imagen de este sensor junto con su receptor.

### 1.3.2. Dispositivos para el suministro de insulina

Aquí se describen los principales dispositivos utilizados por las personas con diabetes para suministrarse insulina.

#### 1.3.2.1. Lapiceras de insulina



Figura 1.5: Lapicera de insulina

Las lapiceras de insulina son los dispositivos más comunes para el suministro de insulina y son utilizadas para la terapia MDI. Se les llama lapiceras ya que tienen una forma similar al de una pluma.

Estos dispositivos cuentan con un cartucho en donde se almacena insulina, y una aguja pequeña con la cual se inyecta la insulina en el cuerpo a nivel subcutáneo. Existen lapiceras descartables, las cuales deben desecharse una vez que el cartucho se vacía, y lapiceras reutilizables a las cuales se les reemplaza el cartucho. En todos los casos, las agujas son desechables.

Las lapiceras cuentan con un indicador de ajuste de la dosis con el cual el usuario puede configurar la dosis que desea inyectarse. El ajuste de la dosis es discreto, y los incrementos dependen de la marca de la lapicera.

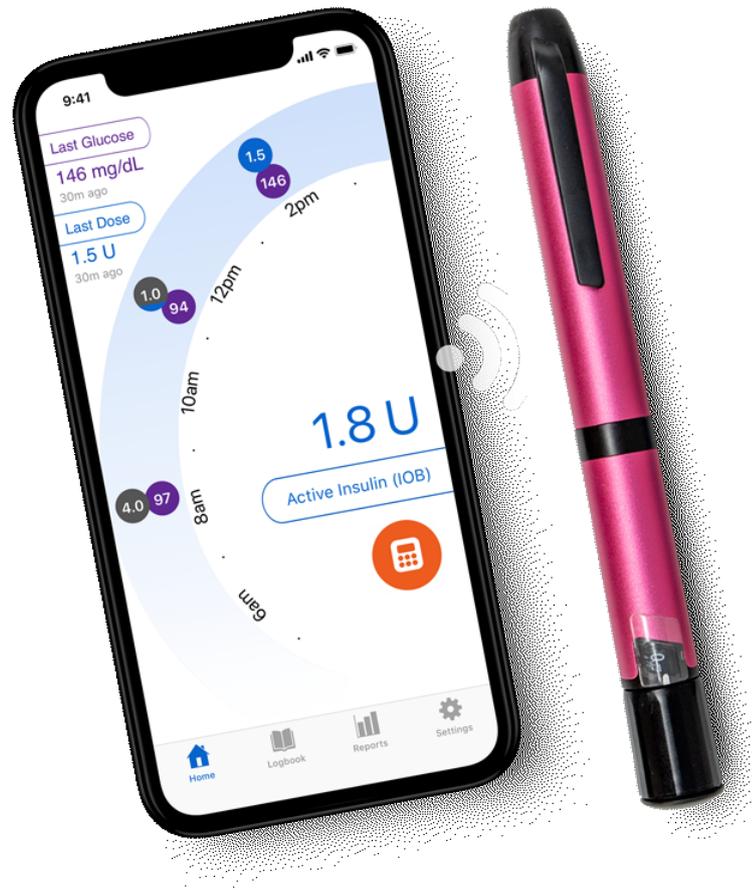


Figura 1.6: Lapicera de insulina inteligente y la app para celular

### 1.3.2.2. Lapiceras de insulina inteligentes

Las lapiceras de insulina inteligentes son la nueva generación de lapiceras de insulina. Estas tienen la ventaja de contar con la conexión con una app que recomienda dosis de insulina y permite un seguimiento de la historia de dosificaciones de insulina. Estas lapiceras también pueden compartir datos con el personal médico que realice el seguimiento del usuario.

Las lapiceras inteligentes tienen un costo significativamente menor a las bombas de insulina y, por ende, resultan más accesibles para las personas con diabetes.

### 1.3.2.3. Bombas de insulina

Desde su aparición en los años 70, las bombas de infusión continua de insulina se presentan como una alternativa eficaz y confiable a las múltiples inyecciones diarias. Hoy en día estas bombas tienen el tamaño menor al de un teléfono celular

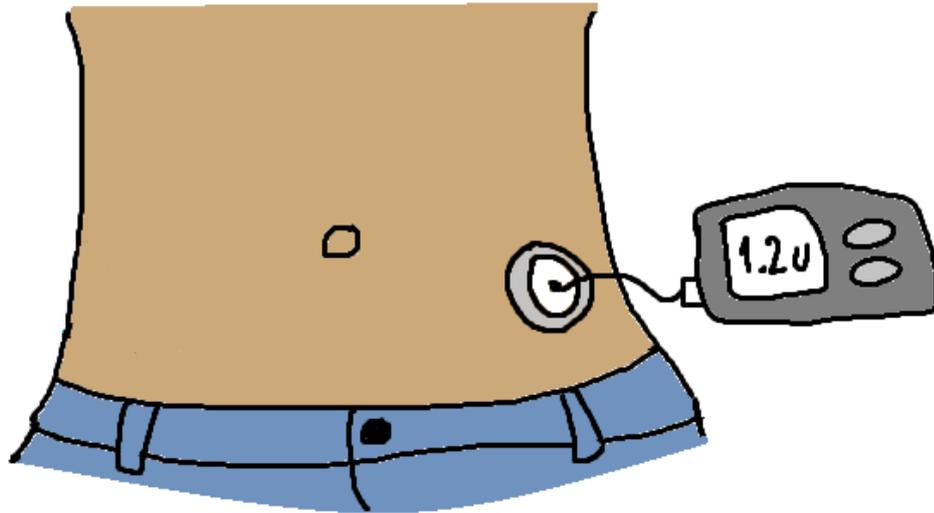


Figura 1.7: Bomba de Insulina

y cuentan con diversas funciones programables para adecuarse a los requisitos metabólicos del paciente y poder administrar la dosis óptima de insulina.

Además de la versatilidad que tienen todas las bombas actuales para poder ajustarse a cada paciente en particular, aquellas que incorporan monitores continuos de glucosa (SAP - sensor augmented pump) permiten dar al paciente información sobre su estado actual y anterior para poder reajustar la configuración de la bomba cuando sea necesario. Estas bombas reúnen todas las características y ventajas de los dos dispositivos, pero algunas cuentan también con la posibilidad de interrumpirse automáticamente en caso de detectar hipoglucemia, cortando el suministro de insulina basal hasta pasado un cierto tiempo luego del cual reinicia la infusión. Otras funcionalidades actuales de los sistemas integrados bomba-monitor, como la medición de la velocidad de cambio de glucemia o las alertas predictivas, permiten pensar en controles más complejos y efectivos para regular la glucemia.

A pesar de todas estas ventajas, existen complicaciones que pueden ocasionarse con el uso de las bombas de insulina. Las fallas más comunes son la obstrucción de los tubos de perfusión, fugas o mal funcionamiento de la bomba. Por estos motivos, es necesario hacer un seguimiento y diagnóstico continuo de su funcionamiento y una detección temprana de errores en la infusión.

# Sistema de Páncreas Artificial

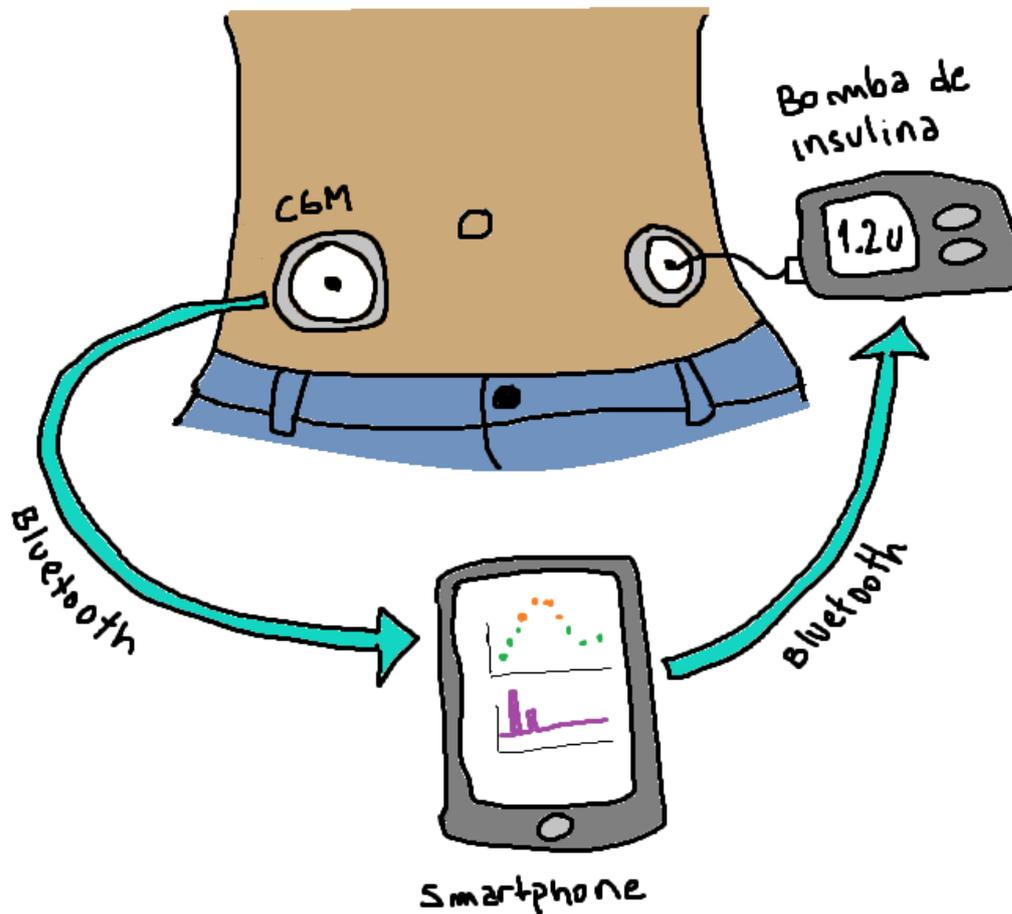


Figura 1.8: Sistema de Páncreas Artificial

## 1.4. ¿Qué es el Páncreas Artificial?

Un APS consiste en una bomba de infusión continua de insulina conectada con un monitor continuo de glucosa mediante un algoritmo de control (generalmente alojado en un celular smartphone), encargado de calcular la dosis necesaria de insulina que debe infundirse a cada momento de acuerdo a las lecturas del CGM (ver figura 1.8).

En la actualidad, existen dos APSs que son comercializados: el Minimed 780G de la marca Medtronic (sucesor del sistema Minimed 670G, el primer APS aprobado para su comercialización), y el Control-IQ, que funciona con la bomba de insulina Tandem t:slim X2 y un sensor Dexcom G6. El Minimed 780G cuenta con

un modo llamado *low glucose suspend* que consiste en detener el suministro de insulina cuando la tendencia en la glucemia indica un episodio de hipoglucemia inminente. Ambos APSs requieren de la infusión manual de bolos de insulina para contrarrestar comidas y otras grandes perturbaciones. Es decir, ambos sistemas son híbridos.

Adicionalmente, existe el APS Diabeloop, el cual obtuvo el marcado CE, de conformidad europea, a fines de 2018. Sin embargo, al día de la fecha, no está aprobado para su comercialización. El Diabeloop realiza el control de la glucemia utilizando estrategias de inteligencia artificial.

Por otro lado, la comunidad científica ha desarrollado numerosos algoritmos y sistemas de páncreas artificial que aún no están disponibles comercialmente. Sin embargo, muchos de ellos han sido probados en estudios *in vivo* (pruebas clínicas en humanos). Éstos serán descriptos en mayor detalle en la sección 2.4.3.

## 1.5. Limitaciones Tecnológicas y del Sistema

Si se analizan las alternativas posibles para la medición de la glucosa y la administración de insulina, pueden encontrarse varias posibilidades por donde cerrar el lazo de control. La infusión de insulina puede hacerse por vía subcutánea o intravenosa, mientras que la medición de glucosa puede ser subcutánea o intraperitoneal. La ruta subcutánea tanto para la medición como para el suministro es la opción con más potencialidad hoy en día, debido a su carácter mínimamente invasivo y la aceptación médica de los monitores continuos y las bombas de insulina.

No obstante, el uso de la ruta subcutánea trae aparejado serios desafíos para el control a lazo cerrado, como lo son los retardos en la medición y en la acción de control. Éstos se deben al tiempo que tarda en actuar la insulina (la insulina de acción rápida, dependiendo del tipo y marca, puede llegar a producir su máximo de insulina en plasma 60 minutos después de aplicada la dosis) y el que tarda en manifestarse en el líquido intersticial el nivel de glucosa en sangre (unos 15 minutos).

Otra característica de esta problemática es que la ingesta de comidas genera una gran perturbación al sistema. Además, las comidas constan de muchas fuentes de incertidumbre, tales como la composición nutricional, la cocción de los alimentos, el efecto de las ingestas anteriores, si es una comida de absorción rápida o absorción lenta, etc. Otras fuentes de perturbaciones importantes son el ejercicio físico y el estrés. En el caso del ejercicio, no causa el mismo efecto en la glucemia si es una actividad aeróbica o anaeróbica. De la misma forma, el estrés afectará de diferente manera a la glucemia dependiendo del tipo de estrés que esté sufriendo el individuo.

Por otro lado, existe una gran variabilidad intra-paciente. Estas variaciones son naturales del metabolismo, como en el caso de la sensibilidad insulínica, que



presenta una fluctuación circadiana y genera que los requerimientos de insulina para un mismo nivel de glucosa sean distintos en distintas horas del día. También puede haber variaciones en estos parámetros por efectos hormonales como, por ejemplo, dependiendo del ciclo de menstruación. Además, existe una gran variabilidad inter-paciente, es decir, que los requerimientos de insulina, o el efecto de las comidas en la glucemia, entre otros, varían ampliamente de persona en persona.

Otro problema que se presenta en los APSs monohormonales, es decir, que sólo utilizan insulina como acción de control, es que no poseen acción negativa. Esto quiere decir que si los niveles de insulina son muy altos y la glucemia es baja, el controlador no puede hacer más que apagarse y dejar de entregar insulina. La inhabilidad de quitarle insulina al sistema o de entregar otra hormona que la contrarreste implica una gran limitación para el control de lazo cerrado monohormonal. Por este motivo, es que se han planteado diversos algoritmos bihormonales, que incluyen también, por lo general, la acción del glucagón como hormona contraregulatoria a la insulina. Éstos serán descriptos en mayor detalle en el capítulo 5.

Es deseable que las estrategias de control sean lo suficientemente robustas como para poder afrontar todas estas fuentes de incertidumbre y variabilidad. Sin embargo, las deficiencias que hoy en día aún sufren los dispositivos de medición e infusión continuas, como el retardo en la acción de la insulina, imponen un umbral de desempeño que no podrá superarse sin una mejora significativa de estas tecnologías y soluciones de insulina sintética.



# Capítulo 2

## Estado del arte

En este capítulo se presentan los modelos de simulación disponibles que representan la evolución de la glucemia frente a entradas de insulina, comidas, etc. Luego, se describe el estado del arte a nivel mundial, seguido de un detalle de los desarrollos en la temática realizados en el país.

### 2.1. Modelos de Simulación

Se han desarrollado varios modelos que tienen como objetivo representar la evolución de la glucosa frente a ingestas y dosis de insulina en personas con diabetes. Entre ellos se destacan los siguientes:

*Modelo de Sorensen:* Este modelo fue desarrollado en la tesis de doctorado de J. T. Sorensen [11]. Divide al cuerpo en seis compartimentos fisiológicos: (1) el cerebro, representando al sistema nervioso central, (2) el corazón y el pulmón, que representan los volúmenes de mezcla rápida del corazón, los pulmones y las arterias, (3) el intestino, (4) el hígado, (5) los riñones, y (6) la periferia, que incluye el músculo esquelético y el tejido adiposo. Este modelo considera los subsistemas de insulina, glucagón y glucosa por separado con un acoplamiento por efectos metabólicos. Los valores de los parámetros se obtienen de la literatura y por lo tanto, sólo representan a un sujeto nominal promedio. Como los parámetros son invariantes en el tiempo, este modelo no puede representar la variabilidad intrapaciente.

*Modelo minimal de Bergman:* Se lo llama *minimal* debido a su orden reducido. Sin embargo, es ampliamente utilizado debido a su buena representación de la dinámica glucosa-insulina. Este modelo se basa en tres factores [12, 13]: la sensibilidad insulínica (la capacidad de la insulina de incrementar la disposición de glucosa en los músculos, hígado y tejido adiposo), la efectividad de la glucosa (la habilidad de la glucosa para mejorar su propia eliminación a niveles basales de

insulina) y la respuesta pancreática (la habilidad de las células  $\beta$  de segregar insulina ante el estímulo de la glucosa. Se consideran estos factores ya que cumplen un rol importante en la disposición de la glucosa.

Este modelo es ampliamente utilizado para el diseño de controladores, ya que permite obtener modelos orientados al control de bajo orden [14]. A su vez, ha sido expandido teniendo en cuenta la tasa de aparición de glucosa, ejercicio y suministro subcutáneo de insulina por otros autores para realizar predicciones de la evolución de la glucosa [15].

*Modelo de Cambridge:* Incluye dos modelos subcompartimentales de la cinética de la insulina subcutánea y de la glucosa y otro modelo de dos compartimentos para representar la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal [16]. Una propiedad importante del modelo es su capacidad para representar la variabilidad inter- e intra-paciente, aunque tiene la debilidad de implementar una representación demasiado simple de la absorción de glucosa en el intestino. La variabilidad inter-paciente es representada por una población de 18 sujetos virtuales con diabetes tipo I, donde los parámetros se obtuvieron a partir de estudios clínicos en pacientes con dicha enfermedad o de distribuciones de probabilidad poblacionales. La variabilidad intra-paciente se genera mediante la superposición de oscilaciones sinusoidales en un subconjunto de parámetros del modelo.

*Modelo de Dalla Man:* Fue propuesto en principio para modelar sujetos sanos, siendo más tarde adaptado a la población diabética a partir de datos de la literatura [17]. La figura 2.1 muestra al sistema glucosa-insulina de este modelo, donde las líneas sólidas representan los flujos de glucosa e insulina, y las punteadas son las señales de control. La principal novedad del modelo es la descripción más detallada del tránsito de la glucosa a través del intestino, pero tiene la debilidad de no incluir las variaciones diurnas de ciertos parámetros. A pesar de que el modelo original fue identificado usando información de sujetos sin diabetes, se utiliza para simular personas con diabetes tipo I sustituyendo la secreción de insulina por un modelo de la cinética de la insulina subcutánea. Para considerar el mayor nivel de glucosa basal en la diabetes tipo I, se aumentó la producción endógena de glucosa. En base a este modelo se desarrolló el simulador UVA/Padova, el cual fue aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) como sustituto de los ensayos en animales para la experimentación pre-clínica de los controles de lazo cerrado. El simulador original se diseñó en 2008 [18] y se actualizó en 2013 para tener en cuenta las no linealidades de la acción de la insulina y la cinética del glucagón en la dinámica de la glucosa en rango hipoglucémico [19].

### 2.1.1. Modelo Dalla Man

En esta subsección, se muestran más en detalle las ecuaciones y parámetros del modelo Dalla Man, ya que en este modelo está basado el simulador que se utilizará

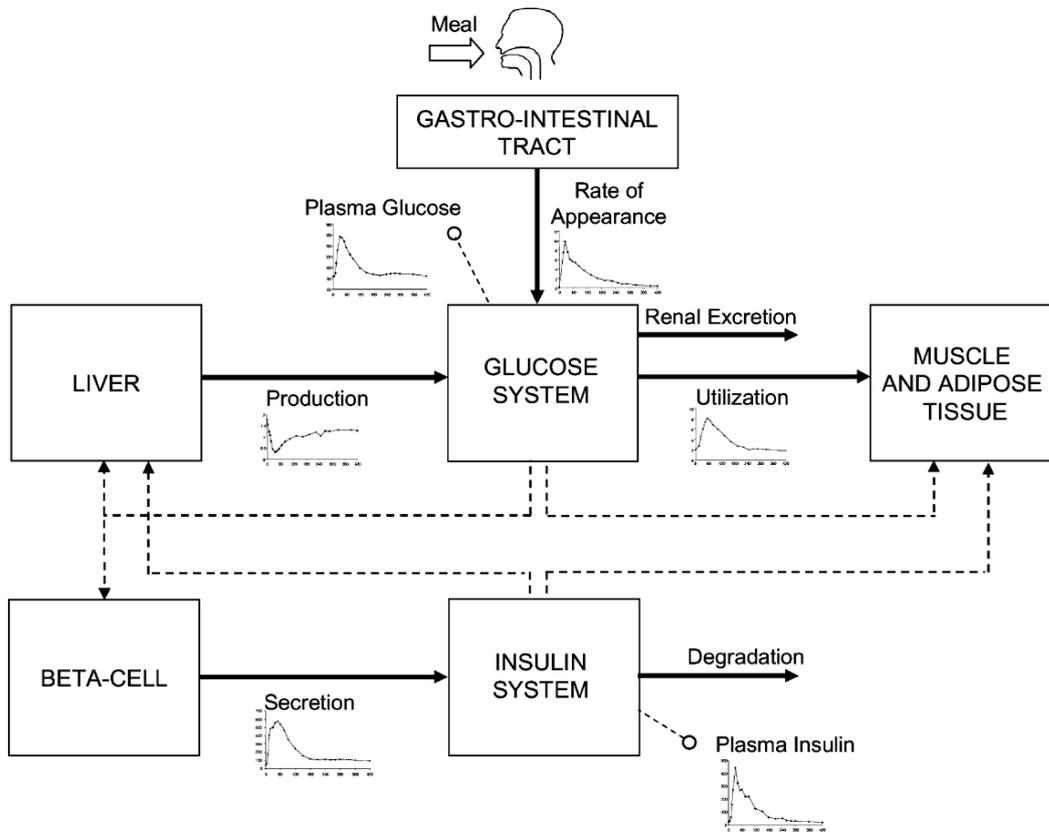


Figura 2.1: Sistema Glucosa-Insulina del Modelo Dalla Man

en esta tesis.

### 2.1.1.1. Glucosa

Modelo de dos compartimientos que describe la cinética de la glucosa.

#### Variables

- $G_p[mg/kg]$ : masa de glucosa en plasma y en tejido de equilibrio rápido.
- $G_t[mg/kg]$ : masa de glucosa en tejido de equilibrio lento.
- $G[mg/dl]$ : concentración de glucosa en plasma.
- $EGP[mg/kg/min]$ : producción endógena de glucosa (hígado).
- $Ra[mg/kg/min]$ : índice de aparición de glucosa en plasma.

- $E[mg/kg/min]$ : excreción renal.
- $U_{ii}[mg/kg/min]$ : utilización de glucosa independiente de la insulina.
- $U_{id}[mg/kg/min]$ : utilización de glucosa dependiente de la insulina.

### Parámetros

- $V_g[dl/kg]$ : volumen de distribución de la glucosa.
- $k_1, k_2[min^{-1}]$ : parámetros de velocidad de la cinética de la glucosa.

### Ecuaciones

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{G}_p = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 * G_p(t) + k_2 * G_t(t); G_p(0) = G_{pbasal} \\ \dot{G}_t = -U_{id}(t) + k_1 * G_p(t) - k_2 * G_t(t); G_t(0) = G_{tbasal} \\ G(t) = \frac{G_p}{V_G}; G(0) = G_{basal} \end{array} \right. \quad (2.1)$$

#### 2.1.1.2. Insulina

Modelo de dos compartimientos (insulina en plasma y en hígado) que describe la cinética de la insulina.

### Variables

- $I$  [pmol/l]: concentración de insulina en plasma
- $I_p$  [pmol/kg]: masa de insulina en plasma
- $I_l$  [pmol/kg]: masa de insulina en hígado
- $S$  [pmol/kg/min]: secreción de insulina

### Parámetros

- $m_1, m_2, m_3$  [ $min^{-1}$ ]: parámetros de velocidad de la cinética de la insulina
- $m_4$  [ $min^{-1}$ ]: parámetro debido a la degradación periférica, asumida como lineal
- $V_I$  [l/kg]: distribución del volumen de insulina

### Ecuaciones

$$\begin{cases} \dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t)) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) + S(t) & I_l(0) = I_{lb} \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) & I_p(0) = I_{pb} \\ I(t) = \frac{I_p}{V_I} & I(0) = I_b \end{cases} \quad (2.2)$$

La extracción hepática  $HE(t)$  se vincula con la secreción de insulina, y hay que tener en cuenta que el hígado es responsable de la absorción del 60 % de la insulina

$$HE(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b \quad (2.3)$$

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad HE(0) = HE_b \quad (2.4)$$

#### 2.1.1.3. Producción endógena de glucosa

Glucosa que produce el hígado en función de la glucosa y la insulina en plasma

##### Variables

- $I_{po}$  [pmol/kg]: cantidad de insulina en la vena Porta (hígado)
- $I_d$  [pmol/l]: señal de la insulina retardada realizada con una cadena de dos compartimentos

##### Parámetros

- $k_{p1}$  [mg/Kg/min]: EGP extrapolada a glucosa e insulina cero
- $k_{p2}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: efectividad de la glucosa del hígado
- $k_{p3}$  [mg/Kg/min per pmol/liter]: parámetro que gobierna la amplitud de la acción de la insulina en el hígado
- $k_{p4}$  [mg/kg/min / (pmol/kg)]: parámetro que gobierna la amplitud de la acción de la insulina en la vena porta en el hígado
- $k_i$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: parámetro de tasa que cuantifica retraso entre la señal de la insulina y la acción de la insulina

### Ecuaciones

$$\begin{aligned} EGP(t) &= k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t) \\ EGP(0) &= EGP_b \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$\begin{cases} \dot{I}_1(t) = -k_i \cdot [I_1(t) - I(t)] & I_1(0) = I_b \\ \dot{I}_d(t) = -k_i \cdot [I_d(t) - I_1(t)] & I_d(0) = I_b \end{cases} \quad (2.6)$$

#### 2.1.1.4. Tasa de aparición de la glucosa

Describe la transición de la glucosa en el estómago y el intestino, donde el estómago está representado por dos compartimentos (fase sólida  $Q_{sto1}$  y triturada  $Q_{sto2}$ ), mientras que un solo compartimento describe al intestino ( $Q_{gut}$ ).

##### VARIABLES

- $Q_{sto}$  [mg]: cantidad de glucosa en el estómago (fase sólida,  $Q_{sto1}$  y líquida  $Q_{sto2}$ )
- $Q_{gut}$  [mg]: masa de glucosa en el intestino
- $Ra$  [mg/kg/min]: tasa de aparición de glucosa en plasma

##### PARÁMETROS

- $k_{gri}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: coeficiente de grado de “molido” que relaciona los primeros compartimentos
- $k_{empt}(Q_{sto})$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de vacío gástrico hacia el intestino (función no lineal de  $Q_{sto}$ )
- $k_{abs}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de absorción intestinal
- $f$ : es la fracción de absorción intestinal que aparece en plasma
- $BW$  [kg]: peso del cuerpo (body weight)
- $D$  [mg]: cantidad de glucosa ingerida
- Resto de los parámetros arreglados según literatura o estimaciones

##### ECUACIONES

$$\begin{cases} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) & Q_{sto}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot d(t) & Q_{sto1}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) & Q_{sto2}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) & Q_{gut}(0) = 0 \\ Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} & Ra(0) = 0 \end{cases} \quad (2.7)$$

La tasa de vacío gástrico varía con el tiempo y depende de la cantidad total de glucosa en el estómago. En un comienzo es máximo ( $k_{max}$ ) y luego decrece con una tasa  $\alpha$  a su mínimo  $k_{min}$  para luego recuperar su máximo con tasa  $\beta$ .

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh(\alpha(Q_{sto}(t) - b \cdot D)) - \tanh(\beta(Q_{sto}(t) - d \cdot D)) + 2 \} \quad (2.8)$$

$$\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1-b)} \quad \beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot c}$$

### 2.1.1.5. Utilización de la glucosa

A partir de la literatura se construyó la utilización de la glucosa por los tejidos del cuerpo. Se asumieron dos componentes, un compartimiento insulina-independiente, el cual es constante ( $F_{cns}$ ) y representa el uso del cerebro y de los eritrocitos (glóbulos rojos), y otro insulina-dependiente, y depende de forma no lineal de la glucosa en los tejidos.

#### Variables

- $U_{ii}$  [mg/kg/min]: utilización de glucosa independiente de la insulina
- $U_{id}$  [mg/kg/min]: utilización de glucosa dependiente de la insulina
- $X(t)$  [pmol/L]: insulina en el fluido intersticial
- $F_{cns}$  [mg/kg/min]: glucosa consumida por el cerebro y los glóbulos rojos

#### Parámetros

- $V_{m0}$  [mg/kg/min]: parámetro de la ecuación Michaelis-Menten de utilización de glucosa ante acción nula de la insulina
- $K_{m0}$  [mg/kg]: parámetro de la ecuación Michaelis-Menten de utilización de glucosa ante acción nula de la insulina
- $V_{mx}$  [mg/kg/min per pmol/liter]: sensibilidad insulínica
- $p_{2U}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa constante de la acción en la utilización de glucosa periférica

#### Ecuaciones

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (2.9)$$

$$U_{id} = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (2.10)$$

$$\begin{aligned} V_m(X(t)) &= V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \\ K_m(X(t)) &= K_{m0} \end{aligned} \quad (2.11)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \quad (2.12)$$

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \quad (2.13)$$

### 2.1.1.6. Secreción de insulina

Descripción de la secreción pancreática (en el caso de los pacientes diabéticos tipo I, este bloque se omite)

#### VARIABLES

- $S(t)$  [pmol/kg/min]

#### PARÁMETROS

- $\alpha$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: retardo entre la señal de glucosa y la secreción de insulina
- $\beta$  [pmol/kg/min per mg/dl]: respuesta pancreática ante la glucosa
- $h$  [mg/dl]: nivel umbral de glucosa para el cual las células  $\beta$  inician la producción de nueva insulina (está establecido como  $G_b$  para garantizar el sistema en estado estacionario en condiciones basales)
- $K$  [pmol/kg per mg/dl]: respuesta pancreática a la tasa de cambio de la glucosa
- $\gamma$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de transferencia constante entre la vena porta y el hígado

#### ECUACIONES

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t) \quad (2.14)$$

$$\dot{I}_{po}(t) = -\gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad I_{po}(0) = I_{pob} \quad (2.15)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G} > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G} \leq 0 \end{cases} \quad (2.16)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot [Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)] & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq -S_b \\ -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) < -S_b \end{cases} \quad (2.17)$$

### 2.1.1.7. Cinética de la insulina subcutánea

Para simular un paciente diabético tipo I se sustituye el módulo de secreción por uno de infusión subcutánea de insulina.

#### VARIABLES

- $I_{sc1}$  [pmol/kg]: cantidad de insulina no-monomérica en el espacio subcutáneo
- $I_{sc2}$  [pmol/kg]: cantidad de insulina monomérica en el espacio subcutáneo
- $IIR(t)$  [pmol/kg/min]: tasa de infusión exógena de insulina

### Parámetros

- $k_d$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de disociación de insulina
- $k_{a1}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de absorción de insulina no-monomérica
- $k_{a2}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de absorción de insulina monomérica

### Ecuaciones

$$\begin{cases} \dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) & I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \\ \dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) & I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \end{cases} \quad (2.18)$$

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (2.19)$$

#### 2.1.1.8. Excreción renal de glucosa

La extracción renal de glucosa por el riñón ocurre cuando la glucosa en plasma excede cierto umbral

##### Variable

- $E(t)$  [ $\text{mg/kg/min}$ ]: Excreción de glucosa por los riñones

##### Parámetros

- $k_{e1}$  [ $\text{min}^{-1}$ ]: tasa de filtración glomerular
- $k_{e2}$  [ $\text{mg/kg}$ ]: umbral de glucosa renal

##### Ecuaciones

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > K_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq K_{e2} \end{cases} \quad (2.20)$$

#### 2.1.1.9. Simulador UVA/Padova

El simulador se fundamenta en el modelo de Dalla Man y fue desarrollado en colaboración entre la Universidad de Virginia (Estados Unidos) y la Universidad de Pavoda (Italia) e implementado en la plataforma Matlab y Simulink. Este simulador contiene una gran cantidad de pacientes in silico basados en información real individual, incluyendo una cohorte de 100 adultos, 100 adolescentes, y 100 niños, lo que refleja una variación inter-paciente importante. Incluye modelos de sensores de glucosa y de bombas de insulina. Los sensores disponibles son: Freestyle Navigator<sup>TM</sup>, Guardian RT y Dexcom STS<sup>TM</sup>, con posibilidad de modelar errores de calibración y ruido aleatorio. Las bombas presentan las limitaciones técnicas

(bolo máximo, bolo mínimo, bolo incremental, etc). Sin embargo, el modelo de Dalla Man tiene algunas limitaciones prácticas. Por ejemplo, no considera el efecto de comidas mixtas, ni aspectos tecnológicos como las dinámicas del monitor y de la bomba, ruido y derivas en la medición, retardo subcutáneo-intravenoso en el monitor y la bomba, etc. El simulador original se diseñó en 2008 [18] y se actualizó en 2013 para tener en cuenta las no linealidades de la acción de la insulina y la cinética del glucagón en la dinámica de la glucosa en el rango de la hipoglucemia [19].

Como ya se mencionó, este simulador fue aprobado por la FDA como sustituto de los ensayos en animales para la experimentación pre-clínica de los controles de lazo cerrado.

Cuenta con una versión libre que incluye una cohorte de 30 pacientes: 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños.

## 2.2. Estado del arte a nivel mundial

En esta sección se presenta el simulador UVA/Padova, el cual se basa en el modelo de Dalla Man descrito en la sección anterior, y es ampliamente utilizado para validar algoritmos *in silico* previo a ensayos en humanos. Luego, se hace una descripción de las principales estrategias de control que se han utilizado para el desarrollo de APSs a nivel mundial por diversos grupos de investigación. Por último, se comentan los avances en ensayos clínicos que ha habido en los últimos años.

### 2.2.1. Algoritmos de Control

El controlador deseado para una persona con diabetes debería mantenerla dentro del rango de la normoglucemia en todo momento. Los algoritmos de páncreas artificial más usados hoy en día y con los que se encuentra más evidencia clínica hasta la fecha son el control PID [20–22] y el control predictivo (Model Predictive Control - MPC) [23, 24], pero también se han hecho propuestas con estrategias de control  $H_\infty$  [25], lógica difusa [26], entre otros.

El enfoque PID está representado por Medtronic Diabetes y su sistema de infusión de insulina fisiológico externo (ePID). El objetivo de este algoritmo es emular el suministro de insulina de las células beta del páncreas.

Contrarrestar el efecto de una comida requiere que se suministre suficiente insulina en la fase temprana de la comida, y administrar menos cantidad en el período prandial tardío. Se sabe que en una persona sana, esto se logra ya que la sensibilidad de las células beta a un estímulo de glucosa determinado disminuye cuando se tienen altos niveles de insulina en plasma. Es por esta razón que se desa-

rolló un algoritmo de control también basado en control PID que tiene en cuenta este comportamiento, llamado PID with Insulin Feedback (Retroalimentación de insulina) [27].

Por otra parte, también se han hecho muchos estudios usando control predictivo basado en modelos [23, 24]. En este esquema, se usa un modelo para predecir el efecto de las acciones de control actual y futuras sobre las salidas. Un optimizador busca el mejor conjunto de señales de control presentes y futuras para mantener las salidas en los valores deseados en un determinado horizonte de predicción. Sistemas que emplean control MPC son el Control-IQ de Tandem, el Florence de la Universidad de Cambridge, el Horizon Artificial Pancreas de Insulet y el iLet de Beta Bionics, entre otros [28].

Una de las ventajas del control MPC es la facilidad de incorporar de manera natural las restricciones en la infusión de insulina que recomienda la práctica clínica. Otras ventajas de este esquema de control son su habilidad inherente para tratar retardos puros, la satisfacción de restricciones o la incorporación de lazo de realimentación para compensar comidas anunciadas.

Si bien la amplia mayoría de los APSs que se han planteado requieren anuncio de comidas para el cálculo de un bolo prandial, ha habido diversos grupos de investigación que han desarrollado algoritmos de detección automática de comidas [29–33]. Estos algoritmos se detallarán con mayor profundidad en el capítulo 4.

Por otro lado, también ha habido propuestas de algoritmos de detecten ejercicio y/o estrés [34]. Algunos de ellos realizan la detección valiéndose de otras variables físicas medibles, por lo general utilizando bandas de ritmo cardíaco o relojes smartwatch [35–37].

Por último, se han estudiado diferentes propuestas de control para APSs bihormonales. En su gran mayoría, los APS bihormonales utilizan insulina y glucagón como acciones de control [36, 38–41]. Sin embargo, también se han hecho estudios proponiendo el uso de pramlintida como segunda hormona en lugar del glucagón [42]. Estos algoritmos serán detallados con mayor profundidad en el capítulo 5 de esta tesis.

### 2.2.2. Ensayos Clínicos a Nivel Mundial

De los desarrollos mencionados en la sección 2.4.1., varios han sido puestos a prueba en ensayos clínicos en personas con diabetes tipo 1.

En su amplia mayoría, los algoritmos propuestos para pruebas *in vivo* son de carácter híbrido [43, 44], es decir, que utilizan un bolo manual para la compensación de las comidas, mientras que un algoritmo de lazo cerrado se encarga de la regulación de la glucemia el resto del tiempo.

También, se han llevado a cabo diversos ensayos a lazo cerrado durante el período nocturno [45, 46], obteniendo muy buenos resultados.

	Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (%; 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡	I <sup>2</sup>
<b>Time in target range (%)</b>					
All comparisons	27	12.59% (9.02 to 16.16)	<0.0001	58.21%	84%
<b>Target range (mmol/L)</b>					
3.9-8	6	12.50% (7.23 to 17.77)	<0.0001	46.63%	38%
3.9-10	21	12.90% (8.51 to 17.29)	<0.0001	61.11%	86%
<b>Timing of intervention</b>					
Overnight	15	14.28% (10.05 to 17.51)	<0.0001	55.56%	52%
24 h	12	10.58% (4.28 to 16.87)	0.001	60.95%	90%
<b>Age</b>					
Paediatric	11	12.30% (5.99 to 18.60)	0.0001	58.48%	84%
Adult	10	12.67% (9.13 to 16.21)	<0.0001	59.98%	49%
<b>Hormone*</b>					
Single	22	11.06% (6.94 to 15.18)	<0.0001	57.22%	79%
Dual	7	19.52% (15.12 to 23.91)	<0.0001	62.10%	66%
<b>Algorithm</b>					
MPC	15	14.31% (10.19 to 18.44)	<0.0001	59.09%	80%
PID	9	6.97% (-1.67 to 15.62)	0.11	61.27%	90%
Fuzzy logic	3	16.49% (9.40 to 23.57)	<0.0001	45.37%	35%
<b>Remote monitoring</b>					
Yes	18	12.59% (8.52 to 16.66)	<0.0001	57.64%	79%
No	9	12.75% (5.87 to 19.63)	0.0003	59.24%	88%

Figura 2.2: Comparación del tiempo en rango ([70-180]mg/dl) para los ensayos clínicos analizados en [2].

Si bien la mayoría de los ensayos realizados hasta el momento han sido en la población adulta, el efecto de utilizar un sistema de páncreas artificial también ha sido ampliamente estudiado en la población pediátrica y adolescente, tanto el control postprandial [47–49] como exclusivamente nocturno [46, 50].

Por último, ha habido algoritmos bihormonales que también han sido evaluados *in vivo* [36, 38, 40–42, 51–55]. Todos estos algoritmos utilizan glucagón e insulina a excepción de [42] que, como se mencionó anteriormente, utiliza insulina y pramlintida. Entre los ensayos bihormonales, se han realizado pruebas durante el período



nocturno, con ejercicio, sin anuncio de comidas, con múltiples sensores para la detección de la actividad física, entre otros escenarios.

En un metanálisis realizado en 2017 [2], se concluyó que los sistemas de páncreas artificial evaluados hasta el momento lograban aumentar el tiempo en el rango glucémico deseado, y disminuir el tiempo en hipoglucemia en comparación con lazo abierto. La figura 2.2 muestra un resumen de cómo los ensayos analizados en este estudio modificaron el tiempo en rango comparado con la terapia tradicional. Allí se muestra la diferencia media en el tiempo en rango con el uso del páncreas artificial y la terapia CSII convencional, diferenciando entre: uso nocturno, 24 horas de uso, pacientes pediátricos, pacientes adultos, algoritmos monohormonales, algoritmos bihormonales, algoritmos MPC, PID y de lógica difusa, y en el uso o no de monitoreo remoto durante el ensayo.

Para finalizar, respecto a los sistemas comerciales actuales, en [56] se analiza de forma retrospectiva los resultados de los primeros 3141 pacientes con 3 meses de uso del sistema Medtronic MiniMed<sup>TM</sup> 670G, incluyendo 105 pacientes de 7-13 años, y 244 pacientes de 14-21 años, reportando mejoras en el tiempo en rango y reducción de hiperglucemia. Respecto al sistema más reciente Tandem t:slim X2<sup>TM</sup> Control-IQ, se realizó un estudio domiciliario de 3 días con 24 niños (6-12 años) y se obtuvo una mejora del tiempo en rango sin incremento de hipoglucemia, comparado con SAP [57]. Recientemente, se realizó un análisis de los datos de un año de 9451 usuarios del sistema Control-IQ, y se observó que el tiempo en rango (70–180 mg/dL) aumentó de 63.6% (IQR: 49.9%–75.6%) a 73.6% (IQR: 64.4%–81.8%) [58]. Por otro lado, se publicó un estudio de datos reales del uso del sistema MiniMed<sup>TM</sup> 780G, el cual tomó información de 4120 usuarios por una media de  $54 \pm 32$  días [59]. Allí se observó que el tiempo de uso del sistema fue del  $94.1 \pm 11.4\%$  y se logró tiempos en rango de  $76.2 \pm 9.1\%$ .

### 2.3. Estado del Arte en Argentina

En esta sección, se describen los principales aportes que se han hecho en el país, y más específicamente, dentro del grupo de trabajo. Esto incluye un simulador de personas virtuales con diabetes, llamado Simulador UNLP [60], un algoritmo de control principal monohormonal basado en estrategias LQG (linear quadratic gaussian), llamado ARG [7], una capa de seguridad para protección de hipoglucemias con limitación de la insulina a bordo (IOB), llamada SAFE [3]. Por último, se describen los ensayos clínicos realizados en el país, los cuales fueron los primeros ensayos de páncreas artificial de América Latina tanto hospitalarios como ambulatorios [8, 9]. En particular, la autora de esta tesis participó en los ensayos hospitalarios que se llevaron a cabo en 2016/2017 en los inicios de su actividad científica en la temática, y en los ensayos ambulatorios de 2021.

### 2.3.1. Simulador UNLP

Dentro del grupo de trabajo, se realizó como trabajo final de la carrera de grado de Ingeniería Electrónica el desarrollo del Simulador UNLP, el cual fue posteriormente mejorado en [61]. El Simulador UNLP está basado en el Simulador UVA/Padova que, como ya se ha mencionado anteriormente, ha sido aprobado por la FDA y utiliza el modelo de Dalla Man para el paciente virtual.

El simulador cuenta con una cohorte de 30 pacientes. Entre los pacientes disponibles 10 son niños, 10 son adolescentes y 10 son adultos. Esta plataforma presenta como novedad que puede simular teniendo en cuenta la ingesta de comidas mixtas [62], variabilidad intra-paciente, paso de simulación menor o igual a 1 minuto, entre otras. Este simulador corre en MatLab, y se viene utilizando para la validación *in silico* de los controladores desarrollados por el grupo de trabajo [60].

La figura 2.3 muestra cómo fue implementado este simulador en Simulink.

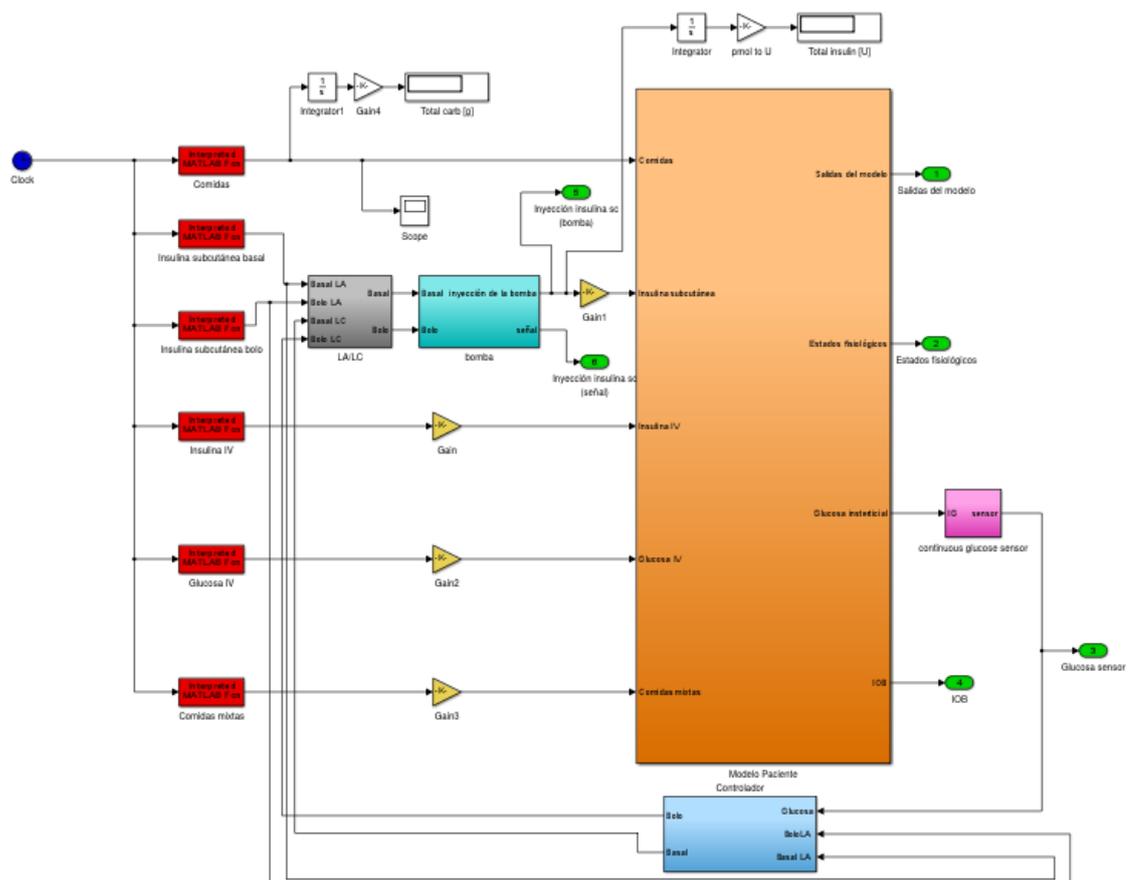


Figura 2.3: Simulador UNLP en Simulink

En los bloques rojos se encuentran los vectores que contienen la información de las comidas, la insulina basal de lazo abierto, los bolos de insulina de lazo abierto, la insulina intravenosa, la glucosa intravenosa (hasta aquí, son las entradas del modelo de Dalla Man), y las comidas mixtas. De acuerdo a lo que dicte el *switch* en el bloque gris, se utilizarán las insulinas de lazo abierto provenientes de los bloques rojos o la insulina calculada por el controlador. Luego, el bloque celeste aloja el modelo de la bomba de insulina. El bloque naranja representa a la persona con diabetes tipo 1 de acuerdo al modelo de Dalla Man. De allí, la salida del modelo de Dalla Man, que es la glucosa intersticial, pasa por el bloque rosa, que tiene el modelo del monitor continuo de glucosa (CGM). Por último, el lazo se cierra a través del bloque azul, que contiene al algoritmo de control de lazo cerrado, es decir, el algoritmo de páncreas artificial.

### 2.3.2. Algoritmo SAFE

En 2013, el grupo de trabajo introdujo una nueva estrategia para el control de la glucemia llamada SAFE. Este algoritmo de control funciona como una capa de seguridad alrededor de cualquier controlador principal, incluso uno no lineal. En estudios recientes, ha demostrado reducir significativamente los episodios de hipoglucemia [3, 5, 6] que pueden producir serias consecuencias, incluso la muerte.

La hipoglucemia generalmente es el resultado de una sobreestimación de la insulina que debe ser administrada al paciente. La capa SAFE permite incorporar una restricción en la cantidad de la insulina activa en el cuerpo (insulina a bordo (IOB)). Este algoritmo funciona tanto en configuraciones de lazo cerrado puro como en configuraciones híbridas.

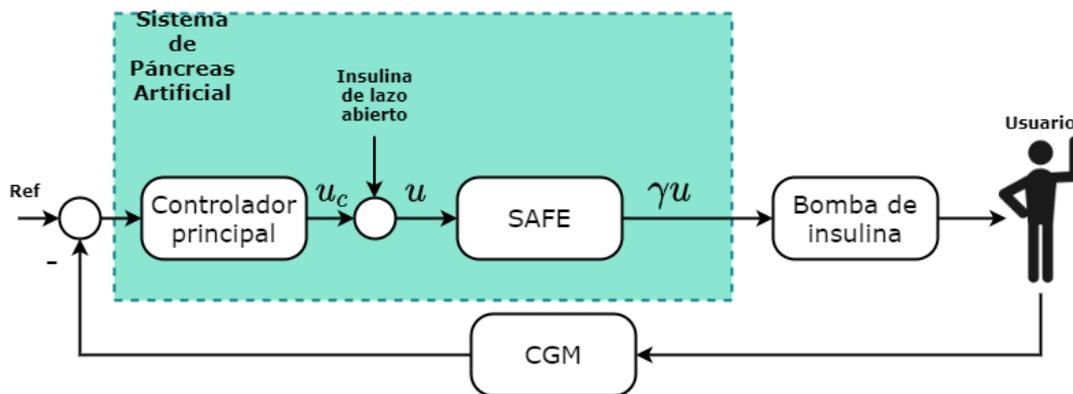


Figura 2.4: Diagrama en bloques de un controlador genérico con la capa de seguridad SAFE.

La figura 2.4 muestra un diagrama en bloques de un lazo de regulación de

glucemia genérico con la capa de seguridad SAFE agregada. La señal “insulina de lazo abierto” puede contener a la basal y/o al bolo de insulina de lazo abierto. Este último será distinto de cero o no dependiendo de si se trata de un controlador de lazo cerrado o lazo híbrido. El algoritmo SAFE multiplica a la salida del controlador principal, es decir, a la dosis de insulina calculada por éste, por una constante  $\gamma \in [0, 1)$  cuando se viola una condición dada. Para los trabajos realizados en esta tesis se usan restricciones en el nivel de IOB. Sin embargo, podrían utilizarse estrategias similares para restringir, por ejemplo, la derivada de la glucemia [61, 63].

Este algoritmo permite definir una restricción superior (para evitar episodios de hipoglucemia) y una inferior (para evitar episodios de hiperglucemia).

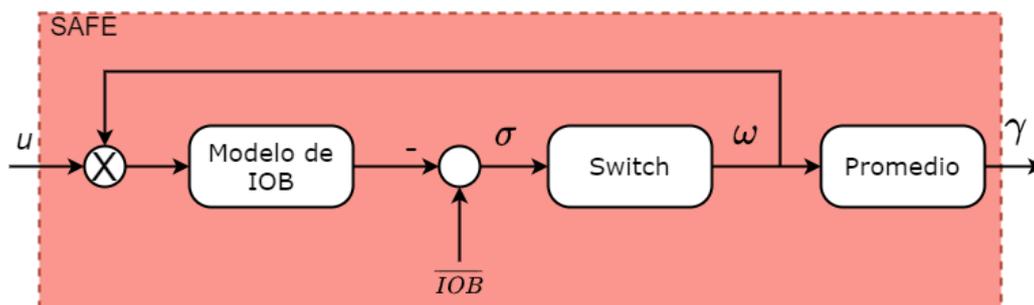


Figura 2.5: Diagrama en bloques de la capa de seguridad SAFE.

La figura 2.5 muestra un diagrama en bloques del algoritmo SAFE. El primer bloque que constituye el SAFE es un modelo de IOB. En este bloque se estima la insulina activa, ya que ésta es inaccesible. El modelo de IOB utilizado es un sistema dinámico de dos compartimentos.

La salida de este bloque es la IOB estimada  $\widehat{IOB}$ . Luego, se define una ley de conmutación a partir de la  $\widehat{IOB}$  con el objetivo de modificar la ganancia  $\gamma$  por la que se debe multiplicar la salida del controlador cuando se supera el valor  $\overline{IOB}$ .

Cuando la restricción es superada, se genera una conmutación a alta frecuencia en  $\sigma$ , que luego será promediada, resultando en la ganancia  $\gamma$  hasta que la IOB caiga por debajo de la restricción sin la asistencia del SAFE.

### 2.3.3. Algoritmo ARG

La figura 3.13 muestra un esquema general del Automatic Regulation of Glucose (ARG). Éste consiste en un controlador principal LQG conmutado (SLQG, Switched Linear Quadratic Gaussian), con la capa de seguridad SAFE descrita en la subsección anterior [7, 64] y cuya función es imponer una restricción en la IOB [3]. El ARG regula la glucemia sin necesidad de administrar bolos prandiales de manera manual, sino que conmuta entre un controlador *agresivo* para contra-

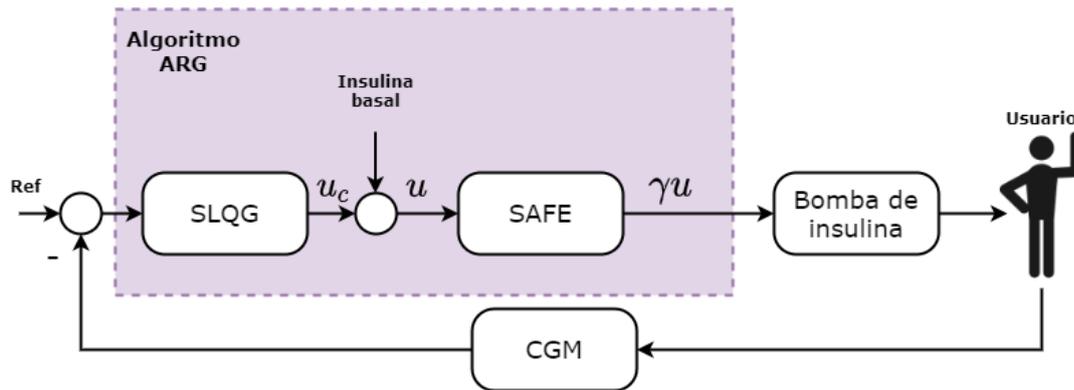


Figura 2.6: Diagrama en bloques del algoritmo ARG

restar el efecto de las comidas, y un controlador *conservador* que se encarga de mantener al paciente en los niveles de normoglucemia el resto del tiempo.

El SLQG se sintetiza considerando el siguiente modelo LTI orientado al control:

$$G_j(s) = k_j \frac{s + z}{(s + p_1^*)(s + p_2)(s + p_2)} e^{-15s} \quad (2.21)$$

donde la ganancia del modelo  $k_j$  se calcula a partir de la dosis diaria de insulina (TDI) de cada persona con la llamada *1800 rule* ( $1800/\text{TDI}$ ), y  $z, p_1^*, p_2$ , y  $p_3$  son parámetros del modelo especificados en [7, 64].

Debido a que el controlador SLQG no posee acción integral, a la dosis calculada por éste se le debe sumar la insulina basal de Lazo abierto de cada usuario.

La conmutación entre controlador agresivo y conservador puede darse de diferentes formas. Si bien la detección automática de comidas fue validada exitosamente en trabajos previos *in silico* [64], en la primera prueba clínica del controlador en los ensayos clínicos del HIBA, que se describirá en detalle en la próxima subsección, se optó por una conmutación a partir de un anuncio manual. De esta forma, se eliminó el compromiso entre rapidez de detección y falsos positivos, focalizando la prueba en el desempeño del controlador. El anuncio activaba un modo denominado *listening*. En este modo, que tenía una duración máxima de 90 minutos, se esperaba a detectar una tendencia creciente de las muestras del CGM para conmutar al controlador agresivo. En el anuncio se informaba además el tamaño estimado de la comida, clasificándola en pequeña, mediana o grande. Esta información se utilizaba para sintonizar el SAFE.

Cabe destacar que si bien en esta versión *manual* del ARG existía un anuncio de comida, éste no requería que se ingrese la cantidad exacta de carbohidratos que se iban a ingerir, sino que sólo se debía discriminar en tres categorías. Una gran diferencia con los tratamientos que requieren de un anuncio con la cantidad de CHO exactos a ingerir, es que el ARG no entregaba bolos prandiales de lazo abierto. En

cambio, lo que hacía el anuncio era únicamente activar el modo *listening*. Cuando se detectaba una tendencia creciente en las mediciones de CGM, se conmutaba el controlador al modo *agresivo* durante una hora y se modificaba el IOB máximo ( $\overline{\text{IOB}}$ ) de acuerdo al tamaño de la comida anunciada por 90 minutos (menor  $\overline{\text{IOB}}$  para menor cantidad de carbohidratos (CHO)). Cuando se utilizaba este tipo de anuncio manual, el límite  $\overline{\text{IOB}}$  tenía una forma constante a trozos dependiendo del tamaño de la comida anunciada. Cuando el sistema no se encontraba en situación prandial, el límite de IOB se fijaba como el asociado a una comida chica. De esta forma, se le daba cierta libertad al controlador para realizar ajustes en la infusión basal cuando era necesario.

### 2.3.4. Plataforma InsuMate



Figura 2.7: Componentes principales de la plataforma InsuMate.

El sistema InsuMate es una marca registrada de la UNLP [65]. En su versión



completa está compuesto por un celular donde reside el algoritmo de control, un CGM y una bomba de insulina, como se muestra en la figura 2.7. 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 con el utilitario NightScout, software de código abierto desarrollado bajo la consigna DIY ("Do It Yourself"), pero utilizando un servidor propio en el dominio registrado [www.insumate.com.ar](http://www.insumate.com.ar). La aplicación móvil está basada en el sistema AndroidAPS. La misma fue adaptada y programada para fines de investigación en estrategias de control de páncreas artificial (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 IOB. 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 (MDI, lazo abierto, lazo cerrado), 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 tiene funcionalidades básicas comunes a todos los modos de operación. Entre ellas, las ya mencionadas de monitoreo continuo de la glucemia e insulina a bordo, la posibilidad de hacer anotaciones, registrar ingestas y efectuar calibraciones del sensor. A su vez, cuenta con tres modos de operación dependiendo del paciente y la tecnología asociada: MDI, Lazo Abierto y Lazo Cerrado.

Con el objetivo de garantizar el funcionamiento continuo del sistema, se incorporó a la aplicación una estrategia para el tratamiento de las eventuales desconexiones del CGM. Para este fin se realizan estimaciones de la glucemia futura cada 5 minutos, las cuales son utilizadas por el algoritmo de control en caso que la muestra del CGM no llegue a tiempo, con un límite de veinte minutos de muestras faltantes (utilización de 3 estimaciones). Una vez reconectado el CGM, la muestra real se superpone a la estimada para el procesamiento y análisis posterior. Por otro lado, antes de la ejecución del controlador se verifica que el bolo calculado en la muestra anterior haya sido suministrado. En caso de desconexión con la bomba o de falla de suministro del bolo, se actualizan los estados del controlador y la estimación de IOB considerando que no se suministró el bolo correspondiente.

### 2.3.5. Ensayos Clínicos en Argentina

En esta subsección se describen los avances en las pruebas clínicas que se han realizado en el país.

#### 2.3.5.1. Ensayos hospitalarios

En 2016, se realizó la primera serie de ensayos clínicos de páncreas artificial en Argentina [8]. Éstos fueron los primeros ensayos de páncreas artificial de toda América Latina. Se trató de una colaboración entre el Grupo de Control Aplicado (GCA) del Instituto LEICI (UNLP-CONICET), un grupo de trabajo del ITBA (Instituto Tecnológico de Buenos Aires) a cargo del profesor Ricardo Sánchez Peña y el HIBA. La autora de esta tesis participó de este estudio en el seguimiento de los pacientes durante el ensayo, y del procesamiento de los datos y análisis estadístico de los resultados.

Estos ensayos clínicos fueron en un contexto hospitalario y consistieron de dos etapas:

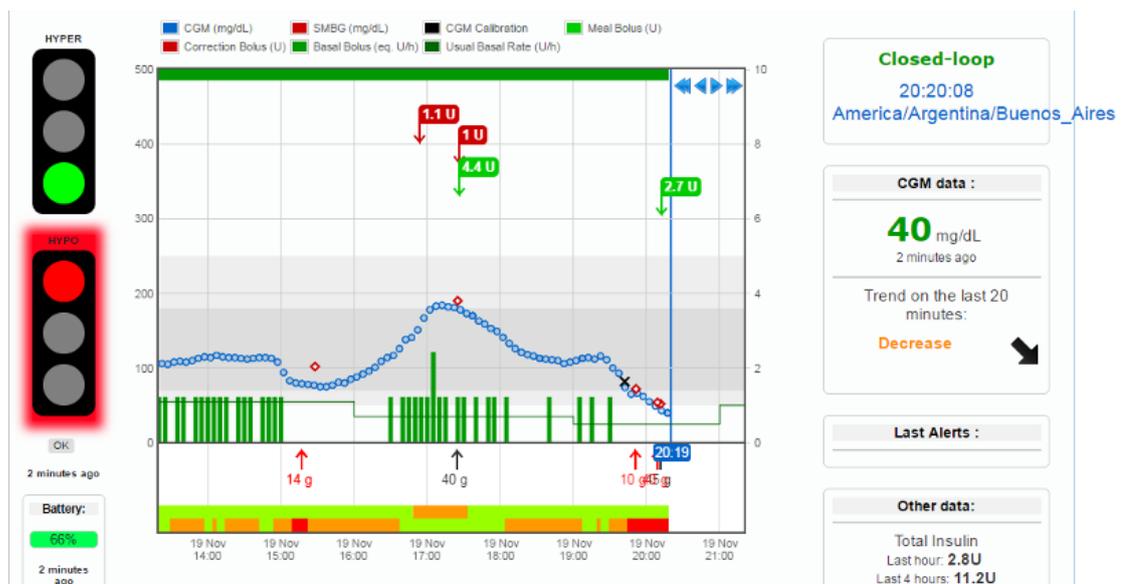


Figura 2.8: Vista del monitoreo remoto utilizando la plataforma DiAs para un participante de la fase 1 de los ensayos HIBA 2016.

- Primera etapa: se probó el algoritmo de control basado en MPC desarrollado por el grupo de la Universidad de Virginia en 5 pacientes diabéticos durante un período de 36hs. El módulo algorítmico presentado por este grupo en 2008 es el módulo de supervisión de seguridad, o por sus siglas en inglés Safety



Supervision Module (SSM), y fue el primero en ser probado en pacientes fuera del ámbito hospitalario. Con una arquitectura modular, el SSM es solamente responsable de evitar hipoglucemias, y limitará nivel basal y factor de corrección de insulina, basado en el riesgo percibido de hipoglucemias. Desde 2008 el SSM ha sido actualizado permanentemente, utilizando:

- estimaciones en tiempo real basadas en modelo del estado metabólico del paciente
- una predicción del riesgo de hipoglucemia
- teniendo en cuenta las comidas y la insulina relacionada a las mismas
- mitigando también el riesgo de hiperglucemia (sistema de seguridad unificado)

Este módulo algorítmico ha sido probado en más de 250 adolescentes y adultos desde su recepción, internación y de regreso a su actividad normal (supervisada por el equipo de investigación) y ha demostrado una mejora significativa en la protección de hipo e hiperglucemias.

- Segunda etapa: se probó el algoritmo de control ARG + SAFE descrito en secciones anteriores en 5 pacientes diabéticos en un período de 36hs. Se utilizó un anuncio de comidas para poner al controlador en modo *listening* a espera de detectar una tendencia creciente en la glucemia y así realizar la conmutación del controlador conservador al agresivo. Es decir, no se entregaron bolos prandiales manualmente ni se requirió el conteo exacto de carbohidratos.

El protocolo de los ensayos propuestos (Expediente Nro.1-47-3110-03664-16-6) fue aprobado por la ANMAT y por el comité de ética del HIBA, lugar donde se llevaron a cabo las pruebas clínicas, a cargo del Dr. Luis Grosembacher, investigador médico principal del estudio. Los ensayos comenzaron en Noviembre de 2016 con la primera etapa y finalizaron en Junio de 2017 con la segunda etapa. Este estudio fue registrado en la página de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02994277).

Para realizar las pruebas, se utilizó la plataforma DiAs (Diabetes Assistant), desarrollada por la universidad de Virginia. Ésta alojaba el algoritmo de control en un celular smartphone que realizaba la conexión entre el sensor (Dexcom G4) y la bomba (AccuCheck de Roche). Adicionalmente, se contaba con un servidor para realizar el monitoreo de los participantes de forma remota. La figura 2.8 muestra la vista del monitoreo remoto para un participante.

La tabla 2.1 muestra los resultados promedio obtenidos para los 5 participantes de la fase 1 del ensayo HIBA 2016. Puede observarse que se logró disminuir la glucemia media y el tiempo en hipoglucemia, y aumentar el tiempo en el rango de

	Lazo Abierto	Lazo Cerrado
CGM Promedio [mg/dl]	152 ± 21	145 ± 7
CGM Máx [mg/dl]	307	267
CGM Mín [mg/dl]	55	51
% de Tiempo en [70 250] mg/dl	90	95.1
% de Tiempo en [70 180] mg/dl	66	74.4
% de Tiempo >250 mg/dl	4.6	2.1
% de Tiempo >180 mg/dl	28.6	22.8
% de Tiempo <70 mg/dl	5.4	2.8
% de Tiempo <50 mg/dl	0.8	0.8

Cuadro 2.1: Resultados promedio de los 5 participantes de la fase 1 del ensayo clínico HIBA 2016.

la normoglucemia. A su vez, la figura 2.9 muestra el control nocturno obtenido utilizando el algoritmo de la UVA. Queda en evidencia la disminución de la glucemia media en este período.

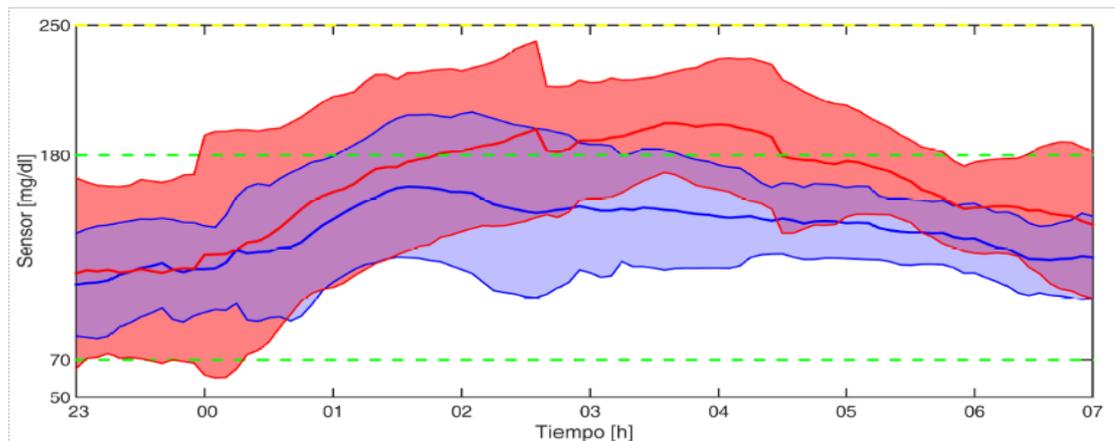


Figura 2.9: Glucemia (mediana + IQR) de los 5 participantes de la primera fase del ensayo clínico del HIBA 2016 en la noche.

La tabla 2.2 resume los resultados obtenidos en la fase 2 utilizando el controlador ARG+SAFE. Se puede observar que en todos los períodos analizados, se consiguió reducir el tiempo en hipoglucemia e incrementar el tiempo en el rango deseado.

Luego, en la figura 2.10 se observa el control glucémico en una de las últimas 15 horas del ensayo (mediana + IQR de los 5 participantes). Aquí se evidencia que además de reducir la glucemia media, se disminuyó notablemente la variabilidad.



	LAZO ABIERTO		LAZO CERRADO	
	Media	95 % ICc	Media	95 % ICc
<b>36 hs</b>				
Glucosa [mg/dl]	153	[132, 175]	138	[119, 156]
% tiempo [70, 250] mg/dl	82.9	[67.3, 98.6]	88.6	[82.4, 94.7]
% tiempo [70, 180] mg/dl	59.1	[41.9, 76.2]	74.7	[68.1, 81.4]
% tiempo <70 mg/dl	7.6	[2.9, 12.4]	5.8	[1.6, 10.0]
% tiempo >180 mg/dl	33.3	[16.6, 50.0]	19.5	[10.6, 28.4]
% tiempo <50 mg/dl	1.7	[0.3, 3.1]	0.8	[0.2, 3.5]
<b>15 hs</b>				
Glucosa [mg/dl]	156	[125, 188]	129	[102, 157]
% tiempo [70, 250] mg/dl	73.5	[49.8, 97.2]	94.7	[83.8, 98.4]
% tiempo [70, 180] mg/dl	49.8	[24.5, 75.1]	82.6	[69.9, 95.2]
% tiempo <70 mg/dl	13.6	[4.4, 22.7]	4.1	[0.8, 18.0]
% tiempo >180 mg/dl	36.6	[11.5, 61.7]	13.3	[3.6, 38.9]
% tiempo <50 mg/dl	5.4	[1.6, 16.4]	0.2	[0.0, 3.5]
<b>N1a</b>				
Glucosa [mg/dl]	196	[133, 258]	155	[90, 220]
% tiempo [70, 250] mg/dl	66.8	[23.6, 92.9]	84.4	[37.2, 98.0]
% tiempo [70, 180] mg/dl	26.4	[2.3, 50.5]	71.1	[36.9, 91.2]
% tiempo <70 mg/dl	12.0	[3.2, 35.9]	1.0	[0.0, 20.8]
% tiempo >180 mg/dl	61.6	[25.0, 98.3]	27.9	[8.4, 61.8]
% tiempo <50 mg/dl	3.4	[0.4, 23.6]	0.0	[0.0, 0.0]

Cuadro 2.2: Resultados promedio de los 5 participantes de la fase 2 del ensayo clínico HIBA 2017 tomando diferentes intervalos de tiempo.

### 2.3.5.2. Ensayos ambulatorios

En 2021 se llevó a cabo un ensayo clínico de páncreas artificial ambulatorio, el cual también fue el primero del tipo en la región. Nuevamente, en el ensayo colaboraron el Instituto LEICI (UNLP-CONICET), el ITBA y el HIBA. Este ensayo será analizado con mayor detalle en el capítulo 6 de esta tesis.

En esta ocasión, participaron 5 personas con diabetes tipo 1, por un período de 6 días. Durante los primeros 3 días, los participantes utilizaron el sistema de páncreas artificial pero en modo lazo abierto, es decir, utilizando su terapia habitual de bolos prandiales y de corrección manuales, y basal predefinida. Luego, los siguientes 3 días el control fue a lazo cerrado utilizando el algoritmo probado con anterioridad en la fase 2 del ensayo HIBA 2017: el ARG+SAFE. Nuevamente, no se requirió la infusión de bolos prandiales manuales ni el conteo de carbohidratos exacto.

Para esta prueba, se utilizó la plataforma InsuMate descrita en secciones an-

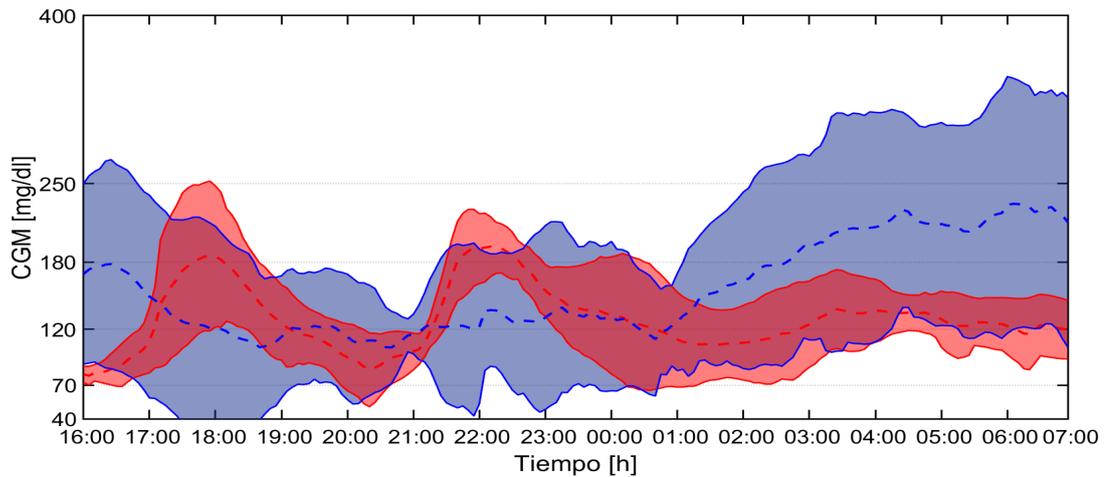


Figura 2.10: Glucemia (mediana + IQR) de los 5 participantes de la segunda fase del ensayo clínico del HIBA 2017 en las últimas 15 horas.

teriores. Este ensayo se encuentra registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04793165) (NCT04793165).

20hs	Lazo Abierto	Lazo Cerrado
Glucemia media	175.52	157.65
% [70, 250] mg/dl	89.74	91.00
% [70, 180] mg/dl	58.54	69.84
% >180 mg/dl	40.40	28.50
% <70 mg/dl	1.10	1.68
% <54 mg/dl	0.00	0.00

Cuadro 2.3: Resultados promedio de los 5 participantes del ensayo ambulatorio 2021 tomando un intervalo de tiempo de 20hs.

La tabla 2.3 muestra los resultados promedio obtenidos de los 5 participantes del ensayo, tomando un intervalo de tiempo de 20hs. Puede observarse que se logró obtener una reducción en la glucemia media. A su vez, se disminuyó el tiempo en hiperglucemia y se aumentó el tiempo en el rango de la normoglucemia.

### 2.3.5.3. Ensayos en pacientes pediátricos

Por último, se ha elaborado un protocolo para realizar un ensayo clínico en pacientes pediátricos en el hospital Garrahan, el cual fue aprobado por el comité de ética de dicha institución en 2018. En este estudio, participarán 8 pacientes con diabetes tipo 1 que estén realizando tratamiento con bomba de insulina, con un rango de edad de 6 a 19 años. El ensayo *in vivo* se realizará en 3 fases:



- fase observacional con lazo abierto y monitoreo continuo de insulina
- fase de lazo cerrado con anuncio de comidas
- fase de lazo cerrado con detección automática de comidas

Cada sujeto participará de las 3 intervenciones programadas para poder realizar comparaciones entre los resultados de las mismas. Las tres fases cuentan con períodos de observación de 8 horas y dos ingestas de diferente composición de macronutrientes: un desayuno al comienzo del ensayo seguido de un período de 4 horas de observación, luego un almuerzo y por último otras 4 horas de observación de la evolución de la glucemia.



# Capítulo 3

## Estrategias de control con restricciones en la insulina activa

En este capítulo, se desarrollan dos propuestas de limitación de la insulina activa en el cuerpo, conocida como IOB. Una de ellas funciona en lazos de control con bolo prandial, mientras que la otra trabaja con controladores de lazo cerrado con anuncio de comidas pero sin bolo prandial. Se realiza un estudio intensivo *in silico* para evaluar sus ventajas y robustez. Por último, se incorpora la estrategia lazo cerrado al algoritmo ARG para realizar el control de la población pediátrica.

El diseño de de las dos propuestas de limitación de IOB fue publicado en [66], mientras que la sintonización y adecuación del ARG con la nueva estrategia de limitación de IOB para la población pediátrica fue publicada en [67].

### 3.1. Objetivo

Como se explicó en el capítulo anterior, en el grupo de trabajo se han propuesto estrategias de limitación de IOB constantes a trozos con el fin de evitar o reducir significativamente los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, dado que el perfil de IOB con la terapia convencional bolo-basal adopta una forma variante en el tiempo, tiene sentido suponer que la limitación en la IOB sería más efectiva en la reducción de las hipoglucemias adoptando un perfil similar. En este capítulo, se hace uso de las restricciones en la IOB para proteger a los usuarios del APS contra hipoglucemias. Para ello, se realizan dos propuestas principales, inicialmente concebidas para ser utilizadas como protección en ensayos clínicos: el modo Time Enable, para controladores de lazo híbrido, y el modo Amplitude Enable, para controladores de lazo cerrado. Luego, este último es integrado al algoritmo ARG y sintonizado para las distintas franjas etarias.

El Time Enable se sitúa en la etapa 4 de la ruta de desarrollo de un sistema de

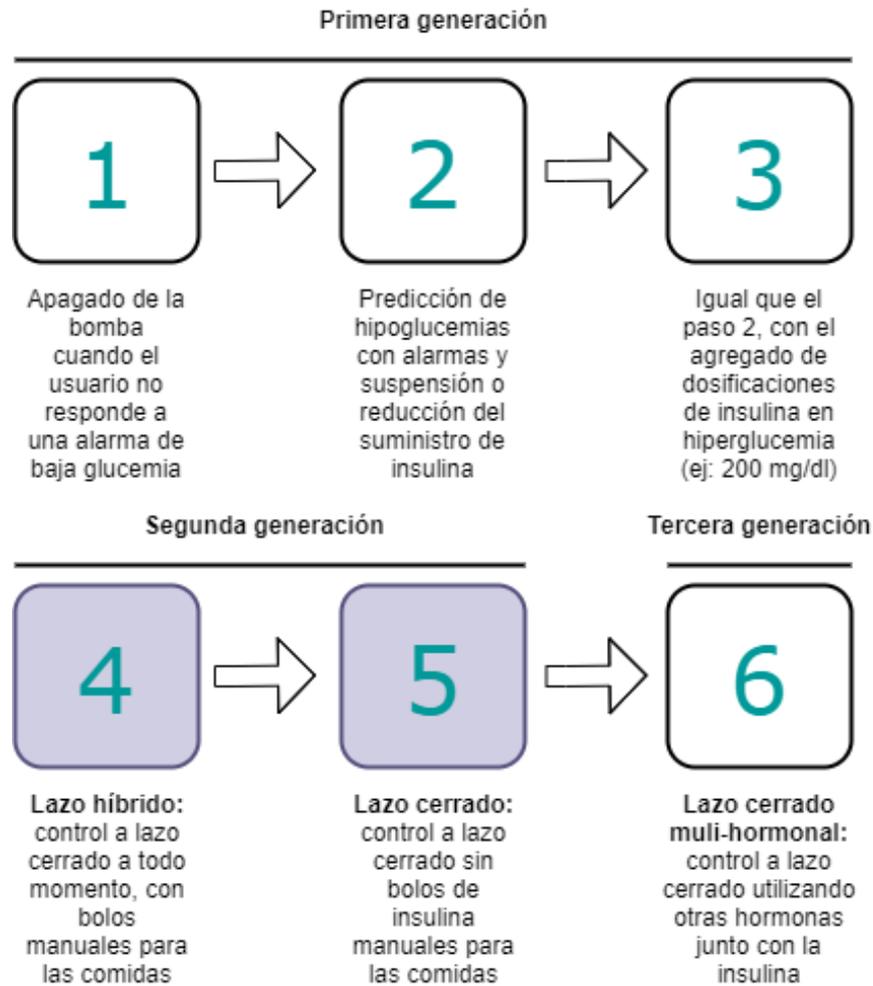


Figura 3.1: Etapas donde se sitúan las propuestas de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF.

páncreas artificial propuesto por la JDRF, mientras que el Amplitude Enable se sitúa en la etapa 5 (figura 3.1). Cabe mencionar que dentro de la etapa 5 se incluyen todos los sistemas de páncreas artificial de lazo cerrado, es decir, sin bolos manuales que compensen las comidas. Sin embargo, podría hacerse la distinción entre los algoritmos de LC que utilizan anuncio de comidas para el seteo de algún parámetro, como es el caso del algoritmo ARG, y los algoritmos de LC que no requieren anuncio de comidas de ningún tipo. En este capítulo, el Amplitude Enable se combina con controles de LC con anuncio de comidas.

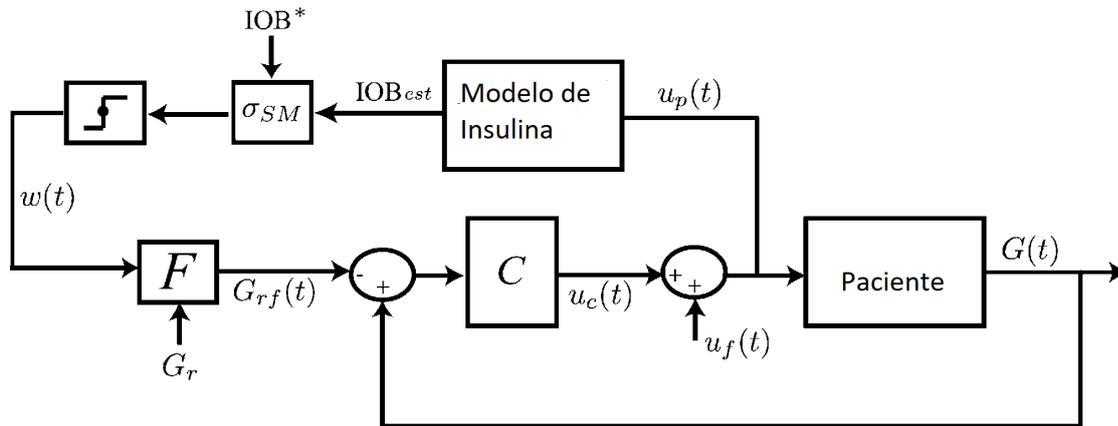


Figura 3.2: Diagrama en bloques del algoritmo presentado en [3].

## 3.2. Antecedentes

Uno de los desafíos más grandes para el control a lazo cerrado del páncreas artificial es evitar una sobreactuación del controlador que derive en una hipoglucemia debido a una sobredosis de insulina. Este problema es particularmente complejo en el período postprandial, debido a que las comidas generan una gran perturbación en la glucemia lo cual, sumado a los retardos en la acción de control y medición del CGM, suele generar episodios de hipoglucemia algunas pocas horas después de las ingestas. Por este motivo, en la comunidad científica se han planteado diversas estrategias que sean capaces de limitar la IOB.

Los controladores MPC son capaces de incorporar este tipo de restricciones en la formulación del problema de optimización a resolver, por lo que se plantea un problema de diseño de “un paso” para el abordaje de las restricciones. Adicionalmente, existen otras estrategias que permiten que el controlador principal sea diseñado por separado, sin incluir las limitaciones en la IOB, y luego agregar un lazo auxiliar que imponga las restricciones deseadas (diseño de “dos pasos”). De esta forma, se permite la incorporación de las limitaciones por seguridad en controladores con estructura más sencilla que un MPC. Los diseños de “un paso” que poseen limitaciones en la IOB han sido abordados por otros grupos [68]. Por otro lado, en el grupo de trabajo se han desarrollado estrategias con diseño de dos pasos.

La capa de seguridad SAFE fue presentada en 2013 [3]. En este primer trabajo, se utilizaba una estrategia llamada sliding mode reference conditioning (SMRC) para modificar la referencia del controlador de lazo cerrado cuando se sobrepasaba la restricción impuesta en la IOB. El límite en la IOB se planteaba como constante a trozos, aumentando en los momentos de las comidas, previamente definidos.

La figura 3.2 muestra el diagrama en bloques de la propuesta realizada en [3]

implementada con la capa de seguridad SAFE, donde C es el controlador principal. Luego, el modelo matemático utilizado que representa la dinámica de absorción subcutánea de insulina para la estimación de la IOB fue el presentado en [69]. En este bloque se estima la IOB, que luego es utilizada junto con la restricción en la IOB previamente definida para definir la función de conmutación  $\sigma_{SM}$ . En este trabajo, se utilizaron restricciones superiores ( $\overline{\text{IOB}}$ ) e inferiores ( $\underline{\text{IOB}}$ ). Por último, se implementó un filtro de primer orden para suavizar la acción discontinua de la capa de seguridad.

En un estudio posterior [6] se hizo uso de una estructura similar para limitar la IOB, pero sólo considerando una restricción superior ( $\overline{\text{IOB}}$ ) que se mantenía constante independientemente de si era un horario de ingestas o postprandial. Adicionalmente, en ese trabajo se propuso una forma de determinar el ( $\overline{\text{IOB}}$ ) para cada usuario de acuerdo a su duración de la acción de la insulina (DIA). El método propuesto se evaluó en conjunto con distintos controladores principales: PD, PID-IF y MPC, todos en configuración híbrida (es decir, con bolo prandial de LA para contrarrestar ingestas).

Luego, se realizó una nueva propuesta utilizando al SAFE en una configuración diferente. En este trabajo [5], el SAFE actuaba de forma de adaptar la ganancia del controlador principal, en vez de modificar su referencia. Esta propuesta fue pensada para estrategias de control híbridas.

Con los trabajos anteriormente mencionados como antecedente, en el marco de esta tesis se propusieron dos estrategias a fin de utilizar el concepto del SAFE para evaluar de forma segura controladores de PA en ensayos clínicos: el modo Time Enable y el modo Amplitude Enable [66]. Luego, este último modo fue modificado para ser empleado como capa de seguridad del algoritmo ARG. Esta última propuesta fue posteriormente utilizada para controlar de manera segura a la población pediátrica y adolescente en un estudio *in silico* [67] previo a la serie de ensayos clínicos programados en conjunto con el hospital de pediatría Garrahan.

### 3.3. El algoritmo SAFE

En la sección anterior se presentó el algoritmo SAFE y cómo fue utilizado en trabajos anteriores con distintos propósitos. Inicialmente, el SAFE actuaba utilizando SMRC e imponía restricciones tanto superiores como inferiores para la IOB. Luego, se reformuló la manera en la que se determinaba  $\overline{\text{IOB}}$  y se propuso que sea utilizado para adaptar la ganancia del controlador principal. Ésta última estructura resultaba más sencilla de sintonizar debido a que se contaba con una menor cantidad de parámetros.

Aquí, se hace uso del SAFE como adaptador de ganancia, siguiendo el diagrama en bloques de la figura 3.3. Para las configuraciones híbridas, *OL bolus* representa

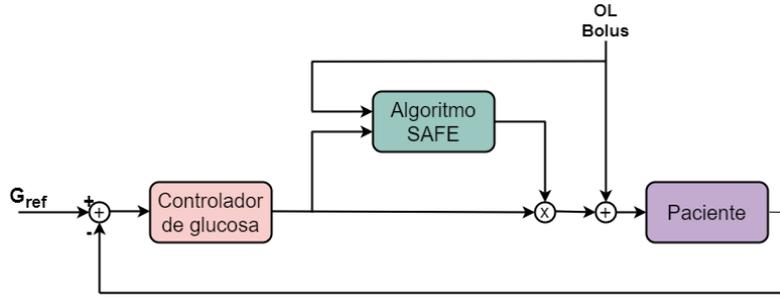


Figura 3.3: Diagrama en bloques de un esquema de control genérico con el SAFE agregado.

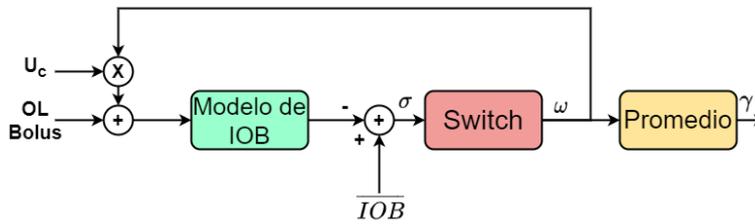


Figura 3.4: Diagrama en bloques del SAFE.

el bolo de insulina de lazo abierto que se administra el paciente en el momento de las comidas. Para las terapias de LC, *OL bolus* es cero.

La figura 3.4 muestra un diagrama en bloques del SAFE como es utilizado en esta tesis. Dado que el SAFE tiene como objetivo reducir el riesgo de hipoglucemia, se establece una restricción superior en la IOB ( $\overline{IOB}$ ). El SAFE disminuye la ganancia del controlador principal cuando esta restricción es violada.

Debido a que el SAFE se implementa en software, este bloque tiene un período de muestreo menor ( $T_{safe}$ ) que el resto del controlador ( $T_S$ ). Dentro de cada  $T_S$ , el algoritmo SAFE predice la evolución de la IOB. Esta predicción es utilizada para calcular la ganancia adaptiva  $\gamma$  que multiplicará a la salida del controlador en el siguiente período de muestreo  $T_S$ .

El primer bloque que constituye al SAFE estima la IOB utilizando un modelo de IOB y la cantidad de insulina administrada. El modelo de IOB utilizado aquí, al igual que en los trabajos anteriores, es un sistema dinámico de dos compartimentos (aunque cualquier otro modelo podría ser utilizado para este propósito). Las ecuaciones que describen al sistema son:

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt}(t) &= u(t) - K_{DIA}C_1(t) \\ \frac{dC_2}{dt}(t) &= K_{DIA}(C_1(t) - C_2(t)) \\ IOB(t) &= C_1(t) + C_2(t) \end{cases}$$

donde  $C_1$  y  $C_2$  son los dos compartimentos,  $u(t)$  es la insulina total administrada al paciente, y  $K_{DIA}$  es una constante que representa el DIA. La salida de este bloque es la IOB estimada.

Se define una ley de conmutación a partir de la IOB estimada con el objetivo de modificar la ganancia del controlador cuando se supera el valor  $\overline{IOB}$ . La ley de conmutación propuesta es, simplemente:

$$\omega(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \sigma_{SM} < 0 \\ 1 & \text{si } \sigma_{SM} \geq 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

donde:

$$\sigma_{SM}(t) = \overline{IOB} - IOB \quad (3.2)$$

Cuando el controlador de LC intente incrementar la IOB más allá de  $\overline{IOB}$ , ocurrirá una conmutación en alta frecuencia en  $\omega$ . Como consecuencia de esa conmutación, idealmente la variable  $IOB = \overline{IOB}$  (a menos que exista un bolo de lazo abierto), es decir, se “desliza” sobre la superficie  $\overline{IOB} - IOB = 0$ . A este comportamiento se lo conoce como modo deslizante. La señal  $\omega$  es posteriormente promediada, resultando en  $\gamma$ , la cual es el factor (entre 0 y 1) por el que se multiplicará la salida del controlador de LC hasta que su acción deje de intentar superar la  $\overline{IOB}$ . Es importante notar que, en esta configuración, el bolo de LA se considera fuera del lazo del SAFE, y por lo tanto no será afectado por  $\gamma$ , independientemente de si intenta violar la restricción o no.

## 3.4. Modo Time Enable

En esta sección, se describe y realiza un análisis *in silico* intensivo del modo Time Enable.

### 3.4.1. Motivación

En las estrategias de PA de lazo híbrido, se tiene como contrapartida que tanto el lazo cerrado como el lazo abierto actúan en simultáneo. Esto puede generar una hipoglucemia postprandial debido a la superposición del LA con el LC. Por esta razón, es de interés desarrollar una técnica de control que deje que el bolo prandial compense las comidas y que habilite gradualmente al controlador de LC para que éste actúe en el período postprandial.

La estrategia de control propuesta para alcanzar este objetivo consiste en agregarle al lazo de control principal una capa externa con el algoritmo SAFE. Se propone utilizar un límite constante en la IOB con el objetivo de establecer un

criterio temporal determinado para la transición de LA a LC en el período postprandial. A esta configuración la llamaremos Time Enable.

### 3.4.2. Controlador principal bajo estudio

Como ya se ha mencionado, el algoritmo SAFE puede trabajar alrededor de un controlador principal de cualquier tipo. Aquí, como modo ilustrativo y sin pérdida de generalidad, se utiliza el controlador PDBasal. Se trata de el PID clásico [27], donde el término integral es reemplazado por la insulina basal de LA. Este controlador sigue la siguiente ecuación:

$$u_c(t) = k_p \left[ e(t) + \tau_d \frac{de(t)}{dt} \right] + u_{basal}(t) \quad (3.3)$$

donde la ganancia proporcional  $k_p$  es definida como:

$$k_p = \frac{60 TDI}{\tau_d 1500} \quad (3.4)$$

donde total daily insulin (TDI) es la dosis de insulina total que necesita el usuario al día y  $\tau_d$  tiene un valor nominal de 90 min durante el día y 60 min durante la noche [27].

Luego, a este controlador de LC se le agrega la acción de un bolo prandial que se entrega manualmente y se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$OLBolus = k_{OL} * CHO/CR \quad (3.5)$$

donde carbohydrate ratio (CR) indica cuántos carbohidratos se pueden contrarrestar con una unidad de insulina, CHO es la cantidad de carbohidratos consumidos y  $k_{OL}$  es una constante utilizada para escalar el tamaño del bolo de LA tradicional (que sería con  $k_{OL} = 1$ ).

### 3.4.3. Descripción del funcionamiento

En el modo Time Enable, el SAFE habilita gradualmente la acción del lazo cerrado luego de un bolo prandial. Es decir, después de que el período postprandial temprano ha sido compensado por la acción del lazo abierto, el Time Enable le permite al controlador que reanude la infusión de insulina gradual y automáticamente (con su ganancia siendo atenuada como sea necesario de acuerdo a la restricción en la IOB) hasta que el LC esté completamente habilitado ( $\gamma = 1$ ). Con este método, el SAFE es reinterpretado como una herramienta para proteger al usuario de episodios de hipoglucemia severa en ensayos clínicos. Y luego,

si fuese necesario, permitir una resintonización segura del controlador principal, eventualmente liberándolo de la acción del SAFE.

De acuerdo a lo descrito anteriormente, se espera el siguiente comportamiento luego de una comida: después de que se entregue el bolo de LA, se superará inevitablemente  $\overline{IOB}$ , haciendo entonces  $\gamma = 0$ . Como resultado, la salida del controlador debería ser 0, logrando así que no se entregue insulina extra y que el sistema evolucione a LA. La IOB disminuirá naturalmente a medida que la insulina se absorba de acuerdo al DIA de cada sujeto. Luego de un período de tiempo  $t_{OL}$ , la IOB alcanzará a  $\overline{IOB}$  y el SAFE comenzará a conmutar internamente entre  $\omega_{SM} = 0$  y  $\omega_{SM} = 1$ . La salida del SAFE  $\gamma$  (que es el promedio de  $\omega_{SM}$  en cada período de muestro  $T_S$ ) será un valor entre 0 y 1. Aquí, el SAFE le permitirá al controlador de LC entregar insulina siendo escalado por  $\gamma$ . La duración de este proceso la llamaremos  $t_{SAFE}$ . Cuando finalmente la respuesta del controlador ya no provoque que se viole el límite, el SAFE se inactivará. Esto inicia el período  $t_{CL}$ . De esta forma, se pueden identificar 3 fases: lazo abierto, transición y lazo cerrado.

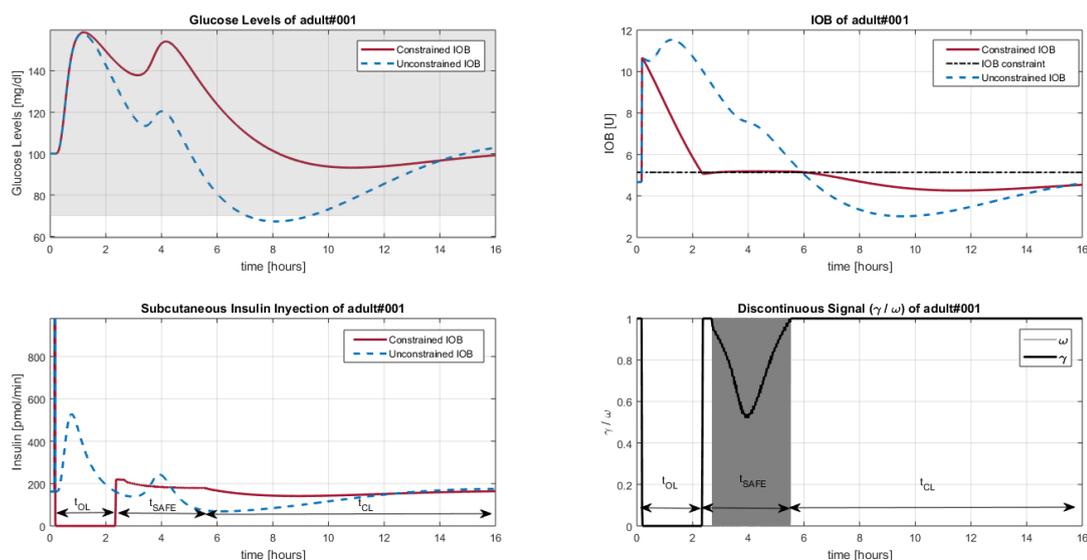


Figura 3.5: Time enable: señales principales de este modo de operación en el adulto 1 del simulador UNLP frente a una comida de 60 gCHO.

La figura 3.5 ilustra la operación del algoritmo (línea sólida) en el sujeto virtual Adulto 1 del simulador UNLP para una comida de 60 gCHO. El controlador principal es el PDBasal presentado anteriormente, y el bolo de lazo abierto está escalado por  $k_{OL} = 0,7$ . Con el fin de comparar, la línea punteada muestra como

sería la respuesta del sistema sin el SAFE. El área gris muestra el rango de normoglucemia ( $BG \in [70 - 180]\text{mg/dl}$ ). La comida comienza en el instante  $t=10$  min. En ese momento, se administra el bolo de insulina, por lo tanto la IOB llega a su valor máximo casi instantáneamente. Como la IOB es mayor a  $\overline{\text{IOB}}$ , la ganancia adaptiva  $\gamma$  conmuta a 0 y se mantiene en ese valor por todo el  $t_{OL}$ , lo cual fuerza al controlador a no entregar insulina y adicionalmente corta el suministro de insulina basal, haciendo que este comportamiento sea similar a un superbolo [70]. De todas formas, el SAFE podría ser configurado para que no se suspenda la insulina basal si así se deseara. Luego, en  $t = 2,2$  h, la IOB alcanza a  $\overline{\text{IOB}}$ , permitiéndole al controlador la infusión gradual de insulina sin exceder la restricción ( $0 < \gamma < 1$ ). En aproximadamente  $t = 5,8$  h, termina el  $t_{SAFE}$  y se le permite al controlador actuar libremente ( $\gamma = 1$ ). En contraste, cuando el SAFE no es utilizado, el PD-Basal suministra una gran cantidad de insulina luego del bolo de LA. Esto resulta en valores glucémicos más bajos, y un aumento en el estado transitorio. Esto se debe a la sobreestimación en la dosis de insulina a causa de la superposición del bolo y la acción del controlador.

### 3.4.4. Análisis *in silico*

A continuación, se realiza un análisis *in silico* del modo Time Enable utilizando a los 30 sujetos disponibles del simulador UNLP (10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños) para representar la variabilidad inter-paciente.

#### 3.4.4.1. Barrido de $\overline{\text{IOB}}$ : configuración inicial de la restricción en la IOB

El escenario de simulación considerado aquí consiste en una prueba con una comida de 80 gCHO puros en un período de observación de 16 h. Por un lado, se toma  $\overline{\text{IOB}}_{min}$  como el valor de IOB basal para cada sujeto. Luego,  $\overline{\text{IOB}}_{max}$  se toma como el máximo valor de IOB obtenido cuando se entrega un bolo de LA para una comida específica (este valor dependerá de la cantidad de CHO y de  $k_{OL}$ ). Estos dos valores se pueden ver en la figura 3.6. Se toman 6 valores intermedios de  $\overline{\text{IOB}}$  para explorar los efectos de tomar distintos límites.

La tabla 3.1 muestra los resultados del barrido de  $\overline{\text{IOB}}$  considerando  $k_{OL} = 1$ . En la tabla se muestran el promedio de  $t_{OL}$ ,  $t_{CL}$ ,  $t_{SAFE}$ , tiempo en hipoglucemia ( $t_{hypo}$ ), tiempo en normoglucemia ( $t_{normo}$ ) y tiempo en hiperglucemia ( $t_{hyper}$ ) obtenidas para cada simulación. Esta tabla muestra que las  $\overline{\text{IOB}}$  que son más relajadas resultan en una mayor cantidad de eventos de hipoglucemia. Esto se debe a que, cuanto más alta es  $\overline{\text{IOB}}$ , mayor resulta la superposición entre las terapias de LA y LC, las cuales fueron sintonizadas para funcionar por separado. Por otro lado, cuando el SAFE es demasiado restrictivo, la cantidad de insulina administrada es

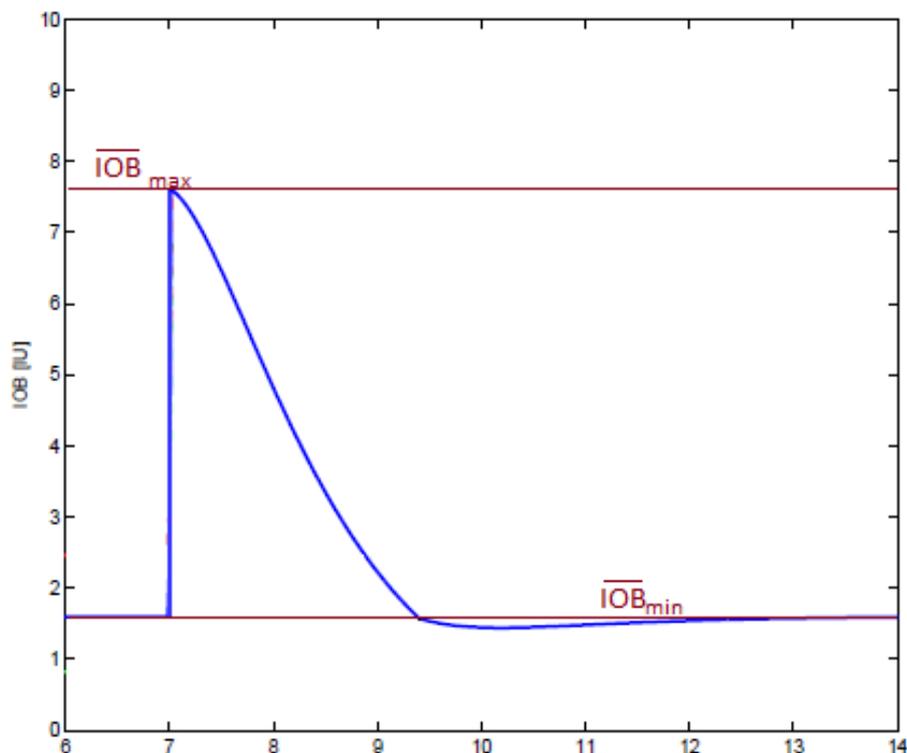


Figura 3.6: Los límites  $\overline{\text{IOB}}_{\text{min}}$  y  $\overline{\text{IOB}}_{\text{max}}$  ilustrados en un gráfico de IOB vs. tiempo.

menor que la insulina de la terapia de LA (bolo + basal), debido a que el controlador sólo puede dar una cantidad de insulina menor a la basal de LA, resultando en un incremento en la hiperglucemia. De todas formas, elegir un  $\overline{\text{IOB}}$  restrictivo podría ser una elección apropiada en un caso como éste, en el cual se usa el bolo de LA en su totalidad ( $k_{OL} = 1$ ).

Sin embargo, es habitual considerar un bolo prandial menor al de la terapia de LA (por ejemplo, el uso de  $k_{OL} = 0,5$  ha sido clínicamente evaluado en [71]) con el fin de evitar una sobredosis de insulina sin disminuir la acción de LC (la consecuencia de reducirla sería que el control se vuelva menos robusto a variaciones en la composición de la comida, sensibilidad a la insulina, etc). Para ilustrar este caso, se realizaron simulaciones considerando el mismo escenario descrito anteriormente pero utilizando  $k_{OL} = 0,7$  y  $k_{OL} = 0,5$ . El resultado de estas simulaciones se muestran en las tablas 3.2 y 3.3. Puede verse que cuando se utiliza  $k_{OL} = 0,7$  (tabla 3.3), configurar a  $\overline{\text{IOB}}$  en el punto medio entre  $\overline{\text{IOB}}_{\text{min}}$  y  $\overline{\text{IOB}}_{\text{max}}$  (es decir,

Tabla 3.1: Modo Time Enable: barrido de  $\overline{IOB}$  para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando  $k_{OL} = 1$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica.

$\overline{IOB}[U]$	$t_{OL}$ [hs]	$t_{SAFE}$ [hs]	$t_{CL}$ [hs]	$t_{hypo}$ [%]	$t_{normo}$ [%]	$t_{hyper}$ [%]
$\overline{IOB}_{min}$	2.53	6.05	7.44	0	91.69	8.31
$\overline{IOB}_2$	1.96	0.78	13.28	2.47	90.97	6.56
$\overline{IOB}_3$	1.56	0.28	14.18	4.35	89.50	6.15
$\overline{IOB}_4$	1.23	0.22	14.56	5.57	88.82	5.61
$\overline{IOB}_5$	0.95	0.27	14.80	7.00	87.83	5.16
$\overline{IOB}_6$	0.67	0.38	14.96	9.67	85.71	4.62
$\overline{IOB}_7$	0.39	0.50	15.13	11.79	84.03	4.18
$\overline{IOB}_{max}$	0	0.27	15.74	15.05	81.10	3.85

$\overline{IOB}_5$ ) maximiza el tiempo en el rango de la normoglucemia. Además, resulta en un  $t_{CL} = 14,37$  h, lo que significa que el controlador regula la glucemia un 89.8 % del tiempo total de la simulación. Por otro lado, la tabla 3.2 muestra que para  $k_{OL} = 0,5$ , el tiempo en normoglucemia es mayor cuando se utiliza  $\overline{IOB}_7$ . Para este caso,  $t_{CL} = 14,48$  h, lo cual representa un 90.5 % del tiempo de simulación.

En conclusión, a medida que se disminuye la acción de lazo abierto para dar lugar al lazo cerrado, el  $\overline{IOB}$  debe ser incrementado desde el  $\overline{IOB}_{min}$  para obtener la mayor cantidad de tiempo en normoglucemia manteniendo un  $t_{CL}$  razonable.

#### 3.4.4.2. Barrido de $k_p$ : protección contra controladores mal sintonizados

Nuevamente, el escenario de simulación que se muestra en esta sección consiste en una comida de 80 gCHO en un período de observación de 16 h, utilizando los 30 sujetos virtuales del simulador. Aquí, se realiza un barrido de  $k_p$  con el objetivo de simular las consecuencias de tener un controlador mal sintonizado. Se toman los siguientes porcentajes del valor nominal de  $k_p$ : 50 %, 75 %, 100 %, 125 %, 150 % y 200 %. El  $k_{OL}$  utilizado es de 0.7, por lo tanto se considera a  $\overline{IOB}_7$  como la restricción en la IOB dado los resultados obtenidos anteriormente. Se repite la misma simulación para el PDBasal pero sin la limitación en la IOB.

La tabla 3.4 muestra el resultado del barrido de  $k_p$ . Nuevamente, en la tabla se muestran el promedio de  $t_{OL}$ ,  $t_{CL}$ ,  $t_{SAFE}$ , tiempo en hipoglucemia ( $t_{hypo}$ ), tiempo en normoglucemia ( $t_{normo}$ ) y tiempo en hiperglucemia ( $t_{hyper}$ ) obtenidas para cada simulación. Puede observarse que las modificaciones en  $k_p$  no afectan al  $t_{OL}$  pero sí al  $t_{SAFE}$ . Para las ganancias más elevadas, el  $t_{SAFE}$  aumenta debido a que debe restringirse la acción de un controlador más agresivo. Las 6 columnas a la derecha

Tabla 3.2: Modo Time Enable: barrido de  $\overline{IOB}$  para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando  $k_{OL} = 0,7$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica.

$\overline{IOB}[U]$	$t_{OL}$ [hs]	$t_{SAFE}$ [hs]	$t_{CL}$ [hs]	$t_{hypo}$ [%]	$t_{normo}$ [%]	$t_{hyper}$ [%]
$\overline{IOB}_{min}$	2.17	7.63	6.22	0	83.13	16.87
$\overline{IOB}_2$	1.73	1.92	12.37	0.84	85.96	13.20
$\overline{IOB}_3$	1.39	1.14	13.49	2.64	86.06	11.30
$\overline{IOB}_4$	1.11	0.90	14.01	3.88	86.64	9.48
$\overline{IOB}_5$	0.85	0.80	14.37	4.86	87.10	8.05
$\overline{IOB}_6$	0.60	0.81	14.60	5.81	87.07	7.12
$\overline{IOB}_7$	0.34	0.81	14.87	6.89	86.77	6.34
$\overline{IOB}_{max}$	0	0.56	15.46	9.11	85.19	5.70

Tabla 3.3: Modo Time Enable: barrido de  $\overline{IOB}$  para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP utilizando  $k_{OL} = 0,5$ . Se muestran los valores promedio para cada métrica.

$\overline{IOB}[U]$	$t_{OL}$ [hs]	$t_{SAFE}$ [hs]	$t_{CL}$ [hs]	$t_{hypo}$ [%]	$t_{normo}$ [%]	$t_{hyper}$ [%]
$\overline{IOB}_{min}$	1.84	8.81	5.36	0	74.61	25.39
$\overline{IOB}_2$	1.50	3.38	11.14	0	81.38	18.62
$\overline{IOB}_3$	1.22	2.40	12.40	1.38	83.35	15.27
$\overline{IOB}_4$	0.97	1.73	13.31	2.73	83.72	13.55
$\overline{IOB}_5$	0.75	1.53	13.74	3.22	84.63	12.16
$\overline{IOB}_6$	0.52	1.39	14.10	4.09	85.39	10.51
$\overline{IOB}_7$	0.29	1.25	14.48	4.92	86.10	8.98
$\overline{IOB}_{max}$	0	0.94	15.08	5.66	85.61	7.73

evidencian que el modo Time Enable permite que la excursión glucémica sea menos sensible a una mala sintonización de la ganancia del controlador principal. Por lo tanto, puede decirse que utilizar esta capa de seguridad permite el estudio de controladores que no estén correctamente sintonizados sin exponer a un participante a episodios de hipoglucemia que sí se ven cuando el SAFE no está presente.

### 3.5. Modo Amplitude Enable

En esta sección, se describe y realiza un análisis *in silico* intensivo del modo Amplitude Enable.

Tabla 3.4: Barrido de  $k_p$  para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP. Se muestran los resultados (en media) del PDBasal híbrido utilizando  $k_{OL} = 0,7$  con (columnas blancas) y sin (columnas sombreadas) el modo Time Enable.

$k_p$	$t_{OL}$	$t_{SAFE}$	$t_{CL}$	$t_{hypo}$		$t_{normo}$		$t_{hyper}$	
				con TE	sin TE	con TE	sin TE	con TE	sin TE
50 %	0.85	0.36	14.81	3.93	11.12	87.71	83.04	8.36	5.84
75 %	0.85	0.60	14.57	4.46	12.23	87.41	82.48	8.12	5.29
100 %	0.85	0.80	14.37	4.86	14.02	87.10	81.02	8.05	4.97
125 %	0.85	0.94	14.23	6.03	15.84	86.00	79.46	7.97	4.70
150 %	0.85	1.07	14.10	7.13	19.28	84.99	76.23	7.87	4.50
175 %	0.85	1.15	14.02	8.28	22.91	83.88	72.77	7.84	4.32
200 %	0.85	1.22	13.95	9.11	25.40	83.08	70.44	7.81	4.15

### 3.5.1. Motivación

Este modo de operación consiste en utilizar un factor ( $\beta$ ) del perfil de IOB que resultaría de la terapia de lazo abierto como la restricción en la IOB (esto es:  $\overline{IOB} = \beta * PerfilLazoAbierto$ ). Este modo de funcionamiento está diseñado para usarse en configuraciones sin bolo prandial. Inicialmente, se diseñó para su uso con estrategias con anuncio de comidas con el propósito de *setear* el  $\overline{IOB}$  pero que no administre un bolo. Sin embargo, puede readecuarse para su uso con estrategias sin anuncio de comidas, como se presentará en el capítulo siguiente.

Dado que el método, en esta sección, está pensado para ser utilizado en ensayos clínicos, el horario y la composición de las comidas del paciente se conocen de antemano. De esta forma, el  $\overline{IOB}$  puede ser calculado y programado en la bomba de insulina antes de que comience el ensayo.

El objetivo de utilizar el perfil de IOB de lazo abierto como restricción es poder asegurar que la cantidad de insulina administrada por el controlador no sea demasiado superior a la que resultaría con la terapia de lazo abierto. De esta forma, se protege a los pacientes de eventos de hipoglucemia y el controlador de lazo cerrado puede ser puesto a prueba de manera segura. Si el controlador muestra un buen desempeño, la restricción puede ser relajada (es decir, fijada a un factor mayor del perfil de IOB de lazo abierto).

### 3.5.2. Descripción del funcionamiento

Este método funciona de la siguiente forma: después de una comida, el nivel de glucosa y, por lo tanto, la entrada del controlador aumentan rápidamente. Debido a esto, el controlador entrega una cantidad de insulina elevada hasta que la IOB alcanza el límite  $\overline{IOB}$ . En este punto,  $\omega$  empieza a conmutar rápidamente entre 0

y 1 con el fin de que la acción del controlador no viole la restricción.

La figura 3.7 muestra este comportamiento para el paciente Adulto 1 del simulador UNLP cuando éste ingiere una comida de 40g de carbohidratos. Aquí se puede ver que luego de la ingesta, el controlador comienza a responder lentamente y aumenta la IOB hasta alcanzar el  $\overline{IOB}$  establecido (línea punteada) en  $t = 2,8hs$ . En este momento, comienza la conmutación entre 0 y 1 de  $\omega$ , lo cual lleva a  $\gamma$  a un valor  $\in (0, 1)$ . Esto continúa hasta aproximadamente  $t = 8,6hs$ , cuando la capa SAFE libera al controlador para entregar la cantidad de insulina que determine.

Cabe destacar que este lazo de seguridad permite que el controlador sea más agresivo en el período postprandial temprano sin arriesgarse a que se produzca una infusión de insulina excesiva en el período postprandial tardío, permitiendo así que la comida sea compensada por el controlador y no por un bolo de insulina.

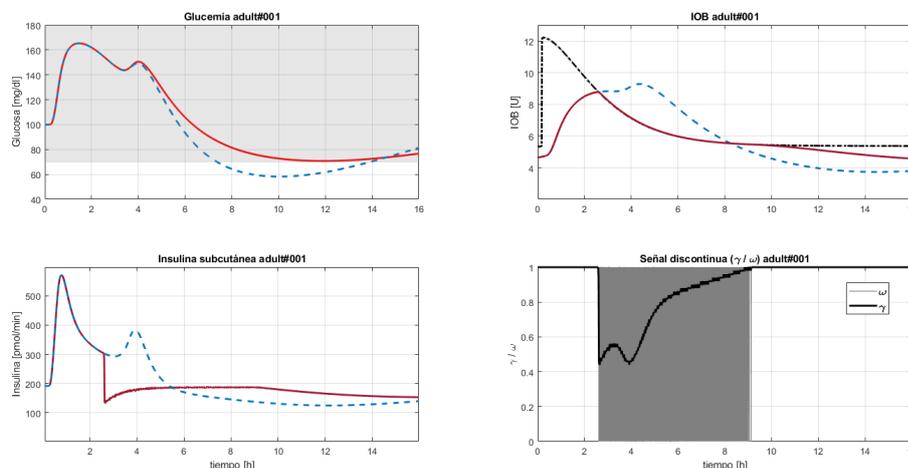


Figura 3.7: Señales principales del modo de operación propuesto en el adulto 1 del simulador UNLP con (líneas rojas sólidas) y sin (línea punteada) el modo AE. La línea punteada y a trozos muestra el límite en la IOB.

### 3.5.3. Análisis *in silico*

Esta sección muestra dos conjuntos de simulaciones que fueron realizadas. En el primer conjunto, los pacientes son simulados bajo condiciones ideales con el propósito de ilustrar el desempeño del algoritmo propuesto ante variabilidad inter-paciente. Luego, se utiliza un escenario de simulación más realista que incluye variabilidad tanto inter-paciente como intra-paciente y comidas de composición mixta para evaluar su robustez. Los resultados son comparados con el controlador (PDBasal) sin limitación en la IOB.

Las simulaciones mostradas en esta sección fueron realizadas en los 10 pacientes adultos del simulador UNLP. El período de observación es de 24hs: de 6am a 6am del día siguiente.

### 3.5.3.1. Simulaciones bajo condiciones nominales

El escenario de simulación consistió en tres comidas con un total de 200g de carbohidratos con el fin de replicar un día usual (desayuno: 40g a las 7hs, almuerzo: 80g a las 12hs y cena: 80g a las 19hs) en un período de 24hs.

Primero, se realizaron simulaciones para el PDBasal tanto sin como con la capa de seguridad. El  $\overline{IOB}$  se fijó en un 115 % del perfil de IOB de lazo abierto. Se elige un factor  $\beta$  de 1.15 en este caso, pero en general siempre mayor que 1, ya que el controlador nunca podrá responder a una ingesta de comida tan rápido como lo haría el bolo de insulina de lazo abierto. Esto se debe por un lado a que, si bien la capa SAFE está sintonizada con la información (composición y horario) de todas las comidas, el controlador no 've' esta información, por lo tanto carece de anuncio de comidas.

La ganancia del controlador  $k_p$  se sintonizó al 100 %, 200 %, 400 %, 800 %, 1600 % y 3200 % de su valor nominal con el objetivo de ilustrar el comportamiento de ambas configuraciones a medida que el controlador se vuelve cada vez más agresivo.

Tabla 3.5: Barrido de  $k_p$  para los 30 sujetos virtuales del simulador UNLP. El controlador es el PDBasal de lazo cerrado con (columnas blancas) y sin (columnas sombreadas) el modo Amplitude Enable.

$k_p$	$t_{hypo}$ promedio [%]		$t_{normo}$ promedio [%]		$t_{hyper}$ promedio [%]	
	con AE	sin AE	con AE	sin AE	con AE	sin AE
100 %	1.07	13.76	80.16	71.59	18.76	14.65
200 %	2.00	30.80	83.02	60.51	14.98	8.70
400 %	3.30	52.74	83.85	43.73	12.85	3.35
800 %	4.22	69.72	84.68	28.77	11.11	1.52
1600 %	4.90	81.36	85.06	18.01	10.03	0.63
3200 %	5.56	85.38	85.20	14.21	9.25	0.42

La tabla 3.5 resume cómo el porcentaje de tiempo en hipoglucemia, hiperglucemia y normoglucemia cambia de acuerdo a la variación de  $k_p$ . Se muestran estos valores para el PDBasal sin limitación de IOB y con limitación de IOB. Se puede observar que cuando se utiliza la capa SAFE, el riesgo de hipoglucemia se reduce significativamente, incluso cuando se tiene una ganancia desproporcionadamente grande. También se puede ver que este modo de operación le permite al controla-

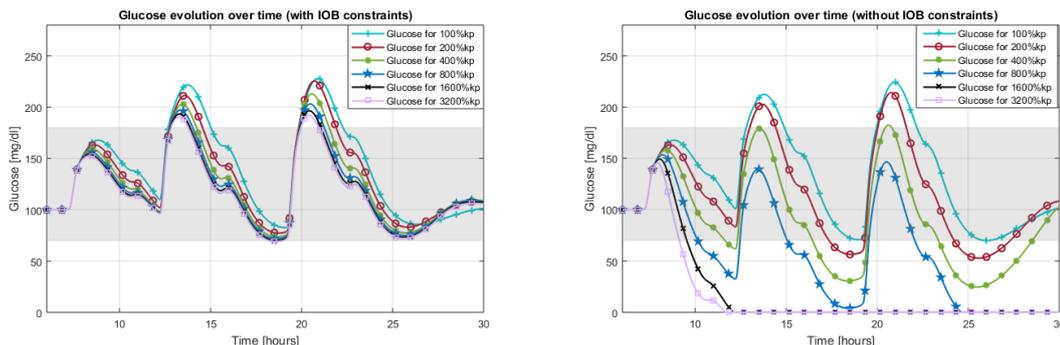


Figura 3.8: Evolución de la glucosa en función del tiempo para el adulto 10 del simulador UNLP cuando se realiza un barrido de  $k_p$  con y sin el lazo SAFE

por ser más agresivo (y por lo tanto, reducir los episodios de hiperglucemia) sin exponer al paciente a una hipoglucemia severa en el período postprandial tardío y así incrementar significativamente el tiempo en el rango glucémico deseado.

La figura 3.8 compara la evolución de la glucosa en función del tiempo para el adulto 10 del simulador UNLP obtenida con y sin la capa de seguridad. En ambos casos, un  $k_p$  más alto indica un controlador más agresivo, lo que significa picos más altos en la IOB y niveles de glucosa más bajos. El área gris indica el rango de normoglucemia ( $70\text{mg/dl} - 180\text{mg/dl}$ ). La figura deja en evidencia cómo el sujeto es protegido de sintonizaciones peligrosas del controlador principal que podrían resultar en hipoglucemia severa.

Se realizó un segundo conjunto de simulaciones pero, esta vez, además de considerar distintos valores de  $k_p$ , la constante  $\beta$  fue variada de 1 a 1.5 con un paso de 0.05, resultando en 66 combinaciones diferentes de  $k_p$  e  $\overline{IOB}$ . Los resultados se muestran en la figura 3.9. Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el AE y los círculos corresponden al PDBasal sin restricción en la IOB. Se debe notar que, con la sintonización adecuada, la utilización de la restricción en la IOB resulta tanto en menos hipoglucemia como en menos hiperglucemia que con la sintonización más segura del PDBasal sin restricción. Otra conclusión importante que se puede extraer es que, aun si se sobreestiman los valores de carbohidratos [CHO] (resultando en un  $\overline{IOB}$  más “relajado”), el algoritmo logra reducir el riesgo de hipoglucemia de manera significativa.

### 3.5.3.2. Simulaciones con variación intrapaciente y comidas mixtas

En esta subsección, se utiliza un nuevo escenario con el propósito de evaluar el desempeño del algoritmo bajo condiciones más realistas. Con este objetivo, se consideraron los siguientes items:

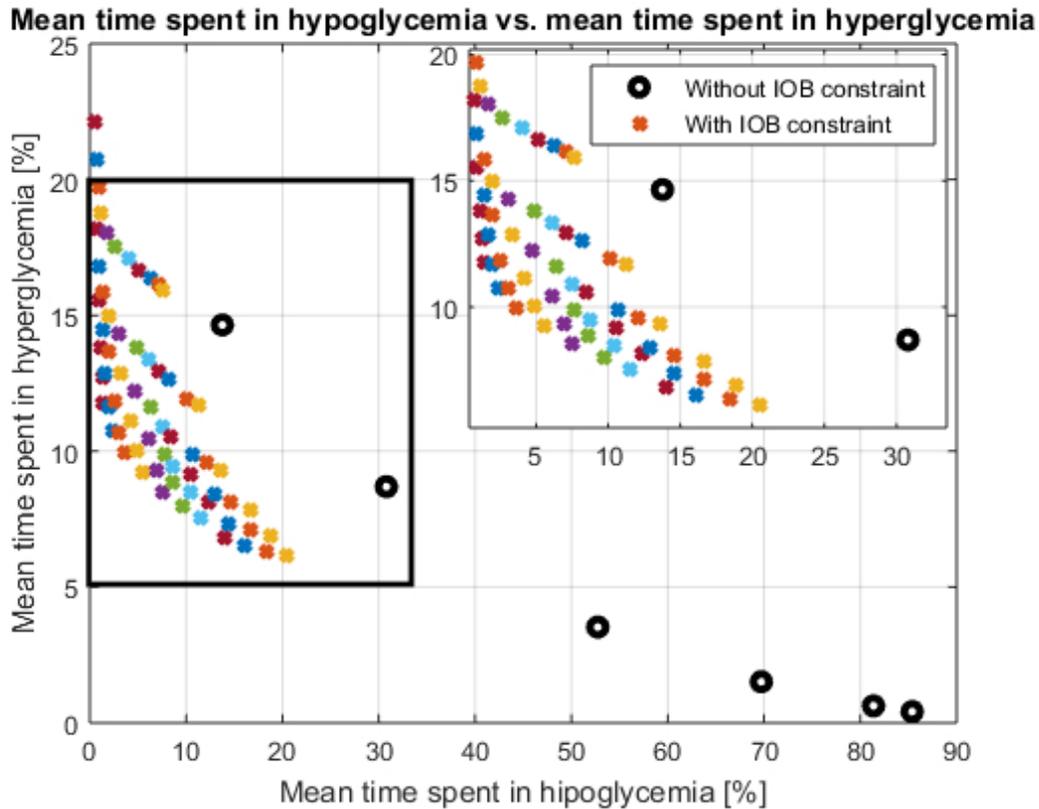


Figura 3.9: Tiempo promedio en hipoglucemia vs. tiempo promedio en hiperglucemia para los 10 pacientes adultos del simulador UNLP para distintos  $\overline{IOB}$  y ganancias en el escenario 1 - Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el Amplitude Enable y los círculos al controlador principal sin limitación en la IOB.

- Se consideró una variación circadiana en la sensibilidad insulínica (variabilidad intra-paciente).
- En lugar de utilizar bolos de carbohidratos puros, las comidas fueron reemplazadas por comidas mixtas con diferente composición nutricional y tasas de absorción [62].

Se consideró variabilidad en los parámetros del sistema que describen a la sensibilidad insulínica (IS) ( $V_{mx}, k_{p3}$ ) del modelo propuesto en [17], siguiendo los trabajos [72, 73]. La variación para los parámetros variantes en el tiempo de IS fueron implementados como una señal lineal a trozos que varía en 3 momentos del día: a las 4, 11 y 17 horas. A cada sujeto virtual se le asigna aleatoriamente una clase

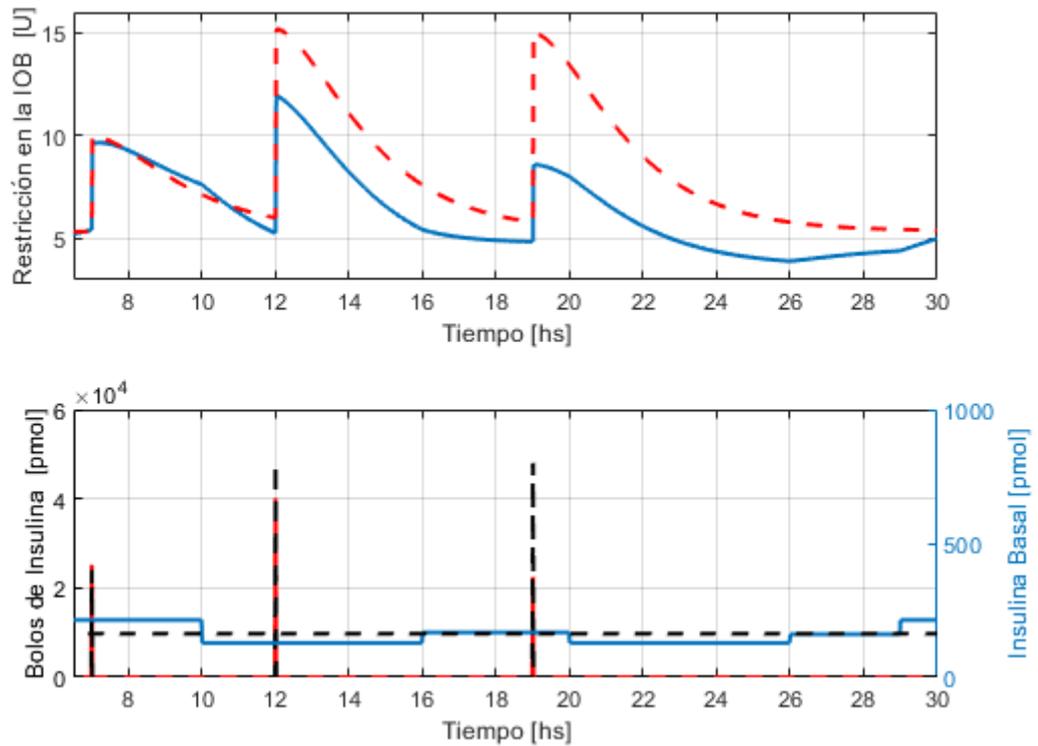


Figura 3.10: Restricción en la IOB e infusión de insulina de lazo abierto para el Adulto 1 del simulador UNLP frente a 3 comidas sin (líneas punteadas) y con (líneas sólidas) variación intrapaciente en la sensibilidad insulínica.

de perfil de variación temporal, como se describe en [72]. Los parámetros involucrados con IS varían entre el 100 % y el 60 % con un ruido aleatorio multiplicativo, descrito por una distribución normal  $N(\mu, \sigma)$ , con  $\mu = 1$  y  $\sigma = 0,2$ .

La insulina basal de lazo abierto y el CR utilizados para obtener el  $\overline{IOB}$  se ajustan de acuerdo a estos perfiles de variación. La basal de los sujetos virtuales fue ajustada para mantener en estado estacionario a la glucemia en ayunas. El ruido no fue considerado para el cálculo de la insulina basal. El cambio de la basal se produce dos horas antes de un cambio en la sensibilidad insulínica. Los distintos CR para cada momento del día fueron definidos como el 100 % o el 60 % del valor nominal, dependiendo de la clase asignada. La figura 3.10 muestra cómo el  $\overline{IOB}$  cambia debido a la variación en el perfil basal y en el I:CHO para el paciente Adulto 1 del simulador UNLP en una prueba de 3 comidas. La subfigura inferior muestra el bolo y la basal de lazo abierto. Las líneas punteadas corresponden a la dosis de insulina y al  $\overline{IOB}$  cuando no se tiene en cuenta la variación circadiana de



la sensibilidad a la insulina.

El escenario consistió en tres comidas mixtas descritas en la tabla 3.6. Nótese que las comidas fueron elegidas para que tengan un contenido de carbohidratos similar a las del escenario anterior. Otra vez, las simulaciones fueron realizadas para los 10 pacientes adultos, en un período de observación de 24hs de 6am a 6am del día siguiente, sin y con la capa de seguridad. Se utilizaron los mismos valores de  $k_p$  y  $\beta$  que en la simulación anterior.

Tabla 3.6: Comidas del escenario 2

Nombre	CHO (g)
Cereal con alto contenido de fibras, leche, frutillas, pomelo	42.00
Spaghetti con tomate, queso y lentejas	87.00
Pasta + bajo contenido de aceite de girasol	75.00

La figura 3.11 muestra el tiempo en hipoglucemia (media) versus el tiempo en hiperglucemia (media). Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el AE y los círculos corresponden al PDBasal sin AE. Se puede observar que el tiempo en el rango de normoglucemia se ve disminuido para todas las diferentes sintonizaciones comparadas con lo obtenido en el escenario ideal. Esto es un resultado esperado ya que las condiciones más realistas son más difíciles de controlar. De todas formas, a pesar de esta dificultad, el uso de restricciones en la IOB demuestra su habilidad para reducir significativamente los eventos de hipoglucemia, aún comparando con la mejor sintonización del PDBasal.

Sin embargo, se puede observar que, si se quisiera utilizar la capa AE como parte de una estrategia de control y no como protección en un ensayo clínico, la desventaja de hacerlo con un único controlador es que, cuando el controlador es lo suficientemente agresivo como para contrarrestar las comidas satisfactoriamente, éste queda constantemente intentando superar la restricción en la IOB en el período en ayuna. Esto significa que, en definitiva, el suministro de insulina está siendo establecido por  $\overline{IOB}$  y no por el controlador en sí. Esta situación puede resultar peligrosa ya que el  $\overline{IOB}$  se encuentra configurado de antemano, es decir, no utiliza información de la realimentación. Por lo tanto, de contar con un  $\overline{IOB}$  erróneo, se pueden provocar episodios de hipoglucemia. Por otro lado, cuando la sintonización del controlador es muy conservadora, éste no resulta suficiente para compensar las comidas y se tienen altos niveles de hiperglucemia. Por estos motivos, es de particular interés evaluar el modo Amplitude Enable combinado con controladores conmutados, que posean un controlador agresivo para las comidas y uno conservador para el ayuno, como es el caso del algoritmo ARG.

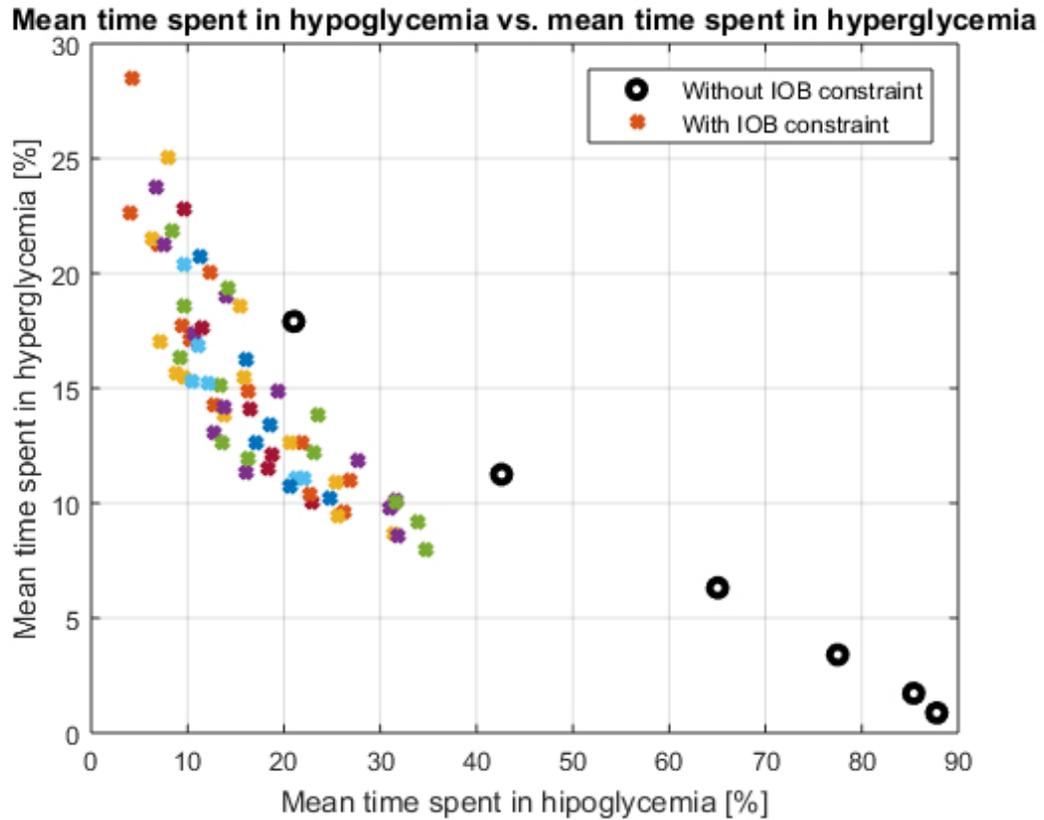


Figura 3.11: Tiempo promedio en hipoglucemia vs. tiempo promedio en hiperglucemia para los 10 pacientes adultos del simulador UNLP para distintos  $\overline{IOB}$  y ganancias en el escenario 2 - Las cruces corresponden a las simulaciones utilizando el Amplitude Enable y los círculos al controlador principal sin limitación en la IOB.

### 3.6. El algoritmo ARG con Amplitude Enable ( $ARG_{AE}$ )

Finalmente, se estudia el funcionamiento de la capa de seguridad Amplitude Enable en conjunto con el algoritmo ARG, con el fin de adecuarlo para su uso en la población pediátrica y adolescente. Esta propuesta toma la ventaja de la estrategia conmutada del ARG, y le introduce un rediseño de la lógica de conmutación y limitaciones en la IOB variantes en el tiempo, aprovechando las características de la capa AE. La estrategia propuesta es evaluada *in silico* en el simulador UNLP y contrastada con el ARG convencional y la terapia de lazo abierto tradicional (sensor augmented pump - SAP).

### 3.6.1. Motivación

Como se mencionó en el capítulo 1 de esta tesis, en Argentina recientemente se propuso y validó experimentalmente el algoritmo de control ARG en cinco pacientes de edad adulta con DT1 en el HIBA [7, 9].

Si bien el ensayo finalizó con resultados satisfactorios, es necesario realizar más y más intensas pruebas clínicas para validar estrategias, sobre todo teniendo en cuenta distintas franjas etarias y considerando que muchos de los sistemas de PA actuales están validados mayormente en poblaciones adultas [74]. De hecho, debido a que la mayoría de personas jóvenes e infantes con DT1 suele presentar un mal control de la glucemia con terapias tradicionales [75, Cap. 11.9], [76], es de esperar que sean quienes obtengan mayor beneficio con un sistema de infusión de insulina automática [77].

Considerando esto, se proyectó un ensayo clínico con pacientes pediátricos en colaboración con el Hospital Garrahan. Debido a los grandes cambios producidos en esta etapa de desarrollo y a la reducción en la sensibilidad insulínica [77, 78], el control glucémico en niños y adolescentes resulta más desafiante que en adultos. La figura 3.12 muestra una simulación comparando los tres grupos etarios presentes en el simulador UNLP para un escenario de comidas similar al del ensayo clínico del HIBA utilizando el controlador ARG. Aquí se observa cómo el control glucémico para los niños y adolescentes presenta mayor excursión y episodios de hipo- e hiperglucemia más pronunciados en comparación con los adultos. En consecuencia, es necesario reevaluar *in silico* las estrategias de control a utilizar para la franja etaria de interés. Con este propósito, se hace una readaptación de la capa AE, previamente concebida como capa de seguridad para ensayos clínicos de LC, para reemplazar el rol del SAFE en el algoritmo ARG.

### 3.6.2. Descripción del ARG<sub>AE</sub>

La figura 3.13 muestra los diagramas en bloques del ARG y el ARG<sub>AE</sub>, resaltando con color las componentes que difieren entre ambas estrategias.

Como se mencionó en la sección anterior, la capa de seguridad AE puede utilizarse con cualquier tipo de controlador principal. Aquí, se combina con un controlador conmutado como el ARG ya que utilizar un único controlador muy agresivo puede provocar oscilaciones indeseadas, y uno muy conservador puede no ser lo suficientemente fuerte como para compensar grandes perturbaciones como las comidas.

Al igual que el ARG, el ARG<sub>AE</sub> utiliza clasificación del tamaño de comidas (pequeña, mediana, grande) para determinar el  $\overline{\text{IOB}}$  al momento de las ingestas.

Adicionalmente, se rediseñó la lógica de conmutación entre los controladores conservador y agresivo. Aquí, se elimina el modo *listening*, y la transición de con-

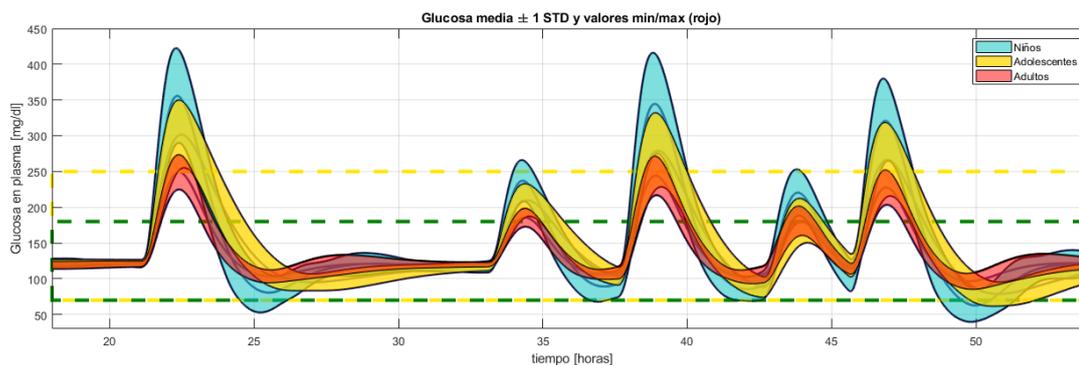


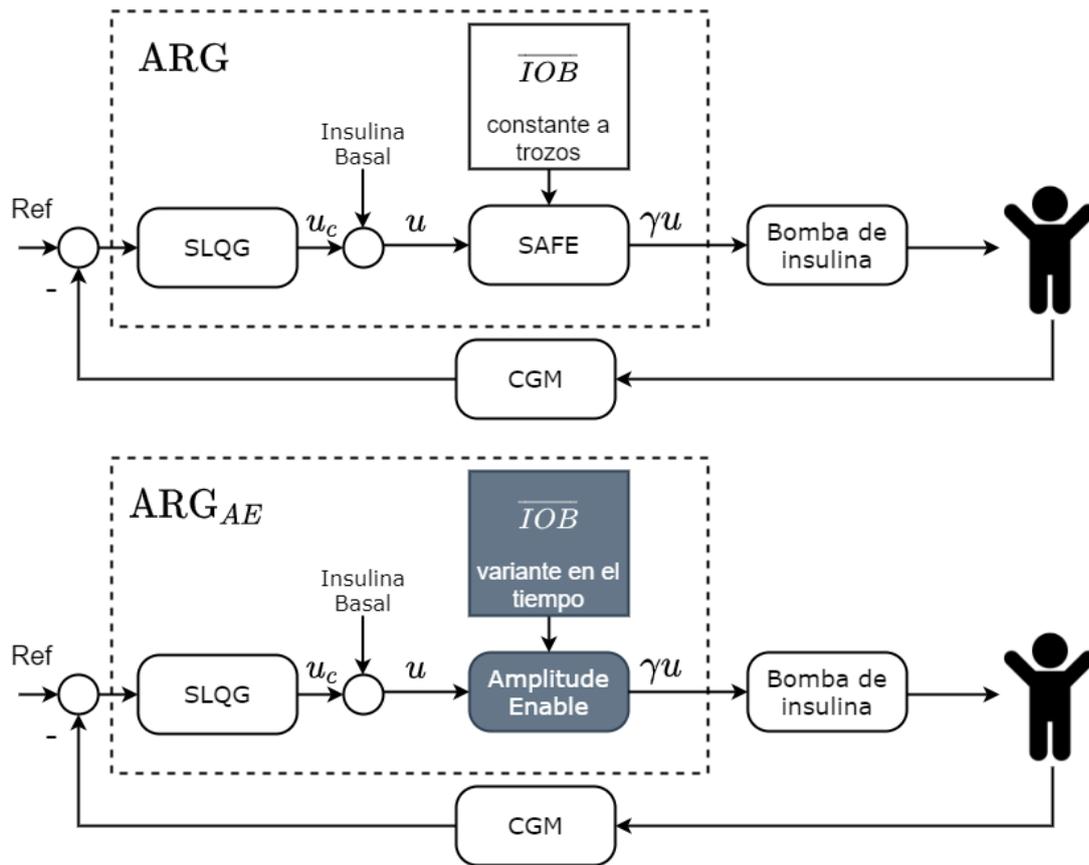
Figura 3.12: Evolución de la glucemia (media  $\pm$  1 std) de las 3 franjas etarias con un escenario de 5 comidas en 36hs, similar al ensayo clínico del HIBA con el controlador ARG para: 10 pacientes adultos (rojo), 10 pacientes adolescentes (amarillo) y 10 niños (cyan). Las líneas punteadas verdes delimitan el rango deseado ( $[70 - 180]$  mg/dl) y las amarillas el rango aceptable ( $[70 - 250]$  mg/dl) de glucemia.

servador a agresivo se realiza en el momento del anuncio. Por otro lado, la conmutación de agresivo a conservador se realiza cuando se detecta una tendencia decreciente en las lecturas del CGM (tres muestras consecutivas). Por último, se establece que  $\overline{\text{IOB}}$  nunca sea menor a 2 veces el IOB con la infusión basal ( $2 \cdot \overline{\text{IOB}}_{ss}$ ), con el fin de evitar hiperglucemias.

La figura 3.14 muestra un ejemplo ilustrativo de los perfiles de IOB e infusión de insulina para el ARG y el ARG<sub>AE</sub> frente a una comida. Debido a que para el ARG el  $\overline{\text{IOB}}$  es constante a trozos, la infusión de insulina es menor que para el ARG<sub>AE</sub> en el momento de la ingesta, y cercano a los valores basales para el período postprandial. Por otro lado, puede observarse que la respuesta insulínica generada por el ARG<sub>AE</sub> es similar a un superbolo: grandes dosis de insulina al inicio de la comida, seguidas por un corte en la infusión basal. La forma de la restricción en la IOB utilizada por el AE tiene la ventaja de permitir dosis elevadas de insulina en el momento de la ingesta, y reducirlas gradualmente a medida que el efecto de la comida disminuye. El AE le permite este comportamiento no lineal a un controlador lineal como el LQG.

### 3.6.3. Análisis *in silico*

Este estudio *in silico* fue realizado utilizando el simulador UNLP. Dado que el objetivo es evaluar el desempeño del ARG<sub>AE</sub> en la población pediátrica, se tomaron los adolescentes 1-10 y los niños 1-10 de forma de representar la variabilidad interpaciente ( $n = 20$ ).


 Figura 3.13: Diagrama en bloques de los algoritmos ARG y ARG<sub>AE</sub>

Primero, se evalúa el ARG<sub>AE</sub> considerando una comida mediana para diferentes valores de  $\beta$ . Los resultados son comparados con la terapia SAP, el ARG y una versión resintonizada del ARG (ARG<sub>80%</sub>), en la cual el  $\overline{IOB}$  se reduce al 80% del valor obtenido con la siguiente ecuación de forma de reducir la frecuencia de los episodios de hipoglucemia:

- Comidas pequeñas  $< 35$  gCHO:

$$\overline{IOB} = IOB_{ss} + 40 \text{ gCHO/CR},$$

- Comidas medianas  $[35, 65)$  gCHO:

$$\overline{IOB} = IOB_{ss} + 55 \text{ gCHO/CR}, \quad (3.6)$$

- Comidas grandes  $\geq 65$  gCHO:

$$\overline{IOB} = IOB_{ss} + 70 \text{ gCHO/CR},$$

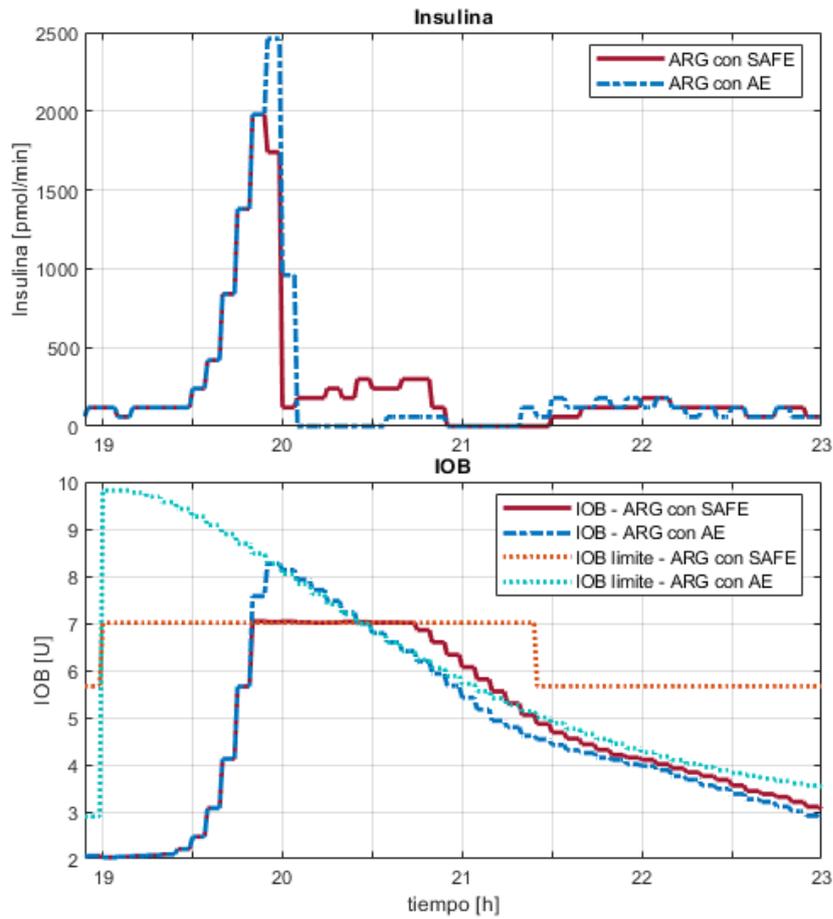


Figura 3.14: Ejemplo del  $\overline{IOB}$ , la IOB y la dosis de insulina resultante para el ARG (rojo) y para el  $ARG_{AE}$  (azul).

donde  $IOB_{ss}$  es la IOB con la infusión de insulina basal, y CR es la tasa insulina-carbohidratos de cada sujeto.

Luego, de acuerdo al primer conjunto de simulaciones, se escoge un valor apropiado de  $\beta$ . Con este fin, se utiliza un índice de *performance* basado en el riesgo de hiper- e hipoglucemia [23,79]. La figura 3.15 muestra la curva de peso vs. glucemia utilizada para computar este índice. Como puede observarse, este índice penaliza los valores fuera del rango deseado. La hipoglucemia se penaliza más fuertemente ya que presenta las consecuencias más riesgosas a corto plazo. Puede verse por la forma de la función de peso que se desea obtener valores bajos del índice.

Para el segundo conjunto de simulaciones, se consideran errores en el tamaño de las comidas utilizando comidas chicas y grandes, pero anunciando una comida

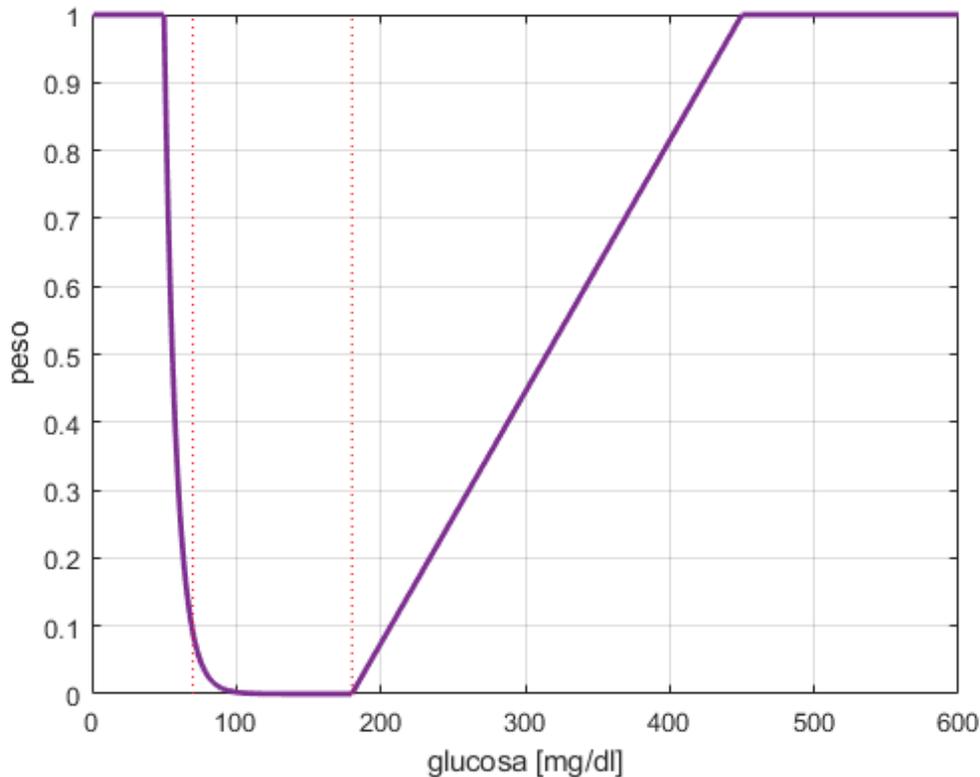


Figura 3.15: Índice de penalización: peso vs. concentración de glucosa

mediana. Esto puede representar tanto un error en el anuncio de las comidas como un error en el CR del sujeto.

Para todas las simulaciones, la ingesta de la comida ocurre en  $t = 1$  y es seguida de un período de observación postprandial de 10 horas. Se considera el ruido de medición del CGM utilizando el modelo de CGM DEXCOM del simulador UNLP.

Por último, se muestran y analizan los resultados obtenidos en las pruebas *in silico*. Se utilizan gráficos de barras para ilustrar los resultados con las distintas estrategias de control basado en lo consensuado en [80]. Adicionalmente, al final del capítulo, se muestran las tablas con los resultados completos.

### 3.6.3.1. Análisis de Datos

Las métricas utilizadas para contrastar los distintos algoritmos de control son: porcentaje de tiempo en hipoglucemia ( $BG < 70$  mg/dl), porcentaje de tiempo en el rango deseado (TIR -  $BG \in [70 - 180]$  mg/dl), porcentaje de tiempo en hiperglucemia ( $BG > 180$  mg/dl), y porcentaje de tiempo en hiperglucemia severa

(BG > 250 mg/dl). Debido a la no normalidad de los datos, la significancia estadística de la diferencia entre las medianas para cada métrica entre el ARG y las otras estrategias se calcula mediante el test no paramétrico de Wilcoxon [81]. Todas las métricas estadísticamente significativas se reportan distinguiendo entre los distintos niveles de significancia ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  y  $p < 0,005$ ).

### 3.6.3.2. Comida mediana - barrido de $\beta$

Como se mencionó en una sección anterior, primero se simula una comida mediana utilizando la terapia SAP, el ARG, el ARG<sub>80%</sub> y el ARG<sub>AE</sub>. Se realiza un barrido de  $\beta$  para el ARG<sub>AE</sub> y se selecciona un valor de este parámetro en base al índice de penalización obtenido. Dado que el ARG<sub>80%</sub> logra proteger contra las hipoglucemias (0.0 [0.0-0.0] para los niños y 0.0 [0.0-0.0] para los adolescentes), pero a costas de un incremento significativo en la hiperglucemia ( $p$ -valor = 0.002), esta estrategia será omitida en el análisis subsiguiente. En cuanto al barrido de  $\beta$ , el índice de penalización más bajo es obtenido con  $\beta = 1,40$  y  $\beta = 1,25$  para los adolescentes y los niños, respectivamente. Los resultados para el resto de los  $\beta$  se encuentran en las tablas al final del capítulo.

La figura 3.16 muestra la glucemia, la infusión de insulina, el modo del controlador y la evolución de la IOB en el tiempo para el ARG y el ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,4$  para el adolescente #004 del simulador UNLP. Como era de esperarse, el ARG<sub>AE</sub> entrega dosis altas de insulina al inicio de la comida, seguido de un corte en la infusión, retomándolo lentamente hasta que se vuelve a los valores basales. Por otro lado, el  $\bar{IOB}$  constante del ARG resulta en una dosificación de insulina más distribuida para el final de la comida. Esto provoca un pico de hiperglucemia más pronunciado con un riesgo de hipoglucemia más elevado. Por lo tanto, se puede observar que el ARG<sub>AE</sub> genera un pico en la glucemia ligeramente menor que el ARG y valores de glucemia postrpandiales más seguros.

La figura 3.17 muestra la media del % del tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl), rango (70-180 mg/dl), hiperglucemia (>180 mg/dl), e hiperglucemia severa (>250 mg/dl) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el tratamiento convencional (SAP), el ARG y el ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,40$  (adolescentes) y  $\beta = 1,25$  (niños). Se utiliza la media en vez de la mediana para conseguir gráficos de barra que tengan la misma longitud (100%).

La primera columna de la figura 3.17 corresponde a la simulación con la comida de 55 gCHO. Puede observarse que la terapia SAP alcanza menores valores de hipoglucemia que el algoritmo ARG. Esto se debe a que, en simulación, el bolo de comidas es administrado exactamente en el momento correcto con la cantidad de insulina exacta para compensar la cantidad de CHO ingeridos. Por lo tanto, cuando las perturbaciones son conocidas, la terapia de lazo abierto provee muy buenos resultados sin considerar la carga sobre la persona con diabetes. Por otro lado, el

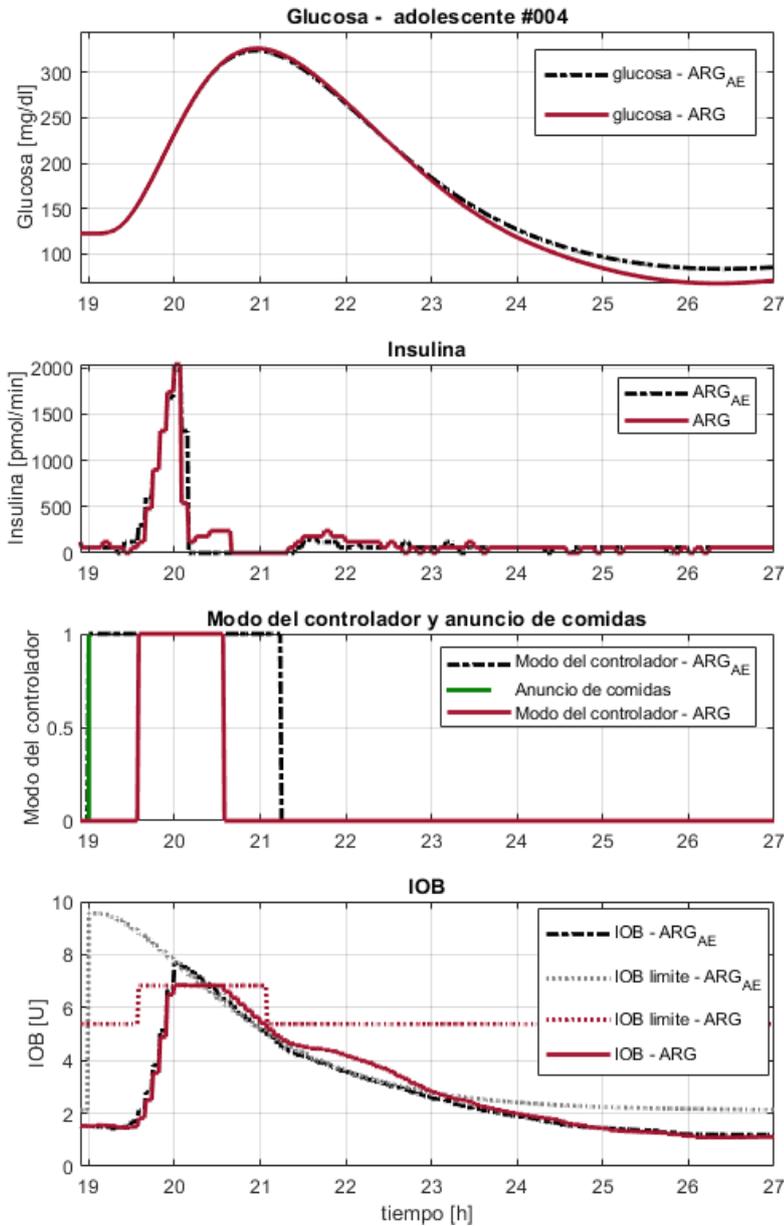


Figura 3.16: Glucosa, insulina, modo del controlador (1 - agresivo, 0 - conservador) y evolución de la IOB en el tiempo del adolescente 4 del simulador UNLP utilizando al ARG (línea roja sólida) y el ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,4$  (línea negra punteada).

ARG<sub>AE</sub> logra valores menores de hipoglucemia, pero que no son estadísticamente significativos. De todas formas, también logra el mayor tiempo en rango (TIR) (79.9 [77.8-80.9]  $p$ -valor = 0.002 para los adolescentes y 78.1 [74.1-79.0]  $p$ -valor = 0.541 para los niños). Sin embargo, esto es a expensas de un mayor tiempo en

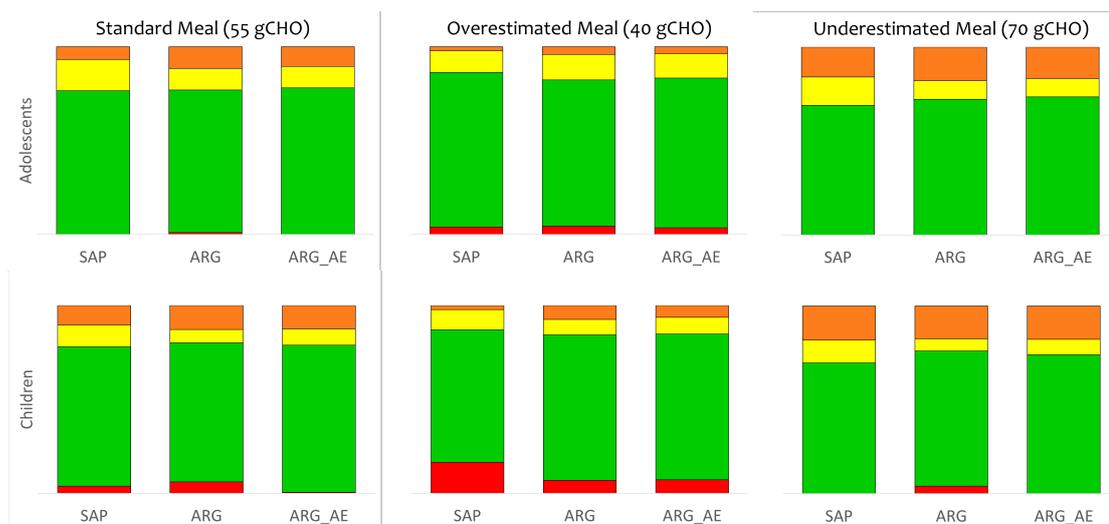


Figura 3.17: Media del % del tiempo en hipoglucemia (rojo), rango deseado (verde), hiperglucemia (amarillo) e hiperglucemia severa (naranja) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el tratamiento convencional (SAP), el ARG y el ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,40$  (adolescentes) y  $\beta = 1,25$  (niños)

hiperglucemia severa comparado con la terapia SAP (SAP: 1.4 [0.0-14.8], ARG<sub>AE</sub>: 9.5 [8.0-14.8] para los adolescentes y SAP: 11.1 [8.7-16.0], ARG<sub>AE</sub>: 12.9 [10.6-16.6] para los niños). Esto es debido al retardo en la acción del controlador agresivo (el cual depende de la tendencia creciente en la glucemia) comparado con bolos de comida manuales (que son administrados antes de que las lecturas de CGM comiencen a aumentar).

### 3.6.3.3. Comida Sobreestimada

Aquí, se considera la ingesta de una comida pequeña de 40 gCHO pero anunciando una comida mediana con el fin de evaluar el desempeño del algoritmo cuando las comidas son sobreestimadas.

La segunda columna de la figura 3.17 muestra los resultados para este escenario. Dado que la comida fue sobreestimada, el tiempo en hiperglucemia es menor para todas las estrategias de control en comparación con la comida de 55 gCHO. De todas formas, el tiempo en hipoglucemia aumenta para la terapia SAP, el ARG y el ARG<sub>AE</sub>. El tiempo en hipoglucemia es similar entre las estrategias en los adolescentes, mientras que para los niños, la terapia SAP es la que presenta el mayor incremento (SAP: 11.9 [0.0-26.1], ARG: 0.0 [0.0-14.7], ARG<sub>AE</sub>: 0.0 [0.0-14.5]). A pesar de que el tiempo en hipoglucemia entre el ARG y el ARG<sub>AE</sub> es similar, la hipoglucemia puede ser reducida utilizando el ARG<sub>AE</sub> y un  $\beta$  menor. Por



ejemplo, para los 10 niños, con  $\beta = 1,15$ : % de tiempo en hiperglucemia = 17.5 [12.3-17.7], hipoglucemia = 0.0 [0.0-4.8], hiperglucemia severa = 6.7 [3.5-11.2], rango deseado = 82.4 [79.1-82.6] y rango aceptable = 91.8 [88.8-93.3].

#### 3.6.3.4. Comida Subestimada

Aquí, se considera la ingesta de una comida grande de 70 gCHO pero anunciando una comida mediana con el fin de evaluar el desempeño del algoritmo cuando las comidas son subestimadas.

La tercera columna de la figura 3.17 muestra el resultado para este escenario. Puede verse que para el grupo de los adolescentes, el ARG<sub>AE</sub> logra el mayor TIR (SAP: 70.6 [66.6-73.4]  $p$ -valor=0.01, ARG: 73.9 [71.9-74.6], ARG<sub>AE</sub> 75.3 [73.2-76.2]  $p$ -valor=0.023). Esto también sucede con los niños, pero sin significancia estadística. De todas formas, la disminución en la hiperglucemia es consistente para ambos grupos con significancia estadística. Por último, el ARG<sub>AE</sub> evita los episodios de hipoglucemia que sí suceden con el ARG para los 10 niños.

#### 3.6.4. Tablas Completas

En esta subsección se muestran los resultados numéricos obtenidos en el estudio *in silico* realizado con el fin de proveer una representación más detallada de los mismos. A diferencia de las figuras utilizadas en el análisis de resultados, aquí pueden apreciarse la mediana y los cuartiles 1 y 3 de todas las configuraciones del ARG simuladas. La significancia estadística se muestra con supraíndices (\* para  $p$ -valor < 0,05, \* para  $p$ -valor < 0,01, † para  $p$ -valor < 0,005).

Tabla 3.7: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, ARG<sub>80%</sub> y ARG<sub>AE</sub> con distintos valores de  $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). Tamaño de comida anunciada: Mediana.

<b>Adolescentes</b> comida de 55 gCHO	SAP	ARG	ARG <sub>mod</sub>	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,35$	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,40$	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,45$
Hiper glucemia	21.9 [17.6-26.3]	21.6 [20.7-23.3]	25.8 <sup>†</sup> [24.1-27.2]	20.6* [19.8-22.8]	20.1 <sup>†</sup> [19.1-22.2]	19.8 <sup>†</sup> [18.6-21.8]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]
Hiper glucemia severa	1.4* [0.0-14.8]	10.7 [8.6-15.7]	13.1 <sup>†</sup> [9.2-17.2]	9.8 <sup>†</sup> [8.2-15.0]	9.5 <sup>†</sup> [8.0-14.8]	9.2 <sup>†</sup> [8.0-14.7]
Rango deseado	78.1 [73.7-82.4]	78.4 [76.7-79.3]	74.2 [72.8-75.9]	79.4 <sup>†</sup> [77.2-80.2]	79.9 <sup>†</sup> [77.8-80.9]	79.7 [74.7-81.4]
Rango aceptable	98.6* [85.2-100.0]	89.3 [84.3-91.4]	86.9 [82.8-90.8]	90.2 <sup>†</sup> [85.0-91.8]	90.5 <sup>†</sup> [85.2-92.0]	90.8 [81.4-92.0]
Índice de penalización	5.27	7.13	7.70	6.51	6.50	6.65

Tabla 3.8: Resultados (% del tiempo) para los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, ARG<sub>80%</sub> y ARG<sub>AE</sub> con distintos valores de  $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana). Tamaño de comida anunciada: Mediana.

<b>Niños</b> comida de 55 gCHO	SAP	ARG	ARG <sub>mod</sub>	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,20$	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,25$	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,30$
Hiper glucemia	22.7* [16.6-26.3]	20.7 [15.7-21.5]	23.8 <sup>†</sup> [19.2-27.7]	21.8 * [15.9-23.3]	21.4 [15.6-22.1]	20.5 [15.1-21.3]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-14.5]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-3.6]
Hiper glucemia severa	11.1* [8.7-16.0]	13.4 [11.3-16.8]	16.1 <sup>†</sup> [13.8-18.8]	13.3 [10.9-16.9]	12.9 * [10.6-16.6]	12.6 <sup>†</sup> [10.3-15.9]
Rango deseado	74.5 [69.6-77.7]	77.3 [70.0-79.0]	76.2 [72.3-80.8]	77.7 [73.7-84.1]	78.1 [74.1-79.0]	78.7 [74.7-79.6]
Rango aceptable	88.3* [81.2-91.3]	84.2 [82.9-86.5]	83.9 [81.2-86.2]	86.7 [82.9-89.1]	86.2* [83.1-87.6]	86.5 <sup>†</sup> [83.2-88.0]
Índice de penalización	6.95	11.98	9.65	7.89	7.86	8.90

Tabla 3.9: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, y ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,4$  (adolescentes) y  $\beta = 1,25$  (niños). Tamaño de la comida: 40 gCHO (pequeña). Tamaño de comida anunciada: Mediana.

Comida sobrestimada (40 gCHO)	Adolescentes			Niños		
	SAP	ARG	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,40$	SAP	ARG	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,25$
Hiperglucemia	13.1* [8.2-18.0]	16.8 [14.5-18.3]	15.6 <sup>†</sup> [13.8-16.8]	15.4* [10.0-16.3]	16.7 [12.9-17.2]	16.3* [11.6-16.9]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-1.2]	0.0 [0.0-7.7]	11.9 [0.0-26.1]	0.0 [0.0-14.7]	0.0 [0.0-14.5]
Hiperglucemia severa	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-9.2]	0.0 [0.0-8.9]	0.0 <sup>†</sup> [0.0-0.8]	7.3 [5.0-11.0]	6.3 <sup>†</sup> [2.7-10.3]
Rango deseado	84.3 [78.4-89.7]	81.9 [73.7-85.5]	80.9 [75.3-85.2]	76.4 [61.4-83.7]	80.6 [72.5-83.1]	81.1 [72.3-83.5]
Rango aceptable	100.0 [91.0-100.0]	96.3 [86.1-100.0]	93.7 [86.8-100.0]	83.7 [63.9-100.0]	88.7 [79.7-92.7]	89.6 [81.4-93.8]
Índice de penalización	3.76	5.62	4.23	10.92	9.39	7.95

Tabla 3.10: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando SAP, el ARG, y ARG<sub>AE</sub> con  $\beta = 1,4$  (adolescentes) y  $\beta = 1,25$  (niños). Tamaño de la comida: 70 gCHO (grande). Tamaño de comida anunciada: Mediana.

Comida subestimada (70 gCHO)	Adolescentes			Niños		
	SAP	ARG	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,40$	SAP	ARG	ARG <sub>AE</sub> $\beta = 1,25$
Hiperglucemia	29.4* [26.6-33.4]	26.1 [25.4-28.1]	24.7* [23.8-26.8]	29.2 <sup>†</sup> [24.8-35.8]	24.1 [19.4-26.2]	26.1 <sup>†</sup> [20.0-30.0]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-12.6]	0.0 [0.0-0.0]
Hiperglucemia severa	15.2 [10.3-21.3]	16.6 [13.9-20.0]	15.4 <sup>†</sup> [13.0-18.6]	20.0 [16.1-20.8]	18.3 [15.1-20.0]	18.4 [14.5-20.0]
Rango deseado	70.6* [66.6-73.4]	73.9 [71.9-74.6]	75.3* [73.2-76.2]	70.8 [64.2-75.2]	72.5 [68.1-75.8]	73.9 [70.0-80.0]
Rango aceptable	84.8 [78.7-89.7]	83.4 [80.0-86.1]	84.6 <sup>†</sup> [81.4-87.0]	80.0 [79.2-83.9]	79.3 [75.6-82.0]	81.6 [80.0-85.5]
Índice de penalización	9.59	10.94	10.15	11.69	14.74	12.30

### 3.6.5. Discusión

Los estudios *in silico* realizados demuestran que una simple resintonización en el  $\overline{IOB}$  no es suficiente para obtener un desempeño satisfactorio en niños y adolescentes utilizando el algoritmo ARG. Cuando la comida es correctamente estimada, el  $ARG_{AE}$  tiene la habilidad de reducir los episodios de hipoglucemia al igual que el ARG con una restricción en la IOB menor a la *nominal*, pero sin incrementar (o incluso reduciendo) el tiempo en hiperglucemia en comparación con el ARG. Por lo tanto, se reduce el compromiso entre la hiperglucemia prandial y la hipoglucemia postprandial. Por otro lado, la terapia SAP consigue la misma reducción en la hipoglucemia que el  $ARG_{AE}$  pero con una mayor reducción en la hiperglucemia. Está claro que con información extra, como lo es en una terapia de lazo abierto, se puede conseguir una mejora en el control glucémico, pero con el costo de aumentar la carga sobre la persona con diabetes. Además, en un escenario de vida real, los usuarios no cuentan con la información exacta de las ingestas.

Cuando las comidas no son clasificadas correctamente, el  $ARG_{AE}$  muestra un desempeño robusto tanto en niños como adolescentes. Cuando las comidas son sobreestimadas, la hipoglucemia puede no ser menor que con el ARG o la terapia SAP si el  $\beta$  es demasiado relajado. Sin embargo,  $\beta$  puede ser tan conservador como sea necesario tomando en cuenta los hábitos de cada sujeto, alcanzando así una disminución en la hipoglucemia. Una característica importante del  $ARG_{AE}$  es que su sintonización es relativa a la terapia de lazo abierto. Esto es una ventaja ya que es más amigable para el usuario y se puede utilizar la información de la terapia tradicional del sujeto.

# Capítulo 4

## Estrategias de control sin anuncio de comidas

En este capítulo, se diseña un módulo llamado generador de señal de conmutación (SSG) que tiene como objetivo detectar situaciones de hiperglucemia (en particular, presencia de comidas) para comandar la conmutación entre los controladores conservador y agresivo del algoritmo ARG, con el fin de eliminar el anuncio de comidas que se utiliza para este propósito. Luego, este módulo es puesto a prueba junto con el Amplitude Enable para controlar a la población pediátrica sin anuncio de comidas. Esta propuesta se sitúa en la etapa 5 de la ruta de desarrollo de un sistema de páncreas artificial propuesto por la JDRF (figura 4.1), considerando APSs de lazo cerrado sin anuncio de comidas.

Los principales resultados obtenidos con las estrategias desarrolladas en este capítulo han sido publicados en [67, 82].

### 4.1. Motivación

Ya sea con el tratamiento estándar basal-bolo o con lazos de control híbridos, las personas con DT1 deben realizar un conteo de los carbohidratos que van a ingerir antes de cada comida. Sin embargo, el conteo de CHO no solo significa una carga importante sobre los sujetos, sino que da lugar a errores en el tratamiento.

Por otro lado, como se mencionó en el capítulo anterior, la población pediátrica presenta obstáculos adicionales que complejizan el control glucémico. Los niños y adolescentes son más propensos a olvidar los anuncios de comidas y a sufrir de frustración con el control de la diabetes (conocido como *diabetes burnout*) [76]. Por lo tanto, una estrategia sin anuncio de comidas podría beneficiar significativamente a esta franja etaria. Hasta el momento, no se han evaluado sistemas de páncreas artificial monohormonales de lazo cerrado en niños y adolescentes al día de hoy.

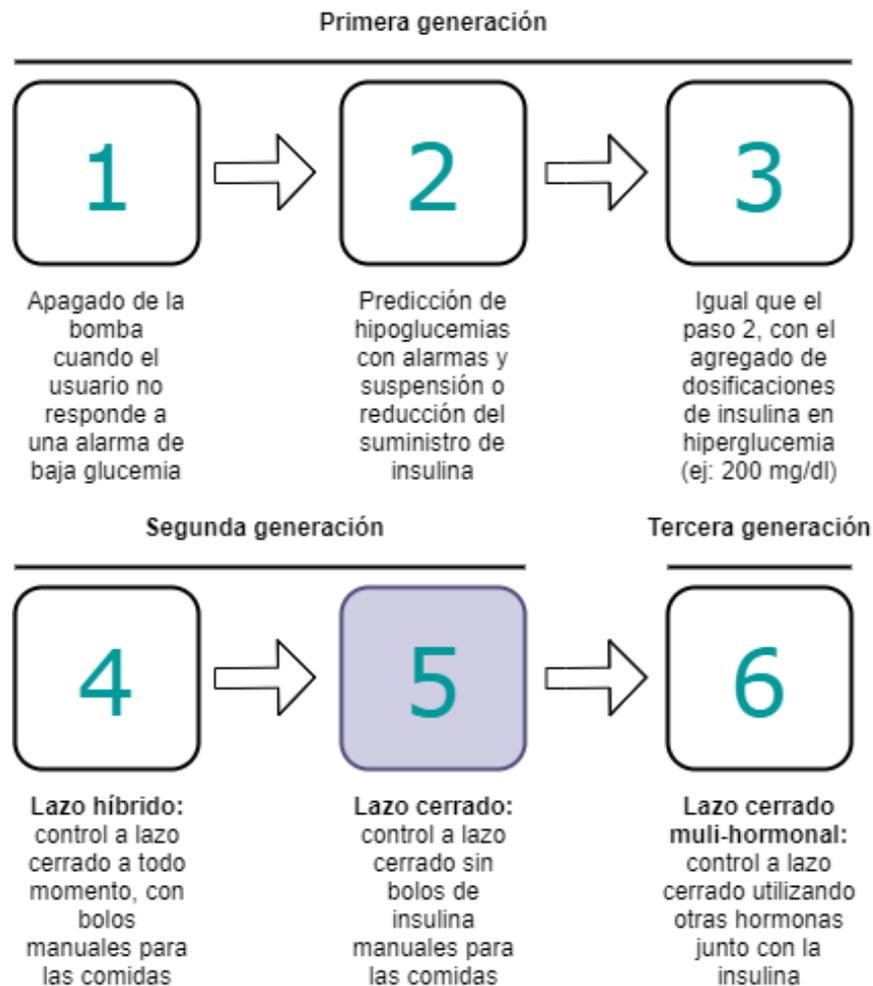


Figura 4.1: Etapa donde se sitúa la propuesta de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF.

## 4.2. Antecedentes

En los últimos años, se ha explorado una gran variedad de algoritmos de detección de comidas con el fin de alivianar la carga sobre los usuarios de su control glucémico. En [29], se propone un algoritmo de votación basado en distintos métodos de detección aplicados a la señal de CGM, utilizando un filtro de Kalman y estimaciones de la tasa de cambio de la glucemia. En [30], el detector propuesto utiliza una versión modificada del modelo minimal de Bergman con un filtro de Kalman Unscented (UKF) para la estimación de los estados, y la tasa de aparición estimada para realizar la detección de la comida. En [31], se emplea un método utilizando un MPC estocástico mediante perfiles de comportamiento. En [32], se

propone infundir dosis de insulina razonables basadas en una serie de impulsos de comidas, sin estimar la cantidad de CHO de forma exacta. El algoritmo se basa en observaciones continuas de la primera y la segunda derivada de la glucemia para producir los impulsos de comidas cuando se satisface una serie de condiciones. Estos bolos de insulina se usan en combinación con un controlador MPC. En [33], se desarrolla un método probabilístico para la detección de las comidas. Este algoritmo compara la señal de CGM con una predicción sin comidas realizada con un modelo insulina-glucosa sencillo. Luego, los residuos se comparan con formas de comidas posibles, y finalmente, éstos se utilizan para detectar las comidas. En [83], se emplean dos CGMs y un UKF adaptivo para detectar fallas en los CGM y comidas no anunciadas, distinguiendo un caso del otro. En [84], se utiliza un UKF para estimar un término de perturbación, el cual es usado en conjunto con las lecturas del CGM para detectar comidas.

En la actualidad, hay algunos APSs en desarrollo que no requieren conteo de CHO [85, 86]. Sin embargo, en estos trabajos, se utiliza un anuncio de comidas para administrar un bolo prandial basado en una clasificación del tamaño de la comida que se indica.

Por otro lado, se han propuesto APSs que no requieren ningún anuncio de comidas, tanto del tipo monohormonal [87, 88] como bihormonal [40]. Si bien los resultados obtenidos fueron satisfactorios, sigue existiendo un compromiso inevitable entre la hiperglucemia prandial y la hipoglucemia postprandial. Esto se debe, principalmente, a que las soluciones de insulina disponibles actualmente cuentan con una farmacodinámica y farmacocinética muy lentas. En [87], este compromiso se disminuye ya que las comidas son compensadas con un módulo adicional que entrega bolos de insulina en el momento de la detección de una comida. Adicionalmente, se han llevado a cabo ensayos clínicos de lazo cerrado puro en sujetos con cuidados no críticos [89].

### 4.3. Generador de señal de conmutación (SSG)

En esta sección, se describe el módulo SSG y se realiza un análisis *in silico* de su funcionamiento en la población adulta considerando variación intrapaciente y comidas mixtas.

#### 4.3.1. Objetivo

Como ya se ha mencionado, recientemente se ha introducido el algoritmo ARG, el cual no requiere de un conteo exacto de CHO ya que no utiliza bolos prandiales para contrarrestar ingestas [7]. Sin embargo, en el primer estudio clínico que se llevó a cabo [9], se requirió que los participantes anunciaran las comidas.

Con esto en mente, se diseñó el módulo SSG con el fin de eliminar por completo el anuncio de comidas para el funcionamiento del algoritmo ARG.

### 4.3.2. Descripción del Módulo SSG

La señal que comanda los modos del controlador SLQG del ARG es  $\sigma$ . Aquí, se propone un algoritmo (SSG) que defina  $\sigma$  de forma automática, con el fin de eliminar el anuncio de comidas requerido en los ensayos HIBA y así, dar un paso más hacia un controlador de PA completamente automático.

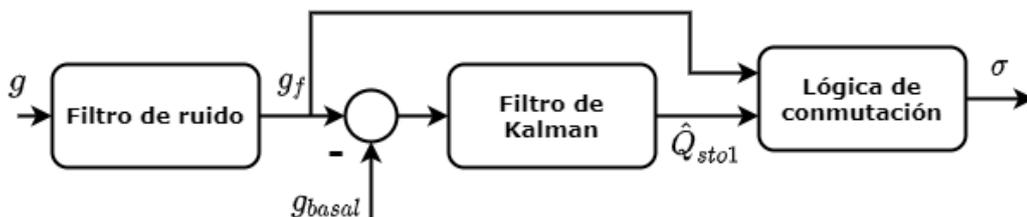


Figura 4.2: Diagrama en bloques del módulo SSG propuesto.

La figura 4.2 muestra un diagrama en bloques del SSG propuesto. El primer bloque es un *noise spike filter* (NSF), que limita la máxima tasa de cambio en la glucemia a  $3 \text{ mg dL}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , de acuerdo a lo reportado en [90]. La señal filtrada  $g_f$  es la entrada del segundo bloque, el cual es un filtro de Kalman (KF). El KF es utilizado para generar una señal auxiliar con el propósito de definir la ley de conmutación para el SSG. Esta señal es una estimación de la cantidad de glucosa en la primera fase del estómago,  $\hat{Q}_{sto1}$ , la cual es parte del subsistema gastrointestinal presentado en la siguiente ecuación [91]:

$$\begin{aligned}
 Q_{sto}(t) &= Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \\
 \dot{Q}_{sto1}(t) &= -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) \\
 \dot{Q}_{sto2}(t) &= -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \\
 \dot{Q}_{gut}(t) &= -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) \\
 R_a(t) &= \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW}
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

donde  $Q_{sto2}(t)$  [mg] es la cantidad de glucosa en la segunda fase del estómago,  $k_{gri}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de molienda,  $D$  [mg] es la cantidad de CHO ingeridos,  $\delta(t)$  es una delta de Dirac,  $k_{empt}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de vaciamiento gástrico,  $Q_{gut}$  [mg] es la masa de glucosa en el intestino,  $k_{abs}$  [ $\text{min}^{-1}$ ] es la tasa de absorción intestinal,  $R_a$  [ $\text{mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ] es la tasa de aparición de la glucosa en el plasma,  $f$  es la fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma, y  $BW$  [kg] es el peso

del sujeto. Puede verse que el problema de estimar  $Q_{sto1}$  puede ser asociado con un problema de condiciones iniciales y por lo tanto,  $Q_{sto1}$  puede ser estimado con las lecturas del CGM. En el simulador UNLP, la entrada de comidas se representa por un pulso de duración de 15 minutos, el cual es considerablemente menor a la constante de tiempo del sistema comida-glucosa.

Para diseñar el filtro de Kalman, se obtuvo un modelo linealizado desde la entrada de comidas hasta la salida de glucemia para cada adulto virtual del simulador UNLP en estado basal. Con el fin de no considerar una individualización del modelo, se seleccionó el modelo comida-glucosa correspondiente al sujeto *in silico* más sensible: el adulto # 7. Luego, el modelo *single-input single-output* (SISO) seleccionado se discretizó con un período de muestreo de 5 minutos:

$$\begin{aligned} x_m(k+1) &= A_m x_m(k) + B_m u_m(k) \\ y_m(k) &= C_m x_m(k) \end{aligned} \quad (4.2)$$

donde la entrada  $u_m \in \mathfrak{R}$  es la señal de comida, la salida  $y_m \in \mathfrak{R}$  es la desviación de la glucemia del valor basal,  $x_m \in \mathfrak{R}^{18 \times 1}$  representa los estados del modelo [17], y  $Q_{sto1}$  es el primer elemento de  $x_m$ . Por lo tanto, las dimensiones de las matrices del modelo quedan:

$$\begin{aligned} A_m &\in \mathfrak{R}^{18 \times 18} \\ B_m &\in \mathfrak{R}^{18 \times 1} \\ C_m &\in \mathfrak{R}^{1 \times 18} \end{aligned} \quad (4.3)$$

Dado que la matriz  $\begin{bmatrix} \lambda I - A_m \\ C_m \end{bmatrix}$  tiene rango 18 para el autovalor  $\lambda$  asociado a  $Q_{sto1}$ , este estado pertenece al subespacio observable de acuerdo al test de Popov-Belovich-Hautus (PBH).

Con el fin de estimar a  $Q_{sto1}$ , se diseñó el siguiente filtro de Kalman:

$$\begin{aligned} \hat{x}_m(k+1|k) &= A_m \hat{x}_m(k|k-1) + L_m [y_m(k) - C_m \hat{x}_m(k|k-1)] \\ \hat{Q}_{sto1}(k) &= [1 \quad 0 \quad \dots \quad 0] \hat{x}_m(k) \end{aligned} \quad (4.4)$$

donde  $L_m$  fue obtenida utilizando las varianzas esperadas del ruido de proceso ( $W$ ) y medición ( $V$ ) como parámetros a sintonizar.

El SSG determina si el controlador debe conmutar al modo agresivo o no, utilizando  $g_f$  y  $\hat{Q}_{sto1}$ . Se definió la siguiente lógica de conmutación con el objetivo de garantizar una alta inmunidad al ruido: si  $\hat{Q}_{sto1}$  es mayor a  $\bar{Q}_{sto1}$  y creciente, y si  $g_f$  es mayor a  $\bar{g}_f$ , el controlador conmuta al modo agresivo. Para hacer que el sistema sea más robusto a falsos negativos y durante períodos postprandiales (múltiples detecciones de una única comida), se definieron umbrales variantes en el tiempo para  $g_f$  y  $\hat{Q}_{sto1}$ . Aquí, el umbral para  $g_f$  se incrementa a  $\bar{g}_f^{sup}$  en el

rango horario de 11:30 pm a 6:30 am, y el umbral para  $\hat{Q}_{sto1}$  se aumenta a  $\overline{Q}_{sto1}^{sup}$  durante las dos horas posteriores a una detección. Vale la pena resaltar que, en una situación cotidiana, estos umbrales pueden ser personalizados de acuerdo al comportamiento del usuario y del desempeño del SSG. Por ejemplo, si se tienen falsos positivos de forma frecuente, generando conmutaciones al modo agresivo que provoquen hipoglucemias inducidas por el controlador, los umbrales para  $g_f$  y  $\hat{Q}_{sto1}$  pueden ser aumentados para mitigar esa situación. Adicionalmente, el rango temporal de 11:30 pm a 6:30 am puede ser ajustado de acuerdo a los patrones de comportamiento de cada usuario.

Cabe mencionar que la estimación de  $Q_{sto1}$  es más bien atenuada y lenta debido al ruido en la medición. Por lo tanto, se utiliza un umbral bajo para  $\hat{Q}_{sto1}$  para la conmutación al modo agresivo. Si el pico en  $Q_{sto1}$  pudiera ser perfectamente estimado, se conocería la cantidad exacta de CHO ingeridos por el sujeto. Sin embargo, el objetivo aquí no es seguir perfectamente la evolución de  $Q_{sto1}$ , sino utilizar la estimación en conjunto con  $g_f$  para establecer una política de conmutación que tenga en cuenta el compromiso entre una detección rápida de una situación de hiperglucemia y un falso positivo debido al ruido en la lectura del CGM.

Cuando se genera una detección de una situación de hiperglucemia por parte del SSG,  $\overline{IOB}$  conmuta de  $\overline{IOB}_s$  (restricción definida para cuando el controlador conservador está en funcionamiento) a  $\overline{IOB}_m$  (restricción definida para una comida de tamaño mediano) durante el tiempo que el controlador agresivo esté activo más 30 minutos adicionales posteriores. Vale la pena notar que el límite en la IOB implica solo una restricción en esta variable y no la cantidad exacta de insulina que va a infundirse. Aún así, la  $\overline{IOB}$  puede ser sintonizada para cada sujeto basado en la frecuencia de los eventos de hiper o hipoglucemia. Por ejemplo, si un sujeto sufre hipoglucemia postprandial frecuentemente, la  $\overline{IOB}$  podría ser disminuido para limitar la acción agresiva del controlador. Adicionalmente, aquí, el modo agresivo permanece activo hasta que se detecta una tendencia decreciente en las lecturas del CGM (tres muestras consecutivas). Ante esta situación, se activa automáticamente el modo conservador. Esto le permite al modo agresivo permanecer activo tanto como se necesite, en vez de ser desactivado luego de una hora, como se describirá en la sección 4.3.3.1.

### 4.3.3. Análisis *in silico*

En esta subsección, se evalúa el desempeño del algoritmo ARG en combinación con el módulo SSG, el cual se llamará  $ARG_{um}$ , mediante diversas pruebas *in silico* realizadas en el simulador UNLP, considerando a los 10 adultos virtuales y un modelo de sensor Dexcom. Adicionalmente, se realiza una descripción de algunas características relevantes de la versión clínicamente evaluada del algoritmo ARG sin anuncio de comidas, ya que ésta será la versión del ARG con la que será



contrastado el  $ARG_{um}$ .

#### 4.3.3.1. Anuncio de Comidas

Como ya se ha mencionado en secciones anteriores, el algoritmo ARG no requiere de un conteo exacto de CHO ni de bolos manuales de insulina para contrarrestar los efectos de las comidas. Sin embargo, durante el ensayo clínico del HIBA, se hizo uso de un anuncio de comidas para comandar la conmutación entre  $K_1$  (controlador conservador) y  $K_2$  (controlador agresivo). Cuando se realizaba el anuncio de una comida, se activaba el modo *listening* en el cual el algoritmo esperaba a detectar una tendencia creciente en las lecturas del CGM para conmutar al modo agresivo. Luego, el modo agresivo se mantenía activado por una hora, y luego regresaba al modo conservador automáticamente. Cuando se anunciaba una comida, los participantes del ensayo debían clasificar el tamaño de la ingesta en una de tres categorías: pequeña, mediana, o grande. Esta información se utilizaba para sintonizar la  $\overline{IOB}$ , de forma de permitir valores de IOB más elevados para las comidas más grandes. Luego de 90 minutos, el  $\overline{IOB}$  retornaba a su valor por defecto, el cual se definió como el asociado a una comida pequeña ( $\overline{IOB}_s$ ).

#### 4.3.3.2. Capas de Protección de Hipo- e Hiperglucemia

El algoritmo ARG, además del controlador SLQG y la capa SAFE descritas en el capítulo 2, cuenta con dos módulos auxiliares cuyo fin es reducir el riesgo de hiper e hipoglucemia.

La capa de protección contra las hipoglucemias se encarga de reducir el  $\overline{IOB}$  cuando se detectan bajos niveles de glucemia.

Por otro lado, si el controlador no resulta lo suficientemente agresivo como para compensar concentraciones persistentes de glucosa elevadas por un tiempo relativamente largo, la capa de hiperglucemia entrega bolos automáticos de corrección (BACs) [7].

#### 4.3.3.3. Evaluación del retardo en la detección con condiciones nominales

En esta primera prueba del ARG en combinación con el módulo SSG, se propone utilizar un escenario de simulación similar al ensayo clínico del HIBA 2017, el cual tuvo una duración de 36 horas (con inicio a las 6 pm) y 5 comidas: 2 cenas (55 gCHO cada una), un desayuno (28 gCHO), un almuerzo (55 gCHO), y una merienda (28 gCHO). Esto resulta en un total de 50 pruebas que se realizan para: (a) verificar el desempeño del SSG *per se*, y (b) evaluar el desempeño del ARG con su lógica de conmutación siendo comandada por el SSG ( $ARG_{um}$ ). Estos resultados se comparan con el ARG con anuncio de comidas ( $ARG_{am}$ ). Los parámetros

del SSG se sintonizaron de la siguiente forma:  $\bar{Q}_{sto1} = 1625$  mg,  $\bar{g}_f = 140$  mg/dl,  $W/V = 500$ ,  $\bar{Q}_{sto1}^{sup} = 3000$  mg,  $\bar{g}_f^{sup} = 250$  mg/dl.

Adulto	Cena 1		Desayuno		Almuerzo		Merienda		Cena 2	
	$\Delta t_1$	$\Delta t_2$								
001	0	20	0	25	-5	15	-5	20	5	20
002	0	15	0	30	-10	10	-10	20	0	15
003	0	20	5	45	5	25	-15	30	10	25
004	0	15	0	30	5	30	0	35	5	20
005	0	15	0	20	0	15	0	20	5	15
006	0	15	0	20	0	20	0	30	10	20
007	0	15	0	20	-5	10	-15	10	10	20
008	0	15	-5	25	0	15	0	30	5	20
009	0	20	0	30	-5	15	-10	25	5	20
010	0	15	0	35	0	20	0	35	5	20
Media	0	16.5	0	28	-1.5	16.5	-5.5	25.5	6	19.5
(STD)	(0)	(2.4)	(2.4)	(7.9)	(4.7)	(4.7)	(6.4)	(8.0)	(3.2)	(2.8)
Mediana	0	15	0	27.5	0	15	-2.5	27.5	5	20
[IQR]	[0 - 0]	[15 - 20]	[0 - 0]	[20 - 30]	[-5 - 0]	[15 - 20]	[-10 - 0]	[20 - 30]	[5 - 10]	[20 - 20]

Tabla 4.1: Diferencia temporal en la detección (en minutos) entre el  $ARG_{um}$  y el SSG con la infusión de insulina de lazo abierto ( $\Delta t_1$ ), y entre el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{am}$  ( $\Delta t_2$ ).

La tabla 4.1 muestra la diferencia temporal en la detección (en minutos) entre el  $ARG_{um}$  y el SSG con la infusión de insulina de lazo abierto ( $\Delta t_1$ ), y entre el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{am}$  ( $\Delta t_2$ ). Los resultados evidencian que el desempeño del SSG es escasamente afectado por el algoritmo ARG, y que el retardo en disparar la conmutación al controlador agresivo sin anuncio de comidas es, en promedio, menos de 30 minutos. Este retardo se debe a que el anuncio de comidas le informa al  $ARG_{am}$  que una tendencia creciente en las lecturas del CGM probablemente se deba a una ingesta. Por otro lado, el  $ARG_{um}$  debe verificar condiciones adicionales para prevenir falsos positivos que podrían llevar a una sobredosis de insulina. El retardo entre la ingesta de la comida y el momento en el que se produce la conmutación a  $K_2$  para el  $ARG_{um}$  es, en promedio, 50 min para las comidas de 55 gCHO y 60 min para las comidas pequeñas. Esto quiere decir que, mientras más grandes son las comidas, menor es el retardo en la conmutación. Esto resulta particularmente importante debido a que las comidas de mayor tamaño son las que pueden resultar en una hiperglucemia más pronunciada y, por ende, se desea una detección rápida.

#### 4.3.3.4. Evaluación del retardo utilizando datos reales del ensayo HIBA 2017

El ARG<sub>am</sub> fue evaluado clínicamente en el HIBA en 2017 en 5 sujetos con DT1 [9]. Aquí, las lecturas de los CGM obtenidas de ese ensayo clínico son utilizadas para evaluar el comportamiento del módulo SSG.

En la subsección anterior, se mostró que existe un incremento en el retardo para la conmutación al controlador  $K_2$  cuando se utiliza el ARG sin anuncio de comidas.

La figura 4.3 muestra el modo del controlador (2 - agresivo, 1 - conservador) seleccionado por el ARG<sub>am</sub> (violeta) y el que hubiese sido seleccionado por el ARG<sub>um</sub> (naranja a trozos). Las lecturas del participante # 54115 fueron descartadas para la primera cena debido a una oclusión en la bomba de insulina. Como puede observarse, el módulo SSG dispara el modo agresivo ( $\sigma = 2$ ) en dos ocasiones en las que no se había ingerido una comida, y no disparó el modo agresivo en otras dos ocasiones en las que sí se había comido. Por ende, en términos de detección de comidas, tuvo una eficiencia de 83.3%: 2 falsos positivos (8.3%) y 2 falsos negativos (8.3%) de las 24 comidas totales. La tabla 4.2 muestra la diferencia temporal en la selección del modo agresivo entre el ARG<sub>am</sub> y la que se hubiese obtenido con el ARG<sub>um</sub>. Como se indica allí, a pesar de que los resultados relacionados a la Cena 1 se vieron afectados por el estado transitorio inicial del controlador, los resultados del resto de las comidas están en concordancia con lo que se obtuvo previamente por simulación (tabla 4.1). Puede verse que en tres casos, la diferencia temporal fue negativa, es decir que el controlador  $K_2$  hubiese sido disparado con anterioridad utilizando el ARG<sub>um</sub>. En dos de esos casos, la detección ocurrió antes de que se anuncie la comida (participantes # 54113 y # 54114 en la cena 1). El motivo de este comportamiento es que la infusión de insulina inicial no fue suficiente para mantener a esos participantes en la normoglucemia, y se observaron valores elevados de glucosa en consecuencia. En el caso del participante # 54114, la conmutación del ARG<sub>um</sub> al modo agresivo durante el desayuno coincide con el anuncio de la comida. Los dos falsos positivos que se obtuvieron (participante # 54113 en la cena 1 y participante # 54114 en el desayuno) fueron ambos consecutivos a una rápida detección por parte del SSG. Es razonable suponer que con una detección temprana del ARG<sub>um</sub>, los valores de glucemia habrían disminuido con anterioridad y que, por ende, la segunda detección no habría sucedido. Por último, los dos falsos negativos sucedieron debido a que el ARG<sub>am</sub> limitó significativamente la excursión de la glucemia para esas comidas.

Vale la pena remarcar que las lecturas del CGM utilizadas para este análisis fueron afectadas por el desempeño del ARG<sub>am</sub>, y las conclusiones deben realizarse teniendo eso en cuenta. Adicionalmente, se debe considerar que, tanto un falso negativo porque la excursión glucémica no fue suficiente para obtener una detección,

o un falso positivo debido a que la infusión de insulina no fue suficiente, pueden ser comportamientos deseables en cuanto al control glucémico.

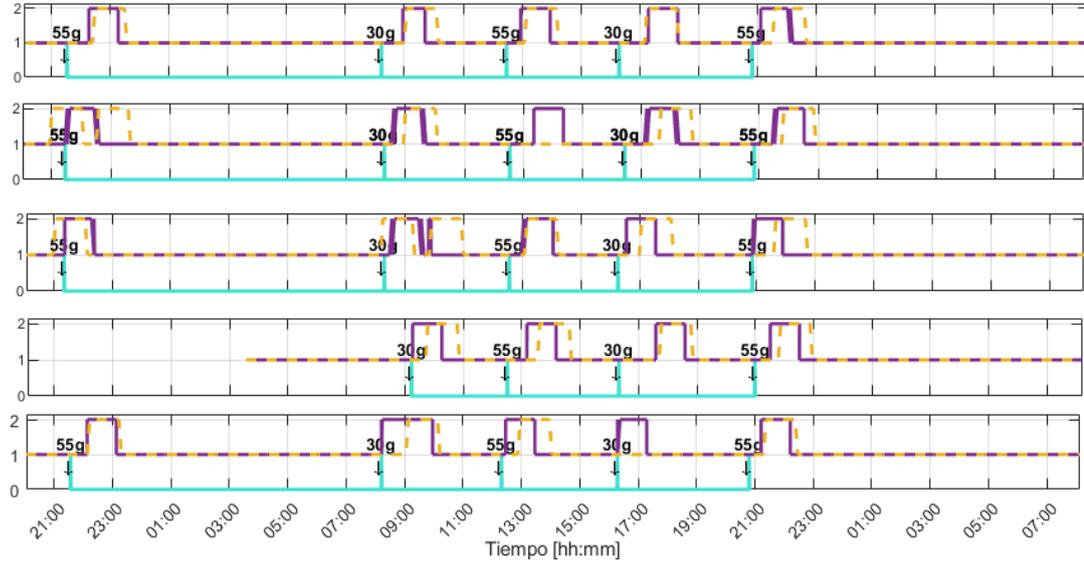


Figura 4.3: Modo del controlador (2 - agresivo, 1 - conservador) seleccionado por el  $ARG_{am}$  (violeta) y el  $ARG_{um}$  (naranja a trozos), y el anuncio de comidas (azul) utilizando los datos del ensayo clínico del HIBA 2017.

Participante #	Cena 1	Desayuno	Almuerzo	Merienda	Cena 2
54112	12	7	12	0	28
54113	-26 — FP	29	FN	34	24
54114	-18	-13 — FP	11	31	48
54115	-	31	26	11	21
54116	5	55	30	FN	10
Media (STD)	-6.8 (18.1)	21.8 (25.8)	19.8 (9.7)	19 (16.3)	26.2 (13.9)
Mediana (IQR)	-6.5 [-22–8.5]	29 [2–37]	19 [11.5–28]	21 [5.5–32.5]	24 [18.3–33]

Tabla 4.2: Diferencia temporal en la conmutación al controlador agresivo (en minutos) entre el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{am}$  utilizando datos de los ensayos clínicos del HIBA. (FN: falso negativo, FP: falso positivo).

#### 4.3.3.5. Evaluación Considerando Comidas Mixtas

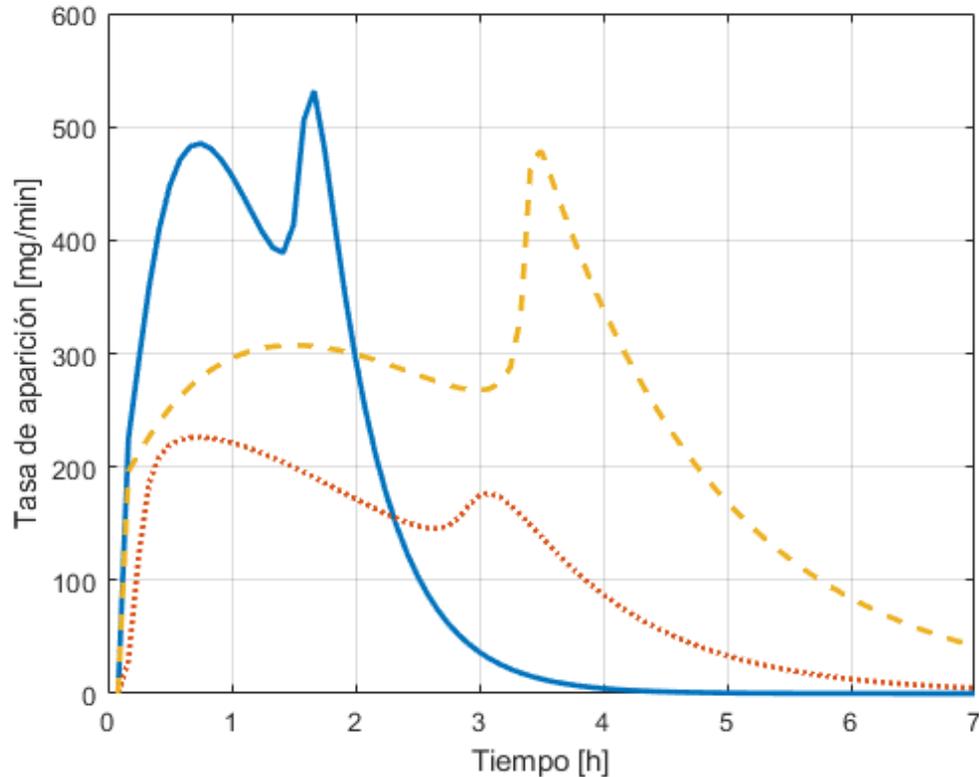


Figura 4.4: Tasa de aparición de las comidas mixtas utilizadas para la evaluación *in silico*. La línea azul sólida corresponde a la comida de absorción rápida, la línea punteada roja corresponde a la comida de absorción lenta, y la línea a trozos amarilla corresponde a la comida con *doble pico*.

Como se mencionó en la sección 4.3.2, el SSG se sintonizó utilizando el modelo de comidas del simulador UNLP. Por lo tanto, para evaluar la robustez del ARG<sub>um</sub>, se lo pone a prueba en una serie de escenarios que incluyen distintas comidas mixtas con diferente composición nutricional y tasa de absorción [62]. Específicamente, se realizaron tres simulaciones de 16 horas, cada una incluyendo una comida mixta particular de las presentadas en la librería de [92]. La figura 4.4 muestra las tasas de absorción correspondientes a las comidas seleccionadas y la tabla 4.3 resume su composición. Los resultados son posteriormente comparados con los obtenidos utilizando el ARG con anuncio de comidas (ARG<sub>am</sub>). Los parámetros del SSG se sintonizaron de la siguiente forma:  $\bar{Q}_{sto1} = 1425$  mg,  $\bar{g}_f = 140$  mg/dl,  $W/V = 1000$ ,  $\bar{Q}_{sto1}^{sup} = 3000$  mg,  $\bar{g}_f^{sup} = 250$  mg/dl.

Comida mixta	Absorción	CHO (g)
Leche, arroz blanco, pera, galletas de salvado, queso bajo en grasas, y aceite	Doble pico	110
Comida de alto contenido graso	Lenta	27
Avena, pan, y margarina	Rápida	67

Abreviación: CHO, carbohidratos.

Tabla 4.3: Comidas mixtas utilizadas para el primer *set* de simulaciones

- **Comida de absorción lenta:** Las excursiones glucémicas postprandiales relacionadas con comidas de absorción lenta son difíciles de mitigar con algoritmos como el ARG que no utilizan bolos de insulina manuales y que no poseen acción integral para evitar la acumulación de insulina. En este caso, el regreso de la glucosa al rango de la normogluceemia puede ser lento, dado que la señal de insulina es principalmente sensible a la tasa de cambio de la glucemia. Aquí, tanto el  $ARG_{am}$  como el  $ARG_{um}$  son puestos a prueba frente a una comida de alto contenido graso y bajo contenido de CHO. Los resultados pueden verse en la figura 4.5 y en la primera columna de la tabla 4.4. Como se puede observar, el porcentaje de tiempo dentro del rango 70 a 180 mg/dl (TIR) es mayor para el  $ARG_{um}$  que para el  $ARG_{am}$ . La razón es que el  $ARG_{um}$  no conmuta al controlador conservador luego de una hora de la activación del modo agresivo como sí lo hace el  $ARG_{am}$ . Para el caso del  $ARG_{am}$ , se puede ver que si bien los BACs juegan un rol importante en la reducción de los valores glucémicos luego de la conmutación al modo conservador, esta acción no es tan efectiva como la generada por el  $ARG_{um}$ . Mientras que el TIR es similar entre el  $ARG_{am}$  con y sin BACs, la figura 4.5 muestra que el uso de los BACs resulta en un regreso más rápido al rango de la normogluceemia.
- **Comida de absorción rápida:** La figura 4.6 y la segunda columna de la tabla 4.4 resumen los resultados obtenidos para una comida mixta de absorción rápida. Como es de esperarse, se obtienen respuestas similares para los controladores  $ARG_{am}$  y  $ARG_{um}$ , debido a la rápida absorción de la comida. Adicionalmente, dado que no se administraron BACs, los resultados de las simulaciones con y sin BACs son casi idénticos (las pequeñas variaciones se deben al ruido de medición).
- **Comida con *doble pico*:** La figura 4.7 muestra la glucemia e insulina media  $\pm$  una desviación estándar (SD) obtenida para el  $ARG_{am}$  y el  $ARG_{um}$  frente a una comida mixta que produce un *doble pico*. Este tipo de comidas es difícil de controlar con un algoritmo que depende de un anuncio de comidas.



La tercera columna de la tabla 4.4 resume los resultados para esta comida. Como es de esperarse, el primer pico es compensado más efectivamente por el  $ARG_{am}$ , debido a que éste posee anuncio de comidas y la conmutación al modo agresivo se produce con anterioridad. Sin embargo, el  $ARG_{um}$  conmuta al modo agresivo cuando se producen episodios de hiperglucemia, y puede compensar el segundo pico más eficientemente que el  $ARG_{am}$ , el cual depende fuertemente de los BACs para reducir excursiones glucémicas sustanciales. La ventaja de utilizar el  $ARG_{um}$  para este tipo de comidas queda bien ilustrada cuando no se utiliza el módulo de protección contra hiperglucemias. Puede notarse que el  $ARG_{um}$  logra mitigar más rápido el segundo pico de glucemia que el  $ARG_{am}$  sin BACs (segunda subfigura de la figura 4.7).

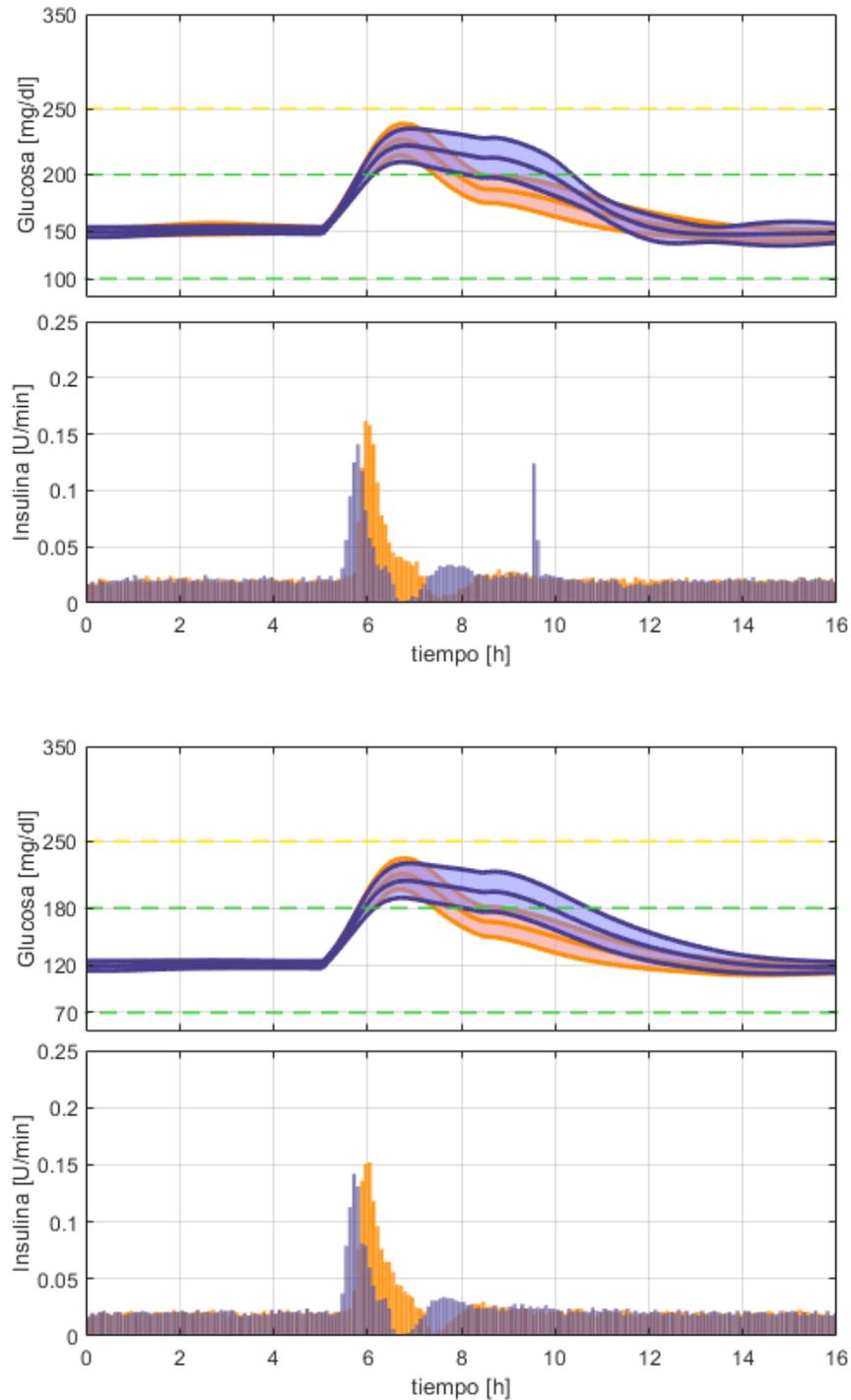


Figura 4.5: Glucosa e insulina media  $\pm$  una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de absorción lenta. La primera fila muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillas marcan el rango aceptable.

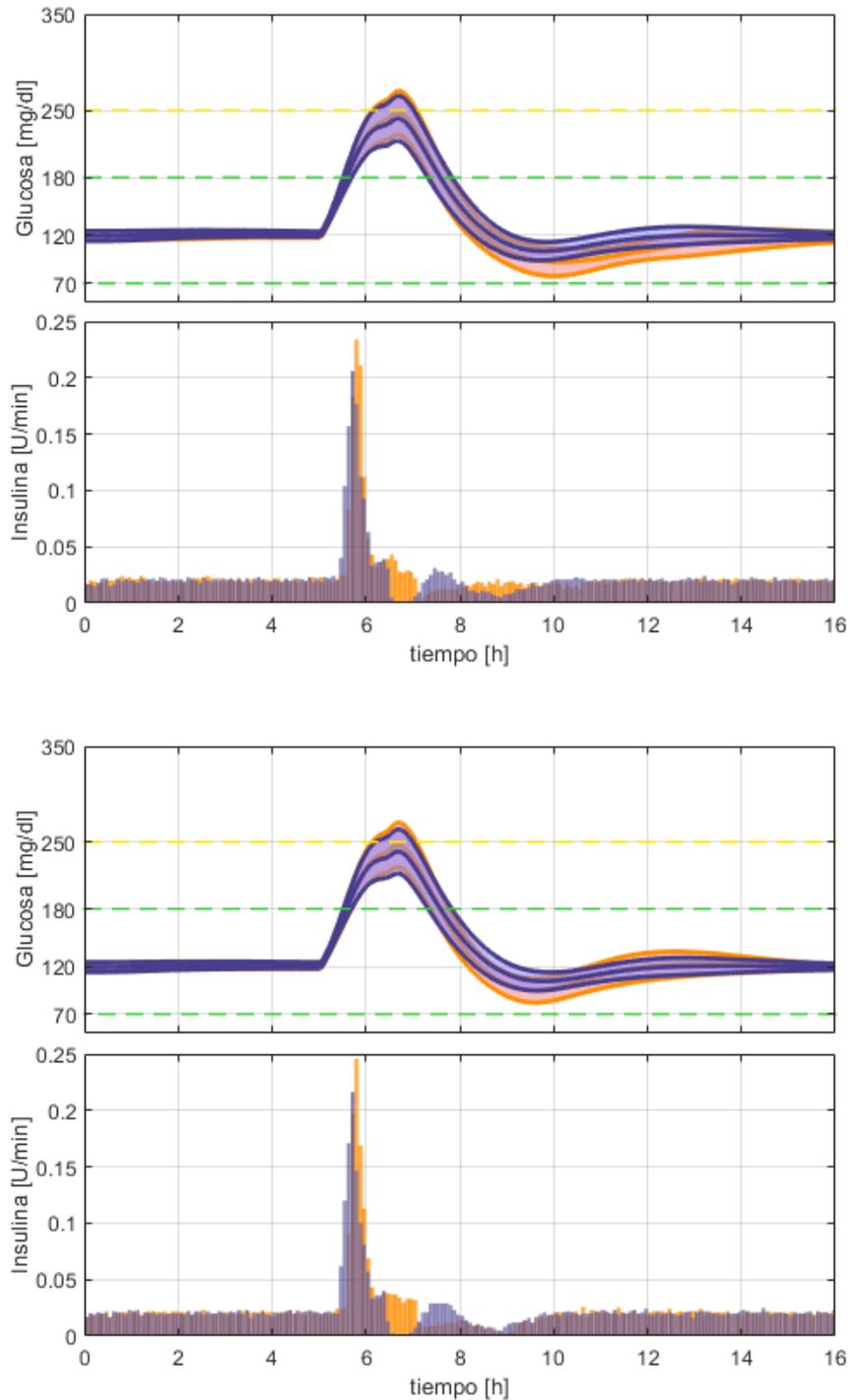


Figura 4.6: Glucosa e insulina media  $\pm$  una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de absorción rápida. La primera fila muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillos marcan el rango aceptable.

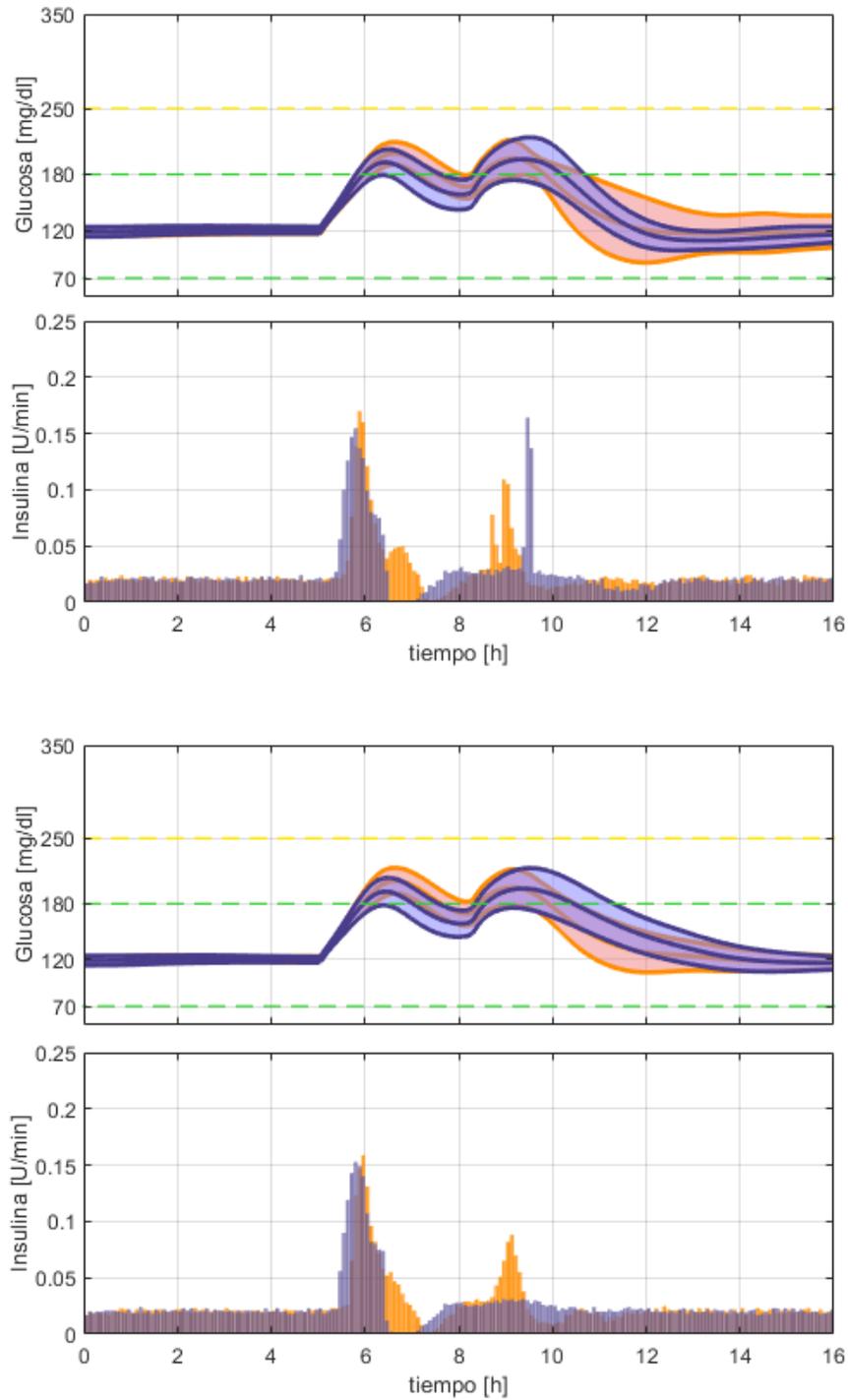


Figura 4.7: Glucosa e insulina media  $\pm$  una desviación estándar para las simulaciones con la comida mixta de *doble pico*. La primera columna muestra las simulaciones con la capa de protección contra hiperglucemias y la segunda muestra los resultados cuando no se utilizan BACs. Las líneas violetas corresponden al ARG con anuncio de comidas y las líneas naranjas al ARG sin anuncio de comidas. Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillas marcan el rango aceptable.

	Estrategia de control	Absorción lenta		Absorción rápida		Doble pico	
		BAC	Sin BAC	BAC	Sin BAC	BAC	Sin BAC
<70mg/dl	ARGam	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]
	ARGum	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]
[70-180] mg/dl	ARGam	77.5 [71.6-79.5]	78.1 [68.6-80.2]	84.8 [77.6- 96.7]	84.6 [74.0-93.9]	87.6 [86.0-89.0]	87.4 [86.0-88.9]
	ARGum	87.5 [84.7-89.8]	87.8 [84.5-90.6]	80.2 [72.2-87.8]	79.8 [74.8-87.6]	87.4 [86.0-88.3]	87.6 [86.1-88.8]
[70-250] mg/dl	ARGam	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [96.3-100.0]	100.0 [96.5-100.0]
	ARGum	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	100.0 [100.0-100.0]	99.6 [94.3-100.0]	100.0 [94.4-100.0]
>180mg/dl	ARGam	22.5 [20.5-28.4]	21.9 [19.8-31.4]	15.2 [3.3-22.4]	15.4 [6.1-26.0]	12.4 [11.0 -14.0]	12.6 [11.1-14.0]
	ARGum	12.5 [10.2-15.3]	12.2 [9.4-15.5]	19.8 [12.2-26.4]	20.2 [12. 4-25.2]	12.3 [11.7-13.7]	12.1 [11.2-13.3]
>250mg/dl	ARGam	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-3.7]	0.0 [0.0-3.5]
	ARGum	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.4 [0.0-3.0]	0.0 [0.0-3.9]

Tabla 4.4: Resultados (mediana [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>]) para los 3 tipos de comidas mixtas utilizando el ARG<sub>um</sub> y el ARG<sub>am</sub> con y sin la capa de protección contra hiperglucemias.

#### 4.3.3.6. Evaluación Considerando Variación Intra-paciente

Se realizó un segundo conjunto de simulaciones con el fin de evaluar el desempeño del  $ARG_{um}$  cuando se considera variación intrapaciente. Con este fin, se consideró variabilidad en la sensibilidad insulínica (IS), de acuerdo a lo reportado en [73]. Como se explicó en el capítulo anterior, en ese trabajo se caracterizaba a la IS mediante dos parámetros:  $V_{mx}$ , que gobierna la utilización de la glucemia dependiente de la insulina, y  $k_{p3}$ , que gobierna la acción de la insulina sobre el hígado. El escenario de simulación se diseñó de forma de intentar replicar el ensayo clínico del HIBA, el cual tuvo una duración de 36 horas (con inicio a las 6 pm) y 5 comidas: 2 cenas (55 gCHO cada una), un desayuno (28 gCHO), un almuerzo (55 gCHO), y una merienda (28 gCHO).

Las respuestas temporales de los controladores  $ARG_{am}$  y  $ARG_{um}$  frente a este escenario se muestran en la figura 4.8. El TIR fue similar para ambos algoritmos ( $ARG_{am}$ : 81.4 [75.4, 83.5] % y  $ARG_{um}$ : 80.9 [77.0, 85.1] %). Si bien el  $ARG_{um}$  puede permanecer en modo agresivo durante más tiempo y el  $\overline{IOB}$  por defecto cuando se produce una detección es  $\overline{IOB}_m$  aún con comidas pequeñas, el tiempo en hipoglucemia resultó mínimo en ambos casos ( $ARG_{am}$ : 0.0 [0.0, 0.0] % y  $ARG_{um}$ : 0.0 [0.0, 0.0] %). Esto confirma el hecho de que el  $\overline{IOB}$  representa únicamente un límite y no la cantidad exacta de insulina que va a administrarse.

#### 4.3.4. Discusión

Si bien se obtuvieron resultados prometedores por parte del algoritmo ARG con anuncio de comidas en el ensayo clínico del HIBA, el objetivo es eliminar la necesidad de realizar un anuncio por parte del usuario y diseñar un método transparente para el usuario apropiado para conmutar entre los dos controladores LQG.

Los resultados obtenidos del análisis *in silico* realizado en este capítulo muestran que, si bien el retardo en la conmutación al controlador agresivo por parte del  $ARG_{um}$  es mayor que en su versión con anuncio de comidas, aún bajo condiciones no ideales, se logra un desempeño similar o, en algunos casos, superior al  $ARG_{am}$ , con el beneficio adicional de reducir la intervención por parte del usuario.

Sin embargo, el  $ARG_{um}$  también presenta ciertas desventajas debido a la ausencia de un anuncio de comidas. La primera es el aumento en los picos prandiales, como resultado del mayor retardo en la conmutación de  $K_1$  a  $K_2$ . La otra desventaja es la inhabilidad de determinar un  $\overline{IOB}$  adecuado para cada comida. En este punto es importante remarcar que el objetivo de nuestro grupo es disminuir lo máximo posible la intervención por parte del usuario y, en consecuencia, la carga que eso conlleva. Está claro que con información extra, como en un tratamiento híbrido, se puede obtener un mejor desempeño en el control glucémico, pero con

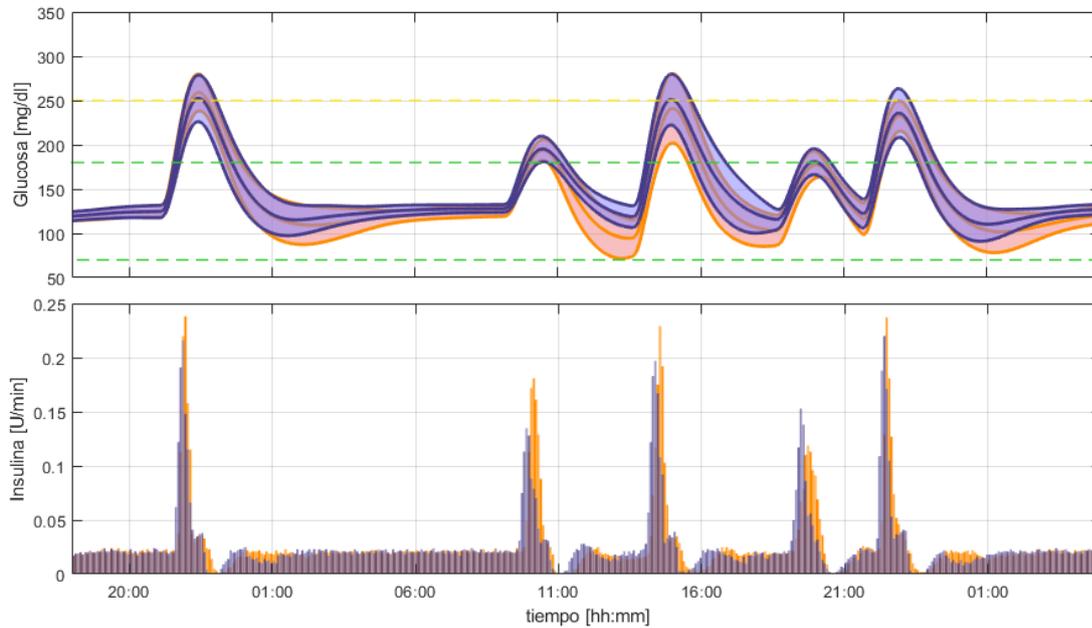


Figura 4.8: Glucosa e insulina media  $\pm 1$  SD para las simulaciones con variación intra-paciente. Las líneas violetas corresponden al  $ARG_{am}$  y las líneas naranjas corresponden al  $ARG_{um}$ . Las líneas a trozos verdes marcan el rango deseado y las líneas a trozos amarillas marcan el rango aceptable.

el costo de una mayor y constante participación de la persona con diabetes.

Es importante remarcar que el anuncio de comidas no dispara directamente el modo agresivo en el controlador  $ARG_{am}$ . En cambio, el  $ARG_{am}$  posee un sistema sencillo de detección de comidas para confirmar que la comida sucedió (el modo *listening*). Por lo tanto, se debe tener en mente que, aquí, el  $ARG_{um}$  fue comparado con una estrategia que ya poseía un retardo en la compensación de las comidas, y no con una terapia ideal bolo-basal.

Por último, se espera que soluciones de insulina con acción más rápida logren mitigar el impacto de este retardo inherente en el control de la glucemia, alineando las tasas de aparición de la glucosa e insulina.

#### 4.4. El módulo SSG y el algoritmo $ARG_{AE}$

En esta sección, se estudia el comportamiento del módulo SSG cuando es utilizado en reemplazo del anuncio de comidas en la población pediátrica. Para ello, se lo combina con el algoritmo  $ARG_{AE}$  introducido en el capítulo anterior.

### 4.4.1. Objetivo

Tal como se dijo en la sección anterior, se han estudiado APSs que no requieren anuncio de comidas tanto monohormonales [87, 88] como bihormonales [40] en la población adulta. Además, el estudio llevado a cabo en este capítulo [82] validó de forma *in silico* el uso del SSG con el algoritmo ARG en adultos. Por el momento, no se han evaluado sistemas de páncreas artificial monohormonales de lazo cerrado en niños y adolescentes.

Por último, los ensayos clínicos programados en conjunto con el Hospital de pediatría Garrahan tienen en cuenta las pruebas con detección automática de comidas (referirse al capítulo 2 para ver el protocolo completo). Por lo tanto, las pruebas por simulación realizadas a continuación son una herramienta necesaria y relevante para la validación y sintonización del ARG sin anuncio de comidas en niños y adolescentes.

### 4.4.2. Descripción del algoritmo ARG<sub>AE-um</sub>

El algoritmo utilizado para controlar a niños y adolescentes es el ARG<sub>AE</sub> tal como fue descrito en el capítulo 3, con la diferencia que la conmutación entre los controladores conservador y agresivo es comandada por el módulo SSG. A este algoritmo lo llamaremos ARG<sub>AE-um</sub>.

Al igual que para la población adulta, cuando el SSG detecta una situación de hiperglucemia, activa el modo agresivo del SLQG y eleva el  $\overline{\text{IOB}}$  de acuerdo al perfil de LA obtenido para un bolo correspondiente a una comida mediana, multiplicado por una constante  $\beta$ . Luego, se regresa al modo conservador cuando se observan 3 lecturas de CGM consecutivas con tendencia decreciente. La figura 4.9 muestra la diferencia entre las  $\overline{\text{IOB}}$  para el ARG<sub>AE</sub> con y sin anuncio de comidas.

### 4.4.3. Análisis *in silico*

Nuevamente, este estudio *in silico* fue realizado utilizando el simulador UNLP. Dado que el objetivo es evaluar el desempeño del ARG<sub>AE</sub> sin anuncio de comidas en la población pediátrica, se tomaron los adolescentes 1-10 y los niños 1-10 de forma de representar la variabilidad inter-paciente ( $n = 20$ ).

Al igual que para el análisis del ARG<sub>AE</sub> con anuncio de comidas, primero se evalúa el ARG<sub>AE-um</sub> considerando una comida mediana para diferentes valores de  $\beta$ . Los resultados son comparados con el ARG<sub>um</sub>.

Luego, de acuerdo al primer *set* de simulaciones, se escoge un valor apropiado de  $\beta$ . Con este fin, se utiliza el índice de *performance* presentado en el capítulo 3.

Para el segundo *set* de simulaciones, se estudia el comportamiento del algoritmo sin anuncio frente a una comida chica y una comida grande.

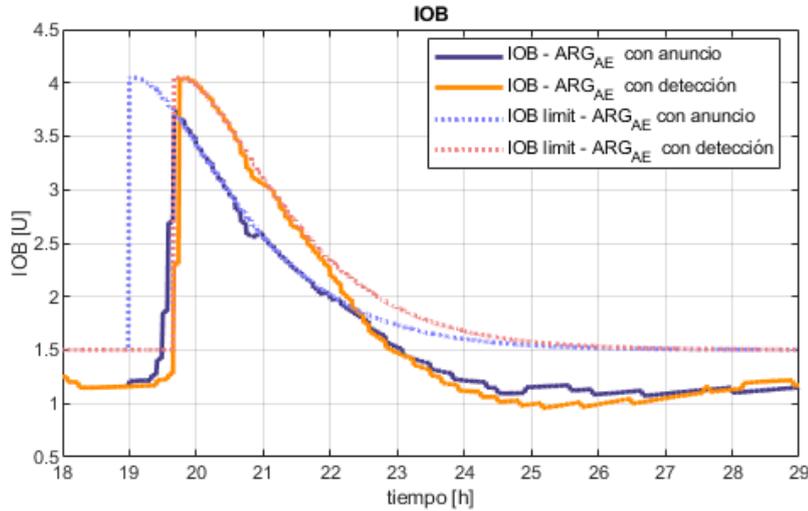


Figura 4.9: IOB e  $\overline{\text{IOB}}$  para el  $\text{ARG}_{\text{AE}}$  con anuncio de comidas y con detección automática de comidas.

Para todas las simulaciones, la ingesta de la comida ocurre en  $t = 1$  y es seguida de un período de observación postprandial de 10 horas. Se considera el ruido de medición del CGM utilizando el modelo de CGM DEXCOM del simulador UNLP. Los parámetros del SSG se sintonizaron de la siguiente forma:  $\overline{Q}_{sto1} = 1425$  mg,  $\overline{g}_f = 140$  mg/dl,  $W/V = 500$ ,  $\overline{Q}_{sto1}^{sup} = 3000$  mg,  $\overline{g}_f^{sup} = 250$  mg/dl.

#### 4.4.3.1. Análisis de Datos

Las métricas utilizadas para contrastar los distintos algoritmos de control son: porcentaje de tiempo en hipoglucemia ( $\text{BG} < 70$  mg/dl), porcentaje de tiempo en el rango deseado ( $\text{TIR} - \text{BG} \in [70 - 180]$  mg/dl), porcentaje de tiempo en hiperglucemia ( $\text{BG} > 180$  mg/dl), y porcentaje de tiempo en hiperglucemia severa ( $\text{BG} > 250$  mg/dl). Debido a la no normalidad de los datos, la significancia estadística de la diferencia entre las medianas para cada métrica entre el ARG sin anuncio y el  $\text{ARG}_{\text{AE-um}}$  se calcula mediante el test no paramétrico de Wilcoxon [81]. Todas las métricas estadísticamente significativas se reportan distinguiendo entre los distintos niveles de significancia ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  y  $p < 0,005$ ).

#### 4.4.3.2. Resultados

Aquí, se muestran y analizan los resultados obtenidos en las pruebas *in silico*. Se utilizan gráficos de barras para ilustrar los resultados con las distintas estrategias de control basado en lo consensuado en [80]. Adicionalmente, al final del capítulo, se muestran las tablas con los resultados completos.

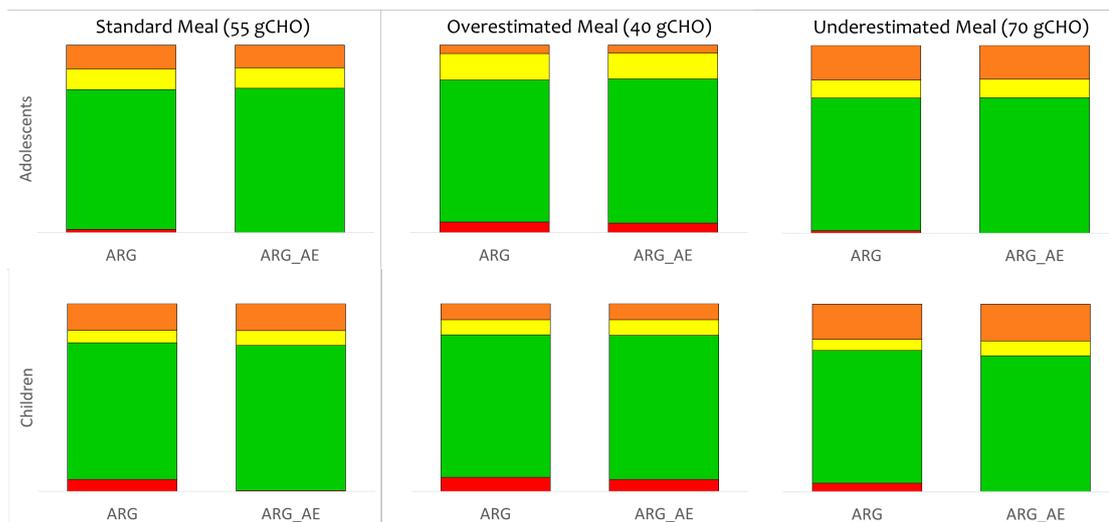


Figura 4.10: Media del % del tiempo en hipoglucemia (rojo), rango deseado (verde), hiperglucemia (amarillo) e hiperglucemia severa (naranja) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{AE-um}$  con  $\beta = 1,15$  (adolescentes) y  $\beta = 1,05$  (niños)

La figura 4.10 muestra la media del % del tiempo en hipoglucemia ( $<70$  mg/dl), rango (70-180 mg/dl), hiperglucemia ( $>180$  mg/dl), e hiperglucemia severa ( $>250$  mg/dl) para los 10 adolescentes y los 10 niños del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{AE-um}$  sin anuncio de comidas ( $\beta = 1,15$  para los adolescentes y  $\beta = 1,05$  para los niños). El cambio de los valores de  $\beta$  con respecto a la versión con anuncio para cada grupo se debe a que, en el capítulo 3, la restricción en la IOB se incrementaba en el momento del anuncio y aquí se hace en el momento de la detección (i.e, cuando aumentan los valores en la glucemia) como se ve en la figura 4.9.

Al igual de lo que sucede con el ARG con anuncio de comidas, el  $ARG_{AE-um}$  presenta una mejora en el desempeño comparado con el  $ARG_{um}$ . El mismo comportamiento se mantiene cuando se consideran comidas sobreestimadas (segunda columna de la figura 4.10) y subestimadas (tercera columna de la figura 4.10). Si las comidas son sobreestimadas, el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{AE-um}$  muestran un desempeño similar. Sin embargo, si se selecciona un valor de  $\beta$  más conservador, la



hipoglucemia se reduce y se mantienen los mismos valores de hiperglucemia. Por ejemplo, para la población adolescente, si se considera  $\beta = 1,1$ : % del tiempo en hiperglucemia = 17.5 [15.3-19.1], hipoglucemia = 0.0 [0.0-0.0], hiperglucemia severa = 0.0 [0.0-10.9], TIR = 81.8 [75.2-84.7] ( $p$ -valor=0.008) y rango aceptable = 96.4 [88.0-100.0] ( $p$ -valor=0.031). Esto puede resultar útil en usuarios que muestren una tendencia a sobreestimar las comidas. Para las comidas subestimadas, el algoritmo que presenta el mejor desempeño vuelve a ser el ARG<sub>AE-um</sub>.

#### 4.4.4. Tablas Completas

En esta subsección se muestran los resultados numéricos obtenidos en el estudio *in silico* realizado con el fin de proveer una representación más detallada de los mismos. A diferencia de las figuras utilizadas en el análisis de resultados, aquí pueden apreciarse la mediana y los cuartiles 1 y 3 de todas las configuraciones del ARG simuladas. Puede verse el desempeño del ARG<sub>um</sub>, el ARG<sub>um</sub> con la  $\overline{\text{IOB}}$  reducida a un 80%, y el ARG<sub>AE-um</sub> con distintos valores de  $\beta$ . La significancia estadística se muestra con supraíndices (\* para  $p$ -valor < 0,05, \* para  $p$ -valor < 0,01, † para  $p$ -valor < 0,005).

Tabla 4.5: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$ ,  $ARG_{um-80\%}$  y  $ARG_{AE-um}$  con distintos valores de  $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana).

<b>Adolescentes</b> Comida de 55 gCHO sin anuncio	$ARG_{um}$	$ARG_{um-80\%}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,10$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,15$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,20$
Hiperglucemia	22.3 [21.3-23.9]	26.2 <sup>†</sup> [24.5-28.0]	22.1 [21.6-24.2]	21.5 * [20.9-23.4]	21.0 <sup>†</sup> [20.1-23.0]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]
Hiperglucemia severa	11.6 [9.1-16.3]	13.7 <sup>†</sup> [9.8-17.9]	11.2* [8.9-16.0]	10.9 <sup>†</sup> [8.8-15.7]	10.6 <sup>†</sup> [8.8-15.4]
TIR	77.4 [71.6-78.2]	73.8 [72.0-75.5]	77.9 [75.8-78.4]	78.5 <sup>†</sup> [76.6-79.1]	78.7 * [75.6-79.9]
Rango aceptable	86.6 [82.9-90.9]	86.3 [82.1-90.2]	88.8 <sup>†</sup> [84.0-91.1]	89.1 <sup>†</sup> [84.3-91.2]	89.4* [81.1-91.2]
Índice de penalización	7.61	8.06	7.09	7.08	7.31

Tabla 4.6: Resultados (% del tiempo) para los 10 niños del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$ ,  $ARG_{um-80\%}$  y  $ARG_{AE-um}$  con distintos valores de  $\beta$ . Tamaño de la comida: 55 gCHO (mediana).

<b>Niños</b> Comida de 55 gCHO sin anuncio	$ARG_{um}$	$ARG_{um-80\%}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,00$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,05$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,10$
Hiperglucemia	21.6 [16.9-22.5]	24.4 <sup>†</sup> [20.6-28.0]	23.6 <sup>†</sup> [18.2-24.4]	22.8 <sup>†</sup> [17.5-23.3]	21.7 [16.5-22.4]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-15.3]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-12.6]
Hiperglucemia severa	14.4 [12.4-17.7]	17.0 <sup>†</sup> [15.0-19.8]	15.1 <sup>†</sup> [12.7-18.2]	14.5 [12.3-17.9]	14.1 * [11.8-17.4]
TIR	75.3 [67.8-77.9]	74.1 [70.7-79.4]	76.4 [75.6-81.8]	76.9 [74.0-82.5]	75.9 [70.8-78.1]
Rango aceptable	81.8 [72.8-85.5]	83.0 [79.1-85.0]	84.9 [81.8-87.3]	85.5 [81.2-87.7]	83.1* [80.5-85.8]
Índice de penalización	13.23	10.83	9.25	9.08	10.45

Tabla 4.7: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y 10 niños del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{AE-um}$  con  $\beta = 1,15$  (adolescentes) y  $\beta = 1,05$  (niños). Tamaño de la comida: 40 gCHO (pequeña).

Sin anuncio Comida pequeña (40 gCHO)	Adolescentes		Niños	
	$ARG_{um}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,15$	$ARG_{um}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,05$
Hiper glucemia	17.6 [15.6-19.1]	17.0 <sup>†</sup> [15.0-18.3]	17.6 [13.5-18.2]	17.9 [13.5-18.2]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-13.8]	0.0 [0.0-12.0]	0.0 [0.0-16.2]	0.0 [0.0-14.4]
Hiper glucemia severa	0.0 [0.0-10.7]	0.0 [0.0-10.6]	8.5 [6.8-12.1]	8.5 [6.7-12.1]
TIR	81.1 [68.7-84.4]	81.8 [70.8-85.0]	80.0 [70.3-82.1]	79.1 [70.3-82.0]
Rango aceptable	90.2 [85.5-100.0]	90.6 [86.1-100.0]	87.8 [75.5-91.2]	87.7 [77.9-91.2]
Índice de penalización	5.54	5.62	10.75	9.00

Tabla 4.8: Resultados (% del tiempo) para los 10 adolescentes y 10 niños del simulador UNLP utilizando el  $ARG_{um}$  y el  $ARG_{AE-um}$  con  $\beta = 1,15$  (adolescentes) y  $\beta = 1,05$  (niños). Tamaño de la comida: 70 gCHO (grande).

Sin anuncio Comida grande (70 gCHO)	Adolescentes		Niños	
	$ARG_{um}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,15$	$ARG_{um}$	$ARG_{AE-um}$ $\beta = 1,05$
Hiper glucemia	26.6 [25.3-27.8]	26.2 [25.6-28.4]	25.0 [21.3-26.3]	27.6 <sup>†</sup> [22.8-29.3]
Hipoglucemia	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-13.8]	0.0 [0.0-0.0]
Hiper glucemia severa	16.9 [14.5-20.3]	16.4* [14.1-20.0]	19.2 [16.8-21.0]	19.9* [16.6-21.3]
TIR	73.4 [72.2-74.7]	73.8 [71.6-74.4]	72.3 [64.9-73.8]	72.4 [70.7-77.2]
Rango aceptable	83.1 [79.7-85.5]	83.6 <sup>†</sup> [80.0-85.9]	78.3 [71.7-80.8]	80.1 [78.7-83.4]
Índice de penalización	11.46	10.93	16.58	14.11

#### 4.4.5. Discusión

Cuando no se utiliza anuncio de comidas, el desempeño del  $ARG_{AE-um}$  es consistente con lo obtenido en el capítulo 3 cuando sí se utilizaba anuncio de comidas, eligiendo un valor de  $\beta$  adecuado. Es decir, logra disminuir la hipoglucemia en comparación con el  $ARG_{um}$ , sin deteriorar el tiempo en hiperglucemia. De todas formas, como es de esperar, el tiempo en rango se reduce en comparación con la versión con anuncio de comidas. Esto se debe al retardo adicional en la acción del controlador agresivo introducido por el algoritmo de detección de comidas. Al no tener anuncio, el algoritmo debe chequear condiciones adicionales (las predefinidas para  $g_f$  y  $Q_{sto1}$ , en este caso) para verificar la ingesta de una comida. Esto se compensa de alguna manera con la sintonización del parámetro  $\beta$ , de forma de permitirle una agresividad mayor al algoritmo al momento de la detección cuando las comidas no son anunciadas. Si bien el desempeño se ve deteriorado, éste resulta satisfactorio en las simulaciones realizadas. Cabe mencionar que esta estrategia podría siempre combinarse con controles de tipo híbrido o con anuncio de comidas, como en el capítulo anterior, para mejorar el desempeño. Sin embargo, no debe perderse de vista que el objetivo final es disminuir lo máximo posible la carga sobre las personas con DT1.

# Capítulo 5

## Estrategias de Control Bihormonal

Los sistemas de páncreas artificial pueden dividirse en monohormonales y bihormonales. Los algoritmos de control monohormonales regulan la glucemia utilizando la insulina como acción de control. Por otro lado, los algoritmos bihormonales agregan el uso del glucagón como la hormona que cumple el rol de acción de control opuesta a la insulina. En este capítulo, se presenta la extensión del algoritmo ARG (originalmente monohormonal) para convertirlo en un controlador bihormonal. Para ello, se agrega un tercer controlador a los dos ya existentes del SLQG, encargado del suministro del glucagón. Primero, se estudia el comportamiento del ARG<sub>BH</sub> cuando el tercer controlador ( $K_3$ ) tiene una estructura PID. Luego, se analiza el desempeño cuando  $K_3$  es un LQG al igual que  $K_1$  y  $K_2$ .

Estas propuestas se sitúan en la etapa 6 de la ruta de desarrollo de un sistema de páncreas artificial propuesto por la JDRF (figura 5.1).

Los principales resultados obtenidos en este capítulo han sido enviados a [93].

### 5.1. Motivación

La mayoría de los PA monohormonales hoy en día son basados en control MPC [23, 24], PID [20–22] o lógica difusa [26]. Si bien estos algoritmos han alcanzado un control de la glucemia satisfactorio [75], debido a los grandes retardos (en las lecturas del CGM, acción de la insulina, etc.) y el hecho de que no exista acción negativa (es decir, que la insulina no puede quitarse una vez que ya se ha infundido), existen situaciones en las que el usuario puede sufrir una hipoglucemia causada por una sobredosis de insulina, lo cual puede llevar a un coma o incluso la muerte.

El riesgo de sufrir una hipoglucemia inducida por sobredosis de insulina es una

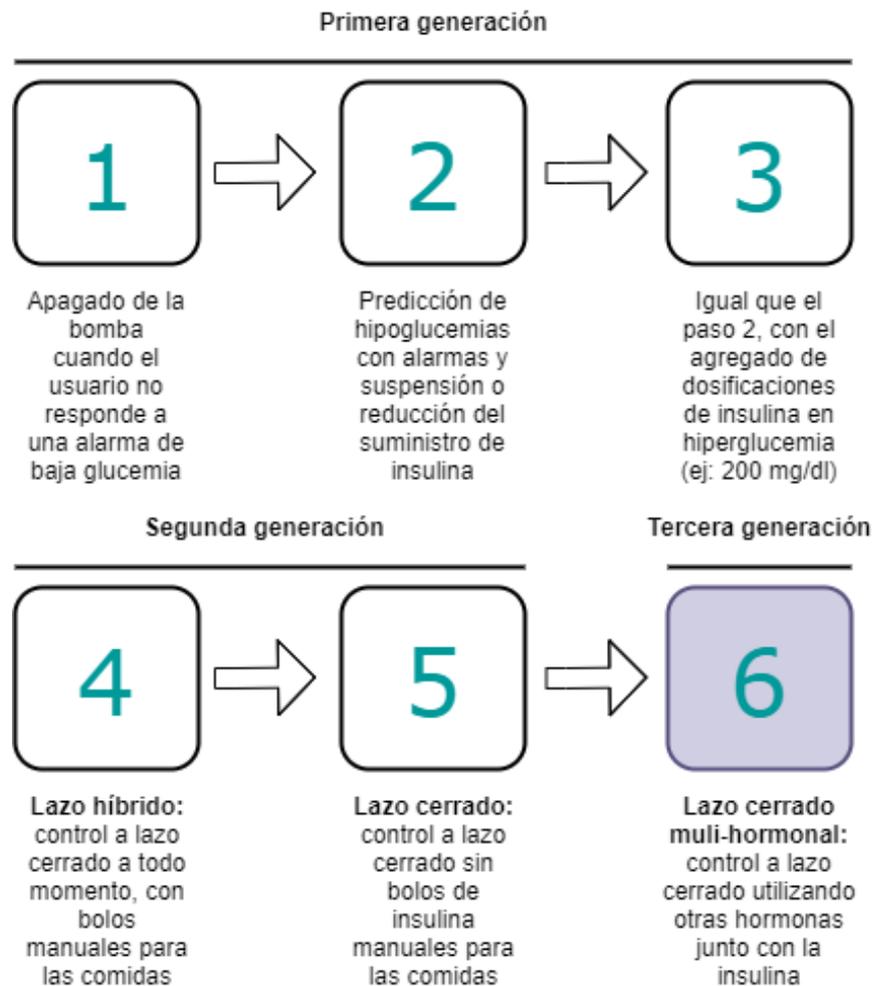


Figura 5.1: Etapa donde se sitúan las propuestas de este capítulo en el marco de las etapas para el desarrollo de sistemas de páncreas artificial propuesto por la JDRF.

de las mayores complicaciones con las que deben lidiar los sistemas de lazo cerrado de páncreas artificial. Debido a que el riesgo de sufrir una hipoglucemia es mayor al de caer en el rango de la hiperglucemia, por lo general, los controladores de LC suelen ser más conservadores a la hora de compensar perturbaciones como las comidas. Esto resulta en un incremento en el tiempo en hiperglucemia.

El algoritmo  $ARG_{AE}$ , presentado en capítulos anteriores, utiliza el control conmutado y una restricción variante en el tiempo de la IOB para disminuir este compromiso entre la hiperglucemia prandial y la hipoglucemia postprandial. Sin embargo, se espera que la incorporación del glucagón al lazo de control contribuya aún más en la reducción de los eventos de hipoglucemias e hipoglucemia severa.

## 5.2. Antecedentes

Varios grupos de investigación han desarrollado estrategias de páncreas artificial bihormonal (PA-BH) [36, 38–41]. El PA-BH incluye al glucagón como acción de control además de la insulina. Sin embargo, agregar el suministro de glucagón al lazo de control introduce varias complejidades al sistema. Por un lado, debe agregarse una cánula extra o incluso una segunda bomba de infusión subcutánea que contenga la solución de glucagón, lo que vuelve al sistema más susceptible a fallas debido a oclusión, e implica más carga para el usuario. Por otro lado, aún no hay una formulación de glucagón que sea estable por más de 24 horas. Adicionalmente, el costo del equipamiento aumenta. Por último, se ha demostrado que el efecto del glucagón para aumentar los niveles de glucemia disminuye cuando existen altas concentraciones de insulina a bordo (IOB) [94] por lo tanto, contar con la acción del glucagón en el lazo de control no necesariamente garantiza una eliminación de las hipoglucemias inducidas por sobredosis de insulina. Por estas razones, es importante llevar a cabo estudios exhaustivos para determinar si los beneficios del control bihormonal justifican la complejidad adicional de este tipo de sistemas de PA.

Hay dos abordajes principales para incorporar al glucagón en algoritmos de PA: diseñar un controlador de insulina que sea más agresivo que si fuera monohormonal, tomando ventaja de que se cuenta con una hormona contraregulatoria, y tener ambas acciones de control activas en todo momento; o formular al algoritmo de forma que la regulación de la glucemia sea llevada a cabo mayoritariamente por el controlador de insulina, y tener un controlador de glucagón que se limite a administrar microbolos en caso de una hipoglucemia inminente [95]. Como se mencionó previamente, se ha demostrado que los niveles altos de IOB inhiben la acción del glucagón. Por lo tanto, el primer enfoque podría resultar en un uso excesivo de ambas hormonas sin garantizar una reducción en la hipoglucemia. Adicionalmente, grandes dosis de glucagón (más de 1 mg) han demostrado provocar efectos secundarios como náuseas, vómitos y dolores de cabeza [94]. Siguiendo el segundo enfoque, es razonable esperar que las dosis de glucagón se entreguen exclusivamente cuando el suministro de insulina esté cortado o esté próximo a cortarse.

Existen cuatro algoritmos bihormonales que han sido evaluados clínicamente hasta el día de hoy. Los grupos de investigación que los han desarrollado se ubican en Boston, Montreal, Amsterdam y Oregon. El grupo de Boston ha validado extensivamente un algoritmo bihormonal que consiste en un controlador de insulina MPC adaptivo con un controlador de glucagón con estructura PD. Este algoritmo le permite al usuario realizar anuncios de comidas con el fin de suministrar un pequeño bolo de insulina pre-comida. Los estudios *in vivo* que ha realizado el grupo de Boston incluyen ensayos ambulatorios, multicentro, en niños, adolescentes y adultos, con y sin ejercicio [41, 52]. Por otro lado, el grupo de Oregon

cuenta con un algoritmo de control con estructura *fading* PID [53]. Este sistema de PA usa un monitor de ritmo cardíaco y un acelerómetro para detectar ejercicio. Esta estrategia requiere anuncio de comidas para entregar una porción del bolo correspondiente a la ingesta [36]. Luego, el grupo de Amsterdam ha desarrollado un algoritmo bihormonal con estructura PID y bolos de corrección automáticos insulina y glucagón [40]. Este algoritmo es sintonizado con la sensibilidad insulínica de cada usuario, y no requiere anuncio de comidas. Por último, el grupo de Montreal utiliza un algoritmo MPC como controlador de insulina y reglas lógicas para el suministro de glucagón [38]. Adicionalmente, este grupo ha investigado la posibilidad de desarrollar un PA-BH utilizando insulina y pramlinitida en vez de glucagón [42].

### 5.3. El algoritmo ARG bihormonal - dosificación de glucagón con PD

Para el primer estudio de un ARG bihormonal ( $ARG_{BH}$ ), se utiliza un algoritmo PD como el presentado en [52] para comandar la infusión de glucagón. En esta sección, se describe el controlador propuesto. Luego, se realiza un análisis por simulación del desempeño de dicho algoritmo para distintos criterios de conmutación al controlador encargado del suministro de glucagón ( $K_3$ ).

#### 5.3.1. Descripción del controlador bihormonal PD

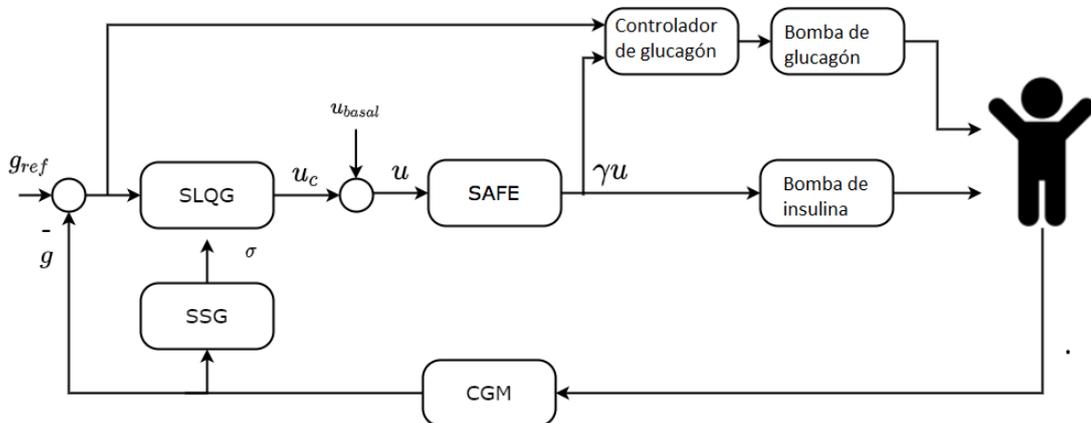


Figura 5.2: Diagrama en bloques del algoritmo ARG bihormonal propuesto.

El controlador SLQG del ARG monohormonal está compuesto por dos controladores LQG: conservador ( $K_1$ ) y agresivo ( $K_2$ ).  $K_1$  se encarga de realizar modificaciones en la infusión basal durante períodos en ayuno, mientras que  $K_2$  se activa

cuando hay que compensar grandes perturbaciones, como las ingestas [7]. Luego, aquí se considera al ARG cuenta con la capa de seguridad Amplitude Enable [67].

Adicionalmente, el algoritmo que se evaluará aquí no requiere anuncio de comidas de ningún tipo, ya que se hace uso del módulo Switching Signal Generator (SSG) para comandar la conmutación entre  $K_1$  y  $K_2$  [82].

Para extender el algoritmo ARG de mono a bihormonal, se agrega un tercer controlador  $K_3$  encargado de la dosificación del glucagón. La figura 5.2 muestra un diagrama en bloques de la estructura propuesta.

Para este primer estudio de un ARG bihormonal ( $\text{ARG}_{\text{BH}}$ ), se utiliza un algoritmo PD como el presentado en [52] para comandar la infusión de glucagón. La ecuación que representa a  $K_3$  es:

$$u_{ggon}[n] = k_p(e[n] + t_d(e[n] - e[n - 1])/T_s) - GOB[n] \quad (5.1)$$

donde  $k_p$  es la ganancia proporcional,  $t_d$  es el tiempo derivativo,  $e[n] = g_{ref} - g[n]$ ,  $GOB$  es la cantidad de glucagón en el cuerpo (glucagón a bordo),  $T_s$  es el tiempo de muestreo y  $0 \leq u_{ggon} \leq u_{ggonMAX}$ . Como el  $GOB$  no puede ser medido, éste debe ser estimado. El  $GOB$  estimado se obtiene de acuerdo a la siguiente ecuación [52]:

$$GOB[n] = \sum_{k=1}^{90/T_s} u_{ggon}[n - k] \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{kT_s}{G_{1/2}}} \quad (5.2)$$

donde  $G_{1/2}$  es una estimación de la semivida promedio del glucagón subcutáneo. La realimentación del  $GOB$  en (5.1) se utiliza para evitar una sobredosis de glucagón. En [52] se reporta un tiempo estimado de 10 minutos para  $G_{1/2}$ , pero podrían usarse valores más altos para un diseño más conservador.

Las condiciones bajo las cuales se activa  $K_3$  están bajo estudio en esta sección.

### 5.3.2. Análisis *in silico*

Aquí, se realiza un análisis por simulación del desempeño del  $\text{ARG}_{\text{BH}}$  propuesto en esta sección tomando distintos criterios para la conmutación al controlador  $K_3$ . Los resultados se contrastan con los obtenidos para el algoritmo ARG monohormonal.

#### 5.3.2.1. Diseño del Estudio

El desempeño del  $\text{ARG}_{\text{BH}}$  se evalúa utilizando los 10 sujetos adultos virtuales provistos en el simulador UNLP. Para estudiar el comportamiento del algoritmo frente a distintos tamaños de comidas, se considera un escenario de simulación de 24 horas con 3 comidas de 40, 55 y 70 gCHO. Estas comidas se ingieren a las 7, 13 y 20 horas, respectivamente.

Para el escenario descrito anteriormente, se evalúan los siguientes controladores:

1. El ARG monohormonal sin anuncio de comidas y con la capa de seguridad AE, como se describe en el capítulo 3 ( $ARG_{AE-um}$ ).
2. El  $ARG_{BH}$  con la misma sintonización que el ARG, y con los siguientes criterios de conmutación para el controlador  $K_3$ :
  - $ARG_{BH-a}$ : debido a que, idealmente, el glucagón no debería entregarse cuando existe infusión de insulina, un enfoque es activar  $K_3$  cuando la dosis de insulina calculada por el controlador de insulina sea  $u \leq 0$ .
  - $ARG_{BH-b}$ : con el fin de evitar dosificaciones de glucagón innecesarias, sumado a la condición anterior se agrega un límite a la glucemia ( $BG < \overline{BG}$ ). Se consideran los siguientes valores para  $\overline{BG}$ : 180, 200 and 220 mg/dl.
  - $ARG_{BH-c}$ : activar  $K_3$  cuando  $BG < g_{ref}$ , o cuando BG esté en el rango deseado pero decreciendo a una tasa mayor o igual a 2 mg/dl/min. Este criterio fue presentado en [52].
  - $ARG_{BH-d}$ : activar  $K_3$  cuando la dosis de insulina calculada  $u$  sea menor a  $0,75 * u_{basal}$ . Este criterio fue presentado en [39].

Los parámetros de sintonización considerados para  $K_3$  son:  $k_p = 0,05/\beta$ ,  $t_d = 10min$ ,  $g_{ref} = 120mg/dl$ ,  $G_{1/2} = 10min$ ,  $u_{ggonMAX} = 0,1mg$  donde  $\beta_g$  es la sensibilidad al glucagón reportada en [4]. Los valores de  $\beta_g$  reportados en [4] para cada sujeto adulto del simulador se muestra en la tabla 5.1. Todos los controladores se inicializan en su referencia. El tiempo de muestreo del CGM es de 5 minutos.

Tabla 5.1: Valores de  $\beta_g$  para cada sujeto adulto del simulador UNLP reportado en [4]

Adult0 #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\beta_g$	633.2	1214.0	5378.0	459.6	844.6	253.4	103.0	350.8	1285.0	807.2

### 5.3.2.2. Análisis de Resultados

La tabla 5.2 muestra los resultados obtenidos para todos los controladores evaluados. Las métricas son mediana  $[Q_{25} - Q_{75}]$  del % tiempo con  $BG > 180$  mg/dl, % tiempo con  $BG > 250$  mg/dl, % tiempo con  $BG < 70$  mg/dl, % tiempo en rango (TIR)  $BG \in [70 - 180]$  mg/dl, insulina diaria total, y glucagón diario total. Adicionalmente, se muestra la dosis máxima de glucagón entregada a un paciente

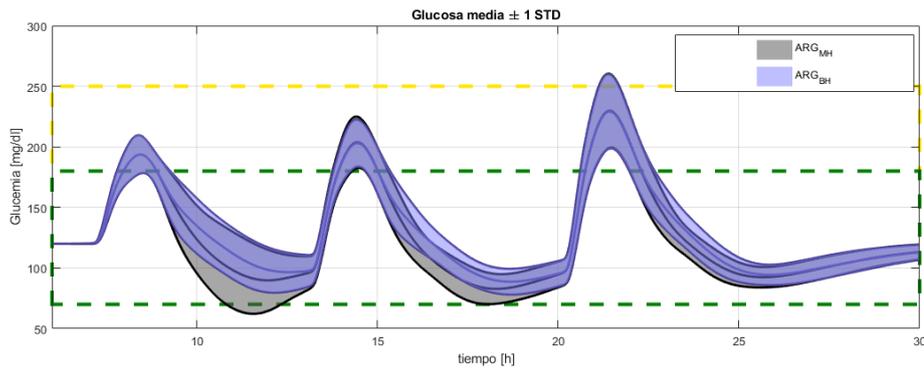


Figura 5.3: Media  $\pm 1$  std de la glucemia vs el tiempo para los 10 adultos del simulador UNLP utilizando el ARG y el ARG<sub>BH-d200</sub>.

Tabla 5.2: Resultados (mediana [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>]) para los 10 adultos virtuales del simulador UNLP, usando el ARG y el ARG<sub>BH</sub> con los diferentes criterios de conmutación. La insulina está en U y el glucagón en mg.

	ARG	ARG <sub>BH-a</sub>	ARG <sub>BH-b180</sub>	ARG <sub>BH-b200</sub>	ARG <sub>BH-b220</sub>	ARG <sub>BH-c</sub>	ARG <sub>BH-d</sub>
BG > 180	14,2 [11,9 – 17,1]	14,7 [13,1 – 17,8]	14,3 [12,6 – 17,1]	14,2 [12,8 – 17,2]	14,5 [12,8 – 17,6]	15,2 [13,2 – 18,3]	16,1 [13,2 – 18,1]
BG < 70	0,0 [0,0 – 5,7]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 5,1]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
BG > 250	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]
TIR	84,6 [79,5 – 88,1]	85,3 [78,0 – 86,9]	84,6 [79,5 – 87,4]	85,8 [80,5 – 87,2]	85,5 [80,6 – 87,2]	83,8 [79,2 – 86,8]	83,9 [80,5 – 86,8]
Ins/día	39,3 [33,7 – 43,6]	40,3 [34,3 – 44,0]	39,3 [33,8 – 43,6]	39,6 [34,2 – 43,7]	39,9 [34,3 – 43,9]	40,1 [34,1 – 43,6]	40,3 [34,7 – 44,1]
Gluc/día	-	0,3 [0,2 – 0,7]	0,1 [0,0 – 0,2]	0,2 [0,1 – 0,4]	0,2 [0,1 – 0,6]	0,4 [0,2 – 0,7]	0,3 [0,2 – 0,9]
Máx gluc	-	2,4	0,2	0,6	1,0	1,8	2,8

en 24 horas. Por razones de seguridad, el objetivo es evitar suministrar más de 1 mg de glucagón por día, ya que la dosis subcutánea estándar aprobada para el tratamiento de emergencia de la hipoglucemia severa es de 1 mg. En general, las dosis diarias de glucagón de otros algoritmos bihormonales es de 0.033-0.82 mg de glucagón al día [96].

Puede verse que el ARG<sub>BH</sub> con los criterios (a), (c) y (d) tienen al menos un paciente de los 10 disponibles en el simulador que recibió una dosis elevada de glucagón en el día.

Adicionalmente, se puede observar que el ARG y el ARG<sub>BH-b180</sub> son los que presentan más hipoglucemia. Esto es razonable, ya que el ARG<sub>BH-b180</sub> entrega dosis muy bajas de glucagón por día. Esto puede significar que el límite propuesto para la BG ( $\overline{BG} = 180$  mg/dl) es demasiado restrictivo.

La mediana  $[Q_{25} - Q_{75}]$  del % tiempo en hiperglucemia severa es cero para todas las configuraciones. Asimismo, el tiempo en hiperglucemia es ligeramente mayor con el  $ARG_{BH-c}$  y el  $ARG_{BH-d}$ . Por otro lado, el  $ARG_{BH-a}$  y el  $ARG_{BH-b}$  con los diferentes valores de  $\overline{BG}$  muestran tiempos en hiperglucemia similares al ARG monohormonal.

Además, la cantidad de insulina diaria es similar con todos los métodos, con el  $ARG_{BH-d}$  presentando levemente un valor mayor, el cual coincide con ser la estrategia que más glucagón infundió. Esto puede ser el resultado de permitir que exista infusión de glucagón cuando la insulina no es cero.

Si se comparan los criterios  $ARG_{BH-a}$  y  $ARG_{BH-b}$ , queda claro que la limitación impuesta en los valores de BG para activar la acción del controlador de glucagón es clave en el desempeño del controlador. Tener una política más permisiva con la dosificación de glucagón (como el  $ARG_{BH-a}$ ) en esta configuración de lazo cerrado puede resultar en cantidades mayores a las deseadas de glucagón diarias, y tener una política más restrictiva (como el  $ARG_{BH-b180}$ ) puede resultar en episodios de hipoglucemia.

La figura 5.3 muestra la media  $\pm 1$  desviación estándar de la glucemia vs el tiempo para el ARG y el  $ARG_{BH-b220}$ . Puede observarse que, tal como se muestra en la tabla 5.2, el  $ARG_{BH-b220}$  evita los episodios de hipoglucemia sin incrementar la hiperglucemia. Además, las lecturas del CGM son más dispersas para el ARG monohormonal. Es importante destacar que para la comida de 70 gCHO, donde el ARG logra valores postprandiales satisfactorios, el desempeño de ambos controladores es casi idéntico.

Como comparación adicional del comportamiento de los controladores, la figura 5.4 muestra la evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el adulto 7 del simulador UNLP usando el ARG y el  $ARG_{BH-b220}$ . Puede observarse que efectivamente la infusión del glucagón evita los episodios de hipoglucemia después de las comidas de 40 y 55 gCHO. Además, es importante resaltar que no se infunde glucagón innecesariamente después de la comida de 70 gCHO. Esto puede significar que las condiciones propuestas en el criterio (b) con  $\overline{BG} = 220mg/dl$  son apropiadas. Adicionalmente, se destaca que estos resultados se obtienen sin modificar significativamente la dosis de insulina diaria.

### 5.3.3. Discusión

El estudio *in silico* realizado en esta sección demostró que es factible extender el algoritmo ARG a una estructura bihormonal. El  $ARG_{BH}$  mostró que, con una selección adecuada del criterio de activación del controlador de glucagón  $K_3$ , es capaz de evitar episodios de hipoglucemia sin incrementar la hiperglucemia ni la cantidad de insulina diaria. Adicionalmente, esto puede lograrse sin entregar grandes dosis de glucagón al día.

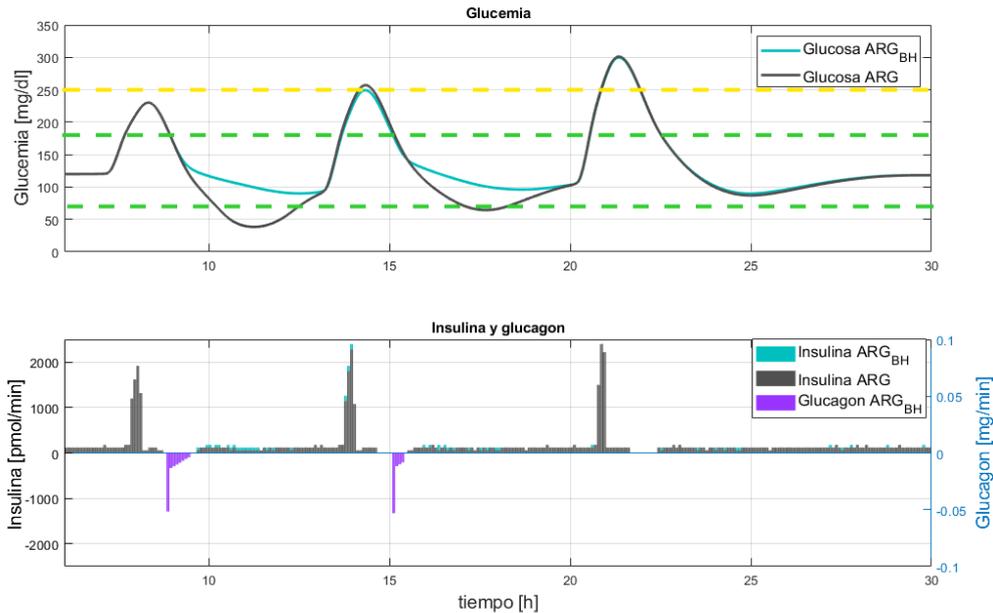


Figura 5.4: Evolución temporal de la glucemia, insulina y glucagón para el adulto 7 del simulador UNLP usando el ARG y el ARG<sub>BH</sub>.

Este análisis deja en evidencia la importancia de seleccionar una lógica de conmutación adecuada para maximizar los beneficios de las estrategias bihormonales.

Por otro lado, en esta sección se considera al ARG<sub>BH</sub> con un  $K_3$  de estructura PD. Sin embargo,  $K_3$  podría tener cualquier estructura. En particular, dado que  $K_1$  y  $K_2$  son de tipo LQG, sería interesante estudiar el comportamiento de un ARG<sub>BH</sub> con un  $K_3$  LQG, quedando así un multicontrolador uniforme en estructura y criterios de sintonía.

## 5.4. El algoritmo ARG bihormonal - dosificación de glucagón con LQG

En esta sección, se diseña un tercer controlador LQG encargado del suministro del glucagón que, junto con los dos ya existentes en el algoritmo ARG, integre un multicontrolador LQG bihormonal. Este nuevo multicontrolador (ARG<sub>BH</sub>) es evaluado *in silico* utilizando el simulador UNLP en la población adulta y contrastado con el ARG monohormonal. Adicionalmente, se consideran escenarios con variación intra-paciente y comidas mixtas para evaluar la robustez del controlador propuesto. La figura 5.5 muestra un diagrama en bloques del multicontrolador

bihormonal propuesto.

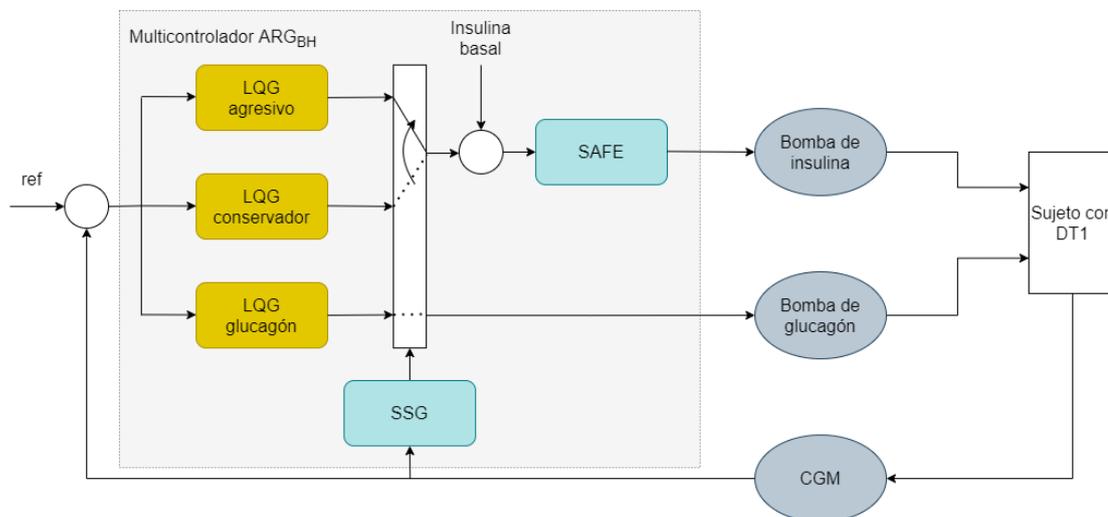


Figura 5.5: Diagrama en bloques del multicontrolador LQG bihormonal propuesto en esta sección.

#### 5.4.1. Descripción del controlador bihormonal LQG

Se propone diseñar un tercer controlador LQG ( $K_3$ ) que se encargue del suministro de glucagón. Para la síntesis de  $K_3$ , se utilizó el modelo propuesto en [97]. Se trata del modelo de Bergman [12, 13] extendido para incorporar la farmacodinámica y farmacocinética del glucagón. Este modelo se compone por las siguientes ecuaciones:

$$\dot{F}(t) = \frac{1}{t_{maxG}}(-F(t) + A_G D_G) \quad (5.3)$$

$$\dot{R}_a(t) = \frac{1}{t_{maxG}}(-R_a(t) + F(t)) \quad (5.4)$$

$$\dot{S}_1(t) = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{maxI}} \quad (5.5)$$

$$\dot{S}_2(t) = \frac{S_1(t) - S_2(t)}{t_{maxI}} \quad (5.6)$$

$$\dot{I}(t) = -k_e I(t) + \frac{S_2(t)}{V_I t_{maxI}} \quad (5.7)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2X(t) + p_2S_I(I(t) - I_b) \quad (5.8)$$

$$\dot{Z}_1(t) = w(t) - \frac{Z_1(t)}{t_{maxN}} \quad (5.9)$$

$$\dot{Z}_2(t) = \frac{Z_1(t) - Z_2(t)}{t_{maxN}} \quad (5.10)$$

$$\dot{N}(t) = -k_NN(t) + \frac{Z_2(t)}{V_N t_{maxN}} \quad (5.11)$$

$$\dot{Y}(t) = -p_3Y(t) + p_3S_N(N(t) - N_b) \quad (5.12)$$

$$\dot{G}(t) = -(S_G + X(t) - Y(t))G(t) + S_GG_b + \frac{R_a(t)}{V_G} \quad (5.13)$$

Las ecuaciones 5.3-5.4 están relacionadas con las ingestas, mientras que las ecuaciones 5.5-5.8 están asociadas con la farmacocinética y el efecto de la insulina [4]. Por otro lado, las ecuaciones 5.9-5.12 corresponden a la farmacocinética y efecto del glucagón. Por último, la ecuación 5.13 describe el metabolismo de la glucosa.

En el modelo de absorción de la comida,  $R_a$  ( $\text{mg}/\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ ) es la tasa de aparición de la glucosa en plasma,  $F$  es la aparición de la glucosa en el primer compartimento,  $A_G$  es la biodisponibilidad de los carbohidratos,  $D_G$  (mg) es la cantidad de carbohidratos ingeridos, y  $t_{maxG}$  es el tiempo hasta que ocurre la máxima absorción de carbohidratos.

En el modelo de la absorción de la insulina,  $I$  ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) es la concentración de insulina en plasma,  $k_e$  (min) es la tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en plasma,  $u$  ( $\mu\text{U}/\text{kg}$ ) es la infusión de insulina subcutánea,  $V_I$  (ml/kg) es la distribución de volumen de la insulina en plasma,  $t_{maxI}$  (min) es el tiempo hasta que ocurre la máxima absorción de insulina, y  $S_1$  y  $S_2$  son dos compartimentos que representan la absorción de la insulina subcutánea administrada.

La farmacocinética del glucagón se incorpora y describe con un modelo de la misma estructura que el de la insulina, donde  $N$  (pg/ml) es la concentración de glucagón en plasma,  $k_N$  ( $\text{min}^{-1}$ ) es la tasa de decaimiento de primer orden del glucagón en plasma,  $Z_1$  y  $Z_2$  son dos compartimentos que representan la absorción del glucagón subcutáneo administrado,  $w(t)$  (ng/kg) es la infusión de glucagón subcutáneo,  $V_N$  (mL/kg) es la distribución de volumen del glucagón en plasma, y  $t_{maxN}$  (min) es el tiempo hasta que ocurre la máxima absorción de glucagón.

Por último,  $Y(t)$  es la acción del glucagón en la producción de la glucosa,  $N_b$  es el valor de glucagón basal,  $S_N$  ( $\text{min}^{-1}$  por pg/mL) es la sensibilidad del glucagón (que mide la habilidad del glucagón para mejorar la producción endógena

de glucosa por parte del hígado), y  $p_3$  ( $\text{min}^{-1}$ ) describe la dinámica de la acción del glucagón. El efecto del glucagón en la concentración de la glucemia se incorpora en 5.13 con el signo opuesto al de la insulina, donde  $G$  ( $\text{mg}/\text{dl}$ ) es la concentración de glucosa en plasma,  $G_b$  es la glucemia basal,  $X$  es la acción de la insulina en la producción y disposición de la glucosa,  $S_G$  ( $\text{min}^{-1}$ ) representa la efectividad de la glucosa (que mide la habilidad *per se* de la glucosa de promover la disposición de la glucosa o inhibir su producción), y  $V_G$  ( $\text{dl}/\text{kg}$ ) es el volumen de distribución de la glucosa.

Este modelo fue posteriormente linealizado en [4], quedando expresado como:

$$\Delta G(s) = H_1(s)\Delta u(s) + H_2(s)\Delta\omega(s) + H_3(s)\Delta R_a(s) \quad (5.14)$$

donde  $\Delta G(s)$  es la desviación de la glucemia con respecto a su valor de equilibrio,  $\Delta u(s)$  es la desviación de la insulina con respecto a su valor de equilibrio,  $\Delta\omega(s)$  es la desviación de la infusión de glucagón con respecto a su valor de equilibrio, el cual es 0 (es decir,  $\Delta\omega(t) = \omega(t)$ ), y  $\Delta R_a(s)$  es la perturbación debido a la ingesta de una comida. Las funciones de transferencia  $H_1(s)$ ,  $H_2(s)$  y  $H_3(s)$  son las plantas linealizadas que representan el efecto sobre la glucemia de la insulina, el glucagón y la ingesta de CHO, respectivamente. En particular, en este trabajo la transferencia de interés es  $H_2(s)$ , la cual tiene la forma:

$$H_2(s) = \frac{G_b S_N p_3}{V_N t_{maxN}^2} \frac{1}{(s + \frac{1}{t_{maxN}})^2 (s + k_N)(s + p_3)(s + S_G)} \quad (5.15)$$

Para obtener los valores de los parámetros del modelo glucosa-glucagón linealizado, se realizó un proceso de identificación de caja gris para los 10 adultos del simulador UNLP, y para el adulto # 11 (o Adulto promedio), cuyos parámetros están calculados como el promedio de los correspondientes a los 10 adultos originales.

Para realizar la identificación, se tomaron los datos de la respuesta de la glucemia frente a un bolo de glucagón de  $5e-3$  mg. Luego, se utilizó como modelo inicial al compuesto por parámetros identificados experimentalmente y reportados para algunos sujetos en [97]. Se hizo uso del System Identification Toolbox de MatLab, utilizando la función *greyest* con el método de búsqueda de Levenberg-Marquardt (LM). El algoritmo de Levenberg-Marquardt encuentra, mediante un proceso iterativo, el valor de los parámetros de cada modelo que minimizan la siguiente ecuación:

$$f(x) = \frac{1}{2} \|r(x)\|^2 \quad (5.16)$$

donde  $x$  son los parámetros a identificar, y  $r(x)$  es el vector que contiene a los residuos de cada parámetro. Luego, el vector de parámetros  $x$  se actualiza en cada iteración de acuerdo a la ecuación:

$$x_{i+1} = x_i - \text{pinv}(H + d * I) \nabla f(x_i) \quad (5.17)$$

mientras se cumpla que  $f(x_{i+1}) < f(x_i)$ , donde  $H$  es la matriz Hessiana,  $I$  es la matriz identidad,  $\text{pinv}$  es la pseudoinversa,  $\nabla f(x)$  es el gradiente de  $f(x)$ , y  $d$  es un número que se incrementa hasta que se logra el menor valor para el criterio de mínimos cuadrados [98]. El LM puede pensarse como una combinación entre el método *steepest descent* y el método de Gauss-Newton. Cuando la solución actual es lejana a la correcta, el LM se comporta como el *steepest descent*: lento pero con garantías en la convergencia. Cuando la solución actual es cercana a la solución correcta, se comporta como el método de Gauss-Newton [99].

Este algoritmo ya se encuentra programado en diversos *toolbox* de identificación de sistemas. En particular, en esta sección se utiliza el System Identification Toolbox de MatLab, utilizando la función *greyest*.

Si bien la identificación logró buenas aproximaciones (como puede verse en las figuras 5.6 y 5.7) para cada uno de los adultos, es de interés utilizar un modelo único para todos los pacientes, de forma de prescindir de este proceso cada vez que se quiera sintetizar el controlador LQG. Por este motivo, se propone utilizar para el diseño de  $K_3$  el modelo del adulto promedio. La figura 5.8 muestra la evolución de la glucemia de los 11 adultos del simulador UNLP frente a un bolo de  $5e-3$  mg de glucagón para el modelo identificado de  $H_2$ . La línea de mayor grosor color violeta corresponde a la respuesta del adulto promedio (# 11), la cual podría considerarse un buen intermedio entre las respuestas del resto de los adultos.

Una vez obtenido el modelo, y teniendo en cuenta su representación discreta en espacio de estados:

$$\begin{aligned} x[k+1] &= Ax[k] + B\omega[k] \\ \Delta G[k] &= Cx[k] \end{aligned} \quad (5.18)$$

se calcula la ganancia de realimentación  $K_{gluc}$ :

$$\omega[k] = -K_{gluc}x[k] \quad (5.19)$$

que minimiza la función de costo:

$$J(\omega, \Delta G) = \sum_{k=0}^{\infty} (R\omega^2 + Q\Delta G^2) \quad (5.20)$$

con  $R$  y  $Q$  como parámetros a sintonizar.

En la figura 5.8 puede apreciarse que las respuestas al bolo de glucagón son muy diversas. Por lo tanto, si bien se propone utilizar un modelo general para el diseño del LQG, es necesario personalizar su sintonización. Para ello, se propone hacer uso del parámetro  $\beta_g$  [4], el cual es proporcional a la sensibilidad del glucagón:

$$\beta = \frac{S_N}{k_N V_N} \quad (5.21)$$

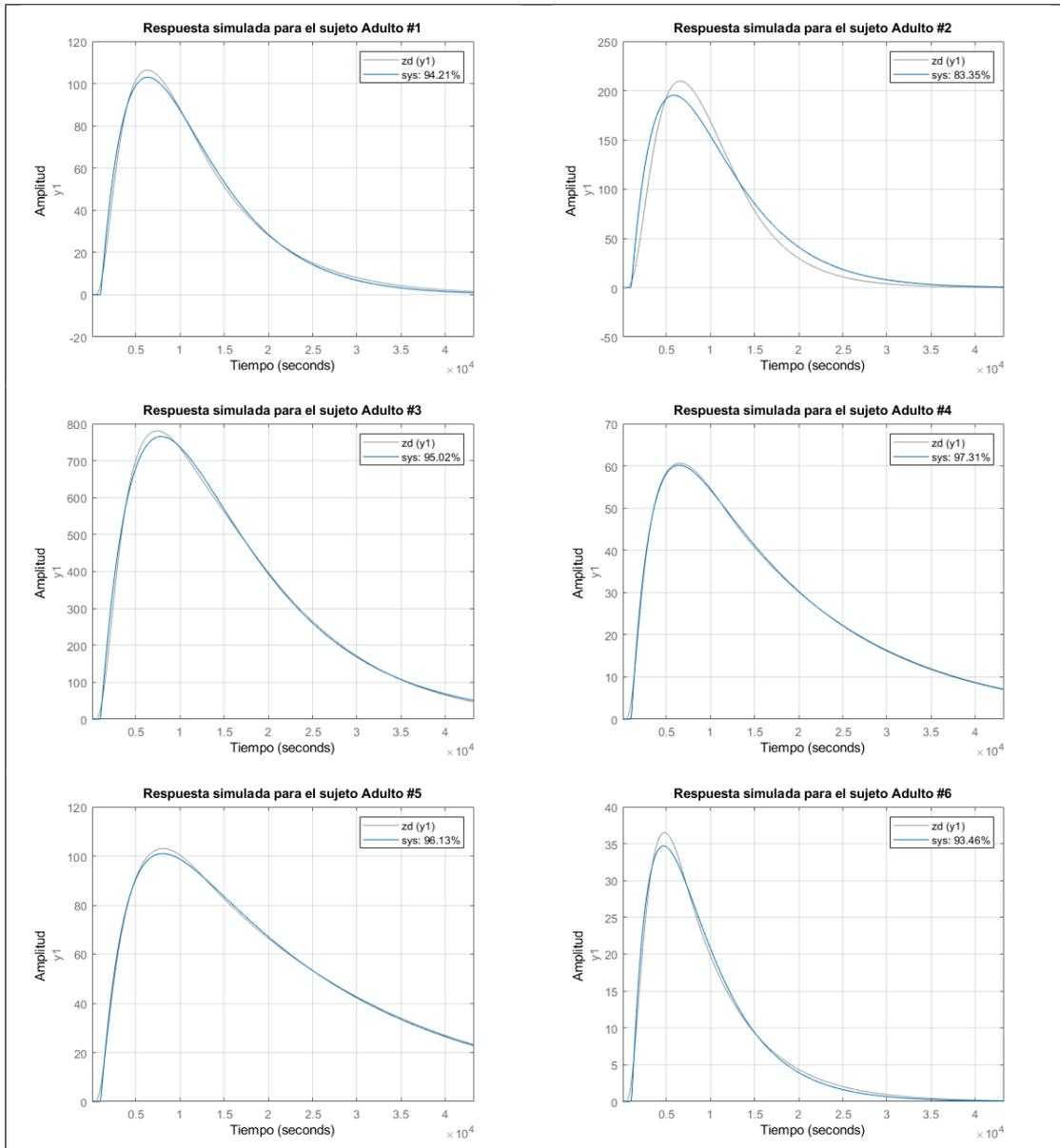


Figura 5.6: Evolución de la glucemia de los adultos 1-6 del simulador UNLP frente a un bolo de  $5e-3$  mg de glucagón para el modelo de Dalla Man (gris) y el modelo identificado de  $H_2$  (azul).

En [4], se identifican los  $\beta_g$  para cada adulto del simulador UNLP, resultando los valores de la tabla 5.1, presentada en la sección anterior. Sin embargo, es posible relevar los valores de  $\beta_g$  utilizando los modelos identificados en esta sección. De acuerdo a la ecuación 5.15, se sabe que:

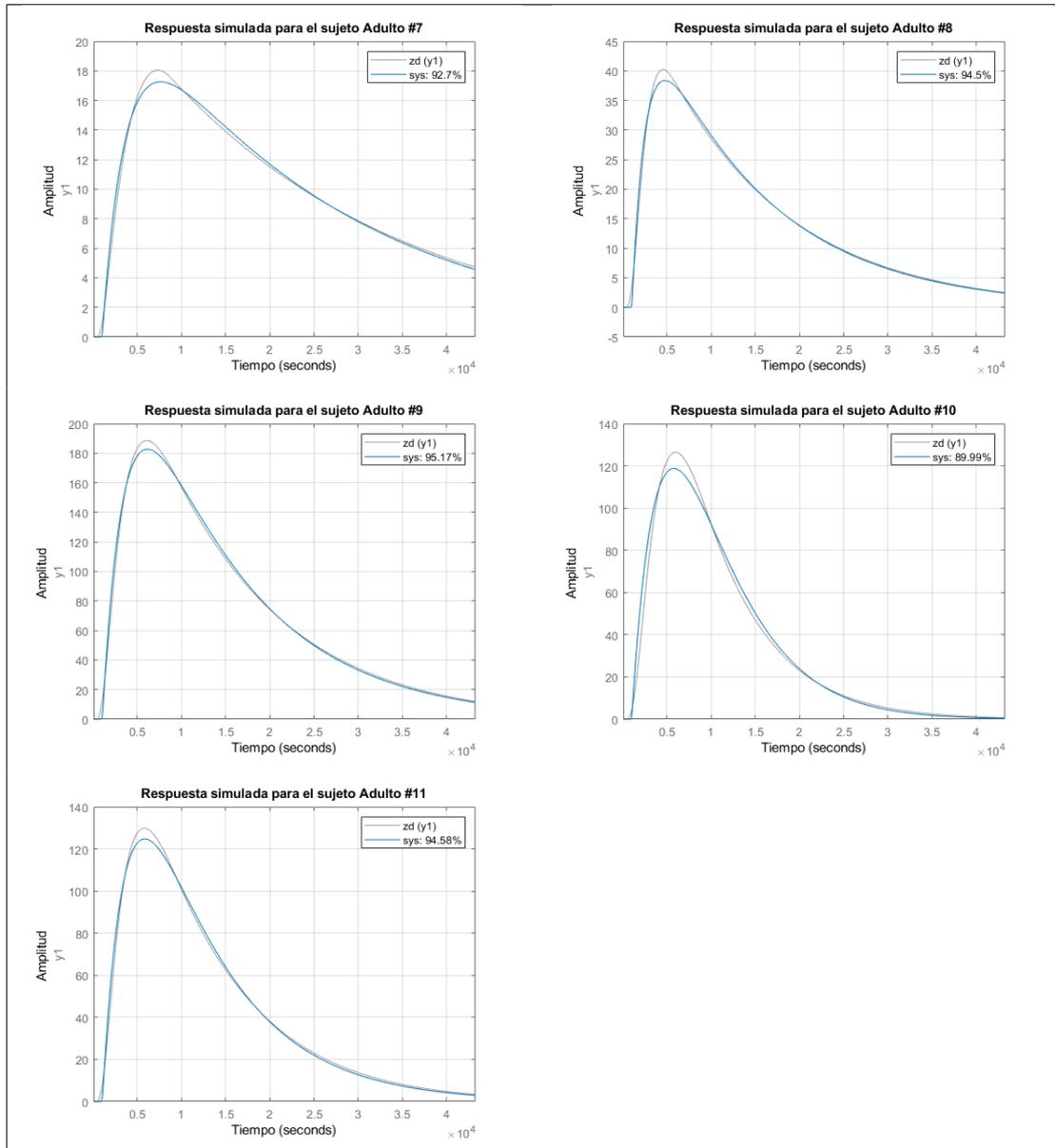


Figura 5.7: Evolución de la glucemia de los adultos 7-11 del simulador UNLP frente a un bolo de  $5e-3$  mg de glucagón para el modelo de Dalla Man (gris) y el modelo identificado de  $H_2$  (azul).

$$H_2(0) = \frac{G_b S_N}{V_N k_N S_G} = \frac{G_b}{S_G} \beta \quad (5.22)$$

De acuerdo a [97],  $S_G$  es un parámetro que se toma para toda la población como

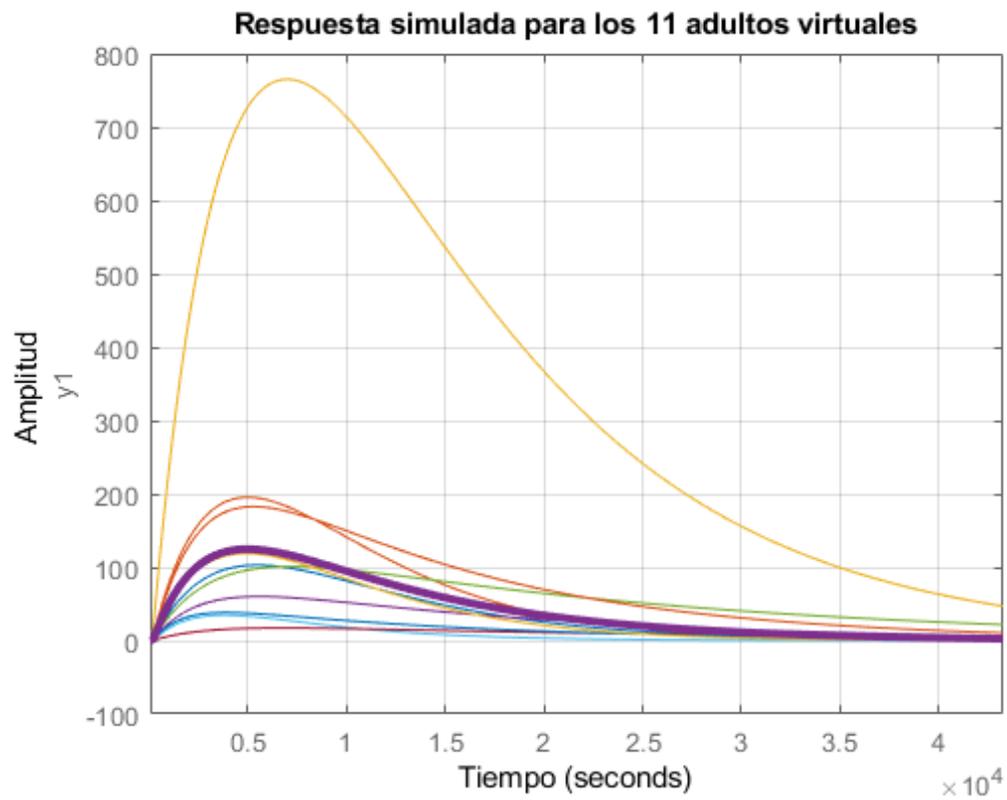


Figura 5.8: Evolución de la glucemia de los 11 adultos del simulador UNLP frente a un bolo de  $5e-3$  mg de glucagón para el modelo identificado de  $H_2$ . La línea de mayor grosor color violeta corresponde a la respuesta del adulto promedio (# 11).

$S_G = 0,014 \text{ min}^{-1}$ . Si se considera que la glucemia basal es 120 mg/dl (referencia del controlador), puede obtenerse  $\beta_g$  usando la ganancia de continua de la transferencia identificada  $H_2(s)$ . La tabla 5.3 muestra los valores de  $\beta_g$  obtenidos de esta forma, los cuales son consistentes con los obtenidos en [4].

Tabla 5.3: Valores de  $\beta_g$  para cada sujeto adulto del simulador UNLP utilizando la identificación de  $H_2(s)$

Adulto #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\beta_g$	581.6	998.9	6069.7	522.9	1164.0	143.7	216.3	262.9	1321.8	597.3

Luego, se propone utilizar como pesos de la función de costo a  $R = 5,3e9$  y  $Q = 3,3e - 1/\beta$ . Se elige un  $R \gg Q$  ya que se pretende que el controlador  $K_3$  responda cautelosamente ante cambios en las lecturas del CGM.

Adicionalmente, se estiman los estados por medio de un filtro de Kalman de la forma:

$$\hat{x}[k+1|k] = A\hat{x}[k|k-1] + B\omega[k] + L[\Delta G[k] - C\hat{x}[k|k-1]] \quad (5.23)$$

donde  $L$  se obtiene asumiendo que el ruido del proceso ( $w[k]$ ) y de medición ( $v[k]$ ) son blancos, no están correlacionados y satisfacen:

$$E[w[k]w[k]^T] = W, \quad E[v[k]v[k]^T] = V \quad (5.24)$$

con  $W = 1$   $V = 1,5$ .

De esta forma, las matrices que definen a  $K_3$  quedan:

$$\begin{aligned} A_c &= A - LC - BK_{gluc} \\ B_c &= L \\ C_c &= -K_{gluc} \end{aligned} \quad (5.25)$$

De acuerdo a los resultados obtenidos en la sección anterior, la lógica de conmutación que habilita el suministro de glucagón por parte del controlador  $K_3$  se basa en la cantidad de insulina calculada por el controlador de insulina ( $K_1$  o  $K_2$ , según corresponda) y en los niveles de glucemia medidos por el CGM. La lógica de conmutación será analizada en la próxima sección.

### 5.4.2. Análisis *in silico*

En esta sección, se describe el diseño del estudio *in silico* y se analizan los resultados obtenidos. Se considera tanto un escenario nominal como uno con variación intra-paciente, y otro con la ingesta de comidas mixtas.

Para realizar las comparaciones entre las distintas estrategias para cada caso, se realiza un análisis estadístico de los resultados. Este análisis consiste en estudiar un test de hipótesis sobre la mediana de cada métrica. Debido a que los datos no son normales, se hace uso del test no paramétrico de Wilcoxon de rango con signo [81]. Las tablas reportan el p-valor obtenido del test, y se indica con un  $\star$  en los casos en los que la hipótesis nula se rechaza a favor de la aceptación de la hipótesis alternativa con un nivel de significancia estadística  $< 0,05$ .

Todas las simulaciones consideran ruido de medición, utilizando el modelo de CGM DEXCOM disponible en el simulador UNLP.

#### 5.4.2.1. Escenario Nominal

Para evaluar el funcionamiento del controlador ARG<sub>BH</sub>, se tomó un escenario de 24 horas con 3 comidas correspondientes a desayuno, almuerzo y cena, de 35 gCHO, 50 gCHO y 85 gCHO, respectivamente. Los horarios de las ingestas fueron a las 8 hs, 13 hs y 20 hs. El período de observación fue de 7 am a 7 am del día siguiente, pudiendo así observar todos los postprandiales. En esta ocasión, el estudio se realizó con la población adulta disponible en el simulador UNLP ( $n = 10$ ).

Por otro lado, se estudiaron dos condiciones bajo las cuales se habilita el controlador  $K_3$ . Partiendo de los resultados obtenidos en la sección anterior, se propone una primera condición de conmutación a  $K_3$  de la forma (condición 1):

$$\omega(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } u(t) < 0 \cap BG < 200 \\ \omega(t) & \text{caso contrario} \end{cases} \quad (5.26)$$

Luego, considerando que la acción del glucagón posee un retardo aproximado de 15 minutos, es razonable explorar la opción de conmutar a  $K_3$  en un instante levemente anterior a que el controlador de insulina calcula un  $u < 0$ . Por lo tanto, se considera adicionalmente la condición (condición 2):

$$\omega(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } u(t) < 0,1 * u_{basal} \cap BG < 200 \\ \omega(t) & \text{caso contrario} \end{cases} \quad (5.27)$$

donde aquí se conmuta a  $K_3$  cuando la infusión de insulina es menor al 10% de la insulina basal del sujeto.

La tabla 5.4 muestra los resultados obtenidos para el ARG<sub>BH</sub> con los dos criterios de conmutación evaluados en esta sección. Las métricas son mediana [ $Q_{25} - Q_{75}$ ] de: glucemia media, coeficiente de variación (CV), % de tiempo con  $BG < 54$  mg/dl, % de tiempo con  $BG \in [54 - 70]$  mg/dl, % de tiempo con  $BG \in [70 - 180]$  mg/dl, % de tiempo con  $BG \in (180 - 250]$  mg/dl, % de tiempo con  $BG > 250$  mg/dl, BG mínima, BG máxima y número de episodios de hipoglucemia. En la última

		<b>ARG<sub>BH</sub> criterio 2</b>	<b>ARG<sub>BH</sub> criterio 1</b>	<b>p-valor</b>
BG media	(mg/dl)	130.1 [127 - 134.3]	128.9 [126.9 - 134.1]	0.164
Variabilidad	(%CV)	28.3 [25 - 32.3]	29.4 [25.1 - 32.4]	0.037*
BG < 54 mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1
BG ∈ [54-70) mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0.5
BG ∈ [70,180] mg/dl	(%)	88.5 [83.8 - 91.9]	88.4 [84.2 - 91.9]	0.469
BG ∈ (180-250] mg/dl	(%)	10.1 [8.1 - 13.2]	10.1 [8.1 - 13.3]	0.281
BG > 250 mg/dl	(%)	0.7 [0 - 2.7]	0 [0 - 3.1]	1
min BG	(mg/dl)	85.5 [80.9 - 96.2]	84.5 [79.8 - 90.7]	0.125
max BG	(mg/dl)	250.8 [226.9 - 263.4]	248.1 [227.8 - 266.3]	0.715
# hipos	(#)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1

Tabla 5.4: Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG<sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 1, y el ARG<sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 2 en el escenario nominal.

columna se reporta el p-valor obtenido mediante en test de hipótesis descripto anteriormente. El CV se define como la desviación estándar de la glucemia estandarizada con respecto a la media de la glucemia. Es decir, el CV se define como:

$$CV(\%) = 100 * std/\mu \quad (5.28)$$

donde  $\mu$  es la BG media y  $std$  es la desviación estándar. Esta métrica da un indicio de la estabilidad del control glucémico. Se ha reportado que un  $CV > 36\%$  representa un control glucémico lábil, mientras que un  $CV < 36\%$  representa un control glucémico estable [100].

Puede observarse en la tabla 5.4, que la única métrica con diferencia estadísticamente significativa es el CV. Como el ARG<sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 2 logra un menor CV que con el criterio de conmutación 1, de aquí en adelante se utilizará únicamente el criterio 2 para conmutar al controlador  $K_3$ .

Luego, se evalúa el comportamiento para el mismo escenario del algoritmo ARG de solo insulina o monohormonal (ARG) para fines comparativos. La tabla 5.5 muestra las mismas métricas que la tabla 5.4, pero ahora incluyendo al ARG y con el p-valor correspondiente al test de hipótesis que compara medianas entre el ARG y el ARG<sub>BH</sub> con criterio 2 (de aquí en adelante, simplemente ARG<sub>BH</sub>). Puede observarse en esta tabla que el ARG<sub>BH</sub> logra reducir de manera significativa el tiempo en hipoglucemia, sin incrementar de forma significativa la hiperglucemia o el valor máximo de la glucemia. Esto genera un aumento en el TIR con significancia estadística. Por otro lado, el valor mínimo de la glucemia también se ve aumentado a valores más seguros para los pacientes (con p-valor < 0,01). Por otro lado, la media aumenta utilizando en ARG<sub>BH</sub>, lo cual es consecuencia de subir los valores mínimos de la glucemia. Por otra parte, el CV también disminuye en comparación con el ARG de forma significativa. Este es un dato importante ya que el CV para el ARG resultó en 31.9 [30.7 - 38.9], lo cual indica que para al menos el 25 % de los pacientes, el CV es >36 %, es decir que representa un control glucémico lábil.

Luego, la tabla 5.6 muestra la comparación entre la dosificación de insulina y glucagón para el ARG<sub>BH</sub> y el ARG. Puede observarse que la diferencia entre la dosificación de insulina diaria, si bien el ARG entrega una menor cantidad, no es clínicamente significativa entre un método y el otro, ya que las medianas difieren en tan solo 0.5U. Por otra parte, las dosis de glucagón diarias entregadas por el ARG<sub>BH</sub> son moderadas y dentro del rango de lo reportado por otros algoritmos bihormonales (0.033-0.82 mg de glucagón al día [96]). Por último, el sujeto virtual que recibió la máxima dosis diaria, no superó el límite de 1 mg que se estableció como límite de seguridad diario.

La figura 5.9 muestra la mediana  $\pm Q_{25}/Q_{75}$  de la evolución temporal de la glucemia, el suministro de insulina y el suministro de glucagón para el ARG (color menta/celeste) y el ARG<sub>BH</sub> (color violeta). Puede observarse que, tal como se muestra en la tabla 5.4, el ARG<sub>BH</sub> evita los episodios de hipoglucemia sin incrementar la hiperglucemia. Adicionalmente, las lecturas del CGM son más dispersas para el ARG monohormonal. Es importante destacar que para la comida de 85 gCHO, donde el ARG logra valores postprandiales satisfactorios, el desempeño de ambos controladores es casi idéntico y no se suministran dosis de glucagón de forma innecesaria.

#### 5.4.2.2. Escenario con variación intra-paciente

Para evaluar la robustez del funcionamiento del controlador ARG<sub>BH</sub>, se tomó un escenario de 24 horas como el anterior, nuevamente con la población adulta disponible en el simulador UNLP ( $n = 10$ ), considerando variación intra-paciente. Para ello, se hizo uso de la variación en los parámetros que describen la sensibilidad insulínica (IS) ( $V_{mx}, k_{p3}$ ) del modelo de Dalla Man, según lo propuesto en [72, 73].



		<b>ARG<sub>BH</sub> criterio 2</b>	<b>ARG</b>	<b>p-valor</b>
BG media	(mg/dl)	130.1 [127 - 134.3]	123.7 [122.6 - 129.4]	<0.01*
Variabilidad	(%CV)	28.3 [25 - 32.3]	31.9 [30.7 - 38.9]	<0.01*
BG<54 mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1
BG∈[54-70) mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0.9 [0 - 6.1]	0.031*
BG∈ [70,180] mg/dl	(%)	88.5 [83.8 - 91.9]	84.8 [79 - 91.6]	0.032*
BG∈(180-250] mg/dl	(%)	10.1 [8.1 - 13.2]	9.7 [7.7 - 13.3]	0.715
BG>250 mg/dl	(%)	0.7 [0 - 2.7]	0.9 [0 - 3.3]	0.688
min BG	(mg/dl)	85.5 [80.9 - 96.2]	70.4 [61.3 - 79.8]	<0.01*
max BG	(mg/dl)	250.8 [226.9 - 263.4]	251.6 [230.3 - 269.3]	0.161
# hipos	(#)	0 [0 - 0]	0.5 [0 - 1]	0.063

Tabla 5.5: Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG<sub>BH</sub> con el criterio de conmutación 2, y el ARG en el escenario nominal.

	<b>ARG<sub>BH</sub></b>	<b>ARG</b>
Insulina diaria (U)	40.0 [34.8-45.6]	39.5 [34.0-45.1]
Glucagón diario (mg)	0.4 [0.3-0.4]	-
Glucagón máximo (mg)	0.88	-

Tabla 5.6: Dosis de insulina y glucagón utilizando el ARG<sub>BH</sub>, y el ARG en el escenario nominal.

La forma en la que se implementa la variación en los parámetros mencionados, fue descrita en el capítulo 3 de esta tesis.

La tabla 5.7 muestra los resultados obtenidos para este escenario utilizando el ARG<sub>BH</sub> y el ARG. Las métricas en esta tabla son las mismas que para la tabla 5.4. Puede observarse que, como es de esperarse, al considerar un escenario con condiciones más difíciles de controlar, resulta en un deterioro del control glucémico

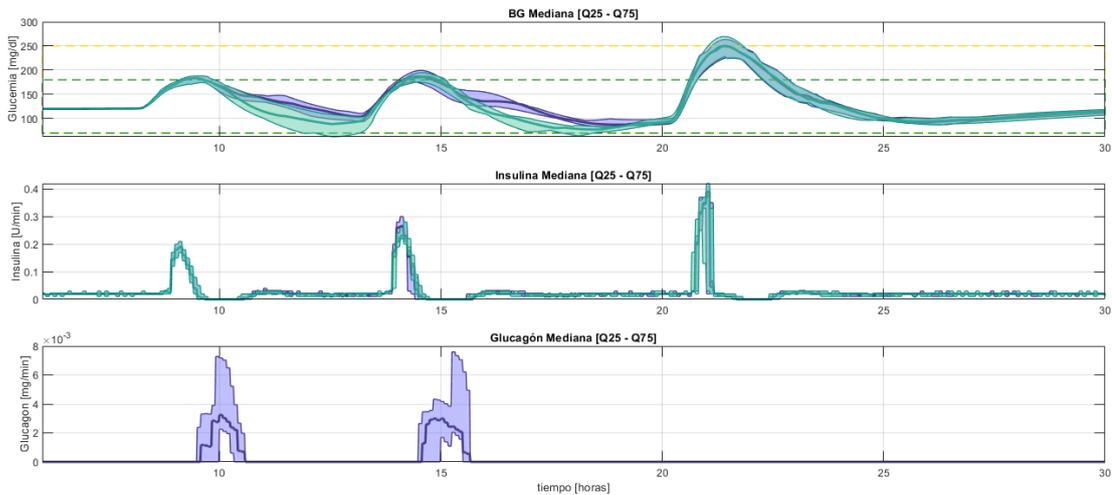


Figura 5.9: Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario nominal.

por parte de ambas estrategias de control. Sin embargo, el  $ARG_{BH}$  logra mantener las ventajas demostradas en el escenario nominal frente al ARG, conservando la significancia estadística, a excepción del aumento en el TIR. También es importante observar que, aun en condiciones no nominales, el  $ARG_{BH}$  logra mantener valores estables de variabilidad, y evitar episodios de hipoglucemia.

Por otro lado, la tabla 5.8 muestra la comparación entre la dosificación de insulina y glucagón para el  $ARG_{BH}$  y el ARG. Nuevamente se puede observar que el incremento en las dosis diarias de insulina por parte del  $ARG_{BH}$  es despreciable. Luego, si bien se produce un leve incremento en comparación con el caso nominal, las dosis de glucagón diarias continúan estando dentro del margen de lo esperable en un algoritmo de páncreas artificial bihormonal.

Por último, la figura 5.10 muestra la mediana  $\pm Q_{25}/Q_{75}$  de la evolución temporal de la glucemia, el suministro de insulina y el suministro de glucagón para el ARG (color menta/celeste) y el  $ARG_{BH}$  (color violeta) para el escenario con variación intra-paciente. Tal como sucedía en el escenario nominal, el  $ARG_{BH}$  muestra un control glucémico con niveles de glucemia más seguros y con menor variabilidad, entregando dosis similares de insulina y sin sobredosificar el glucagón.

#### 5.4.2.3. Escenario con comidas mixtas

Como segunda prueba de la robustez del  $ARG_{BH}$ , se realizaron simulaciones considerando un escenario con comidas mixtas [62]. Al igual que en los escenarios anteriores, se simularon 24 horas, de 7 am a 7 am del día siguiente, y considerando

		<b>ARG<sub>BH</sub></b>	<b>ARG</b>	<b>p-valor</b>
BG media	(mg/dl)	136.9 [133.3 - 149]	131.1 [125.4 - 148.8]	<0.01*
Variabilidad	(%CV)	28.6 [26.7 - 32.5]	30.1 [27.7 - 39.6]	<0.01*
BG<54 mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1
BG∈[54-70) mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	1.4 [0 - 5.6]	0.031*
BG∈ [70,180] mg/dl	(%)	81.9 [78.7 - 87.9]	80.5 [76.4 - 87.5]	0.181
BG∈(180-250] mg/dl	(%)	13.7 [11 - 15.8]	12.4 [10.4 - 14.6]	0.068
BG>250 mg/dl	(%)	1.4 [0 - 5.6]	3.4 [0 - 6.1]	0.313
min BG	(mg/dl)	88.2 [81.1 - 101.4]	75.6 [55.3 - 94.4]	<0.01*
max BG	(mg/dl)	256.7 [240 - 288.8]	264.3 [243 - 274.3]	0.188
# hipos	(#)	0 [0 - 0]	0.5 [0 - 1]	0.063

Tabla 5.7: Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el ARG<sub>BH</sub>, y el ARG en el escenario con variación intra-paciente.

a la población adulta disponible en el simulador UNLP ( $n = 10$ ). En este caso, se hizo uso de un menú de 4 comidas de la librería [92] detalladas en la tabla 5.9.

Las ingestas ocurren a las 7, 11.5, 17, y 23 horas, en el orden que se indica en la tabla, aumentando comida a comida el contenido de carbohidratos.

La tabla 5.10 muestra los resultados obtenidos para este escenario utilizando el ARG<sub>BH</sub> y el ARG. Las métricas en esta tabla son las mismas que para la tabla 5.4. Puede observarse que, también en un escenario con comidas de distintas composiciones, el ARG<sub>BH</sub> logra disminuir las hipoglucemias tanto en tiempo (p-valor = 0,016) como en número de episodios (p-valor = 0,031) en comparación con el ARG. Adicionalmente, se lleva el mínimo en la glucemia a valores más seguros (p-valor < 0,01). Finalmente, se logra aumentar el TIR (p-valor = 0,042) y disminuir la variabilidad glucémica (p-valor < 0,01).

Por otro lado, la tabla 5.11 nuevamente deja en evidencia que el uso del ARG<sub>BH</sub> no incrementa de forma clínicamente significativa la cantidad de insulina adminis-

	$ARG_{BH}$	ARG
Insulina diaria (U)	41.2 [36.5-45.8]	40.8 [35.0-44.9]
Glucagón diario (mg)	0.3 [0.3-0.5]	-
Glucagón máximo (mg)	0.91	-

Tabla 5.8: Dosis de insulina y glucagón utilizando el  $ARG_{BH}$ , y el ARG en el escenario con variación intra-paciente

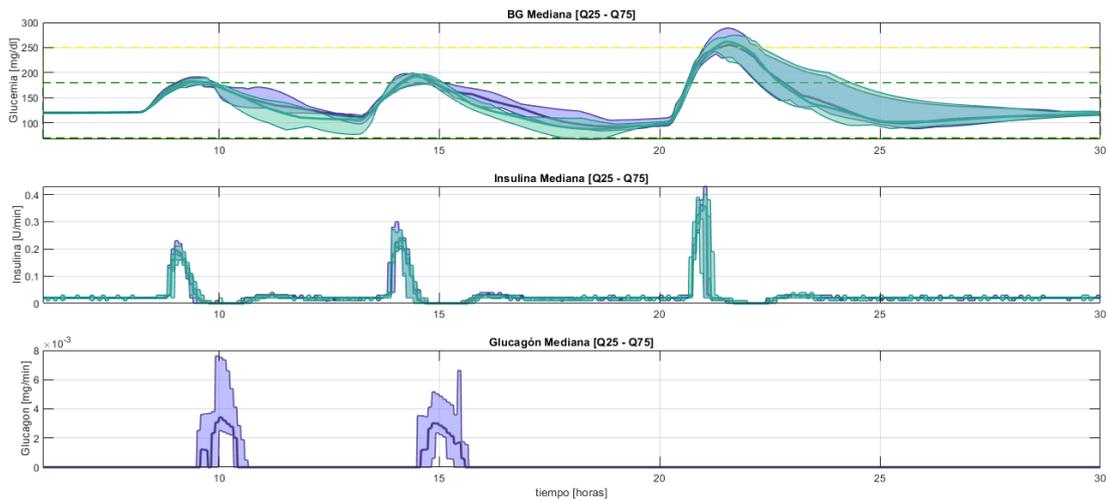


Figura 5.10: Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario con variación intra-paciente.

trada en comparación con el ARG. Asimismo, los valores de glucagón administrados, si bien son mayores que para los escenarios anteriores, continúa dentro del rango observado para SAPs bihormonales. El aumento de la dosis diaria de glucagón también puede deberse a que este escenario evalúa 4 comidas con 188 gCHO totales, mientras que los escenarios anteriores evaluaban 3 comidas con 170 gCHO totales.

Por último, la figure 5.11 muestra la mediana  $\pm Q_{25}/Q_{75}$  de la evolución temporal de la glucemia, el suministro de insulina y el suministro de glucagón para el ARG (color menta/celeste) y el  $ARG_{BH}$  (color violeta) para el escenario con comidas mixtas. Nuevamente, se observa que los valores de glucemia con el  $ARG_{BH}$  son menos dispersos que con el ARG. También puede verse cómo el suministro de glucagón evita la hipoglucemias postprandiales luego de las comidas 1 y 3 de forma efectiva.



Nombre	CHO (g)
Chips de soja con sal	25.00
Omelette de queso, pan y margarina	38.00
Arroz con leche, azúcar y canela	50.00
Arroz blanco	75.00

Tabla 5.9: Comidas utilizadas en el escenario con comidas mixtas.

		$ARG_{BH}$	ARG	p-valor
BG media	(mg/dl)	132.8 [130 - 139.8]	128 [123.2 - 134.4]	<0.01*
Variabilidad	(%CV)	21.4 [20.6 - 29.9]	28.3 [22.7 - 36.7]	<0.01*
BG<54 mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1
BG∈[54-70) mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	6.4 [0 - 12.6]	0.016*
BG∈ [70,180] mg/dl	(%)	89.9 [84.2 - 94.1]	86.7 [68.6 - 90.8]	0.042*
BG∈(180-250] mg/dl	(%)	10.1 [5.9 - 15.8]	9.9 [5.6 - 17.4]	0.264
BG>250 mg/dl	(%)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	1
min BG	(mg/dl)	91.1 [72.5 - 94.8]	62.6 [46.5 - 91.2]	<0.01*
max BG	(mg/dl)	221.1 [201.8 - 231.5]	214.1 [201.2 - 231.3]	0.615
# hipos	(#)	0 [0 - 0]	1.5 [0 - 2]	0.031*

Tabla 5.10: Resultados (mediana [cuartil 25 - cuartil 75] y p-valor) para los 10 adultos del simulador UNLP obtenidos utilizando el  $ARG_{BH}$ , y el ARG en el escenario con comidas mixtas.

### 5.4.3. Discusión

En la sección anterior, se utilizó un algoritmo PD de la literatura para realizar una primera aproximación del comportamiento del ARG con suministro de glucagón y, principalmente, para evaluar las distintas estrategias de conmutación.

A partir de allí, en esta sección, se propuso el diseño y sintonización de un multicontrolador LQG que sea capaz de suministrar glucagón dentro del esquema

	$ARG_{BH}$	ARG
Insulina diaria (U)	41.6 [35.8-46.4]	40.8 [35.3-46.0]
Glucagón diario (mg)	0.5 [0.3-0.7]	-
Glucagón máximo (mg)	0.78	-

Tabla 5.11: Dosis de insulina y glucagón utilizando el  $ARG_{BH}$ , y el ARG en el escenario con comidas mixtas.

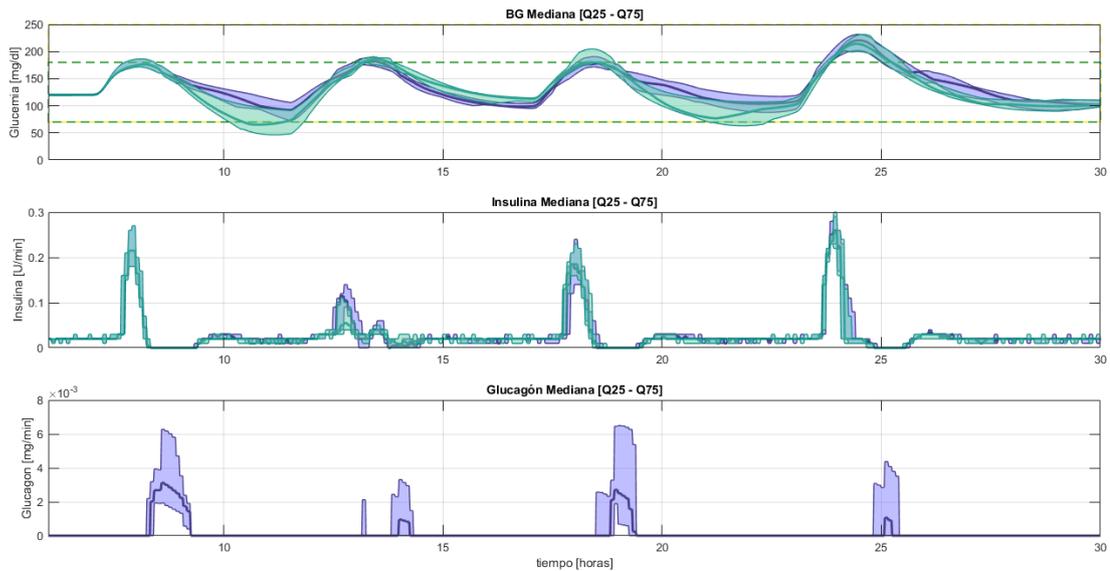


Figura 5.11: Evolución temporal de la glucemia, la insulina y el glucagón para el ARG monohormonal (color menta/celeste) y el ARG bihormonal (color violeta) en el escenario con comidas mixtas.

del algoritmo ARG. Las simulaciones ponen en evidencia que esta propuesta logra mejorar el desempeño de forma estadísticamente significativa en comparación con el ARG monohormonal, disminuyendo las hipoglucemias tanto en duración como en número de episodios. Debido a que la hiperglucemia no aumenta de manera significativa, esto se traduce en un aumento del tiempo en el rango glucémico deseado. Adicionalmente, se logra disminuir el coeficiente de variación, el cual es una métrica relevante a la estabilidad del control glucémico.

Por otro lado, estos resultados se obtienen con un aumento leve en la cantidad de insulina diaria administrada (incremento en la mediana  $< 2\%$ ). Luego, las dosis de glucagón logran mantenerse dentro del rango de lo esperado, teniendo en cuenta los resultados de otros algoritmos bihormonales.

Queda como trabajo futuro realizar simulaciones evaluando el comportamiento del controlador propuesto en la población pediátrica y adolescente.

# Capítulo 6

## Monitoreo y control de pacientes en el marco de la pandemia de COVID-19

En este capítulo, se describe la experiencia de monitoreo remoto de pacientes en unidades de terapia intensiva en el marco de la pandemia de COVID-19. Luego, se detalla el ensayo clínico ambulatorio de páncreas artificial realizado en marzo de 2021.

Los resultados con los primeros pacientes monitoreados en UTI fueron publicados en [101]. Los resultados del ensayo clínico ambulatorio fueron enviados a [102].

### 6.1. Motivación

La propagación del nuevo coronavirus (COVID-19) comenzó a fines del 2019 en Wuhan (Hubei), China, y rápidamente se convirtió en una crisis sanitaria a nivel mundial. La organización mundial de la salud (OMS) declaró oficialmente al COVID-19 como una pandemia en marzo de 2020. Ese mismo mes, se reportó el primer caso de COVID en Argentina. A pesar de las medidas tomadas por el gobierno nacional desde el inicio de la pandemia para evitar su propagación, a octubre de 2021, el número de casos supera los 5.27 millones y la cantidad de fallecidos supera los 115 mil.

La diabetes es un factor de riesgo que incrementa la severidad, las complicaciones y la mortalidad en las personas diagnosticadas con COVID. Se ha observado que entre el 30 y el 40 % de las personas con COVID-19 que requirieron cuidados intensivos, hospitalizaciones y/o fallecieron, tienen diabetes tipo 1 o 2 [103]. Un buen manejo del control glucémico reduce tanto la morbilidad como la mortalidad en personas hospitalizadas con diabetes o hiperglucemia con COVID [104].

Actualmente, se recomienda la infusión intravenosa (IV) en pacientes críticos para alcanzar los valores deseados de glucemia (entre 140-180 mg/dl). Sin embargo, realizar esta tarea requiere de mediciones de glucemia cada hora, y consecuentemente resulta en una mayor interacción con el paciente, lo cual la convierte en una tarea muy difícil de llevar a cabo en la unidad de terapia intensiva.

Sistemas tecnológicos para el monitoreo remoto de la glucemia on-line fueron declarados de necesidad urgente, tanto para personas con diabetes que están en aislamiento estricto en áreas de hospitalización para pacientes con COVID (lo cual hacía que las múltiples mediciones de la glucemia no se puedan realizar), como para reducir la exposición del personal de salud [105, 106]. Si bien cada CGM comercial cuenta con una aplicación para monitorear las lecturas del sensor de forma remota, usualmente no son sistemas de monitoreo on-line. Por el contrario, suelen tener un retardo de 3 a 4 horas y/o no permiten la combinación de distintos tipos/marcas de CGM, ni la vista en simultáneo de múltiples pacientes [107]. Adicionalmente, si bien los programas de monitoreo e-ICU (electronic intensive care unit) son prometedores, no son una solución factible en una emergencia con un horizonte a corto plazo [108].

Por otro lado, resulta importante en este contexto avanzar en el desarrollo de las terapias de lazo cerrado para el control glucémico, intentando de esta forma minimizar complicaciones, internaciones y costos asociados a la diabetes, y reduciendo considerablemente la carga sobre las personas y sobre el sistema sanitario.

## 6.2. Monitoreo remoto de pacientes en UTI con COVID-19

En esta sección, se describe y analiza la experiencia de monitoreo remoto de la glucemia en pacientes internados en la unidad de terapia intensiva (UTI) con COVID-19. Aquí, se demuestra la factibilidad y relevancia del monitoreo remoto y on-line de la glucemia tanto en pacientes en UTI como ambulatorios utilizando la plataforma propia InsuMate®.

Ante el aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) decretado a inicios de 2020, el grupo de trabajo inició una readecuación de la plataforma InsuMate, inicialmente desarrollada para ensayos clínicos de páncreas artificial, para el monitoreo remoto de pacientes críticos. En particular, la autora de esta tesis estuvo a cargo del procesamiento de los datos recopilados, la generación de métricas y gráficas online y offline, la producción de informes y reportes para los centros de salud participantes, y del reclutamiento de recursos humanos para la participación en el proyecto.

### 6.2.1. Antecedentes

Desde el inicio de la pandemia, se han escrito diversos artículos científicos acerca de la relevancia de la tecnología y el monitoreo remoto de la glucemia en el tratamiento de la diabetes en este contexto [109]. Sin embargo, no se han publicado demasiados reportes sobre la implementación de estas estrategias en pacientes críticos.

En [110], se reporta el caso del monitoreo remoto de un único paciente crítico japonés, utilizando un sensor DEXCOM G4 Platinum, el cual debía leerse a una distancia máxima de 6 metros del usuario. En [111], cuatro pacientes fueron monitoreados de forma remota usando CGMs Medtronic y la web-app CareLink. Para permitir la visualización de los datos de varios pacientes en una única pantalla, se debía acceder a las páginas web personales de CareLink de cada usuario en distintos navegadores y ser minimizados para permitir la vista en tiempo real de hasta cuatro pacientes en simultáneo. Si bien no se declara que los pacientes hayan estado en la UTI, dos de ellos estaban gravemente enfermos. Finalmente, se evaluó el monitoreo remoto con sensores DEXCOM G6 utilizando la aplicación Dexcom Follow en [112], en pacientes no críticos con COVID-19.

### 6.2.2. Descripción de la plataforma InsuMate

Se utilizó la plataforma InsuMate para monitorear de forma remota a 6 pacientes en terapia intensiva: tres niños en el Hospital de pediatría Garrahan y tres adultos en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Adicionalmente, se realizó el monitoreo de un sujeto con DT1 no hospitalizado.

La plataforma de monitoreo se desarrolló a partir de recursos de código abierto (open source). Es accesible a través de un navegador web, mediante el enlace [www.insumate.com.ar](http://www.insumate.com.ar). Este sistema corre en un servidor e IP propios, permitiendo que se manejen hasta 40 pacientes en simultáneo para cada centro de salud. Adicionalmente, permite que se utilicen diferentes modelos y marcas de CGM. Por último, es completamente configurable y personalizable de forma remota.

La figura 6.1 muestra una captura de pantalla ilustrativa de la vista general del sistema de monitoreo remoto múltiple. La figura 6.2 muestra la vista detallada de cada usuario, al cual se accede mediante un click sobre el nombre del paciente, en donde se pueden observar por completo o en detalle hasta 8 días de la evolución de la glucemia. Adicionalmente, las métricas más relevantes al control glucémico y a la conectividad del sistema se calculan y presentan día a día.

Para monitorear la glucemia de los pacientes internados en la UTI se utilizó el sistema de CGM DEXCOM G6, mientras que para el sujeto ambulatorio se utilizó un FreeStyle Libre 1 junto con un adaptador Bluetooth Miao Miao 2. De hecho, la exactitud del CGM DEXCOM G6 fue recientemente evaluada en pacientes no

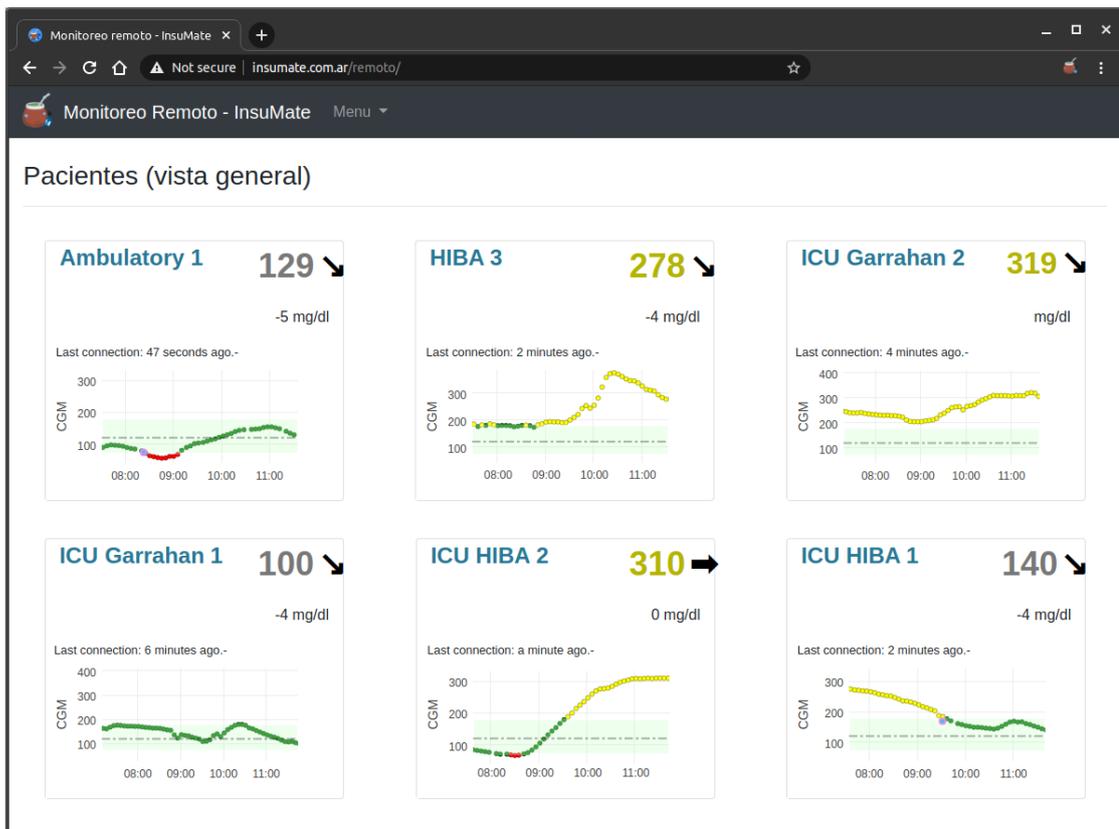


Figura 6.1: Captura de pantalla ilustrativa de la vista general del sistema de monitoreo remoto múltiple

críticos hospitalizados sin COVID-19. Allí se concluyó que el DEXCOM G6 puede ser utilizado con seguridad en hospitales para pacientes infectados con SARS-CoV-2 [113]. Por el contrario, el uso de monitores *flash* ha sido limitado a los casos de pacientes no hospitalizados.

Los pacientes en UTI fueron hospitalizados debido a un cuadro de COVID-19 severo y/o hiperglucemia persistente, requiriendo infusión intravenosa de insulina. La terapia de insulina fue llevada a cabo de acuerdo a los estándares médicos en sujetos con diabetes, monitoreando regularmente los valores de glucemia con ajustes frecuentes en las tasas de infusión de insulina. Los tres pacientes adultos discontinuaron su tratamiento de medicamentos orales para tratar su diabetes y uno de los niños discontinuó su tratamiento usual de insulina subcutánea. Todos los pacientes recibieron terapia con corticoides como tratamiento anti-inflamatorio para el COVID-19. Se observó una variabilidad significativa en los requerimientos de insulina intravenosa desde bajos a muy altos, dependiendo de la terapia con glucocorticoides, particularmente en el grupo adulto. El uso del monitoreo remoto



Figura 6.2: Captura de pantalla ilustrativa de la vista detallada del sistema de monitoreo remoto

y continuo de la glucemia permitió que se ajustaran las tasas de infusión en base a una mayor cantidad de lecturas de glucosa sin exposición adicional. Además, si la glucemia mostraba una tendencia estable, se esparcían los controles de glucemia capilares, reduciendo aún más la exposición del personal médico.

### 6.2.3. Resultados

La tabla 6.1 muestra un resumen de los primeros pacientes monitoreados con la plataforma InsuMate y su control glucémico antes y después del uso del sistema de monitoreo. Como puede apreciarse, el monitoreo continuo permitió un buen control glucémico y redujo considerablemente el número de lecturas de la glucemia manuales.

Para el participante # 5, se reportó una alta media de la glucemia con un requerimiento alto de insulina y menor tiempo bajo 250 mg/dl. Esto probablemente se debió a que su secreción de insulina se vio afectada por su trasplante renal. Aún así, su glucemia media disminuyó considerablemente durante el monitoreo continuo de la glucosa.

Vale la pena remarcar la excelente conectividad de la plataforma, a pesar del ambiente complejo de una unidad de terapia intensiva.

En cuanto al paciente ambulatorio, se trató de un hombre de 38 años con DT1, el cual fue monitoreado desde el inicio de la cuarentena en Argentina, y ha completado 197 días de monitoreo remoto y supervisión médica sin ningún evento adverso (muestras recibidas: 96,37%; mediana de la glucemia: 148,85 mg/dl; STD: 51,14 mg/dl; cantidad de calibraciones: 200).

El análisis de los datos fue aprobado por los comités de ética de cada hospital participante (HIBA y Garrahan).

Tabla 6.1: Resumen de los pacientes monitoreados con la plataforma InsuMate

<b>Participante</b>	<b># 1</b>	<b># 2</b>	<b># 3</b>	<b># 4</b>	<b># 5</b>
Edad (años)	68	63	77	12	14
Género	F	M	F	M	F
Tipo de Diabetes	Tipo 2	Tipo 2	Tipo 2	Inducida por COVID	Necesidad de Insulina
Severidad de COVID-19	Severo	Severo	Severo	Severo	Moderado
Necesidad de Oxígeno	Respirador	Respirador	Respirador	Respirador	No
Necesidad de Glucocorticoides	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Comorbidades Adicionales	Osteoporosis, Nefrolitiasis	Obesidad (IMC 38), HT, Apnea, Dislipidemia	HT, Dislipidemia, Sobrepeso	Encefalopatía crónica, Epilepsia, Dificultad al tragar, Escoliosis, Asma	Obesidad (IMC 25), Transplante de riñón
Tratamiento de la Diabetes	Metformina Vildagliptina	Metformina Dapagliflozina	Insulina NPH 35/20		Glargina 20 UI/d Glulisina 24 UI/d
<b>Control de la Glucemia antes del CGM</b>					
Mediciones Capilares por Día (media)	14.4	7.9	19.4	8.7	5.4
Media $\pm$ SD BG (mg/dL)	206.3 $\pm$ 77.7	195.5 $\pm$ 38.6	201.1 $\pm$ 67.0	262.0 $\pm$ 102.5	413.7 $\pm$ 142.0
<b>Control de la Glucemia con Monitoreo en Tiempo Real</b>					
Duración del Monitoreo	4d 21h 5m	9d 16h 40m	5d 17h 00m	4d 23h 40m	8d 23h 55m
Mediciones Capilares por día (Media)	5.9	4.0	8.0	4.1	4.0
Media $\pm$ SD BG (mg/dL)	183.4 $\pm$ 58.4	200.8 $\pm$ 53.0	186.3 $\pm$ 53.5	183.5 $\pm$ 39.3	267.1 $\pm$ 75.3
Tiempo con datos transmitidos (%)	99.4	100	100	100	100
TIR >250 mg/dL (%)	12.5	16.9	11.7	3.3	54.7
TIR 180–250 mg/dL (%)	34.8	42.3	41.2	50.5	32.5
TIR 110–180 mg/dL (%)	42.3	40.5	40.1	41.4	12.5
TIR 70–110 mg/dL (%)	9.3	0.3	6.8	4.8	0.3
TIR <70 mg/dL (%)	1.1	0.0	0.2	0.0	0.0
TIR <54 mg/dL (%)	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0

IMC, índice de masa corporal; HT, hipertensión; TIR, tiempo en rango.

#### 6.2.4. Informes individuales para el personal médico

Al finalizar el período de conexión al sistema de monitoreo remoto de cada paciente, la autora de esta tesis elaboraba informes en donde se mostraban las métricas más relevantes del control glucémico, junto con datos del monitoreo, y gráficos temporales de la evolución de la glucemia. Estos reportes tenían como fin la evaluación y estudio del control de la glucosa durante la conexión al sistema InsuMate por parte del personal de salud.

En la primera sección del informe se encontraban los datos personales del paciente: Edad, género, lugar de internación, peso, y diagnóstico. Luego, se mostraba una vista de la evolución de la glucemia en el tiempo durante todo el período de monitoreo, mostrando con líneas punteadas el inicio y fin de cada día, con círculos rojos las mediciones capilares, en gris claro el rango aceptable (54-250 mg/dl), y en gris oscuro el rango deseado (70-180 mg/dl).

Después, se encontraban los datos del monitoreo remoto: inicio del monitoreo, fin del monitoreo, duración total, modelo de celular utilizado, modelo de sensor



utilizado, número de identificación del transmisor del CGM, cantidad de días de uso del transmisor, cantidad de muestras recibidas y número de calibraciones cargadas a InsuMate.

En la columna adyacente, podían verse las métricas globales del control de la glucemia: % del tiempo con muestras  $> 250$  mg/dl, % del tiempo con muestras  $\in (180 - 250]$  mg/dl, % del tiempo con muestras  $\in (110 - 180]$  mg/dl, % del tiempo con muestras  $\in [70 - 110]$  mg/dl, % del tiempo con muestras  $< 70$  mg/dl, % del tiempo con muestras  $< 54$  mg/dl, máxima tasa de crecimiento, máxima tasa de decrecimiento, glucemia media, y medidas de variabilidad (STD, IQR, y excursión).

Por último, se mostraban estas mismas métricas pero separadas por días. Adicionalmente, se incluían gráficos de la evolución de la glucemia diaria. De esta forma, podía hacerse un análisis día a día del control glucémico.

Puede encontrarse un ejemplo de uno de los informes realizados en el Apéndice A.

### 6.2.5. Discusión

Para que el monitoreo remoto de los pacientes en UTI sea posible, fue necesario el entrenamiento del personal de salud del área de cuidados intensivos en la colocación del DEXCOM G6. Por otro lado, se debió asistirles en la conectividad con sus dispositivos personales, fuera de las habitaciones, para observar los niveles y tendencias de la glucosa.

Uno de los resultados más importantes de esta experiencia fue que el monitoreo continuo de la glucemia de los pacientes le permitió al personal médico utilizar la información de las tendencias y tasas de cambio en la glucosa para formular los protocolos de insulización. En efecto, el Hospital Italiano de Buenos Aires implementó un cambio en los protocolos de control glucémico en base a esta experiencia, lo cual tiene la potencialidad de mejorar el control metabólico de pacientes críticos.

Sin embargo, el monitoreo remoto no puede ser utilizado para reemplazar completamente las mediciones de glucemia capilares mientras que su eficacia y seguridad no haya sido evaluada en pacientes hospitalizados.

Por último, se observó una respuesta favorable de parte del personal de las UTIs, quienes consideraron al monitoreo remoto una herramienta de utilidad que facilitó el control glucémico de los pacientes internados.

## 6.3. Ensayos ambulatorios de páncreas artificial

Además del monitoreo remoto, también en el contexto de la pandemia de COVID 19, resultó de importancia continuar con el desarrollo y evaluación de algoritmos de páncreas artificial que regulen la glucemia de forma segura y que minimicen

las complicaciones de la diabetes. La autora de esta tesis participó en la validación de la implementación del algoritmo ARG en la plataforma InsuMate, del seguimiento de los pacientes y conexiones de los dispositivos (bombas, sensores) durante el ensayo, y del procesamiento de los datos obtenidos, así como de la elaboración de estadísticas e informes para el análisis posterior de los resultados.

En esta sección, se presenta un estudio realizado con el algoritmo ARG en marzo de 2021, en 5 pacientes con DT1 no hospitalizados o ambulatorios y durante un período de tiempo de 6 días en total.

### 6.3.1. Antecedentes

Un metanálisis llevado a cabo en 2018 [114] analizó 41 estudios clínicos ambulatorios de sistemas de páncreas artificial. De estos estudios analizados, la extensa mayoría utilizó un diseño cruzado (o *crossover*) [24, 40, 43, 44, 46–51, 55, 85, 115–134], mientras que sólo siete de ellos usaron un diseño paralelo [21, 135–140]. La duración de 36 ensayos fue menor o igual a 4 semanas [21, 24, 40, 43, 44, 46–51, 55, 85, 115–122, 124–126, 128–133, 135, 136, 138–140], mientras que los 5 restantes tuvieron una duración de entre 8 y 30 semanas [123, 127, 134, 137]. En 17 ensayos se reclutaron niños y adolescentes [47–51, 55, 117, 118, 126, 129–132, 134–136, 139], 13 reclutaron adultos [24, 40, 44, 85, 116, 120, 122–124, 131, 133, 134], y 11 reclutaron población de todas las franjas etarias [21, 43, 46, 115, 121, 125, 127, 128, 137, 138, 140]. Por otro lado, en 16 de estos estudios, el uso del APS se limitó al período nocturno [46, 50, 55, 116, 121, 123, 125–129, 132–134, 136, 140], y en los 25 restantes se utilizó en un período mayor a 24 horas [21, 24, 40, 43, 44, 47–49, 51, 85, 115, 117–120, 122, 124, 130, 131, 134, 135, 137–139]. En 32 ensayos se evaluaron APSs monohormonales [21, 24, 43, 44, 46–50, 115–118, 120, 123–130, 132–140], 5 evaluaron sistemas bihormonales [40, 51, 85, 131], y los 4 restantes evaluaron tanto sistemas monohormonales como bihormonales (prueba cruzada de 3 vías) [55, 119, 121, 122].

Dentro de los ensayos que evaluaron controladores monohormonales, 13 utilizaron la plataforma DiAs [44, 47, 116–118, 120, 123, 125, 130, 135, 137–139], 8 utilizaron la implementación Florence [24, 48–50, 124, 132–134], 4 utilizaron la plataforma MD-Logic [115, 127–129], y 6 utilizaron un dispositivo Medtronic [21, 43, 46, 126, 136, 140]. La amplia mayoría basó el APS en algoritmos MPC [24, 44, 47–51, 55, 85, 116, 120–124, 130–134], 5 usaron estrategias PID [21, 40, 43, 46, 126], 4 usaron algoritmos de lógica difusa [115, 127–129], y los restantes utilizaron otras estrategias [117–119, 125, 135–140].

En términos del lugar donde se llevaron a cabo los ensayos, 13 sucedieron en un campamento de diabetes o casa de huéspedes [21, 44, 47, 51, 55, 116, 125, 126, 129, 131, 135, 138, 139], y en 26 los participantes estuvieron en su casa [24, 40, 43, 46, 48–50, 85, 115, 117–124, 127, 128, 131–134, 136, 140]. Sólo en una pequeña porción de los estudios las condiciones de vida de los pacientes fueron libres y sin

supervisión [24, 48–50, 115, 124, 133, 134]. En el resto, se utilizó monitoreo remoto o no especificaron el método de seguimiento.

Adicionalmente, se llevaron a cabo dos ensayos en los que los participantes fueron controlados en un hotel [88,141], que involucraron algoritmos de lazo cerrado puro. Es decir, sin bolos de insulina prandiales.

### 6.3.2. Protocolo del Ensayo

Tabla 6.2: Parámetros de los participantes del ensayo clínico.

Paciente	Sexo	Peso [Kg]	TDI* [U]	A1c [%]
3001MO	F	65.2	26.2	8
3002VF	F	63.5	40.4	8.9
3003VP	F	68	32.4	5.9
3004GN	M	85	59	6.8
3005SZ	M	78.4	62.2	7.3
Media		72.02	44.04	7.38
STD		9.28	15.97	1.14

\* Insulina total diaria

El ensayo realizado fue un estudio piloto, clínico e intervencionista. El mismo generó datos cuantitativos al comparar dos tipos de tratamientos en pacientes con DMT1:

- (a) Previo o convencional, con bomba de infusión subcutánea más sensor continuo de glucosa no integrados (lazo abierto), durante 3 días.
- (b) Nuevo o APS, con bomba más CGM integrados (lazo cerrado), a través del algoritmo ARG (el mismo que fue evaluado en los ensayos clínicos HIBA 2017) durante 3 días.

Durante el lazo abierto, cada participante actuó como su propio control, empleando el mecanismo habitual de corrección de glucosa con bomba de insulina durante los primeros tres días. Los siguientes 3 días fueron a lazo cerrado con el nuevo sistema de PA. Durante todo el período del estudio los participantes fueron controlados por un equipo integrado por médicos, enfermeras (de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología del HIBA) e ingenieros desarrolladores del algoritmo ARG. Los pacientes estuvieron alojados en un hotel cercano al mismo HIBA. Además, se programó la realización de actividad física, tanto en la etapa de lazo abierto como en la de lazo cerrado.

Se seleccionaron aleatoriamente a los cinco primeros sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de la muestra se basó en la disponibilidad para el estudio de 5 bombas de insulina y además concuerda con otros estudios piloto previos, que evaluaron nuevos algoritmos de control automático en pacientes hospitalizados. La tabla 6.2 muestra un resumen de los parámetros de los 5 participantes del ensayo.

Para este ensayo, se definieron los siguientes objetivos:

- **Objetivo General:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con PA sin conteo de CHO en pacientes con DMT1 en forma ambulatoria.
- **Objetivos Específicos Primarios:**
  - Determinar, como parámetro de eficacia, el porcentaje de tiempo con glucemia entre 70 y 180 mg/dl (rango deseado o TIR).
  - Determinar, como parámetro de seguridad, el porcentaje de tiempo con glucemia igual o menor a 70 mg/dl (hipoglucemia).
- **Objetivos Específicos Secundarios:**
  - Determinar el porcentaje de tiempo con glucemia entre 181 y 250 mg/dl (rango aceptable).
  - Determinar el porcentaje de tiempo en hiperglucemia ( $> 180$  mg/dL).
  - Estimar la tasa de falla técnica de los componentes del sistema.
  - Determinar la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática y asintomática.
  - Comparar los registros de glucemia obtenidos durante el tiempo a LA, con los registros obtenidos durante el tiempo a LC.
  - Evaluar la composición de las comidas y su efecto en la eficacia de corrección de la glucemia.
  - Calcular el porcentaje del tiempo en el que el PA permanece funcionando adecuadamente.

### 6.3.3. Resultados

La tabla 6.3 muestra las métricas resultantes en promedio de la glucemia (BG) en el período de LC vs el LA para las 72 hs totales del ensayo en cada modo, para un período de 24 horas (anteúltima noche y último día del ensayo para el LC) y en el período nocturno.

Si se analizan las 72 horas, es decir, los 3 días en LA respecto a los 3 días en LC, se puede observar que el tiempo en hiperglucemia ( $BG > 180$  mg/dl) disminuye durante el LC, mientras que se incrementa el TIR ( $BG \in [70 - 180]$  mg/dl). La glucemia media también disminuye levemente en el LC. Sin embargo, se produce una disminución del tiempo en el rango aceptable ( $BG \in [70 - 250]$  mg/dl), lo que indica un aumento en el tiempo en hiperglucemia severa. Por último, el tiempo en hipoglucemia ( $BG < 70$  mg/dl) y en hipoglucemia severa ( $BG < 54$  mg/dl) se mantiene constante entre ambos métodos.

Por otro lado, si se observa el período de 24 hs hacia el final del ensayo, se puede notar que las relaciones entre las métricas de LA y LC se mantienen con respecto a las 72 hs. En particular, el LC logra una reducción aún mayor en la glucemia media. No obstante, se sufre un aumento leve en el tiempo en hipoglucemia con respecto al LA.

Por último, si se estudian los resultados obtenidos para el período nocturno, se observa una mejora más importante en el TIR, tiempo en hiperglucemia y glucemia media con el LC respecto al LA. Adicionalmente, el tiempo en el rango aceptable se mantiene entre métodos, lo cual indica que no hubo un aumento en la hiperglucemia severa en el período de LC. Sin embargo, se produjo un incremento el tiempo en hipoglucemia con el tratamiento a LC.

Tabla 6.3: Resultados obtenidos en lazo abierto vs lazo cerrado en promedio para los 5 participantes del ensayo ambulatorio en el período de 72hs, en un período de 24hs y en el período nocturno.

	72 hs		24 hs		Noches	
	LA	LC	LA	LC	LA	LC
Glucemia	188,9	186,2	173,9	166,6	188,8	172,4
% [70, 250] mg/dl	84,1	80,9	89,8	87,2	85,2	85,5
% [70, 180] mg/dl	46,9	50,9	60,6	65,1	42,0	53,8
% >180 mg/dl	52,2	48,0	38,5	33,6	57,5	43,9
% <70 mg/dl	0,9	0,9	0,9	1,4	0,5	2,4
% <54 mg/dl	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1

La tabla 6.4 muestra los resultados promedio obtenidos en las 72 horas en LA vs. las 72 horas en LC, diferenciando entre los participantes que presentaban una HbA1c baja ( $HbA1c < 8\%$ ) y una HbA1c alta ( $HbA1c > 8\%$ ), y un alto consumo de CHO diario ( $CHO = 240$  g) y un bajo consumo de CHO ( $CHO = 180$  g).

Si se estudia la comparación de LA vs LC en los participantes con HbA1c baja, se puede observar que el control a LC tuvo un buen impacto en la reducción de la hiperglucemia y la glucemia media, aumentando así el TIR. Sin embargo, en los participantes con HbA1c alta, no se produjeron mejoras significativas, y se redujo

en gran proporción el tiempo en el rango aceptable. Esto puede deberse a que el control a LC depende de los parámetros de la terapia a lazo abierto para su correcta sintonización.

Por otro lado, si se comparan los resultados LA vs LC en dependencia al cantidad de CHO consumidos, se puede notar que en el caso de una alta ingesta de CHO diarios, el LC logra disminuir tanto en tiempo en hiperglucemia como el tiempo en hipoglucemia, la glucemia media y aumentar el TIR. Para el caso de un bajo consumo de CHO, el LC disminuye el tiempo en hiperglucemia y aumenta el TIR, pero disminuye en mayor proporción el tiempo en el rango deseado y se produce un leve aumento en la hipoglucemia.

Tabla 6.4: Resultados obtenidos en las 72 horas en lazo abierto vs. las 72 horas en lazo cerrado diferenciando entre los participantes que presentaban una HbA1c baja (HbA1c <8%) y una HbA1c alta (HbA1c >8%), y un alto consumo de CHO diario ( CHO = 240 g) y un bajo consumo de CHO (CHO = 180 g).

	HbA1c <8%		HbA1c >8%		Alto consumo de CHO		Bajo consumo de CHO	
	LA	LC	LA	LC	LA	LC	LA	LC
Glucemia	185,5	180,9	194,2	194,0	203,6	199,5	179,2	177,3
% [70, 250] mg/dl	84,1	82,9	84,1	77,8	79,0	77,0	87,5	83,5
% [70, 180] mg/dl	49,0	54,9	43,8	44,9	39,6	45,5	51,8	54,5
% >180 mg/dl	49,7	43,7	55,9	54,3	59,6	54,2	47,2	43,8
% <70 mg/dl	1,3	1,3	0,3	0,3	0,8	0,3	0,9	1,3
% <54 mg/dl	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

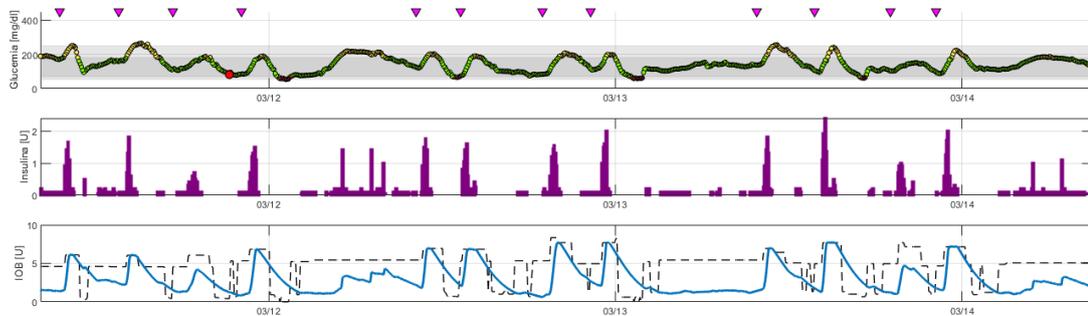


Figura 6.3: Control a lazo cerrado durante 72 horas para el participante 3003VP. En la primera subfigura se muestra la evolución temporal de la glucemia. En la segunda subfigura, se muestra la dosificación de insulina por parte del algoritmo de LC. En la última subfigura, se muestra la IOB junto con la restricción impuesta en la misma por el controlador.

La Figura 6.3 muestra el control a lazo cerrado durante 72 horas para el participante 3003VP. En la primera subfigura se muestra la evolución temporal de la



glucemia. Con triángulos violetas se indican los momentos en los que se realizó un anuncio de comida. Puede observarse que el control glucémico fue satisfactorio, manteniendo al usuario en el rango deseado (trazo verde) la mayor parte del tiempo. Por otro lado, los escasos episodios de hipoglucemia fueron breves. En la segunda subfigura, se muestra la dosificación de insulina por parte del algoritmo de LC. Aquí puede visualizar el comportamiento del algoritmo de lazo cerrado para regular la glucemia. Por un lado, se observan grandes dosis de insulina en los momentos de las comidas, generados por el controlador agresivo. Luego, en los períodos sin comidas, el LQG conservador realiza ajustes en la insulina basal para mantener la glucemia en rango. También se puede ver la acción de los BACs en el período nocturno cuando éstos fueron necesarios. En la última subfigura, se muestra la IOB junto con la restricción impuesta en la misma por el controlador. Aquí puede verse la acción de la capa de seguridad SAFE actuando sobre la acción del controlador para evitar el sobrepaso del límite en la IOB, en particular en el momento de las comidas. Por último, también se observa la actuación de la capa de hipoglucemias que reduce la restricción en la IOB ante un episodio de hipoglucemia inminente, previniendo o disminuyendo lo máximo posible la hipoglucemia postprandial.

Por último, la tabla 6.5 muestra el porcentaje del tiempo que estuvo cada participante a lazo cerrado desde el cierre del lazo hasta el final del ensayo. Puede verse que para todos los casos, el tiempo de conexión y correcto funcionamiento de la plataforma superó el 90 %, obteniendo un promedio de 95.4 %. Esta métrica es de suma importancia ya que este ensayo logró demostrar la viabilidad de la utilización de la plataforma InsuMate para ensayos de páncreas artificial, además de la mejora del control glucémico utilizando un algoritmo de lazo cerrado.

Tabla 6.5: Porcentaje del tiempo que estuvo cada participante a lazo cerrado desde el cierre del lazo hasta el final del ensayo.

	3001MO	3002VF	3003VP	3004GN	3005SZ	<b>Promedio</b>
<b>% de tiempo en LC</b>	99.64	91.01	96.26	96.41	93.68	95.40

### 6.3.4. Discusión

Los ensayos clínicos realizados de forma ambulatoria a principios de 2021 pusieron a prueba la plataforma InsuMate, junto con el algoritmo ARG. En esta prueba *in vivo*, el InsuMate logró resultados satisfactorios en cuanto a su nivel de conexión y cantidad de tiempo que logró mantener el LC (promedio de 95.4 % del tiempo total). Adicionalmente, los usuarios mostraron una buena recepción y disposición para manejar la plataforma, pudiendo resolver sin intervención de los

profesionales cuando sucedían desconexiones con el sensor, por ejemplo. Por otro lado, la posibilidad de monitorear de forma remota fue, nuevamente, una gran herramienta para el análisis clínico del control glucémico. A diferencia del monitoreo remoto utilizado en pacientes de UTI (sección anterior), aquí se podían visualizar las dosis de insulina y la evolución de la IOB. Esto resultó de suma importancia, ya que permitió un mejor entendimiento del funcionamiento del algoritmo por parte del personal médico. Además, facilitó el análisis del comportamiento del LC en tiempo real.

Por otro lado, el algoritmo ARG fue evaluado previamente en ensayos en un marco hospitalario, donde se obtuvieron muy buenos resultados [9]. En esta prueba clínica, se observó una inclinación hacia la hiperglucemia en los participantes, resultando en un TIR menor a lo observado en otros ensayos clínicos [2, 114]. De todas formas, cabe destacar que esta prevalencia de las hiperglucemias se observó aún más marcadamente en el período de LA. Esto podría indicar la necesidad de ajustar algún parámetro de la terapia habitual como, por ejemplo, la infusión basal, el CR, etc, los cuales son utilizados para la sintonización del algoritmo ARG. Por otro lado, se debe remarcar una vez más que -a diferencia de la mayoría de los algoritmos evaluados clínicamente- la estrategia de LC utilizada no cuenta con bolo para las comidas, y que en la segunda mitad del período de LC las comidas no fueron clasificadas por tamaño. Además, los participantes realizaron actividad física todos los días.

En el capítulo 4, se observó cómo la incorporación de un detector automático de comidas era capaz de disminuir la hiperglucemia en comparación con el ARG con anuncio frente a comidas de absorción lenta o de doble pico. El ARG sin anuncio resultó en una menor dependencia de la capa de hiperglucemia, la cual, en este ensayo, jugó un rol importante en la reducción de los altos valores glucémicos. Por otro lado, el Amplitude Enable, presentado en el capítulo 3 e incorporado junto con el detector de comidas en el capítulo 4, también logró un mejor desempeño en comparación con el ARG original.

En resumen, las estrategias presentadas en estas tesis podrían ser incorporadas al ARG para mejorar su desempeño en contextos más desafiantes como lo es el ámbito ambulatorio.

# Capítulo 7

## Conclusiones y trabajo futuro

A continuación, se detallan las principales conclusiones de esta tesis y el trabajo futuro.

### 7.1. Conclusiones

En esta tesis de doctorado, se trabajó en avances hacia un control glucémico de lazo cerrado que reduzca lo máximo posible la intervención requerida por parte de los usuarios, sin poner en riesgo su seguridad. El camino recorrido incluyó el diseño y análisis *in silico* de estrategias de control que avanzan en el trayecto propuesto por la JDRF hacia un control automático de la glucemia, comenzando por control de lazo híbrido, seguido de control de lazo cerrado con, y posteriormente sin anuncio de comidas, y finalizando con control bihormonal.

En un principio, se desarrolló el modo Time Enable, el cual permite la habilitación gradual del control de lazo cerrado en esquemas de control híbrido. Luego, con el modo Amplitude Enable se logró diseñar restricciones variantes en el tiempo en la IOB en algoritmos de control de lazo cerrado, es decir, sin bolos de insulina manuales, pero conservando el anuncio de comidas para la sintonización de la restricción en la IOB. Este modo fue luego incorporado al algoritmo de lazo cerrado ARG, demostrando que su utilización permitía la sintonización del algoritmo para la población pediátrica.

Con el objetivo de reducir la intervención de los usuarios, se desarrolló un módulo de detección de situaciones de hiperglucemia que, incorporado al algoritmo ARG, permitió eliminar el anuncio de comidas existente. Este nuevo ARG sin anuncio de comidas demostró una mejora en el control glucémico debido a su habilidad de adaptarse a comidas de distintas composiciones, como comidas de absorción lenta o de doble pico.

Luego, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemias debido a sobredosis

de insulina, las cuales son habituales en algoritmos de lazo cerrado, se propuso extender el algoritmo ARG sin anuncio de comidas a un algoritmo bihormonal, agregándole un tercer controlador encargado del suministro de glucagón. Luego de simulaciones intensivas y en escenarios con variación y comidas mixtas, se demostró que la incorporación del glucagón al lazo de control representa un menor riesgo de hipoglucemia, sin aumentar las hiperglucemias, lo cual se traduce en un aumento en el tiempo en rango.

Por último, debido a la pandemia de COVID 19, se utilizó el desarrollo previamente realizado para el monitoreo remoto de participantes en ensayos clínicos de páncreas artificial, como herramienta de telemedicina a la hora de monitorear la glucemia de pacientes con COVID 19 en la unidad de terapia intensiva. Esto permitió un control casi continuo de la glucemia sin incrementar la exposición del personal sanitario a sujetos con COVID 19. Adicionalmente, el monitoreo continuo de la glucosa significó un mejor entendimiento y análisis de los protocolos de insulinización de pacientes en UTI. Finalmente, se llevaron a cabo ensayos clínicos ambulatorios de páncreas artificial en los que se validaron el algoritmo ARG y la plataforma InsuMate.

## 7.2. Trabajo futuro

Se definen los siguientes objetivos como continuación del trabajo presentado en esta tesis:

- Realizar estudios *in silico* que validen las estrategias bihormonales propuestas en la población pediátrica.
- Realizar la validación clínica del algoritmo  $ARG_{AE}$  en adultos en el contexto de un ensayo ambulatorio.
- Realizar la validación clínica del algoritmo  $ARG_{AE}$  en la población pediátrica en el contexto de la segunda fase del ensayo hospitalario programado con el Hospital de Pediatría Garrahan.
- Realizar la validación clínica del algoritmo  $ARG_{AE-um}$  en la población pediátrica en el contexto de la tercera fase del ensayo hospitalario programado con el Hospital de Pediatría Garrahan.
- Complementar el monitoreo de pacientes en UTI con el desarrollo de estrategias de control que permitan la regulación de la glucemia en pacientes críticos.

# Apéndice A

## Informes de monitoreo remoto

En este apéndice, se incluye a modo de ejemplo un informe de los realizados para el análisis del control glucémico de los pacientes monitoreados en la unidad de terapia intensiva.

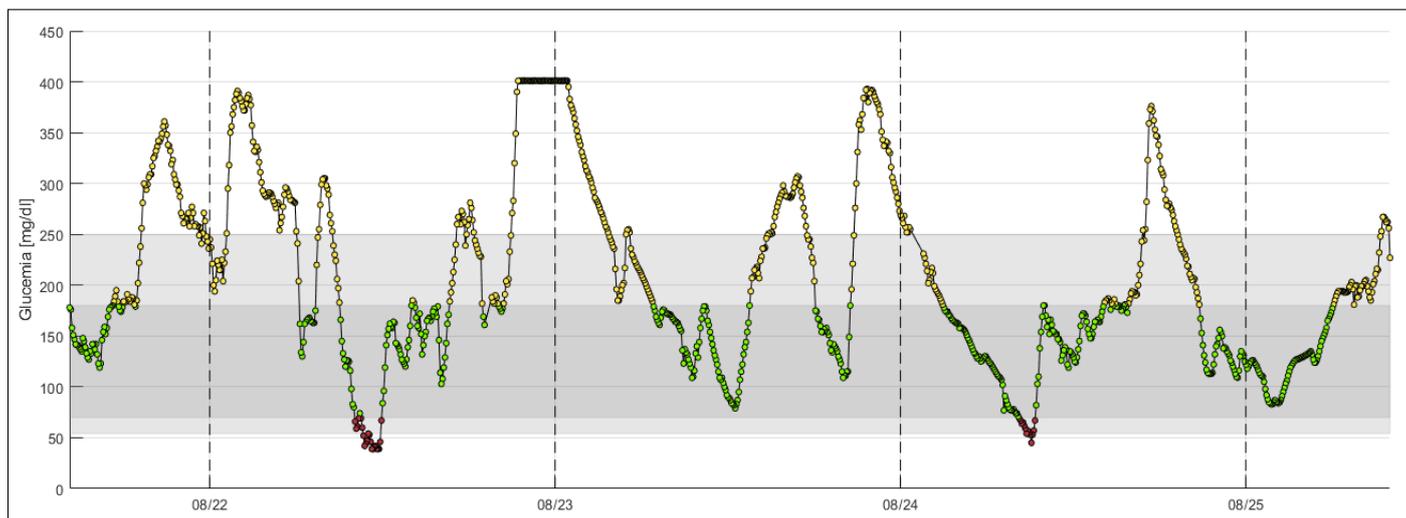
Estos informes se confeccionaron para todos los pacientes que fueron monitoreados, tanto del Garrahan como del Hospital Italiano de Buenos Aires.

# Informe Monitoreo Remoto – Insumate®

Usuario HIBA 3 [21 - 25 Ago 2020]

## Datos del usuario:

Edad: xx años      Tipo: HIBA, cama 314      Diagnóstico: Covid-19  
 Género: Femenino      Peso: xxxkg      Transplante de páncreas



## Datos monitoreo remoto:

Inicio del monitoreo: 21/8/20 14:16:07  
 Fin del monitoreo: 25/8/20 10:00:58  
 Duración total: 3d 19h 44m 51s  
 Celular: Motorola One XT1941-5  
 Sensor: Dexcom G6  
 Id transmisor: 813CFA  
 Edad del transmisor: xxd  
 Muestras recibidas: 1087 muestras  
 Calibraciones: 0

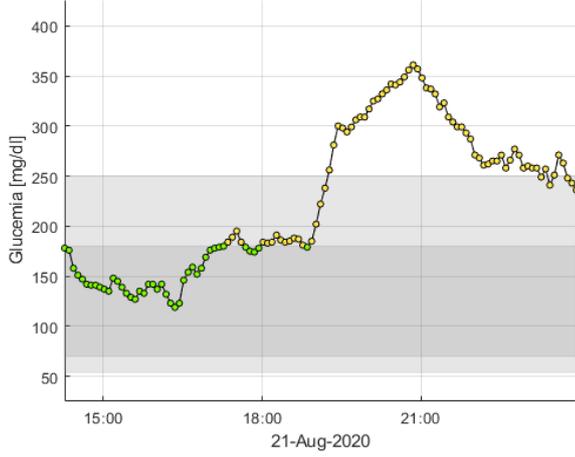
## Métricas globales:

CGM > 250 mg/dl: 30.6 %  
 CGM ∈ (180 – 250] mg/dl: 21.7 %  
 CGM ∈ (110 – 180] mg/dl: 37.8 %  
 CGM ∈ [70 – 110] mg/dl: 6.6 %  
 CGM < 70 mg/dl: 3.3 %  
 CGM < 54 mg/dl: 1.6 %  
 Máxima tasa crecimiento: 9.0 mg/dl/min  
 Máxima tasa decrecimiento: -9.2 mg/dl/min  
 Glucemia media: 206.0 mg/dl  
 Medidas de variabilidad: STD: 88.5  
 IQR: 129.8  
 Excursión: 362.0

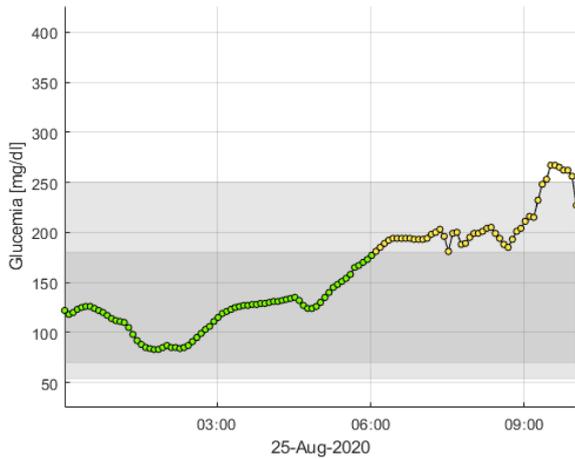
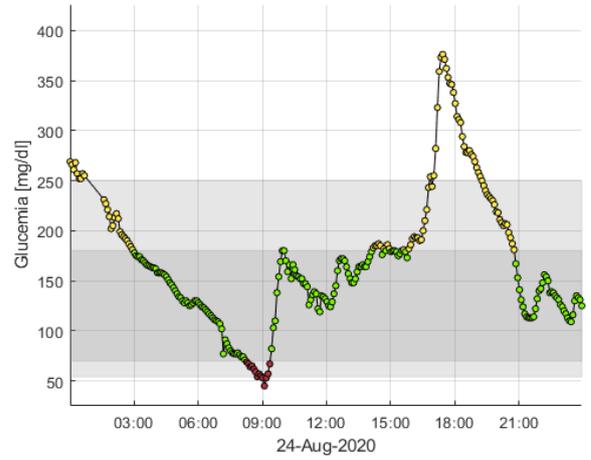
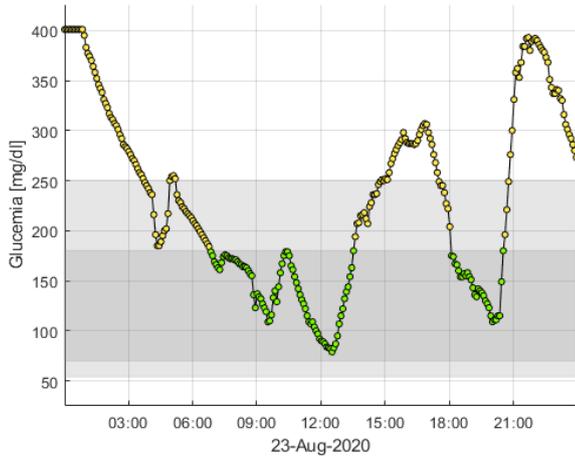
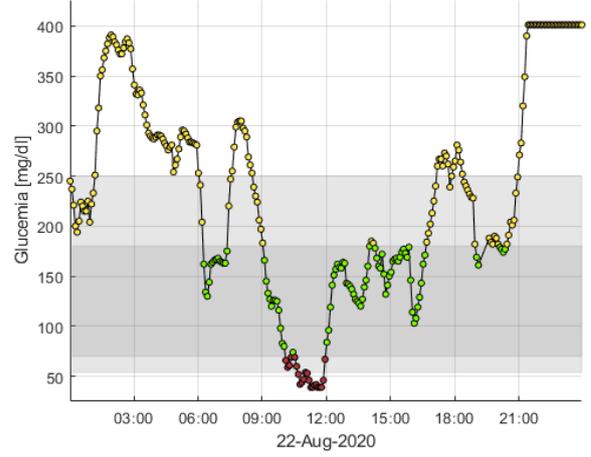
## Métricas diarias:

	Día 1*	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5*	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11
> 250	44.4	42.4	40.6	13.3	5.8	...	...	...	...	...	...
(180 – 250]	19.7	19.1	20.8	20.9	33.9	...	...	...	...	...	...
(110 – 180]	35.9	27.9	31.3	52.9	42.9	...	...	...	...	...	...
[70 – 110]	0.0	2.8	7.3	7.9	17.4	...	...	...	...	...	...
< 70	0.0	7.8	0.0	5.0	0.0	...	...	...	...	...	...
< 54	0.0	4.9	0.0	1.1	0.0	...	...	...	...	...	...
Max dG	5.0	9.0	6.9	8.4	3.6	...	...	...	...	...	...
Min dG	-3.6	-9.2	-5.9	-5.0	-5.8	...	...	...	...	...	...
G media:	226.8	230.1	230.4	169.6	155.1	...	...	...	...	...	...
STD:	72.7	103.3	89.8	65.9	49.5	...	...	...	...	...	...
IQR:	134.5	134.5	136.5	66.0	74.0	...	...	...	...	...	...
Excursión:	242.0	362.0	322.0	331.0	184.0	...	...	...	...	...	...

# Monitoreo diario:



\*



\*

\* días incompletos



# Bibliografía

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 9th edn. Brussels, Belgium, 2019.
- [2] A Weisman, JW Bai, M Cardinez, CK Kramer, and B Perkins. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 5(7):501–512, 2017.
- [3] A. Revert, F. Garelli, J. Picó, H. De Battista, P. Rossetti, J. Vehí, and J. Bondia. Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 60 (8):2113–2122, 2013.
- [4] Vanessa Moscardó. *Contributions to modelling and control for improved hypoglycaemia and variability mitigation by dual-hormone artificial pancreas systems*. PhD thesis, Universitat Politècnica de Valencia, 2019.
- [5] F. León-Vargas, F. Garelli, H. de Battista, and J. Vehí. Adaptive pd controller with insulin-on-board limitation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8:724–732, 2013.
- [6] F. León-Vargas, F. Garelli, H. De Battista, and J. Vehí. Postprandial response improvement via safety layer in closed-loop blood glucose controllers. *Biomedical Signal Processing and Control*, 16:80 – 87, 2015.
- [7] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, and R. Sánchez-Peña. Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting. *Control Eng Pract*, pages 22–32, 2018.
- [8] R S Sánchez Peña, P Colmegna, L Grosebacher, M Breton, H De Battista, F Garelli, W Belloso, E Campos-Náñez, V Simonovich, V Beruto, P Scibona, and D Chervavvsky. Artificial Pancreas: First Clinical Trials in Argentina. In *20th IFAC World Congress*, pages 7997–8002, Toulouse, France, 2017.

- [9] R. Sánchez-Peña, P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, D. García-Violini, M. Moscoso-Vásquez, N. Rosales, E. Fushimi, E. Campos-Náñez, M. Breton, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodriguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Chervavsky, and L. Grosebacher. Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses. *J Diabetes Sci Technol*, 12(5):914–925, 2018.
- [10] A. Haidar. The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes. *IEEE Control Systems*, 36(5):28–47, Oct 2016.
- [11] J T Sorensen. *A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Asses Improved Insulin Therapies for Diabetes*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA, 1985.
- [12] R N Bergman, L S Phillips, and C Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68(6):1456–1467, dec 1981.
- [13] R. N. Bergman. Toward physiological understanding of glucose tolerance: Minimal-model approach. *Diabetes*, 38(12):1512–1527, dec 1989.
- [14] van Heusden K, Dassau E, Zisser HC, Seborg DE, and Doyle FJ. Control-relevant models for glucose control using a priori patient characteristics. *IEEE Trans Biomed Eng*, 59(7):1839–1849, 2012.
- [15] Anirban Roy and Robert S Parker. Dynamic modeling of exercise effects on plasma glucose and insulin levels. *Journal of diabetes science and technology*, 1(3):338–347, may 2007.
- [16] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Orsini Federici, T. R Pieber, HC. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. E. Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25:905–920, 2004.
- [17] C. Dalla Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Trans Biomed Eng*, 54(10):1740–1749, 2007.
- [18] C. Dalla Man, D. Raimondo, R. Rizza, and C. Cobelli. Gim, simulation software of meal glucose-insulin model. *J Diabetes Sci Technol*, 1(3):323–330, 2007.



- [19] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. *J Diabetes Sci Technol*, 8(1):26–34, January 2014.
- [20] G.M. Steil. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: The case for proportional-integral-derivative control. *J Diabetes Sci Technol*, 7(6):1621–1631, Nov 2013.
- [21] T.T. Ly, A Roy, B Grosman, J Shin, A Campbell, S Monirabbasi, B Liang, R von Eyben, S Shanmugham, P Clinton, and B. A. Buckingham. Day and night closed-loop control using the integrated Medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*, 38(7):1205–1211, Jul 2015.
- [22] Aleix Beneyto and Josep Vehi. Postprandial fuzzy adaptive strategy for a hybrid proportional derivative controller for the artificial pancreas. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 56(11):1973–1986, November 2018.
- [23] D. Shi, E. Dassau, and F. J. Doyle. Adaptive zone model predictive control of artificial pancreas based on glucose- and velocity-dependent control penalties. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(4):1045–1054, 2019.
- [24] L. Bally, H. Thabit, H. Kojzar, J. K. Mader, J. Qerimi-Hyseni, S. Hartnell, M. Tauschmann, J. M. Allen, M. E. Wilinska, T. R. Pieber, M. L. Evans, and R. Hovorka. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(4):261–270, Apr 2017.
- [25] P. Colmegna, R. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle III. Reducing risks in type 1 diabetes using  $\mathcal{H}_\infty$  control. *IEEE Trans Biomed Eng*, 61(12):2939–2947, Dec. 2014.
- [26] Richard Mauseth, I. B. Hirsch, J. Bollyky, R. Kircher, D. Matheson, S. Sanda, and C. Greenbaum. Use of a fuzzy logic controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 15(8):628–633, 8 2013.
- [27] C.C. Palerm. Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 102(2):130–137, 2011.

- [28] J. Bondia. Páncreas artificial. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 11(Suppl(1)):8–13, 2020.
- [29] Eyal Dassau, B. Bequette, B. Buckingham, and F. J. Doyle III. Detection of a meal using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 31(2):295–300, Feb 2008.
- [30] K Turksoy, S Samadi, J Feng, E Littlejohn, L Quinn, and A Cinar. Meal detection in patients with type 1 diabetes: A new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE J Biomed Health Inform*, 20(1):47–54, Jan 2016.
- [31] C. S. Hughes, S. D. Patek, M. Breton, and B. P. Kovatchev. Anticipating the next meal using meal behavioral profiles: A hybrid model-based stochastic predictive control algorithm for T1DM. *Comput Methods Programs Biomed*, 102(2):138–148, May 2011.
- [32] H. Lee, B.A. Buckingham, D.M. Wilson, and B.W. Bequette. A closed-loop artificial pancreas using model predictive control and a sliding meal size estimator. *J Diabetes Sci Technol*, 3(5):1082–1090, 2009.
- [33] Fraser Cameron, G?nter Niemeyer, and Bruce A. Buckingham. Probabilistic evolving meal detection and estimation of meal total glucose appearance. *J Diabetes Sci Technol*, 3(5):1022–1030, September 2009.
- [34] Iman Hajizadeh, Mudassir Rashid, Kamuran Turksoy, Sediqeh Samadi, Jianyuan Feng, Mert Sevil, Nicole Hobbs, Caterina Lazaro, Zacharie Maloney, Elizabeth Littlejohn, and Ali Cinar. Incorporating unannounced meals and exercise in adaptive learning of personalized models for multivariable artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol*, 12(5):953–966, September 2018.
- [35] K. Turksoy, E. S. Bayrak, L. Quinn, E. Littlejohn, and A. Cinar. Multivariable Adaptive Closed-Loop Control of an Artificial Pancreas Without Meal and Activity Announcement. *Diabetes Technol Ther*, pages 386–400, 2013.
- [36] Jessica R. Castle, Joseph El Youssef, Leah M. Wilson, Ravi Reddy, Navid Resalat, Deborah Branigan, Katrina Ramsey, Joseph Leitschuh, Uma Rajhbeharrysingh, Brian Senf, Samuel M. Sugerman, Virginia Gabo, and Peter G. Jacobs. Randomized outpatient trial of single- and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes care*, 41(7):1471–1477, July 2018.



- [37] MD DeBoer, DR Chernavvsky, K Topchyan, BP Kovatchev, GL Francis, and MD Breton. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with t1d. *Pediatr Diabetes*, 18(7):540–546, 2017.
- [38] Alexander Abitbol, Remi Rabasa-Lhoret, Virginie Messier, Laurent Legault, Mohamad Smaoui, Nathan Cohen, and Ahmad Haidar. Overnight glucose control with dual- and single-hormone artificial pancreas in type 1 diabetes with hypoglycemia unawareness: A randomized controlled trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20(3):189–196, March 2018.
- [39] Vanessa Moscardó, Pau Herrero, José Luis Díez, Marga Giménez, Paolo Rossetti, Pantelis Georgiou, and Jorge Bondia. Coordinated dual-hormone artificial pancreas with parallel control structure. *Computers & Chemical Engineering*, 128:322–328, September 2019.
- [40] H. Blauw, A. C. van Bon, R. Koops, and J. H. DeVries. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, obesity & metabolism*, 18(7):671–677, July 2016.
- [41] Firas H. El-Khatib, Courtney Balliro, Mallory A. Hillard, Kendra L. Magyar, Laya Ekhlaspour, Manasi Sinha, Debbie Mondesir, Aryan Esmaeili, Celia Hartigan, Michael J. Thompson, Samir Malkani, J. Paul Lock, David M. Harlan, Paula Clinton, Eliana Frank, Darrell M. Wilson, Daniel DeSalvo, Lisa Norlander, Trang Ly, Bruce A. Buckingham, Jamie Diner, Milana Dezube, Laura A. Young, April Goley, M. Sue Kirkman, John B. Buse, Hui Zheng, Rajendranath R. Selagamsetty, Edward R. Damiano, and Steven J. Russell. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: A multicentre randomised crossover trial. *Lancet (London, England)*, 389(10067):369–380, January 2018.
- [42] Ahmad Haidar, Michael A. Tsoukas, Sarah Bernier-Twardy, Jean-Francois Yale, Joanna Rutkowski, Anne Bossy, Evelyne Pytka, Anas El Fathi, Natalia Strauss, and Laurent Legault. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*, page dc191922, January 2020.
- [43] Martin I. De Bock, Anirban Roy, Matthew N. Cooper, Julie A. Dart, Carolyn L. Berthold, Adam J. Retterath, Kate E. Freeman, Benyamin Grosman, Natalie Kurtz, Fran Kaufman, Timothy W. Jones, and Elizabeth A. Davis. Feasibility of outpatient 24-Hour Closed-Loop insulin delivery, 2015.

- [44] B. P. Kovatchev, E. Renard, C. Cobelli, H. C. Zisser, P. Keith-Hynes, S. M. Anderson, S. A. Brown, D. R. Chernavvsky, M. D. Breton, L. B. Mize, A. Farret, J. Place, D. Bruttomesso, S. Del Favero, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, L. Magni, F. Di Palma, C. Toffanin, M. Messori, E. Dassau, and F. J. Doyle. Safety of outpatient closed-loop control: First randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*, 37(7):1789–1796, April 2014.
- [45] SA Brown, BP Kovatchev, MD Breton, SM Anderson, P Keith-Hynes, SD Patek, B Jiang, N Ben Brahim, P Vereshchetin, D Bruttomesso, A Avogaro, S Del Favero, F Boscari, S Galasso, R Visentin, M Monaro, and C Cobelli. Multinight bedside closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 17(3):203–9, 2015.
- [46] A Sharifi, MI De Bock, D Jayawardene, MM Loh, JC Horsburgh, CL Berthold, N Paramalingam, LA Bach, PG Colman, EA Davis, B Grosman, C Hendrieckx, AJ Jenkins, K Kumareswaran, N Kurtz, A Kyoong, RJ MacIsaac, J Speight, S Trawley, GM Ward, A Roy, TW Jones, and DN. O'Neal. Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: A randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther*, 18(12):772–783, 2016.
- [47] S Del Favero, F Boscari, M Messori, I Rabbone, R Bonfanti, A Sabbion, D Iafusco, R Schiaffini, R Visentin, R Calore, YL Moncada, S Galasso, A Galderisi, V Vallone, F Di Palma, E Losiouk, G Lanzola, D Tinti, A Rigamonti, M Marigliano, A Zanfardino, N Rapini, A Avogaro, D Chernavvsky, L Magni, C Cobelli, and D. Bruttomesso. Randomized summer camp crossover trial in 5- to 9-year-old children: Outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe. *Diabetes Care*, 39(7):1180–5, 2016.
- [48] M Tauschmann, JM Allen, ME Wilinska, H Thabit, CL Acerini, DB Dunger, and R. Hovorka. Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: A 3-week, free-living, randomized crossover trial. *Diabetes Care*, 39(11):2019–2025, 2016.
- [49] M Tauschmann, JM Allen, ME Wilinska, H Thabit, Z Stewart, P Cheng, C Kollman, CL Acerini, DB Dunger, and R. Hovorka. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 39(7):1168–74, 2016.



- [50] R. Hovorka, D. Elleri, H. Thabit, J. M. Allen, L. Leelarathna, R. El-Khairi, K. Kumareswaran, K. Caldwell, P. Calhoun, C. Kollman, H. R. Murphy, C. L. Acerini, M. E. Wilinska, M. Nodale, and D. B. Dunger. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: A free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 37(5):1204–1211, January 2014.
- [51] Steven J. Russell, Mallory A. Hillard, Courtney Balliro, Kendra L. Magyar, Rajendranath Selagamsetty, Manasi Sinha, Kerry Grennan, Debbie Mondesir, Laya Ekhlaspour, Hui Zheng, Edward R. Damiano, and Firas H. El-Khatib. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(3):233–243, March 2016.
- [52] F.H. El-Khatib, S.J. Russell, D.M. Nathan, R.G. Sutherlin, and E.R. Damiano. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Science Translational Medicine*, 2(27):27ra27, 2010.
- [53] WK Ward, JR Castle, and YJ El. Safe glycemic management during closed-loop treatment of type 1 diabetes: the role of glucagon, use of multiple sensors and compensation for stress hyperglycemia. *J Diabetes Sci Technol*, 5:1373–1380, 2011.
- [54] J.R. Castle, J.M. Engle, J.E. Youssef, R.G. Massoud, K.C.J. Yuen, R. Kagan, and W.K. Ward. Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 33(6):1282–1287, 2010.
- [55] A. Haidar, L. Legault, L. Matteau-Pelletier, V. Messier, M. Dallaire, M. Ladouceur, and R. Rabasa-Lhoret. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(8):595–604, 2015.
- [56] MP Stone, P Agrawal, X Chen, M Liu, J Shin, TL Cordero, and FR. Kaufman. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the mimimed 670g system commercial launch. *Diabetes Technol Ther*, 20(10):689–692, 2018.
- [57] GP Forlenza, L Ekhlaspour, M Breton, DM Maahs, RP Wadwa, M DeBoer, LH Messer, M Town, J Pinnata, G Kruse, BA Buckingham, and D. Chervinsky. Successful at-home use of the tandem control-iq artificial pancreas

- system in young children during a randomized controlled trial. mented pump with low-glucose suspend function: A randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther*, 21(4):159–169, 2019.
- [58] Marc D. Breton and Boris P. Kovatchev. One year real-world use of the control-iq advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23(9):601–608, September 2021.
- [59] Julien Da Silva, Giuseppe Lepore, Tadej Battelino, Arcelia Arrieta, Javier Castañeda, Benyamin Grosman, John Shin, and Ohad Cohen. Real-world performance of the minimed™ 780g system: First report of outcomes from 4’120 users. *Diabetes Technology & Therapeutics*, September 2021.
- [60] Nicolás Rosales, Fabricio Garelli, and Hernán De Battista. T1DM glycemic control: Effects of mixed meals and intra-patient variability in continuous insulin treatments. In *2015 16th Workshop on Information Processing and Control, RPIC 2015*, 2016.
- [61] N Rosales. *Modelado y Simulación de Tecnologías para el Tratamiento de la Diabetes*. PhD thesis, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Bs. As., Argentina, 2020.
- [62] P. Herrero, J. Bondia, C. C. Palerm, J. Vehí, P. Georgiou, N. Oliver, and C. Toumazou. A simple robust method for estimating the glucose rate of appearance from mixed meals. *J Diabetes Sci Technol*, 6(1):153–162, 2012.
- [63] Nicolas Rosales, Hernan De Battista, and Fabricio Garelli. Hypoglycemia prevention: Pid-type controller adaptation for glucose rate limiting in artificial pancreas system. *Biomedical Signal Processing and Control*, 71:103106, January 2021.
- [64] P. Colmegna, R. S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle III. Switched LPV glucose control in type 1 diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 63(6):1192–1200, June 2016.
- [65] UNLP. Insumate. tipo d-denominativa. instituto nacional de la propiedad intelectual. solicitante: Fabricio garelli., 2019.
- [66] Emilia Fushimi, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, and Fabricio Garelli. Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints. *Biomed Signal Process Control*, 45:1–9, August 2018.



- [67] Emilia Fushimi, María Cecilia Serafini, Hernan De Battista, and Fabricio Garelli. Automatic glycemic regulation for the pediatric population based on switched control and time-varying iob constraints: an in silico study. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 58:2325–2337, 2020.
- [68] C. Ellingsen, E. Dassau, H. Zisser, B. Grosman, M.W. Percival, L. Jovanovic, and F.J. Doyle 3rd. Safety constraints in an artificial pancreatic beta cell: an implementation of model predictive control with insulin on board. *J Diabetes Sci Technol*, 3(3):536–544, 2009.
- [69] L. Magni, D.M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *J Diabetes Sci Technol*, 1(6):804–812, 2007.
- [70] J Walsh and R Roberts. *Pumping insulin: everything you need for success on a smart insulin pump*. Torrey Pines Pr, 2006.
- [71] S. A. Weinzimer, G. M. Steil, K. L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, and W. V. Tamborlane. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*, 31(5):934–939, 2008.
- [72] R. Visentin, C. Dalla Man, Y. C. Kudva, A. Basu, and C. Cobelli. Circadian variability of insulin sensitivity: Physiological input for in silico artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther*, 17(1):1–7, January 2015.
- [73] R. Visentin, C. D. Man, and C. Cobelli. One-day bayesian cloning of type 1 diabetes subjects: Toward a single-day uva/padova type 1 diabetes simulator. *IEEE Trans Biomed Eng*, 63(11):2416–2424, 2016.
- [74] Rebecca A. Ohman-Hanson and Gregory P. Forlenza. Artificial Pancreas in Young Children. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 19(5):277–279, may 2017.
- [75] Ricardo S. Sánchez-Peña and Daniel R. Chernavvsky. *The Artificial Pancreas: Current Situation and Future Directions*. Academic Press, 2019.
- [76] Scott W. Powers, Kelly C. Byars, Monica J. Mitchell, Susana R. Patton, Debbie A. Standiford, and Lawrence M. Dolan. Parent report of mealtime behavior and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects. *Diabetes Care*, 25(2):313–318, 2002.
- [77] Jennifer L. Sherr. Closing the loop on managing youth with type 1 diabetes: Children are not just small adults. *Diabetes Care*, 41(8):1572–1578, 2018.

- [78] Sonia Caprio, Gerd Plewe, Michael P. Diamond, Donald C. Simonson, Susan D. Boulware, Robert S. Sherwin, and William V. Tamborlane. Increased insulin secretion in puberty: A compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 114(6):963–967, 1989.
- [79] Boris Kovatchev. Glycemic variability: Risk factors, assessment, and control. *J Diabetes Sci Technol*, 13(4):627–635, July 2019.
- [80] Tadej Battelino, Thomas Danne, Richard M. Bergenstal, Stephanie A. Amiel, Roy Beck, Torben Biester, Emanuele Bosi, Bruce A. Buckingham, William T. Cefalu, Kelly L. Close, Claudio Cobelli, Eyal Dassau, J. Hans DeVries, Kim C. Donaghue, Klemen Dovc, Francis J. Doyle, Satish Garg, George Grunberger, Simon Heller, Lutz Heinemann, Irl B. Hirsch, Roman Hovorka, Weiping Jia, Olga Kordonouri, Boris Kovatchev, Aaron Kowalski, Lori Laffel, Brian Levine, Alexander Mayorov, Chantal Mathieu, Helen R. Murphy, Revital Nimri, Kirsten Nørgaard, Christopher G. Parkin, Eric Renard, David Rodbard, Banshi Saboo, Desmond Schatz, Keaton Stoner, Tatsuiko Urakami, Stuart A. Weinzierl, and Moshe Phillip. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, page dc190028, June 2019.
- [81] Douglas C. Montgomery and George C. Runger. *Applied Statistics and Probability for Engineers, third edition*. 2003.
- [82] Emilia Fushimi, Patricio Colmegna, Hernan De Battista, Fabricio Garelli, and Ricardo Sánchez-Pena. Artificial pancreas: Evaluating the arg algorithm without meal announcement. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13(6):1035–1043, 2019.
- [83] Zeinab Mahmoudi, Kirsten Nørgaard, Niels Kjølstad Poulsen, Henrik Madsen, and John Bagterp Jørgensen. Fault and meal detection by redundant continuous glucose monitors and the unscented kalman filter. *Biomedical Signal Processing and Control*, 38:86–99, September 2017.
- [84] Charrise M. Ramkissoon, Pau Herrero, Jorge Bondia, and Josep Vehi. Unannounced meals in the artificial pancreas: Detection using continuous glucose monitoring. *Sensors*, 18(3):884, March 2018.
- [85] Firas H. El-Khatib, Courtney Balliro, Mallory A. Hillard, Kendra L. Magyar, Laya Ekhlaspour, Manasi Sinha, Debbie Mondesir, Aryan Esmaeili, Celia Hartigan, Michael J. Thompson, Samir Malkani, J. Paul Lock, David M.



- Harlan, Paula Clinton, Eliana Frank, Darrell M. Wilson, Daniel DeSalvo, Lisa Norlander, Trang Ly, Bruce A. Buckingham, Jamie Diner, Milana Dezube, Laura A. Young, April Goley, M. Sue Kirkman, John B. Buse, Hui Zheng, Rajendranath R. Selagamsetty, Edward R. Damiano, and Steven J. Russell. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet (London, England)*, 389(10067):369–380, January 2017.
- [86] V. Gingras, R. Rabasa-Lhoret, V. Messier, M. Ladouceur, L. Legault, and A. Haidar. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes & Metabolism*, 42(1):47–54, February 2016.
- [87] K. Turksoy, I. Hajizadeh, S. Samadi, J. Feng, M. Sevil, M. Park, L. Quinn, E. Littlejohn, and A. Cinar. Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas. *Control Eng Pract*, 59:159–164, 2017.
- [88] Faye M. Cameron, Trang T. Ly, Bruce A. Buckingham, David M. Maahs, Gregory P. Forlenza, Carol J. Levy, David Lam, Paula Clinton, Laurel H. Messer, Emily Westfall, Camilla Levister, Yan Yan Xie, Nihat Baysal, Daniel Hovsmon, Stephen D. Patek, and B. Wayne Bequette. Closed-loop control without meal announcement in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(9):527–532, September 2017.
- [89] Lia Bally, Hood Thabit, Sara Hartnell, Eveline Andereggen, Yue Ruan, Malgorzata E. Wilinska, Mark L. Evans, Maria M. Wertli, Anthony P. Coll, Christoph Stettler, and Roman Hovorka. Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med*, 379(6):547–556, August 2018.
- [90] L DeJournett. Essential elements of the native glucoregulatory system, which, if appreciated, may help improve the function of glucose controllers in the intensive care unit setting. *Journal of diabetes science and technology*, 4(1):190–198, 2010.
- [91] C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli. A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53:2472–2478, 2006.
- [92] F. León-Vargas. *Design and implementation of a closed-loop blood glucose control system in patients with type 1 diabetes*. PhD thesis, Universitat de Girona, 2013.

- [93] Emilia Fushimi, Hernán De Battista, and Fabricio Garelli. A dual-hormone multicontroller for artificial pancreas systems - trabajo enviado. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2021.
- [94] T. M. Peters and A. Haidar. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabet. Med.*, 35(4):450–459, April 2018.
- [95] Ahmad Haidar, Mohamed Raef Smaoui, Laurent Legault, and Remi Rabasa-Lhoret. The role of glucagon in the artificial pancreas. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 4(6):476–9, 2016.
- [96] Nadine Taleb, Ahmad Haidar, Virginie Messier, Veronique Gingras, Laurent Legault, and Remi Rabasa-Lhoret. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes Obes Metab*, 19(1):13–23, January 2017.
- [97] P. Herrero, P. Georgiou, N. Oliver, M. Reddy, D. Johnston, and C. Toumazou. A composite model of glucagon-glucose dynamics for in silico testing of bihormonal glucose controllers. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(4):941–951, 2013.
- [98] Ananth Ranganathan. The levenberg-marquardt algorithm. *Tutorial on LM algorithm*, July 2004.
- [99] Manolis Lourakis. A brief description of the levenberg-marquardt algorithm implemented by levmar. *Memo, Foundation of Research and Technology*, 4, January 2005.
- [100] L. Marchand, S. Reffet, J. Vouillarmet, C. Cugnet-Anceau, E. Disse, and C. Thivolet. The 36 % coefficient of variation for glucose proposed for separating stable and labile diabetes is clinically relevant: A continuous glucose monitoring-based study in a large population of type 1 diabetes patients. *Diabetes & Metabolism*, 45(6):598–600, 2019.
- [101] Fabricio Garelli, Nicolás Rosales, Emilia Fushimi, Delfina Arambarri, Leandro Mendoza, Hernán De Battista, Ricardo Sánchez-Peña, Julia García Ara-behety, Sabrina Distefano, Consuelo Barcala, Javier Giunta, Marcos Las Heras, Carolina Martínez Mateu, Mariana Prieto, Eduardo San Román, Gabriela Krochik, and Luis 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*, 23(6):471–473, June 2021.



- [102] Fabricio Garelli, Emilia Fushimi, Nicolás Rosales, Delfina Arambarri, Cecilia Serafini, Hernán De Battista, Luis Grosembacher, and Ricardo Sánchez-Peña. Primer ensayo clínico ambulatorio del páncreas artificial en argentina - trabajo enviado. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, 2021.
- [103] Edward W. Gregg, Marisa K. Sophiea, and Misghina Weldegiorgis. Diabetes and covid-19: Population impact 18 months into the pandemic. *Diabetes Care*, 44(9):1916, September 2021.
- [104] Celestino Sardu, Nunzia D’Onofrio, Maria Luisa Balestrieri, Michelangela Barbieri, Maria Rosaria Rizzo, Vincenzo Messina, Paolo Maggi, Nicola Coppola, Giuseppe Paolisso, and Raffaele Marfella. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by covid-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*, page dc200723, May 2020.
- [105] Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, and Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *The Lancet*, 395(10223):497–506, February 2020.
- [106] Aihong Wang, Weibo Zhao, Zhangrong Xu, and Jianwen Gu. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (covid-19) is urgently needed. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, April 2020.
- [107] Rodolfo J. Galindo, Grazia Aleppo, David C. Klonoff, Elias K. Spanakis, Shivani Agarwal, Priya Vellanki, Darin E. Olson, Guillermo E. Umpierrez, Georgia M. Davis, and Francisco J. Pasquel. Implementation of continuous glucose monitoring in the hospital: Emergent considerations for remote glucose monitoring during the covid-19 pandemic. *J Diabetes Sci Technol*, 14(4):822–832, July 2020.
- [108] Judd E. Hollander and Brendan G. Carr. Virtually perfect? telemedicine for covid-19. *N Engl J Med*, 382(18):1679–1681, April 2020.
- [109] David C. Klonoff. The coronavirus 2019 pandemic and diabetes: An international perspective. *J Diabetes Sci Technol*, 14(4):703–704, July 2020.
- [110] Emi Ushigome, Masahiro Yamazaki, Masahide Hamaguchi, Takamasa Ito, Shin Matsubara, Yasuhiro Tsuchido, Yu Kasamatsu, Masaki Nakanishi,

- Naohisa Fujita, and Michiaki Fukui. Usefulness and safety of remote continuous glucose monitoring for a severe covid-19 patient with diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, July 2020.
- [111] Gilat Shehav-Zaltzman, Gad Segal, Noa Konvalina, and Amir Tirosh. Remote glucose monitoring of hospitalized, quarantined patients with diabetes and covid-19. *Diabetes Care*, 43(7):e75–e76, 2020.
- [112] Sirimon Reutrakul, Matthew Genco, Harley Salinas, Robert M. Sargis, Carlie Paul, Yuval Eisenberg, Jiali Fang, Rachel N. Caskey, Sarah Henkle, Sam Fatoorehchi, Amanda Osta, Pavan Srivastava, Alexia Johnson, Sarah E. Messmer, Michelle Barnes, Sarida Pratuangtham, and Brian T. Layden. Feasibility of inpatient continuous glucose monitoring during the covid-19 pandemic: Early experience. *Diabetes Care*, 43(10):e137, October 2020.
- [113] Bala G. Nair, E. Patchen Dellinger, David R. Flum, G. Alec Rooke, and Irl B. Hirsch. A pilot study of the feasibility and accuracy of inpatient continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, page dc200670, May 2020.
- [114] Eleni Bekiari, Konstantinos Kitsios, Hood Thabit, Martin Tauschmann, Eleni Athanasiadou, Thomas Karagiannis, Anna-Bettina Haidich, Roman Horvorka, and Apostolos Tsapas. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 361:k1310, April 2018.
- [115] T Biester, I Muller, K Remus, I Gottwald, S Blasig, E Atlas, R Nimri, K Dovc, N Bratina, T Battelino, M Philip, O Kordonouri, and T Danne. 60 hours hybrid-closed-loop (hcl) in everyday life: the dream5-study. *Pediatr Diabetes*, 17(S24):36–164, October 2016.
- [116] Sue A. Brown, Marc D. Breton, Stacey M. Anderson, Laura Kollar, Patrick Keith-Hynes, Carol J. Levy, David W. Lam, Camilla Levister, Nihat Bayсал, Yogish C. Kudva, Ananda Basu, Vikash Dadlani, Ling Hinshaw, Shelly McCrady-Spitzer, Daniela Bruttomesso, Roberto Visentin, Silvia Galasso, Simone Del Favero, Yenny Leal, Federico Boscari, Angelo Avogaro, Claudio Cobelli, and Boris P. Kovatchev. Overnight closed-loop control improves glycemic control in a multicenter study of adults with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(10):3674–3682, October 2017.
- [117] Daniel R. Chernoavsky, Mark D. DeBoer, Patrick Keith-Hynes, Benton Mize, Molly McElwee, Susan Demartini, Spencer F. Dunsmore, Christian Wakeman, Boris P. Kovatchev, and Marc D. Breton. Use of an artificial pancreas



- among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatr Diabetes*, 17(1):28–35, February 2016.
- [118] Mark D. DeBoer, Marc D. Breton, Christian Wakeman, Elaine M. Schertz, Emma G. Emory, Jessica L. Robic, Laura L. Kollar, Boris P. Kovatchev, and Daniel R. Chernoavsky. Performance of an artificial pancreas system for young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(5):293–298, May 2017.
- [119] Laya Ekhlaspour, Firas Elkhatib, Courtney Balliro, Rajendranath Selagamsetty, Aryan Esmaeili, Mallory Hillard, Debbie Mondesir, Steven J Russell, and Edward R Damiano. Outpatient glycemic management in type 1 diabetes with insulin-only vs. bihormonal configurations of a bionic pancreas. In *Diabetes*, volume 65, pages A21–A21. AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA, 2016.
- [120] G. P. Forlenza, S. Deshpande, T. T. Ly, D. P. Howsmon, F. Cameron, N. Bay-sal, E. Mauritzen, T. Marcal, L. Towers, B. W. Bequette, L. M. Huyett, J. E. Pinsker, R. Gondhalekar, F. J. Doyle III, D. M. Maahs, B. A. Buckingham, and E. Dassau. Application of zone model predictive control artificial pancreas during extended use of infusion set and sensor: A randomized crossover-controlled home-use trial. *Diabetes Care*, 40(8):1096–1102, Aug 2017.
- [121] Ahmad Haidar, Rémi Rabasa-Lhoret, Laurent Legault, Leif E. Lovblom, Rohan Rakheja, Virginie Messier, Émilie D’Aoust, C. Marcelo Falappa, Tara Justice, Andrej Orszag, Holly Tschirhart, Maryse Dallaire, Martin Ladouceur, and Bruce A. Perkins. Single- and dual-hormone artificial pancreas for overnight glucose control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(1):214–223, January 2016.
- [122] Ahmad Haidar, Virginie Messier, Laurent Legault, Martin Ladouceur, and Rémi Rabasa-Lhoret. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: An open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 19(5):713–720, May 2017.
- [123] Jort Kropff, Simone Del Favero, Jerome Place, Chiara Toffanin, Roberto Visentin, Marco Monaro, Mirko Messori, Federico Di Palma, Giordano Lanzola, Anne Farret, Federico Boscari, Silvia Galasso, Paolo Magni, Angelo Avogaro, Patrick Keith-Hynes, Boris P. Kovatchev, Daniela Bruttomesso, Claudio Cobelli, J. Hans DeVries, Eric Renard, and Lalo Magni. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under

- free-living conditions: a randomised crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12):939–947, December 2015.
- [124] Lalantha Leelarathna, Sibylle Dellweg, Julia K. Mader, Janet M. Allen, Carsten Benesch, Werner Doll, Martin Ellmerer, Sara Hartnell, Lutz Heinemann, Harald Kojzar, Lucy Michalewski, Marianna Nodale, Hood Thabit, Malgorzata E. Wilinska, Thomas R. Pieber, Sabine Arnolds, Mark L. Evans, and Roman Hovorka. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: Three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*, 37(7):1931, July 2014.
- [125] Trang T. Ly, Marc D. Breton, Patrick Keith-Hynes, Daniel De Salvo, Paula Clinton, Kari Benassi, Benton Mize, Daniel Chernavvsky, Jérôme Place, Darrell M. Wilson, Boris P. Kovatchev, and Bruce A. Buckingham. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*, 37(8):2310–2316, 2014.
- [126] Trang T. Ly, D. Barry Keenan, Anirban Roy, Jino Han, Benyamin Grosman, Martin Cantwell, Natalie Kurtz, Rie von Eyben, Paula Clinton, Darrell M. Wilson, and Bruce A. Buckingham. Automated overnight closed-loop control using a proportional-integral-derivative algorithm with insulin feedback in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(6):377–384, June 2016.
- [127] Revital Nimri, Ido Muller, Eran Atlas, Shahar Miller, Aviel Fogel, Natasa Bratina, Olga Kordonouri, Tadej Battelino, Thomas Danne, and Moshe Phillip. Md-logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: Randomized crossover trial. *Diabetes Care*, 37(11):3025, November 2014.
- [128] Revital Nimri, Natasa Bratina, Olga Kordonouri, Magdalena Avbelj Stefanija, Maryam Fath, Torben Biester, Ido Muller, Eran Atlas, Shahar Miller, Aviel Fogel, Moshe Phillip, Thomas Danne, and Tadej Battelino. Md-logic overnight type 1 diabetes control in home settings: A multicentre, multinational, single blind randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, 19(4):553–561, April 2017.
- [129] Moshe Phillip, Tadej Battelino, Eran Atlas, Olga Kordonouri, Natasa Bratina, Shahar Miller, Torben Biester, Magdalena Avbelj Stefanija, Ido Muller, Revital Nimri, and Thomas Danne. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*, 368(9):824–833, February 2013.



- [130] E Renard, N Tubiana-Rufi, E Bonnemaïson-Gilbert, R Coutant, F Dalla-Vale, A Farret, A Poidvin, N Bouhours-Nouet, C Abettan, J Place, and MD Breton. Closed-loop outperforms threshold-low-glucose suspend insulin delivery on glucose control in prepubertal outpatients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 66:A79, 2017.
- [131] Steven J. Russell, Firas H. El-Khatib, Manasi Sinha, Kendra L. Magyar, Katherine McKeon, Laura G. Goergen, Courtney Balliro, Mallory A. Hillard, David M. Nathan, and Edward R. Damiano. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 371(4):313–325, July 2014.
- [132] U. Schierloh, Malgorzata Wilinska, Hood Thabit, B. Tschapeller, C. Krainer, M. Witsch, Carine Beaufort, Roman Hovorka, and Thomas Pieber. Validation of a closed loop system in paediatric patients, 6 to 12 years, with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17:A99–A100, February 2015.
- [133] Hood Thabit, Alexandra Lubina-Solomon, Marietta Stadler, Lalantha Leelarathna, Emma Walkinshaw, Andrew Pernet, Janet M. Allen, Ahmed Iqbal, Pratik Choudhary, Kavita Kumareswaran, Marianna Nodale, Chloe Nisbet, Malgorzata E. Wilinska, Katharine D. Barnard, David B. Dunger, Simon R. Heller, Stephanie A. Amiel, Mark L. Evans, and Roman Hovorka. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(9):701–709, September 2014.
- [134] H. Thabit, M. Tauschmann, J. M. Allen, L. Leelarathna, S. Hartnell, M. E. Wilinska, C. L. Acerini, S. Dellweg, C. Benesch, L. Heinemann, J. K. Mader, M. Holzer, H. Kojzar, J. Exall, J. Yong, J. Pichierri, K. D. Barnard, C. Kollman, P. Cheng, P. C. Hindmarsh, F. M. Campbell, S. Arnolds, T. R. Pieber, M. L. Evans, D. B. Dunger, and R. Hovorka. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22):2129–2140, September 2015.
- [135] Marc D. Breton, Daniel R. Cherňavsky, Gregory P. Forlenza, Mark D. DeBoer, Jessica Robic, R. Paul Wadwa, Laurel H. Messer, Boris P. Kovatchev, and David M. Maahs. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: The artificial pancreas ski study. *Diabetes Care*, 40(12):1644, December 2017.
- [136] Gregory P. Forlenza, Dan Raghinaru, Faye Cameron, B. Wayne Bequette, H. Peter Chase, R. Paul Wadwa, David M. Maahs, Emily Jost, Trang T.

- Ly, Darrell M. Wilson, Lisa Norlander, Laya Ekhlaspour, Hyojin Min, Paula Clinton, Nelly Njeru, John W. Lum, Craig Kollman, Roy W. Beck, Bruce A. Buckingham, and for the In-Home Closed-Loop (IHCL) Study Group. Predictive hyperglycemia and hypoglycemia minimization: In-home double-blind randomized controlled evaluation in children and young adolescents. *Pediatr Diabetes*, 19(3):420–428, May 2018.
- [137] RS Kingman, JL Robic, BA Buckingham, P Clinton, BP Kovatchev, and SM Anderson. Restoration of hypoglycemia awareness with closed-loop therapy. *Diabetes*, 66:A94–A95, 2017.
- [138] T Ly, D Chernavvsky, D DeSalvo, S Shanmugham, M Breton, and B Buckingham. Day and night closed-loop control with the dias system in patients with type 1 diabetes at camp. abstracts from attd 2015 8th international conference on advanced technologies & treatments for diabetesparis, france–february 18-21, 2015. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(S1):A–1–A–180, February 2015.
- [139] Trang T. Ly, Bruce A. Buckingham, Daniel J. DeSalvo, Satya Shanmugham, Marta Satin-Smith, Mark D. DeBoer, Mary C. Oliveri, Elaine Schertz, Marc D. Breton, and Daniel R. Chernavvsky. Day-and-night closed-loop control using the unified safety system in adolescents with type 1 diabetes at camp. *Diabetes Care*, 39(8):e106, August 2016.
- [140] Tamara Spaic, Marsha Driscoll, Dan Raghinaru, Bruce A. Buckingham, Darrell M. Wilson, Paula Clinton, H. Peter Chase, David M. Maahs, Gregory P. Forlenza, Emily Jost, Irene Hramiak, Terri Paul, B. Wayne Bequette, Faye Cameron, Roy W. Beck, Craig Kollman, John W. Lum, and Trang T. Ly. Predictive hyperglycemia and hypoglycemia minimization: In-home evaluation of safety, feasibility, and efficacy in overnight glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 40(3):359–366, 2017.
- [141] Gregory P. Forlenza, Faye M. Cameron, Trang T. Ly, David Lam, Daniel P. Howsmon, Nihat Baysal, Georgia Kulina, Laurel Messer, Paula Clinton, Camilla Levister, Stephen D. Patek, Carol J. Levy, R. Paul Wadwa, David M. Maahs, B. Wayne Bequette, and Bruce A. Buckingham. Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20(5):335–343, May 2018.