

## IMPLEMENTACIÓN Y PRUEBA DE PLATAFORMA DE CÓDIGO ABIERTO PARA SISTEMA DE PÁNCREAS ARTIFICIAL

Delfina Arambarri, Nicolás Rosales, Fabricio Garelli

Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI, Calle 48 y 116, CC 91 (1900) La Plata – Buenos Aires – Argentina. E-mail: delfinarambarri@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmune que tiene como consecuencia la destrucción irreversible de las células beta del páncreas, las cuales son las responsables de segregar insulina. La insulina es una hormona anabólica que se encarga, junto con su contraparte, el glucagón, de regular la concentración de glucosa en sangre (glucemia). Por este motivo, las personas que padecen DMT1 suelen tener altos niveles de glucemia, lo cual puede ocasionar serios problemas de salud.

El tratamiento tradicional para la DMT1 es mediante múltiples inyecciones diarias de insulina a nivel subcutáneo, y con monitoreo utilizando un glucómetro con tiras reactivas. Al no suministrar la suficiente insulina se pueden generar valores altos de glucemia (hiperglucemia), lo cual puede traer consecuencias a largo plazo (amputación, falla renal, ceguera, entre otras). Por otra parte, la sobre-administración de insulina puede conllevar a valores bajos de glucemia (hipoglucemia), teniendo como consecuencias desde mareos y pérdida de la conciencia hasta incluso coma inducido o muerte. Actualmente existen bombas de infusión de insulina que se colocan también de forma subcutánea. Las mismas permiten inyectar manualmente cantidades de insulina en un determinado momento, denominados “bolos”, así como también configurar cantidades por hora suministradas en intervalos, llamadas “basales”. Por otra parte se encuentran los sensores continuos de glucosa (CGM) con los cuales se realiza un seguimiento más preciso por parte del paciente. Estos dos dispositivos permiten generar un mejor control respecto a la terapia convencional.

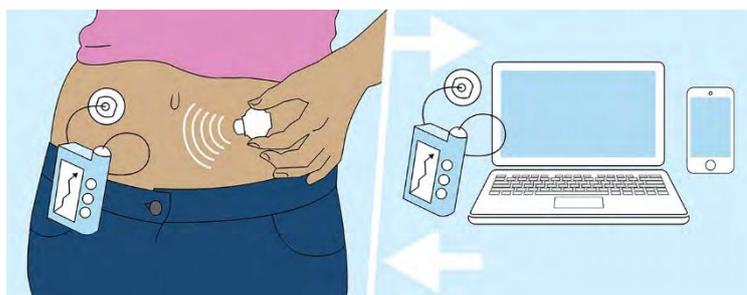


Figura 1: Sistema de Páncreas Artificial.

El miedo a las hipoglucemias es una de las mayores preocupaciones de las personas con DMT1. Por lo tanto, los pacientes suelen tomar una actitud conservadora administrando cantidades menores de insulina que como consecuencia generan hiperglucemias evitables. Ante este problema, tanto en nuestro país como en el extranjero, numerosos grupos de investigación están trabajando conjuntamente en el avance y desarrollo de algoritmos de control automático de glucosa para pacientes con DMT1, los cuales se engloban bajo el concepto de Páncreas Artificial (PA). El mismo consiste en conectar una bomba de infusión de insulina subcutánea con un CGM mediante un algoritmo de control que se encargue de calcular la dosis de insulina adecuada teniendo en cuenta las mediciones del CGM (ver Fig. 1).

En la actualidad existen diversas implementaciones de Páncreas Artificial “DIY” (Do It Yourself: hazlo tu mismo). Esto quiere decir que el paciente no adquiere un producto finalizado, sino que arma su propio sistema con las distintas alternativas de dispositivos y

controladores disponibles y lo pone en funcionamiento por su cuenta. Las implementaciones que se destacan hoy en día son OpenAPS, Loop y Android APS.

En particular OpenAPS se ejecuta sobre “una pequeña computadora”, por ejemplo una Intel Edison, una Raspberry Pi0W o Pi3. El algoritmo que utiliza se llama “oref0” en su primera versión, que antecede a “oref1”, la última versión estable. Tiene funciones como habilitar la detección de cambios en la sensibilidad a la insulina, asistencia para las comidas y cálculo dinámico de absorción de carbohidratos, así como también comidas sin anuncio y alertas cuando se requiere acción adicional por parte del usuario. De Open APS se desprende su versión modular para Android, denominada Android APS (AAPS) [1], que conserva el mismo algoritmo.

El objetivo del presente trabajo es introducir una alternativa de PA de código abierto como es AAPS y realizar su puesta en funcionamiento y verificación. Como grupo de investigación se plantearon las pruebas del sistema AAPS como punto de partida para luego implementar y probar el algoritmo ARG desarrollado en el país [2-3].

## Métodos

Para la implementación de AAPS se requiere como mínimo un CGM, un celular, una bomba y el entorno de desarrollo Android Studio (por lo tanto una computadora) de modo de poder descargar la aplicación AAPS al celular.

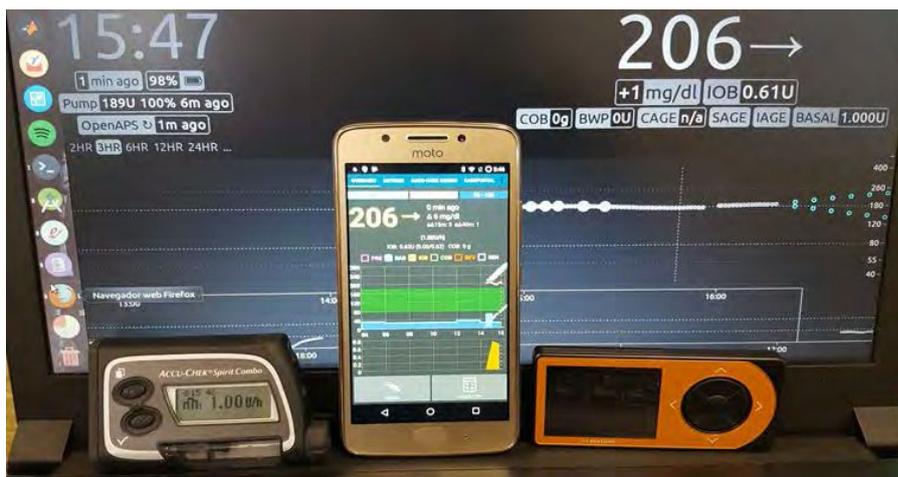


Figura 2: Bomba, Android APS, receptor del sensor y Night Scout.

En particular, para el presente trabajo y a lo que hardware respecta, se utilizó un celular Motorola Moto G5 XT1671 para la implementación del software y algoritmo de control. Se disponía del sistema CGM Dexcom G4 [4], compuesto por sensor, transmisor y receptor y de una bomba modelo Accu-Chek Spirit Combo [5] con su respectivo lector de infrarrojo Smart Pix Model 02, el cual permite realizar configuraciones de este modelo específico de bomba [6]. Los componentes utilizados pueden observarse en la Fig. 2.

En cuanto a lo que respecta al software, se eligió como Sistema Operativo (SO) principal Ubuntu. Se tuvo que hacer la excepción para el uso del programa de configuración de la bomba, el cual requiere Windows para su funcionamiento. En Ubuntu (versión 16.04 LTS - kernel 4.15.0-33-generic), se utilizó Git (versión 2.7.4) para descargar el repositorio y guardar versiones del código en caso de modificarlo; Android Studio (versión 3.1.2) para desarrollar, ejecutar y depurar el código; MongoDB shell (versión v4.0.1) para obtener la información del sistema almacenada en la base de datos (DB). Por otro lado, en Windows 7 (versión Home Basic - Service Pack 1) se instaló el programa de configuración de la bomba denominado ACCU-CHEK 360° Insulin Pump Configuration Software (versión 1.0.4.2907).

### Puesta en funcionamiento del sistema AAPS

Para poner en funcionamiento el sistema se requieren múltiples pasos. Se deben configurar las aplicaciones en el celular, el sitio web de monitoreo (NightScout) y las conexiones tanto de la bomba como del sensor.

Primero se "rooteo" el celular, es decir se obtuvo control privilegiado sobre el mismo para poder instalar la versión de Android Lineage OS 14.1, ya que AAPS no funciona correctamente con la versión 8.1 de Android pre-instalada en el celular provisto. Luego se instalaron en la computadora el sistema de control de versiones Git y el entorno de desarrollo Android Studio. Con las herramientas ya disponibles se prosiguió a descargar los repositorios de las aplicaciones, instalarlas y configurarlas.

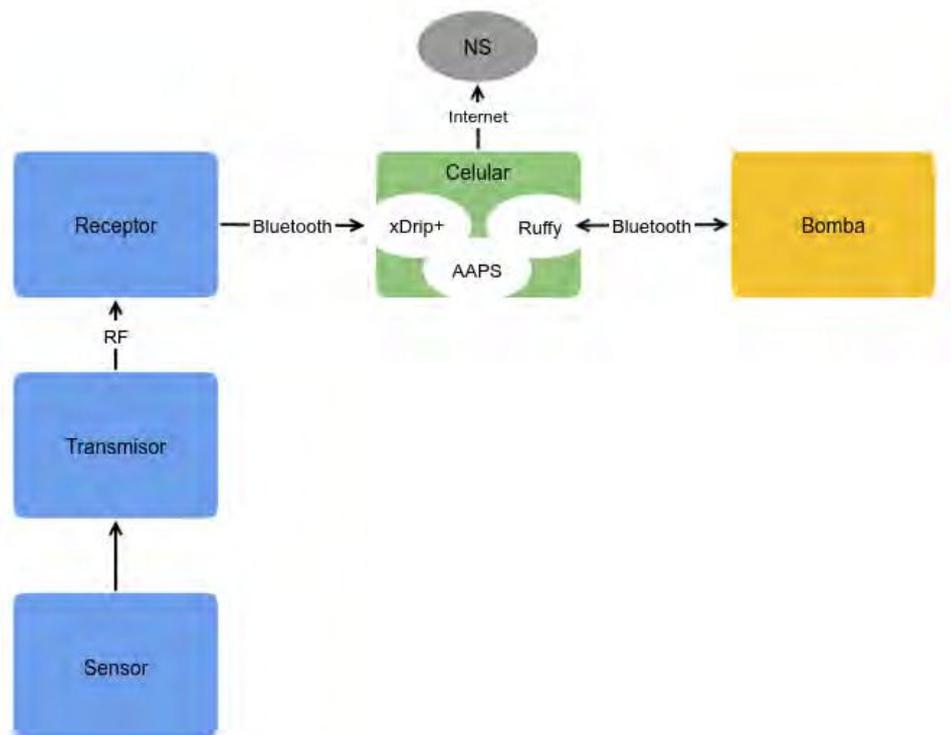


Figura 3: Dispositivos y aplicaciones del sistema Android APS.

El sistema se puede dividir según los dispositivos físicos (celular, bomba, CGM) que lo componen, como puede observarse en la Fig. 3 representados mediante rectángulos. Por otra parte se encuentra el software, representado por óvalos, correspondientes a las aplicaciones y el sitio web de monitoreo.

La aplicación principal es AAPS, la cual tiene múltiples configuraciones, como tipos de perfil de usuario, tipos de curva de insulina, tipos de bomba, opción de detección de sensibilidad, elección de lazo abierto o cerrado, objetivos y tratamientos, entre otras. A su vez se configuran las conexiones con las aplicaciones xDrip+ y NightScout.

xDrip+ es la aplicación encargada de recibir los datos del CGM. Se debe configurar para que tome los datos del sensor correspondiente y para que suba los datos de glucosa al sitio web de monitoreo. A su vez, se comunica con la aplicación central para proporcionar las medidas de glucosa recibidas por el receptor. Esta aplicación se comunica vía Bluetooth al sistema CGM, como se observa en la Fig. 3.

NightScout es el sitio web de monitoreo [7]. La aplicación central le comunica los datos mediante conexión a Internet (ver Fig. 3). En el sitio se pueden observar los datos del sistema, como lo son la glucosa, insulina, estado de la bomba, estado del sistema y el porqué de la toma de decisiones, entre otros. Para poner en funcionamiento el mismo se

debe crear el sitio, por ejemplo en la plataforma Heroku<sup>1</sup>, y realizar las configuraciones pertinentes.

En lo que a la bomba respecta, se configura con un software específico y un lector de infrarrojo denominado Smart Pix. Independientemente de la configuración generada, el celular y la bomba se comunican por Bluetooth mediante la aplicación Ruffy (ver Fig. 3). La misma realiza la conexión a la bomba sólo una vez y esta se establece permanentemente, exceptuando el caso que se desvinculen manualmente los dispositivos.

Durante la etapa de configuración y luego teniendo el sistema en funcionamiento, se analizaron las partes que lo componen y sus datos. Se realizaron modificaciones y programas adicionales para facilitar las pruebas iniciales.

En primer lugar, el sistema no funciona sin tener medidas de glucosa. Ante esto se podría probar sólo con CGM reales, lo cual carece de sentido práctico. Fue necesario desarrollar una solución para la generación de un CGM virtual. Primero, utilizando el programa POSTMAN<sup>2</sup> se cargó un vector completo en tiempo pasado. En ese caso no existe la posibilidad de observar cómo evolucionaría el sistema en cuanto a la cantidad de insulina que se inyecta. Ante la necesidad de simular un CGM real, de modo de tener la posibilidad de observar la reacción del sistema, se buscaron diversas alternativas. La que finalmente resultó de utilidad fue la ejecución de un programa en lenguaje Python. El mismo sube cada cierto tiempo, como un CGM real, un valor de glucosa. Al ser una simulación de un sensor real es posible analizar al sistema en su completo funcionamiento.

Para ensayar la plataforma se tuvieron que modificar aspectos de la programación del AAPS. Dado que Android APS tiene una configuración de objetivos que bloquean distintos aspectos del sistema para acompañar al usuario en el proceso de aprendizaje del sistema, poder utilizar todas las funcionalidades lleva semanas. Por esta razón es que se modificó el código de modo de evitar dichos objetivos y tener acceso al sistema completo.

Al algoritmo de control realizado por la comunidad de OpenAPS se lo denomina "oref0" en su primera versión y en principio se verificó la posibilidad de aplicarle modificaciones. Se realizó un mínimo cambio en el código, con el objetivo de corroborar si es posible alterar la cantidad de insulina que se inyecta, lo cual se pudo lograr sin inconvenientes.

Por otra parte, es fundamental en cualquier sistema que genera datos poder obtener los mismos de forma ordenada. Para ello se realizaron consultas a la DB ya integrada en el sistema. Para analizar la composición de la misma se utilizó la herramienta online "mLab" disponible en mongoDB<sup>3</sup>. Luego, instalando mongo, se exportó la información siguiendo diferentes criterios de orden y filtros.

Finalmente se realizó un manual de Android APS donde se enfatizó en las distintas problemáticas que se fueron encontrando y en el desarrollo de programas y pruebas realizadas.

## RESULTADOS

Tras la puesta en marcha y hacer los ajustes correspondientes, se apuntó a una prueba piloto del sistema, tanto a lazo abierto como a lazo cerrado.

En el mes de julio de 2018 se realizaron pruebas del sistema completo. El sistema se encontraba en funcionamiento junto con las aplicaciones AAPS, xDrip+ y Ruffy, y el sitio web de monitoreo NightScout. Se colocó un CGM Dexcom G4 sobre una persona sana, por lo que la bomba se conectó al sistema y no al sujeto. El objetivo de las pruebas fue evaluar el sistema con un monitor continuo de glucosa real y no uno virtual. En la Fig. 4 puede

<sup>1</sup> Heroku es una plataforma como servicio de computación en la Nube que soporta distintos lenguajes de programación.

<sup>2</sup> Permite la creación de peticiones a APIs internas o de terceros, elaboración de tests para validar el comportamiento de APIs, entre otras cosas.

<sup>3</sup> MongoDB es un sistema de base de datos NoSQL orientado a documentos, desarrollado bajo el concepto de código abierto.

observarse la pantalla principal de la plataforma AAPS y 18hs de funcionamiento. Puede observarse principalmente el nivel y la excursión de glucosa, junto con el suministro de insulina.

Se analizaron y comprobaron las distancias entre receptor y celular, y entre celular y bomba. Se evaluaron casos y escenarios de eventualidades, como la desconexión del sensor, que la bomba se quede sin batería o que el usuario erróneamente la apague. Se realizaron calibraciones del sensor, el cual las solicita cada doce horas y deben ser ingresadas desde el receptor. Por último, se analizó el funcionamiento y desempeño general de AAPS.

La prueba duró 240hs ininterrumpidas, verificándose el correcto funcionamiento del sistema durante el 93% del tiempo, lo cual se encuentra en el orden de lo obtenido con la plataforma DiAs (provista por la Universidad de Virginia) en las pruebas realizadas por el equipo de trabajo en noviembre de 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

## DISCUSIÓN

Se apuntó a la implementación de una plataforma abierta y transparente del tipo DIY debido a que posee las características necesarias para futuros ensayos clínicos de estrategias de control glucémico. El AAPS tiene una gran diversidad de usuarios en el mundo y una comunidad de soporte online activa. Además presentaba la gran ventaja de poseer conexión con el sensor Dexcom G4 y la bomba Accu-Chek, que corresponden al equipamiento que se disponía.

La implementación del sistema y las pruebas preliminares permitieron tener una comprensión más profunda de la plataforma. Se deben tener muchas consideraciones a la hora de realizar los ensayos clínicos, ya sea desde la estabilidad del sistema, tener en cuenta posibles eventualidades como lo son la desconexión de los dispositivos, posibles fallas del sistema, entre otras. Su implementación modular permite que se agreguen las prestaciones pertinentes (nuevos algoritmos de control, capas de seguridad, entre otros) a la hora de disponer de la plataforma. Las desconexiones del CGM generadas durante la prueba piloto (un 7% del tiempo total de las pruebas realizadas) son similares a las de las plataformas propietarias más avanzadas, por lo que se continuará con la implementación del controlador ARG para su futuro ensayo clínico el próximo año.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo describe el proceso de puesta en funcionamiento de una plataforma de código abierto que brinda a los pacientes con DMT1 la disponibilidad de un sistema a lazo cerrado gratuito y adaptable. La misma está implementada en Android y permite comunicarse y comandar una bomba de infusión subcutánea de insulina y un monitor continuo de glucosa. Se logró hacer una prueba piloto de 240hs con resultados satisfactorios. Se espera realizar pruebas con dispositivos comercializados nacionalmente como por ejemplo el CGM Freestyle Libre. Por otra parte, se realizará la programación del algoritmo ARG dentro de AAPS, con el objetivo de realizar pruebas clínicas en pacientes pediátricos en nuestro país, cuyo protocolo ya fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Garrahan.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] AndroidAPS community. (2018). AndroidAPS Documentation. 11/12/18, de AndroidAPS community. Sitio web: <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/index.html>.
- [2] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, R. Sanchez Peña. Automatic Regulatory Control in Type 1 Diabetes Without Carbohydrate Counting. Control Engineering Practice, Elsevier, ISSN:0967-0661. Vol. 74: 22-32. 2018.



Figura 4: Plataforma AAPS. durante la prueba

- [3] 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. Belloso, D. Cherňavvsky, L. Grosembacher. Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America without Pre-meal Insulin Boluses. Journal of Diabetes Science and Technology. 12(5):914-925. 2018.
- [4] Dexcom, Inc. (2014). SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA - GUÍA DEL USUARIO.
- [5] Roche Health Solutions Inc. (2012). Accu-Chek® Combo - MICRO-INFUSORA de INSULINA - Guía del usuario.
- [6] Roche Diagnostics. (2014). Accu-Chek® Smart Pix - Sistema para el tratamiento de la DIABETES - Instrucciones de uso.
- [7] AndroidAPS community. (2018). Visualization and Monitoring. 11/12/18, de AndroidAPS community. Sitio web:  
<https://openaps.readthedocs.io/en/latest/docs/While%20You%20Wait%20For%20Gear/night-scout-setup.html>.