

DESARROLLO DE ALGORITMOS DE CONTROL PARA TERAPIA MDI EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

Ernesto Estremera Toledo

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE ALGORITMOS DE CONTROL PARA TERAPIA
MDI EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

ERNESTO ESTREMER TOLEDO

2023



TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE ALGORITMOS DE CONTROL PARA TERAPIA
MDI EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

ERNESTO ESTREMER TOLEDO

2023

PROGRAMA DE DOCTORADO EN TECNOLOGÍA

Dirigida por:
Josep Vehí Casellas
Aleix Beneyto Tantiña

Memoria presentada para optar al título de Doctor por la
Universidad de Girona



TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE ALGORITMOS DE CONTROL PARA TERAPIA
MDI EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

Presentado en cumplimiento parcial de los
requisitos para obtener el título de Doctor
por la Universidad de Girona.

Por:

Ernesto Estremera Toledo

Supervisores:

Josep Vehí

Aleix Beneyto Tantiña

*Para Alison, por convertirse en la principal motivación de todo
lo que hago y haré.*

*Para Alvita, por recorrer todo este camino juntos y estar en
las buenas y en las malas.*

*Para mis padres, Idania y Leonel, a quien les debo todo
lo que soy y lo que no.*

*Soy una persona dichosa pues la vida no me pudo premiar con mejor compañía.
Los amo.*

AGRADECIMIENTOS

El proceso de completar esta tesis doctoral ha sido largo y laborioso. Este logro no habría sido posible sin un grupo de personas que han estado a mi lado apoyándome y orientándome de manera incondicional. A estas personas, quisiera dedicarles un breve, pero sincero agradecimiento.

Quiero empezar agradeciendo a mis padres, pues todo lo que soy es gracias a su amor, a su educación, a su apoyo y a su sacrificio incondicional. A pesar de la distancia de estos años siguen estando ahí y representan un pilar fundamental en mi vida que me impulsa a seguir.

Agradecer a Alvita y Alison. Alvita, mi mayor soporte estos años. Hace 3 años y medio empezamos esta etapa lejos de nuestra familia y lo más importante es que la hemos sorteado juntos. Gracias por empujarme cuando lo necesitaba y por dejarte empujar por mí cuando lo necesitabas tú. A Alison agradecerle por convertirse en el principal motivo de levantarme feliz y dispuesto cada mañana.

Todo este proceso no hubiera sido posible sin Josep Vehí quien confió en mi y decidió tomar este largo camino conmigo. Muchas Gracias por su apoyo, tiempo, motivación constante y por su guía invaluable durante este proceso dándome todas las herramientas para terminar hoy con esta tesis. Siempre tendrá mi más profunda admiración, respeto y agradecimiento.

Quiero agradecer también a Aleix Beneyto Tantiña, por su ayuda en todo el desarrollo de mi investigación. Gracias por compartir parte de tu tiempo y conocimientos conmigo desde que asumiste como supervisor de mi tesis y guiarme de manera certera en el camino a seguir para desarrollar mi investigación.

Agradecer también a Iván Contreras por brindarnos tu amistad. Por tu ayuda y apoyo incondicional desde el primer día y acercarte a nosotros para que supiéramos que podíamos contar contigo. Muchas gracias de corazón y sabes que puedes contar conmigo.

Agradecer a mis colegas de MiceLab las discusiones durante las reuniones de grupo y sus valiosos aportes y colaboración conjunta. A Anna Comas por toda su asistencia en el proceso de solicitud de beca e incorporación al laboratorio. Al Dr. Jorge Bondia por recomendar mi nombre a Josep Vehí, muchas gracias por su confianza.

Finalmente agradecer al programa de investigadores en formación de la Universidad de Girona (IFUdG2019) que hizo posible desarrollar toda esta investigación.

*Ernesto Estremera Toledo
Girona, España
abril, 2023*

PUBLICACIONES

Revistas científicas

1. **Estremera, E.***, Cabrera, A.*, Beneyto, A., & Vehi, J. (2022). A simulator with realistic and challenging scenarios for virtual T1D patients undergoing CSII and MDI therapy. *Journal of Biomedical Informatics* 132, 104141. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153204642200154X>
2. Cabrera, A., Biagi, L., Beneyto, A., **Estremera, E.**, Contreras, I., Giménez, M., Conget, I., Martín-Fernández, J., & Vehí, J. (2023). Validation of a Probabilistic Prediction Model for Patients with Type 1 Diabetes Using Compositional Data Analysis. *Mathematics*, 11(5), 1241. <https://www.mdpi.com/2227-7390/11/5/1241>
3. **Estremera, E.**, Beneyto, A., Cabrera, A., Contreras, I. & Vehi, J. (2023). Intermittent closed-loop blood glucose control for people with type 1 diabetes on multiple daily injections. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 107568. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016926072300233X>

* Contribuyó igualmente a este trabajo.

Posters

1. **Toledo, E. E.**, Vehi, J., Beneyto, A., & Tejera, A. C. (2021, June). Generation of realistic scenarios including insulin variability and mixed meal library. In *Diabetes Technology &*

Therapeutics (Vol. 23, pp. A97-A98). 140 Huguenot street, 3rd flor, New Rochelle, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT, INC.

2. Tejera, A. C., Vehi, J., Beneyto, A., & **Toledo, E. E.** (2021, June). Incorporating long-acting insulin into the hovorka model for in silico simulations of MDI therapies in T1D patients. In *Diabetes Technology & Therapeutics* (Vol. 23, pp. A98-A98). 140 Huguenot street, 3rd flor, New Rochelle, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT, INC.

Congresos

1. Beneyto, A. , Vehi, J., & **Toledo, E. E.**. Blood glucose control algorithms for high variability type 1 diabetes patients. *44th International Engineering in Medicine and Biology Conference*. Glasgow-Scotland. July,2022. (ponencia)

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Los siguientes acrónimos y abreviaturas pueden ser encontrados en esta tesis.

Acrónimos y abreviaturas

AP	Páncreas Artificial
ARX	Modelo Autorregresivo con Entrada Exógena
CE	Conformité Européenne
CGM	Monitoreo Continuo de la Glucemia
CHO	Carbohidratos
CIBERDEM	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
CL	Circuito Cerrado
COB	Carbohidratos a Bordo
CSII	Infusión Continua de Insulina Subcutánea
CV	Coefficiente de Variación
DEG-100	Degludec-100 <i>U/mL</i>
DIY APS	Páncreas Artificial <i>Do It Yourself</i>
DM	Diabetes Mellitus
DT1	Diabetes Tipo 1
DT2	Diabetes Tipo 2
FDA	Food and Drug Administration
FC	Función de Costo
GLA-100	Glargine-100 <i>U/mL</i>
GLA-300	Glargine-300 <i>U/mL</i>
GRI	Índice de Riesgo Glucémico
GS	Glucosa en Sangre
HbA_{1c}	Hemoglobina Glucosilada
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IG	Índice Glucémico
IOB	Insulina a bordo
LGS	Suspensión de Glucosa Baja
MDI	Múltiples Inyecciones Diarias

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

MARD	Diferencia Relativa Media Absoluta
MICELAB	Modeling, Identification & Control Engineering Laboratory
MPC	Control Predictivo Basado en Modelo
ODE	Ecuaciones Diferenciales Ordinarias
OL	Circuito Abierto
PID	Control Proporcional-Integral-Derivativo
PLGS	Suspensión de Glucosa Baja Predicha
PR	Paciente Real
PV	Pacientes Virtuales
PVO_2^{max}	Porcentaje del Consumo Oxígeno Máximo
Ra	Tasa de Aparición de Glucosa
STD	Desviación Estándar
TDI	Insulina Diaria Total
TIR	Tiempo en Rango
VO_2^{max}	Consumo Oxígeno Máximo

ÍNDICE

Publicaciones	iii
Acrónimos y abreviaturas	v
Índice de tablas	xi
Índice de figuras	xiv
Abstract	xvii
Resumen	xix
Resum	xxi
1 Introducción	1
1.1 Motivaciones y desafíos	1
1.2 Objetivos	5
1.3 Financiación y contexto de la investigación	6
1.4 Estructura de la tesis	7
2 Introducción a la diabetes: clasificación, epidemiología, complicaciones y tratamiento	8
2.1 Diabetes Mellitus	8
2.1.1 Clasificación de los niveles de azúcar en sangre	11
2.1.2 Diabetes tipo 1	11

2.1.2.1	Complicaciones asociadas a la DT1	12
2.2	Medición de glucosa	14
2.3	Tratamientos de la DT1	16
2.3.1	Terapia de múltiples inyecciones diarias	18
2.3.2	Terapia de infusión continua de insulina	21
2.3.3	Manejo de ejercicios en la DT1	23
2.4	Bolígrafo de insulina inteligente	27
2.5	Sistemas de páncreas artificial	31
2.6	Desafíos del control automático de glucosa	40
2.6.1	Hipoglucemia	42
2.7	Estrategias de control utilizadas en el tratamiento de la DT1	44
2.8	Resumen	46
3	Herramientas de simulación para pacientes virtuales con diabetes tipo 1	48
3.1	Modelos glucorregulatorios	48
3.2	Herramientas de simulación para diabetes	51
3.3	Nueva plataforma de simulación para DT1	54
3.4	Modelo de Hovorka	56
3.4.1	Subsistema de acción de la insulina	56
3.4.2	Subsistema de la cinética de la glucosa	58
3.4.3	Subsistema de absorción y cinética de la insulina subcutánea	59
3.4.4	Subsistema de absorción intestinal	60
3.5	Incorporación de un modelo de ejercicios al modelo de Hovorka	60
3.6	Modelos de insulina de acción prolongada	62
3.6.1	Incorporación de los modelos de insulina de acción prolongada al modelo de Hovorka	64
3.7	Librería de comidas mixtas	67

3.8	Resumen	70
4	Generación realista de pacientes virtuales	72
4.1	Estado del arte de la generación de PV	72
4.2	Generación de PV del modelo de Hovorka	76
4.2.1	Validación paramétrica y fisiológica de los PV	78
4.2.2	Ajuste de parámetros para los PV	79
4.3	Variabilidad inter e intra paciente	80
4.3.1	Generación de variabilidad circadiana de la sensibilidad insulínica . .	81
4.3.2	Generación de variabilidad intrapaciente	85
4.4	Metodología para la creación de una cohorte de PV que representen a un PR .	87
4.5	Aplicación a una cohorte real	89
4.5.1	Datos de la cohorte real	91
4.5.2	Generación de PV representativos de los PRs de la cohorte objetivo .	92
4.5.3	Ensayo clínico con la cohorte real	93
4.5.4	Validación de la metodología	95
4.6	Discusión de los resultados obtenidos	97
4.7	Resumen	97
5	Diseño e implementación de un control intermitente de glucosa en sangre de CL para pacientes con DT1 y MDI	99
5.1	Consideraciones y objetivos del diseño de un CL para pacientes con DT1 y terapia MDI	100
5.2	Diseño de la estrategia de control	103
5.2.1	Modelo de Predicción	103
5.2.2	Controlador MPC de rescates de CHO	105
5.2.2.1	Librería de alimentos para rescates de CHO	107
5.2.3	Controlador MPC de bolos correctores	108

5.3	Controladores MPC activados por eventos	111
5.3.1	Eventos de activación del MPC de rescates de CHO	113
5.3.2	Eventos de activación del MPC de bolos correctores	114
5.4	Pruebas de validación	115
5.4.1	Escenario	115
5.5	Resultados	118
5.5.1	Resultados con insulina DEG-100	118
5.5.2	Resultados con insulina GLA-100	121
5.5.3	Resultados con insulina GLA-300	122
5.6	Discusión de los resultados obtenidos	126
5.7	Comparación de los resultados obtenidos con una terapia de CSII	131
5.8	Resumen	132
6	Conclusiones y trabajos futuros	135
6.1	Conclusiones	135
6.2	Limitaciones y trabajos futuros	138
A	Cohorte virtual	140
	Referencias bibliográficas	145

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	Página
2.1 Estimado de la prevalencia de niños y adolescentes (0-19 años) con DT1 por regiones fijadas por la IDF en el año 2021 (ajustado por mortalidad). Tomado de la fuente: (International Diabetes Federation, 2021).	12
2.2 Principales sistemas de CGM en la actualidad (Yoo and Kim, 2023). Parte 1. . . .	16
2.3 Principales sistemas de CGM en la actualidad (Yoo and Kim, 2023). Parte 2. . . .	17
2.4 Análogos de insulina más utilizados actualmente (Nicolucci et al., 2021).	19
2.5 Criterios a tener en cuenta para estabilizar los valores de la GS antes del ejercicio (Riddell et al., 2017).	25
2.6 Características de los principales bolígrafos inteligentes de insulina en el mercado.	28
2.7 Características de las principales capuchas para bolígrafos tradicionales disponibles en la actualidad.	30
2.8 Elementos y características del sistema MDI inteligente presentado por Medtronic.	32
2.9 Principales AP existentes en el mercado (Leelarathna et al., 2021; Boughton and Hovorka, 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Dermawan and Purbayanto, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).	37
3.1 Parámetros del modelo de los análogos de acción prolongada DEG-100, GLA-100 y GLA-300 (Schiavon et al., 2019, 2020).	65

3.2	Efectos causados por la incorporación de la biblioteca de comidas mixtas al modelo de Hovorka (Estremera et al., 2022).	71
4.1	Distribución de probabilidad y límites de los parámetros univariados del modelo de Hovorka.	77
4.2	Efectos causados por la incorporación de la biblioteca de comidas mixtas al modelo de Hovorka (Estremera et al., 2022).	87
4.3	Criterios de inclusión de la cohorte real.	91
4.4	Características poblacionales de la cohorte real.	91
4.5	Datos del tratamiento de insulina y las comidas de la cohorte real objetivo.	92
4.6	Métricas glucémicas de la cohorte real objetivo.	92
4.7	Generación de la cohorte.	92
4.8	Pacientes válidos para cada PR dependiendo del STD_{factor}	93
4.9	Resultados de la cohorte real durante el ensayo clínico.	94
4.10	Valores p de los resultados del ensayo clínico vs. la implementación en simulación.	95
5.1	Librería de alimentos para rescates de CHO.	109
5.2	Sugerencia de alimentos para suplir 20 g de CHO, 2 h después de la última comida y una GS de 69 mg/dL (Estremera et al., 2023).	110
5.3	Parámetros utilizados para la implementación de los eventos de activación.	112
5.4	Parámetros de los controladores definidos para la implementación.	117
5.5	Resultados de OL y CL para terapia MDI con DEG-100 inyectada a las 09:00 h.	119
5.6	Resultados de OL y CL para terapia MDI con DEG-100 inyectada a las 20:00 h.	120
5.7	Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina DEG-100 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.	121
5.8	Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-100 inyectada a las 09:00 h.	123
5.9	Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-100 inyectada a las 20:00 h.	123

5.10 Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina GLA-100 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.	124
5.11 Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-300 inyectada a las 09:00 h. .	125
5.12 Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-300 inyectada a las 20:00 h. .	126
5.13 Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina Gla-300 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.	127
5.14 Datos para evaluar el costo computacional de la estrategia CL implementada. . . .	130
A.1 Parámetros de los pacientes 1 hasta el 24 (parte 1).	141
A.2 Parámetros de los pacientes 1 hasta el 24 (parte 2).	142
A.3 Parámetros de los pacientes 25 hasta el 47 (parte 1).	143
A.4 Parámetros de los pacientes 25 hasta el 47 (parte 2).	144

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	Página
2.1 Funcionamiento del organismo de una persona con DM.	9
2.2 Mapa del número aproximado de personas con DM y las estimaciones por regiones definidas por la IDF en el período 2021-2045 (20-79 años). Adaptado de: International Diabetes Federation (2021).	10
2.3 Desarrollo histórico del tratamiento de la DT1.	18
2.4 Representación de curvas de insulina en plasma para distintas insulinas.	19
2.5 Representación de una terapia de MDI.	20
2.6 Representación de una terapia de CSII.	22
2.7 Árbol de decisiones para el ejercicio aeróbico en pacientes con DT1. Adaptado de: Riddell et al. (2017).	26
2.8 Funcionamiento de un AP.	33
3.1 Principales características del simulador presentado para DT1 (Estremera et al., 2022).	55
3.2 Modelo de Hovorka.	57
3.3 Modelo de Hovorka con la adición de los modelos de insulina de acción prolongada Glargine y Degludec.	66
3.4 Curva clínica de insulina en plasma (negra) vs. curva simulada (azul) para DEG-100 a 0,4 U/kg.	67

3.5	Clasificación de las comidas en la librería. Adaptado de: Estremera et al. (2021). .	69
3.6	CGM diario de las simulaciones para la Tabla 3.2. La curva azul muestra el modelo de Hovorka original y la curva roja el modelo de Hovorka incorporando la biblioteca de comidas mixtas (Estremera et al., 2022).	71
4.1	Diagrama de flujo de la metodología de generación de una cohorte válida de PV. .	80
4.2	Patrones de insulina basal generados utilizando la metodología descrita. Adaptado de: Estremera et al. (2021).	83
4.3	Media y desviación estándar de 100 perfiles de insulina basal generados. Adaptado de: Estremera et al. (2021).	84
4.4	Curvas de CGM para los distintos pasos utilizando la metodología descrita. Adaptado de: Estremera et al. (2021).	85
4.5	CGM diario de las simulaciones para la Tabla 4.2. La curva azul muestra el modelo de Hovorka original y la curva roja el modelo de Hovorka incorporando las variabilidades inter e intra-paciente presentadas (Estremera et al., 2022). . . .	87
4.6	Diagrama de flujo de la metodología para la generación de cohortes virtuales que representen a un PR objetivo.	90
4.7	Escenario del ensayo clínico.	94
4.8	Trayectoria mediana de CGM de la cohorte real durante el ensayo clínico y de las cohortes virtuales con los escenarios simulados.	96
5.1	Sistema de control CL propuesto para la terapia MDI.	101
5.2	Diagrama del esquema de control CL con los MPCs (Estremera et al., 2023). . . .	104
5.3	Pesos Q_1 (y) y Q_2 (Δy) definidos en las ecuaciones 5.11 y 5.12, respectivamente.	107
5.4	Diagrama de flujo de los MPCs activados por eventos (Estremera et al., 2023). . .	116
5.5	GRI de las simulaciones con el análogo DEG-100.	121
5.6	Trayectoria de CGM durante dos días con insulina DEG-100.	122
5.7	GRI de las simulaciones con el análogo GLA-100.	124

ÍNDICE DE FIGURAS

5.8	Trayectoria de CGM durante dos días con insulina GLA-100.	125
5.9	GRI de las simulaciones con el análogo GLA-300.	127
5.10	Trayectoria de CGM durante dos días con insulina GLA-300.	128
5.11	Cuadrícula GRI para la cohorte y todos los análogos con control OL y CL.	130
5.12	Control-IQ vs. terapia CL MDI.	133

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is considered one of the fastest-growing global health emergencies in the XXI century. According to the World Health Organization, it was estimated in 2021 that 537 million people were suffering from this disease, and approximately 6.7 million adults (20-70 years old) died as a result or complication of it. Additionally, it is projected that by 2030, the number of patients will reach 643 million. This disease is a severe chronic condition characterized by elevated levels of glucose in the blood due to the body's inability to produce enough insulin or effectively use the insulin it produces. This is due to the irreversible destruction of pancreatic β cells, which leads to Type 1 Diabetes (T1D) or increased resistance to the action of insulin, known as Type 2 Diabetes (T2D). Patients with DM face a lifelong challenge to maintain safe blood glucose levels by reducing hyperglycemia without causing hypoglycemic events.

In the development of treatments for DM, the use of simulators has become essential. However, the simulators currently available have limitations in terms of their complexity and capacity to represent real-life situations. These simulators often do not include enough virtual patients (VP), or these do not adequately represent a target cohort. The generation of realistic VP is key to ensuring that simulations are representative of the target population and, therefore, allow for an accurate evaluation of proposed treatment strategies. In this thesis, methodologies for the creation of virtual cohorts that are representative of a target real patient population (RP) are implemented. To validate this methodology, data from a real cohort obtained previously in a clinical trial is used.

In the treatment of DM, the administration of exogenous insulin to control glucose levels is common. Currently, there are two main therapies for this purpose: multiple daily injections (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). In recent years, insulin pumps have generated interest due to the development of technologies such as the artificial pancreas (AP). However, MDI therapy remains the most commonly used option by people with DM to meet daily insulin requirements. Despite the inherent limitations of MDI therapy, technical advances in continuous glucose monitoring (CGM), the creation of smart insulin pens, and the development of control strategies applied to the AP can be used to improve glycemic control in patients using this therapy.

In this work, AP research is extended to MDI therapy using CGM and a smart insulin pen to "close the loop" and automatically guide the patient's manual actions when necessary to minimize hypoglycemic and hyperglycemic episodes. For this, a methodology and design of an intermittent closed-loop (CL) control system is developed specifically to improve glycemic

ABSTRACT

control in T1D patients with MDI therapy. This control system uses two event-triggered model predictive controllers (MPCs).

Multiple simulated tests were carried out, and the results obtained through the proposals of this research are promising. The results indicate that the proposed control system has the potential to significantly contribute to improving glycemic control and the quality of life of T1D patients using MDI therapy.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada una de las emergencias sanitarias mundiales de mayor crecimiento en el siglo XXI. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2021 se estimó que 537 millones de personas padecían esta enfermedad, y aproximadamente 6,7 millones de adultos (20-70 años) murieron como consecuencia o complicación de esta. Además, se proyecta que para el 2030 la cantidad de pacientes alcanzará los 643 millones. Esta enfermedad es una afección crónica grave caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (GS) debido a que el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede utilizar eficazmente la que produce. Esto se debe a la destrucción irreversible de las células β del páncreas lo que lleva a la llamada Diabetes Tipo 1 (DT1) o al aumento de la resistencia a la acción de la insulina, lo que se conoce como Diabetes Tipo 2 (DT2). Los pacientes con DM tienen un desafío de por vida para mantener los niveles de GS dentro de un rango seguro mediante la reducción de la hiperglucemia sin provocar eventos hipoglucémicos.

En el desarrollo de tratamientos para la DM, la utilización de simuladores se ha vuelto esencial. Sin embargo, los simuladores disponibles actualmente presentan limitaciones en cuanto a su complejidad y capacidad para representar situaciones de la vida real. Estos simuladores a menudo no incluyen suficientes pacientes virtuales (PV), o estos no representan adecuadamente una cohorte objetivo. La generación de PV realistas es clave para garantizar que las simulaciones sean representativas de la población objetivo y, por lo tanto, permitan una evaluación precisa de las estrategias de tratamiento propuestas. Por lo anterior, en esta tesis se implementa una metodología para la creación de cohortes virtuales representativas de un paciente real (PR) objetivo. Para validar esta metodología se utilizan datos de una cohorte real obtenidos previamente en un ensayo clínico.

En el tratamiento de la DM, es común la administración de insulina exógena para controlar los niveles de GS. Actualmente, existen dos terapias principales para este propósito: múltiples inyecciones diarias (MDI) e infusión continua de insulina subcutánea (CSII). En los últimos años, las bombas de insulina han generado interés debido al desarrollo de tecnologías como el páncreas artificial (AP). No obstante, la terapia MDI sigue siendo la opción más utilizada por las personas con DM para suplir los requerimientos diarios de insulina. A pesar de las limitaciones inherentes de la terapia MDI, los avances técnicos en el monitoreo continuo de glucosa (CGM), en la creación de bolígrafos de insulina inteligentes y en el desarrollo de estrategias de control aplicadas al AP pueden utilizarse para mejorar el control de la glucemia en los pacientes que utilizan esta terapia.

En este trabajo se extienden las investigaciones del AP a la terapia MDI utilizando el CGM

y un bolígrafo de insulina inteligente para "cerrar el lazo" y guiar automáticamente las acciones manuales del paciente cuando sean necesarias para minimizar los episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos. Para esto se desarrolla una metodología y diseño de un sistema de control de lazo cerrado (CL) intermitente diseñado específicamente para mejorar el control glucémico en pacientes con DT1 y terapia MDI. Este sistema de control utiliza dos controladores predictivos basados en modelos (MPC) activados por eventos.

Se llevaron a cabo múltiples pruebas simuladas, y los resultados obtenidos a través de las propuestas de esta investigación son prometedores. Los resultados indican que el sistema de control propuesto tiene el potencial de contribuir significativamente en la mejora del control glucémico y la calidad de vida de los pacientes con DT1 que utilizan terapia de MDI.

RESUM

La Diabetis Mellitus (DM) és considerada una de les emergències sanitàries mundials de major creixement al segle XXI. Segons l'Organització Mundial de la Salut, el 2021 es va estimar que 537 milions de persones patien aquesta malaltia, i aproximadament 6,7 milions d'adults (20-70 anys) van morir com a conseqüència o complicació d'aquesta. A més, es projecta que per al 2030 la quantitat de pacients arribarà als 643 milions. Aquesta malaltia és una afecció crònica greu caracteritzada per nivells elevats de glucosa a la sang (GS) pel fet que el cos no pot produir suficient insulina o no pot utilitzar eficaçment la que produeix. Això és degut a la destrucció irreversible de les cèl·lules β del pàncrees el que porta a l'anomenada Diabetis Tipus 1 (DT1) o a l'augment de la resistència a l'acció de la insulina, el que es coneix com a Diabetis Tipus 2 (DT2). Els pacients amb DM tenen un desafiament de per vida per mantenir els nivells de GS dins un rang segur mitjançant la reducció de la hiperglucèmia sense provocar esdeveniments hipoglucèmics.

En el desenvolupament de tractaments per a la DM, la utilització de simuladors s'ha tornat essencial. Tot i això, els simuladors disponibles actualment presenten limitacions degudes a la seva complexitat i capacitat per representar situacions de la vida real. Aquests simuladors sovint no inclouen suficients pacients virtuals (PV), o aquests no representen adequadament una població objectiu. La generació de PV realistes és clau per garantir que les simulacions siguin representatives de la població objectiu i, per tant, permetin una avaluació precisa de les estratègies de tractament proposades. Per això, en aquesta tesi s'implementa una metodologia per a la creació de cohorts virtuals representatives d'un pacient real (PR) objectiu. Per validar aquesta metodologia es fan servir dades d'una cohort real obtingudes prèviament en un assaig clínic.

En el tractament de la DM és comú l'administració d'insulina exògena per controlar els nivells de GS. Actualment, hi ha dues teràpies principals per a aquest propòsit: múltiples injeccions diàries (MDI) i infusió contínua d'insulina subcutània (CSII). En els darrers anys, les bombes d'insulina han generat interès a causa del desenvolupament de tecnologies com el pàncrees artificial (AP). Tot i això, la teràpia MDI continua sent l'opció més utilitzada per les persones amb DM per suplir els requeriments diaris d'insulina. Tot i les limitacions inherents de la teràpia MDI, els avenços tècnics en el monitoratge continu de glucosa (CGM), en la creació de bolígrafs d'insulina intel·ligents i en el desenvolupament d'estratègies de control aplicades a l'AP es poden utilitzar per millorar el control de la glucèmia en els pacients que utilitzen aquesta teràpia.

En aquest treball s'estenen les investigacions de l'AP a la teràpia MDI utilitzant el CGM i

un bolígraf d'insulina intel·ligent per tancar el llaç i guiar automàticament les accions manuals del pacient quan sigui necessari per minimitzar els episodis hipoglucèmics i hiperglucèmic. Per això, es desenvolupa una metodologia i disseny d'un sistema de control de llaç tancat (CL) intermitent dissenyat específicament per millorar el control glucèmic en pacients amb DT1 i teràpia MDI. Aquest sistema de control utilitza dos controladors predictius basats en models (MPC) activats per esdeveniments.

Es van fer múltiples proves simulades, i els resultats obtinguts a través de les propostes d'aquesta investigació són prometedors. Els resultats indiquen que el sistema de control proposat té el potencial de contribuir significativament a la millora del control glucèmic i la qualitat de vida dels pacients amb DT1 que utilitzen teràpia de MDI.

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se desarrollan las motivaciones fundamentales que impulsaron la realización de esta investigación. Se abordan los problemas y desafíos contemporáneos planteados para definir los objetivos propuestos. Luego, se expone el contexto y la financiación de esta investigación y, por último, se describe la estructura de este manuscrito.

1.1 Motivaciones y desafíos

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas en todo el mundo y se la considera una pandemia global. La Organización Mundial de la Salud estima que, en 2021, 537 millones de personas vivían con diabetes y esta cifra se espera que aumente a 783 millones para el año 2045 (Sun et al., 2022). Esta enfermedad es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel global. Además, contribuye a la aparición de padecimientos como la enfermedad cardíaca, la enfermedad renal y la ceguera (Collaboration et al., 2010; Steinmetz et al., 2021; Pop-Busui et al., 2022).

Las personas diagnosticadas con DM se enfrentan a un desafío de por vida para mantener

los niveles de glucosa en sangre (GS) dentro de un rango seguro, mediante la reducción de la hiperglucemia sin ocasionar eventos hipoglucémicos. La gran variabilidad glucémica intradiaria e interdiaria representa una barrera significativa para el logro de una terapia óptima. Las actividades diarias del paciente juegan un papel crucial en el control glucémico, como por ejemplo, la ingesta de alimentos, la actividad física, el ciclo menstrual, la enfermedad y el estrés. Estos factores presentan importantes desafíos tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud en el mantenimiento de la normoglucemia.

La Diabetes Tipo 1 (DT1) es una de las variantes más conocida de la DM. En el tratamiento de la DT1, normalmente, se utiliza la administración de insulina exógena para controlar los niveles de GS. Actualmente, existen dos terapias principales para este propósito: múltiples inyecciones diarias (MDI) e infusión continua de insulina subcutánea (CSII). En los últimos años, las bombas de insulina han generado interés debido al desarrollo de tecnologías como el páncreas artificial (AP) y la administración de insulina en un CL (León-Vargas et al., 2022). No obstante, la terapia MDI sigue siendo la opción más utilizada por las personas con DM para cumplir con sus requerimientos diarios de insulina (McGill and Ahmann, 2017; El Fathi et al., 2020; Huo et al., 2022).

La terapia con MDI implica la administración subcutánea de insulina de acción prolongada para garantizar los requisitos de insulina basal, junto con la infusión en bolo de insulina de acción rápida para minimizar la hiperglucemia postprandial (McGill and Ahmann, 2017). El médico ajusta la terapia periódicamente según las características del paciente, quien debe ejecutarla diariamente. Entre los principales beneficios de la terapia MDI sobre otros enfoques, como el AP, se encuentra la libertad respecto a los pacientes que usan un dispositivo externo conectado permanentemente al cuerpo (Davies et al., 2022). Como desventaja, en la terapia MDI, el paciente es el controlador y debe tomar múltiples decisiones diarias en función de su estilo de vida. Como resultado, existe un alto riesgo de olvidar o calcular erróneamente una dosis de insulina. Aunque se ha avanzado mucho en este tema, aún se continúa trabajando en

métodos más efectivos para mejorar este tratamiento.

En la investigación de sistemas de AP para el control de la diabetes, se han utilizado varios esquemas y estrategias de control, entre los cuales se destacan el control proporcional-integral-derivativo (PID), el control predictivo basado en modelo (MPC) y la lógica difusa (Davies et al., 2022). Sin embargo, estos métodos no se han aplicado a la terapia MDI convencional debido a sus limitaciones inherentes. La principal, un sistema de control CL completo es inalcanzable debido a la falta de un actuador al mando.

En los últimos años, se han desarrollado bolígrafos de insulina inteligentes con muchas prestaciones que mejoran el seguimiento de la terapia MDI. Además, independientemente de la terapia adoptada, ya están disponibles para la mayoría de las personas con diabetes sistemas de monitoreo continuo de la glucosa (CGM). En comparación con las jeringuillas y viales tradicionales, los bolígrafos inteligentes son más convenientes, discretos en el uso y precisos para la dosificación (Masierek et al., 2022). Muchos de estos dispositivos comercializados permiten realizar un seguimiento de las acciones realizadas por el paciente ya que se comunican en tiempo real con dispositivos externos que, además, obtienen información del CGM. Estos desarrollos representan una motivación para la transición de algoritmos de AP de CL a terapias MDI, lo que puede mejorar el rendimiento glucémico mediante el uso de información disponible en controladores y herramientas de supervisión.

Técnicamente, la incorporación de CGM en MDI permite "cerrar el lazo", de manera análoga a un AP, aunque con características distintivas: 1) son sistemas "*human-in-the-loop*", es decir, todas las acciones requieren intervención humana. Luego, las funciones automáticas se relegan a los cálculos de dosificación, que pueden basarse en datos de CGM, predicciones de glucosa y estimaciones de insulina a bordo (IOB); 2) las acciones no son periódicas (cada instante de muestreo), sino impulsadas por eventos (en las comidas o en cualquier momento en que se necesite una corrección) por lo que son necesarios predictores fiables de glucosa a largo plazo; y 3) la modulación de la insulina basal de acción prolongada es difícil, lo que limita las

acciones de la insulina a acciones por encima de la basal. Esto significa que la recomendación automática de carbohidratos (CHO), una característica ya presente en los sistemas AP, se vuelve más necesaria como acción contrarreguladora.

A pesar de lo anterior, los sistemas actuales de soporte de decisiones se han centrado más en herramientas analíticas, como reconocimiento de patrones y visualización de información, que en herramientas de control, además de las calculadoras de bolos estándar. Sin embargo, la conceptualización de MDI + CGM como un sistema de CL controlado por eventos puede permitir una rica transferencia de tecnologías de la investigación del AP, lo que traerá mejoras significativas en el control de la glucosa para la gran mayoría de los pacientes con diabetes que actualmente usan terapia MDI.

En el desarrollo de tratamientos para la DM, la utilización de simuladores se ha vuelto esencial para evaluar estrategias de control glucémico tanto de lazo abierto (OL) como cerrado (CL). Sin embargo, los simuladores disponibles actualmente presentan limitaciones en cuanto a su complejidad y realismo, ya que no logran reflejar adecuadamente la variabilidad en la absorción de insulina y en las comidas, la variabilidad interpaciente e intrapaciente, entre otros, lo cual es esencial para simular la dinámica de las personas con DM (Estremera et al., 2022).

Estos simuladores pueden incluir un conjunto simple de parámetros que representan a un "paciente promedio" o varios conjuntos de parámetros que representan a una población de pacientes virtuales (PV) (Wilinska and Hovorka, 2008). Sin embargo, estos simuladores a menudo no incluyen suficientes sujetos, o no representan adecuadamente la cohorte objetivo en la que se implementará el tratamiento. Por esta razón, es esencial generar PV fisiológicamente adecuados para realizar pruebas eficaces en entornos de simulación. La generación de PV realistas es clave para garantizar que las simulaciones sean representativas de la población objetivo y, por lo tanto, permitan una evaluación precisa de las estrategias de tratamiento propuestas.

Los intentos de reducir la brecha con terapias de CL utilizando asesores de dosificación

avanzados han fracasado hasta ahora, principalmente porque requieren demasiada intervención humana. Con la llegada de las plumas inteligentes de insulina, una de las principales limitaciones (contar con información confiable sobre bolos y comidas) desaparece y se pueden emplear nuevas estrategias. A través del uso combinado de la información del CGM y de bolígrafos inteligentes, es posible desarrollar un sistema de control de CL que integre tecnología del AP, guiando al paciente a través de acciones terapéuticas para un mejor control glucémico y calidad de vida. Esta es nuestra hipótesis de partida, que hemos validado en un simulador muy exigente.

1.2 Objetivos

El principal objetivo de este proyecto es extender las investigaciones del AP a la terapia MDI utilizando datos de un bolígrafo de insulina inteligente y el CGM. De esta manera se busca "cerrar el lazo" y guiar automáticamente las acciones manuales del paciente cuando sean necesarias para minimizar los episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos. Para esto se desarrolla la metodología y el diseño de un sistema de control de CL intermitente que tiene como misión mejorar el control glucémico en pacientes con DT1 y terapia MDI.

Para llevar esto a cabo se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el estado actual de los distintos tratamientos para la DT1 y analizar sus ventajas y limitaciones. Para desarrollar este objetivo se presenta una revisión de las características de la enfermedad, sus tratamientos y sus desafíos actuales.
- Evaluar el estado actual de las herramientas de simulación disponibles para la DT1. Para cumplir este objetivo se presenta un estado del arte de los simuladores reportados en la literatura y sus características principales. Se mencionan los principales modelos glucorregulatorios, profundizando en la implementación del modelo de Hovorka.
- Implementar una metodología para la creación de cohortes virtuales representativas de

un paciente real (PR). Para llevar a cabo este objetivo se desarrolla un estado del arte de la generación de PV. Luego, se describe la metodología propuesta que incluye el descarte de PV no representativos de una cohorte objetivo.

- Diseñar un control intermitente de GS de CL para pacientes con DT1 y terapia de MDI. Para cumplir este objetivo se utilizan dos controladores MPC activados por eventos. Con este sistema el paciente solo debe seguir las recomendaciones de bolos correctores o rescates de CHO.

1.3 Financiación y contexto de la investigación

Este trabajo está financiado por el programa de ayudas para investigadores en formación de la Universidad de Girona (IFUDG2019-2021). Se ha desarrollado en el *Modeling, Identification & Control Engineering Laboratory* (MICELAB) de la misma universidad. Este laboratorio fundado en 2004 se dedica fundamentalmente a la investigación de tecnologías en DM. Cuenta con un amplio historial de resultados destacados y una gran experiencia en el campo. Es miembro del “Consortio Español de Páncreas Artificial y Tecnología de la Diabetes” y desde el 2018 este consorcio forma parte del “Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas” (CIBERDEM).

MICELAB es un grupo de investigación interdisciplinar del Instituto de Informática y Aplicaciones de la Universidad de Girona y se encuentra liderado por el profesor Josep Vehí. Desde el año 2005 el grupo está reconocido y financiado por la Generalitat de Catalunya como "Grupo de investigación de calidad" (2017SGR1551). Ha trabajado en el modelado y control de la DT1, incluyendo temas como la incertidumbre en la predicción de la glucosa, la variabilidad intrapaciente, la optimización de la terapia con insulina, la generación de PV, la identificación de patrones de absorción de CHO y vaciamiento gástrico, la detección de fallos en CGM y bombas de insulina, el desarrollo de métodos de aprendizaje automático y la aplicación de la

Inteligencia Artificial en la investigación de la DM.

1.4 Estructura de la tesis

Este documento consta de seis capítulos. En el capítulo 1, se exponen las motivaciones, los desafíos y los objetivos planteados para el desarrollo de la investigación. En el capítulo 2 se muestra una introducción a la DM, su clasificación y la situación epidemiológica actual, así como los desafíos y tratamientos contemporáneos para la DT1. En el capítulo 3, se describen las herramientas de simulación actuales, profundizando en las características del simulador utilizado en esta investigación. En el capítulo 4, se presenta y valida una metodología para la creación de cohortes virtuales representativas de un PR objetivo. En el capítulo 5, se desarrolla el diseño e implementación de un control intermitente de GS de CL para pacientes con DT1 y terapia de MDI. Finalmente, en el capítulo 6, se resumen las conclusiones, limitaciones y los trabajos futuros derivados de esta investigación.

INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

En este capítulo se presenta una visión general de la diabetes. Se describen la fisiopatología de la enfermedad, los distintos tipos de diabetes y su etiología. También se expone la situación actual de la DM en el mundo, tanto en términos de prevalencia como de impacto en la salud pública. Se analizan los distintos tratamientos que tiene, el desarrollo de las estrategias de control en este campo y su importancia en la prevención de las complicaciones de la enfermedad. Se destaca la importancia de lograr un control adecuado de la diabetes para prevenir o retrasar las complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2.1 Diabetes Mellitus

La DM, es una afección crónica caracterizada por niveles elevados de GS debido a que el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede utilizar eficazmente la que produce. La insulina es una hormona producida por las células β del páncreas y su principal función

es regular el nivel de GS, permitiendo su entrada en las células del cuerpo para su uso como energía o almacenarla. Además, también es esencial para el metabolismo de proteínas y grasas. La DM es una afección grave a largo plazo que requiere un manejo constante y una atención médica adecuada para prevenir complicaciones severas (Alberti and Zimmet, 2010). La figura 2.1 muestra como es el funcionamiento interno de un paciente con diabetes.

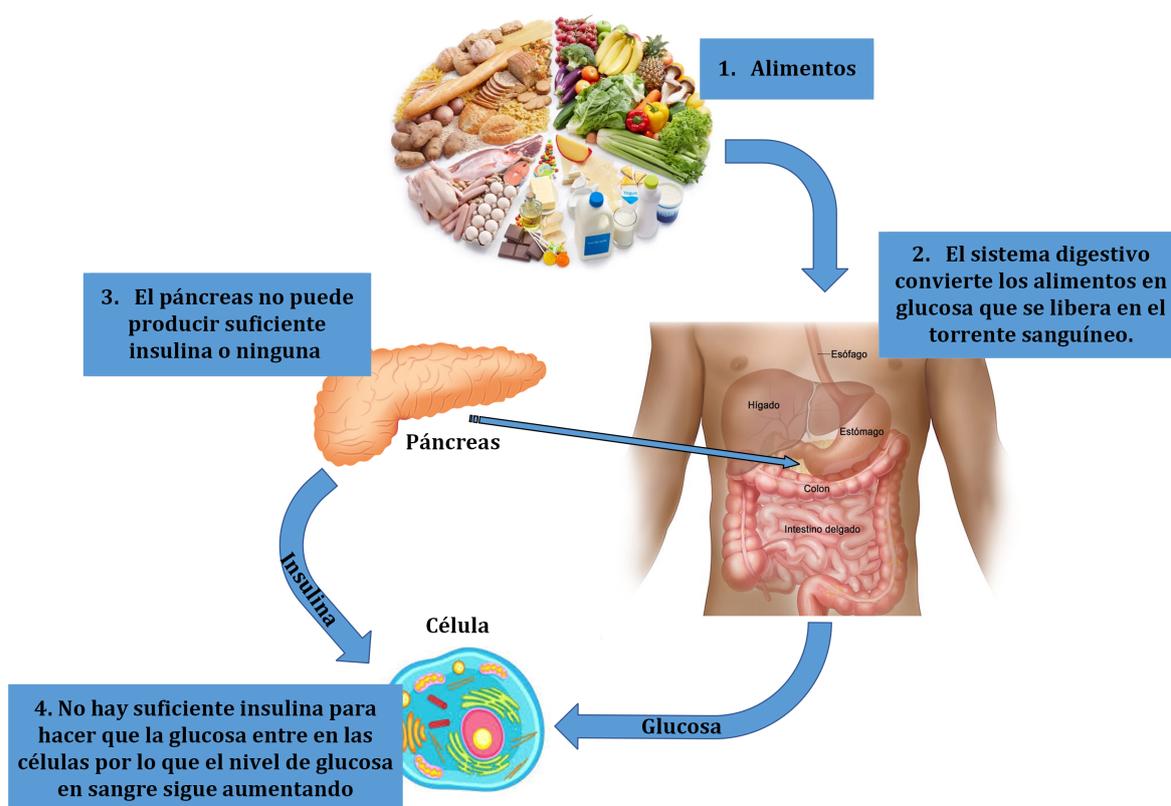


Figura 2.1: Funcionamiento del organismo de una persona con DM.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) reporta en la 10ma edición del IDF Diabetes Atlas que la incidencia de esta enfermedad sigue en aumento alcanzado niveles alarmantes y las estimaciones arrojan un incremento notable de la misma en los próximos años. La figura 2.2 muestra estadísticas del número de personas con diabetes y sus estimaciones en el período 2021-2045 para personas entre 20 y 79 años. Estos datos confirman que la DM es una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento del siglo XXI (International

2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

Diabetes Federation, 2021).

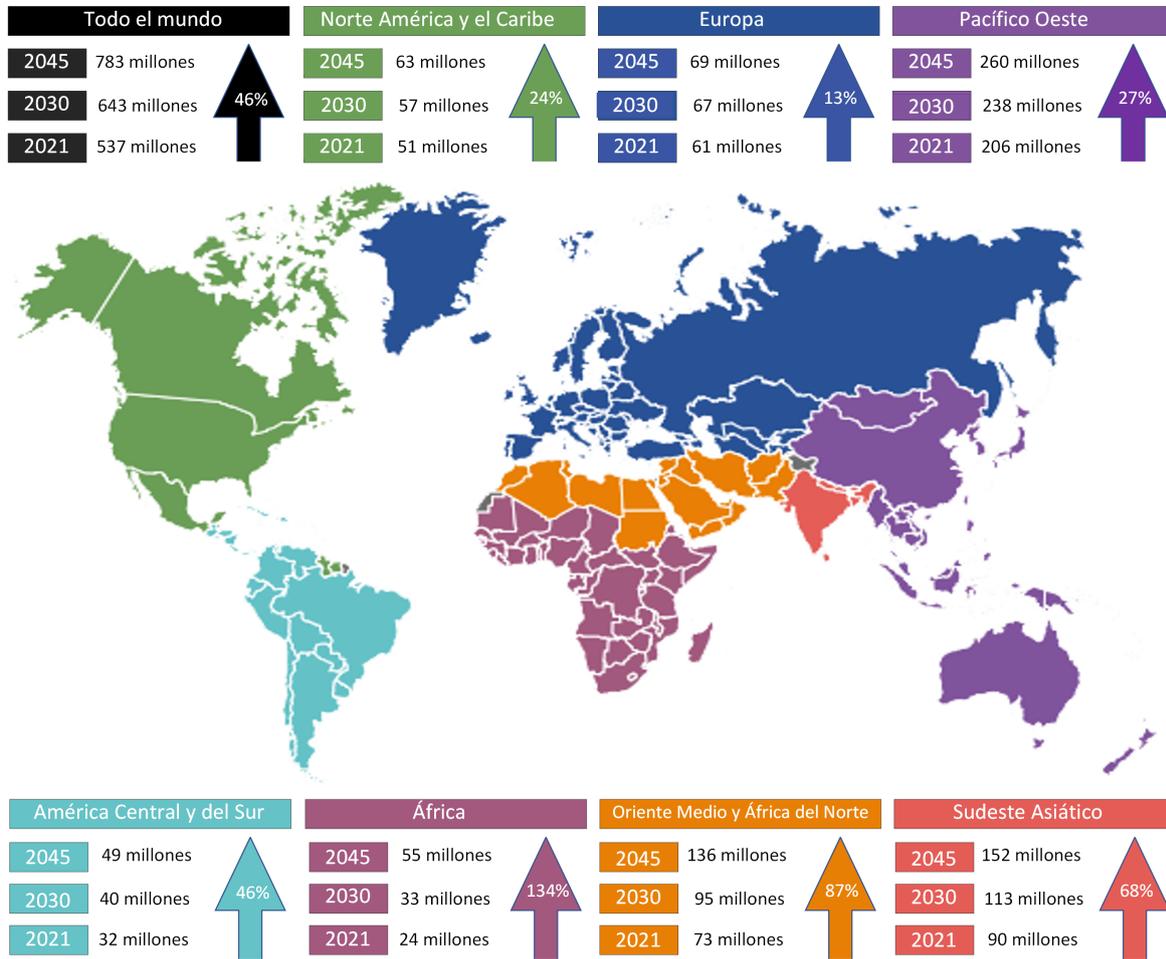


Figura 2.2: Mapa del número aproximado de personas con DM y las estimaciones por regiones definidas por la IDF en el período 2021-2045 (20-79 años). Adaptado de: International Diabetes Federation (2021).

Existen principalmente tres tipos de diabetes:

1. **DT1**: es una variante autoinmune en la cual el cuerpo destruye las células que producen insulina. Es una forma menos común de diabetes y generalmente se desarrolla en la niñez o adolescencia (Paschou et al., 2018).
2. **Diabetes tipo 2 (DT2)**: es la forma más común de diabetes y se caracteriza por la

resistencia a la insulina y la disminución en la capacidad del cuerpo para producir insulina. Esta forma de diabetes suele desarrollarse en adultos mayores y está relacionada con factores de estilo de vida como obesidad y falta de actividad física (Galicia-Garcia et al., 2020).

3. **Diabetes gestacional:** es una forma de diabetes que se desarrolla durante el embarazo y suele desaparecer después del parto. Sin embargo, las mujeres que han tenido diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de desarrollar DT2 en el futuro (McIntyre et al., 2019).

2.1.1 Clasificación de los niveles de azúcar en sangre

El nivel de glucemia en sangre puede ser clasificado en tres categorías generales: hiperglucemia, glucemia en rango o normoglucemia, e hipoglucemia. Según (ElSayed et al., 2023) las características de estas clasificaciones son las siguientes:

- **Hiperglucemia:** Se caracteriza por niveles elevados de GS, donde los valores comprendidos entre 181 y 250 *mg/dL* se consideran hiperglucemias de nivel 1 y los valores mayores de 250 *mg/dL* hiperglucemias de nivel 2.
- **Normoglucemia o tiempo en rango (TIR):** Es el rango seguro de GS y se considera cuando los niveles están entre 70-180 *mg/dL*.
- **Hipoglucemia:** Se caracteriza por niveles bajos de GS. Se considera hipoglucemia de nivel 1 cuando los niveles están entre 54 y 69 *mg/dL* e hipoglucemia de nivel 2 o severa cuando son menores de 54 *mg/dL*.

2.1.2 Diabetes tipo 1

La DT1 es una enfermedad metabólica y sistémica originada por la hiperglucemia crónica, consecuencia de la insulinopenia resultante de un proceso autoinmune en el que el sistema

inmunitario del cuerpo ataca a las células β del páncreas productoras de insulina. Como resultado, el cuerpo produce muy poca o ninguna insulina. Las causas de este proceso destructivo no se entienden completamente, pero una explicación probable es que la combinación de susceptibilidad genética y un desencadenante ambiental como una infección viral, inician la reacción autoinmune. La condición puede desarrollarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes (Craig et al., 2014; Atkinson et al., 2014). Esta es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia. Así lo ratifica la tabla 2.1 que muestra el número estimado de niños y adolescentes, entre 0 y 19 años, con DT1 prevalente (existente) por región de la IDF en 2021, ajustado por mortalidad (International Diabetes Federation, 2021).

Tabla 2.1: Estimado de la prevalencia de niños y adolescentes (0-19 años) con DT1 por regiones fijadas por la IDF en el año 2021 (ajustado por mortalidad). Tomado de la fuente: (International Diabetes Federation, 2021).

Regiones fijadas por la IDF	Número aproximado de niños y adolescentes
África	60 000
Pacífico oeste	105 000
América Central y del Sur	115 000
Oriente Medio y África del Norte	197 000
Norte América y el caribe	196 000
Sudeste Asiático	240 000
Europa	295 000

2.1.2.1 Complicaciones asociadas a la DT1

Las complicaciones de la DT1 vienen dadas por la hipoglucemia y la hiperglucemia. La hipoglucemia puede ser causada por un exceso de insulina, una falta de compensación adecuada de la actividad física, una ingesta insuficiente de CHO o una combinación de estos factores. Por otro lado, la hiperglucemia severa puede ser causada por una falta de insulina, una falta de actividad física, un consumo excesivo de CHO o una combinación de estos factores (Freeborn et al., 2013).

La falta de insulina, o la incapacidad de las células para responder a ella, provoca un estado anómalo de homeostasis de la glucosa con niveles altos de GS (hiperglucemia), que es el indicador clínico de la DM. El déficit de insulina, si no se controla puede provocar múltiples consecuencias a largo plazo como: 1) daño de los vasos sanguíneos de los ojos y causar retinopatía, cataratas o glaucoma (Steinmetz et al., 2021); 2) aumenta el riesgo de ictus y enfermedad cerebrovascular, deterioro cognitivo o accidente isquémico (Collaboration et al., 2010); 3) sobrecarga de los riñones lo que puede producir nefropatía (Seyed Ahmadi et al., 2022); 4) daño del sistema nervioso periférico (Zochodne, 2007); 5) mayor riesgo de arteria coronaria, e insuficiencia cardíaca (Pop-Busui et al., 2022); 6) enfermedad vascular periférica resultante del estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo que aumenta el riesgo de reducción o falta de flujo sanguíneo en las piernas. Esto contribuye a que las heridas en los pies sanen lentamente y contribuyan a la gangrena y otras complicaciones (Huysman and Mathieu, 2009); y 7) en los dientes la aparición de caries, gingivitis o periodontitis (Rohani, 2019), entre otros.

En el extremo opuesto se encuentran las hipoglucemias, una complicación aún más grave que puede tener efectos a muy corto plazo. Los síntomas asociados con la hipoglucemia varían dependiendo de los niveles de GS y pueden incluir hambre, sudoración excesiva, palidez, palpitaciones, dolor de cabeza, mareos y otros síntomas relacionados con la estimulación del sistema nervioso autónomo. Las consecuencias que se derivan de una insuficiente aportación de glucosa al sistema nervioso central pueden provocar alteraciones del comportamiento, trastornos cognitivos, alteraciones o pérdida de la conciencia, convulsiones, daño cerebral, estado de coma e incluso la muerte (Johnson-Rabbett and Seaquist, 2019).

Por todas las complicaciones que trae asociada la DM es un factor importante de mortalidad a nivel mundial. La IDF reportó estimaciones de que en el año 2021, 6.7 millones de personas entre 20 y 79 años murieron como resultado de la DM o sus complicaciones (International Diabetes Federation, 2021). Sin embargo, si se logra un control adecuado de la diabetes, estas graves complicaciones pueden retrasarse o prevenirse.

2.2 Medición de glucosa

La medición de glucosa ha sido un área en constante evolución a lo largo de la historia. Este campo comenzó a desarrollarse en 1841, cuando se presentaron los primeros métodos para medir la glucosa a través de la orina. A partir de este descubrimiento se presentaron las primeras tiras reactivas que cambiaban de color luego de entrar en contacto con orina con azúcar. Esta técnica fue mejorando a partir de que evolucionaron los reactivos utilizados para este fin (Moodley et al., 2015).

En 1928 se descubrió la glucosa oxidasa (GO_x), que constituye hoy la base de muchos de los métodos de detección utilizados en los medidores de glucosa. Hasta finales de la década de 1970, la medición de la glucosa en orina se utilizaba para deducir la medición de la GS. Sin embargo, el problema de la detección de niveles elevados de glucosa como consecuencia del umbral renal hizo que las pruebas de glucosa en orina se usaran para detectar, en lugar de para controlar, la diabetes (Moodley et al., 2015).

En 1957 se midió por primera vez la GS y en 1964 se desarrolló *Dextrostix*, diseñado específicamente con este fin. Todo esto llevó al desarrollo del primer glucómetro en 1966, lo que representó un hito en esta rama y que fue considerado el estándar de precisión para la determinación de glucemia sanguínea puramente visual para la época. En 1981 se presentó el sensor *Haemo-Glukotest* y más tarde el *Glucosheckel*, lo que representó la primera generación de glucómetros digitales. Durante las décadas de 1980 y 1990 se introdujeron varios glucómetros en el mercado. Sin embargo, no fue hasta 2002 que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el primer sensor de glucosa transdérmico, *Glucowatch*, que posteriormente fue retirado del mercado debido a problemas de fiabilidad y precisión. (Moodley et al., 2015).

Debido a los grandes avances logrados en este campo, se hizo realidad la posibilidad de monitorear continuamente la GS a lo largo del día con mínima invasividad e interrupción en la vida diaria con la introducción de los sistemas de CGM. En esta etapa inicial, se comercializaron sistemas como *Minimed Guardian REAL-Time* de Medtronic, *SEVEN* de Dexcom y *Freestyle*

Navigator de Abbott, que actualizaban los valores de glucosa cada 5 minutos y permitían utilizar el sensor durante 7 días. Todos estos sistemas fueron aprobados por la FDA pero no aptos para tomar decisiones insulínicas, para ello aún se necesitaba un glucómetro (Moodley et al., 2015).

En 2016, la FDA aprobó el Dexcom G5 como un dispositivo no complementario que podría reemplazar el control de la GS por punción en el dedo al tomar decisiones de tratamiento. Desde entonces, se han presentado y aprobado otros dispositivos de CGM precalibrados de fábrica que no requieren calibraciones para ajustar la precisión del sensor. En 2022 el Comité de Práctica Profesional de la Asociación Estadounidense de Diabetes definió dos tipos básicos de dispositivos CGM: aquellos que son propiedad del usuario, no ocultan información y destinados a un uso frecuente/continuo, incluidos CGM en tiempo real y CGM escaneado intermitentemente; y dispositivos CGM profesionales que no son propiedad exclusiva del paciente, son dispositivos basados en la clínica, que proporcionan datos que están ocultos o no ocultos durante un período de tiempo discreto (Draznin et al., 2022). Las tablas 2.2 y 2.3 muestran un resumen de los principales sistemas de CGM presentes en el mercado y sus características (Yoo and Kim, 2023).

La precisión está reportada como diferencia relativa media absoluta (MARD). El MARD es la diferencia entre valor de la glucosa intersticial y el valor de referencia que puede ser tanto el valor de glucosa capilar o la glucemia obtenida en el laboratorio. Aunque hay críticas a esta medida y se revisa su representatividad de la calidad del sensor debido a que está influenciado por el diseño del estudio clínico, hoy en día se utiliza para caracterizar a los CGM disponibles. Mientras menor sea el % de MARD mejor es el desempeño del sensor. Se considera que un MARD menor al 10 % es suficiente para poder realizar decisiones sobre la dosis de insulina a partir de mediciones de CGM (Kovatchev et al., 2015).

Tabla 2.2: Principales sistemas de CGM en la actualidad (Yoo and Kim, 2023). Parte 1.

	Dexcom G6	Dexcom G7	Guardian Sensor 3	Guardian Sensor 4
Dispositivo				
Compañía	Dexcom		Guardian	
Tamaño (mm)	45×30×15	27.3×24×4.6	35×28×9.5	35×28×9.5
Año aprobación de la FDA	2018	2022	2018	Esperando
Edad aprobada	≥2 years	≥2 years	≥2 years	≥14 years
Período de calentamiento	2 h	27 min	2 h	2 h
Tipo de sensor	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real
Tiempo de uso	10 días	10.5 días	7 días	7 días
Necesidad de calibración	No	No	Sí (2 veces/día)	No
Alarmas	Sí	Sí	Sí	Sí
Integración con bomba	Sí	Sí	Sí	Sí
Precisión (MARD)	10%	8.2%(brazo), 9.1%(abdomen)	8.7%(brazo), 9.6%(abdomen)	10.6%
Rango Bluetooth	6 m	6 m	6 m	6 m

2.3 Tratamientos de la DT1

El tratamiento para la DT1 consiste fundamentalmente en la administración de insulina exógena para mantener niveles saludables de GS. Esto actualmente se consigue con terapias de MDI, que consiste en una terapia multidosis de insulina subcutánea en régimen basal-bolos, o con terapias de CSII, que consiste en una terapia de suministro de dosis pequeñas de insulina basal de forma continua. La figura 2.3 presenta los momentos más significativos del desarrollo histórico del tratamiento para la DT1 (Kovatchev, 2018; Kesavadev et al., 2020).

Los primeros esfuerzos en la terapia con insulina se basaron en la extracción de la hormona del páncreas de animales. Aunque esta insulina fue purificada, en su mayoría, los pacientes diabéticos experimentaron una respuesta inmunológica adversa, lo que representó un obstáculo significativo en el camino de la terapia con insulina. Esto llevó a muchos años de investigación

Tabla 2.3: Principales sistemas de CGM en la actualidad (Yoo and Kim, 2023). Parte 2.

Dispositivo	FreeStyle Libre2 	FreeStyle Libre3 	Eversense E3 	
Compañía	Abbot		Senseonics	
Tamaño (mm)	35×5	21×2.9	18.3×3	18.3×3
Año aprobación de la FDA	2020	2022	2018	2022
Edad aprobada	≥4 años	≥4 años	≥18 años	≥18 años
Período de calentamiento	1 h	1 h	24 h	24 h
Tipo de sensor	Escaneo intermitente	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real
Tiempo de uso	14 días	14 días	90 días	180 días
Necesidad de calibración	No	No	Sí	Sí
Alarmas	Sí	Sí	Sí	Sí
Integración bomba	Sí	Sí	No	No
Precisión (MARD)	9.2%(adultos), 9.7%(niños)	9.2%(adultos), 9.7%(niños)	8.8 %	9.1%
Rango Bluetooth	-	10 m	7.6 m	7.6 m

científica en el campo de la química, biología y fisiología de la insulina. Finalmente, gracias a estos avances, se logró la producción de insulina sintética, lo que marcó un hito en la terapia contra la diabetes (Polonsky, 2012).

En el tratamiento de la DT1, la introducción de los análogos de insulina ha supuesto un avance significativo. Estos análogos ofrecen ventajas farmacocinéticas, farmacodinámicas y clínicas en comparación con las insulinas previamente utilizadas. Los análogos de acción rápida se absorben en menor tiempo debido a su disociación precoz en el tejido subcutáneo. En comparación con la insulina regular humana, permiten un perfil farmacocinético más favorable como insulina prandial. Esto es debido a que el pico de acción más precoz y mayor de estos análogos, teóricamente, permite un mejor control glucémico posprandial. Por todo esto, estos análogos tienen la ventaja teórica de reducir el riesgo de hiperglucemias posprandiales y ofrecer

2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

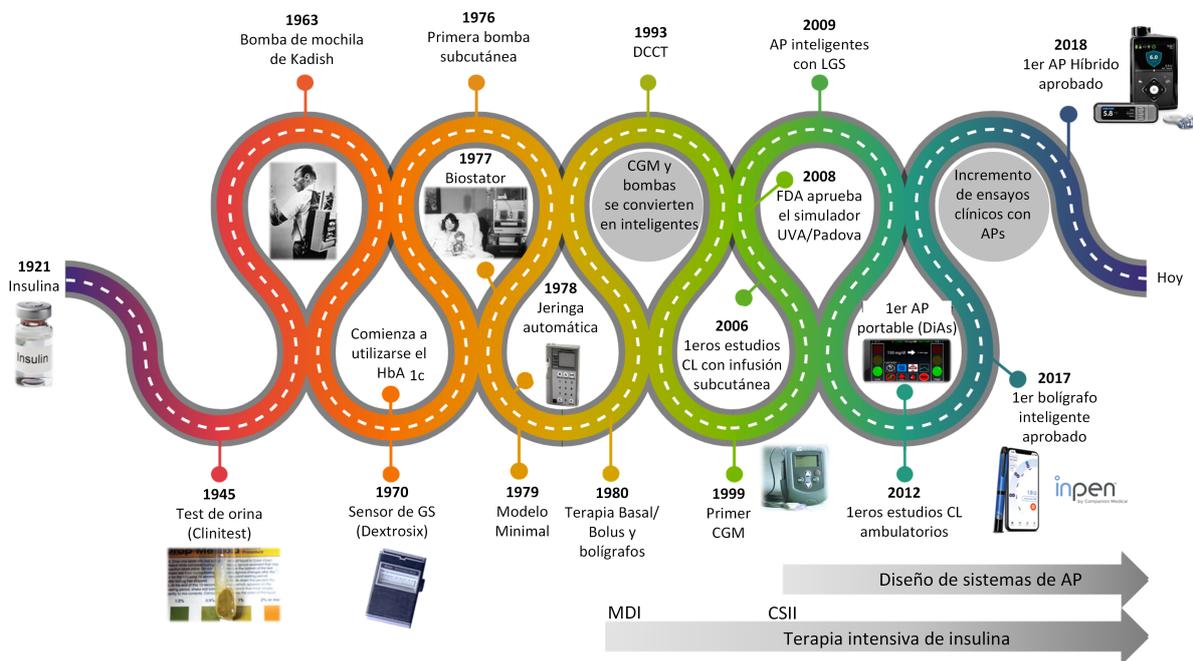


Figura 2.3: Desarrollo histórico del tratamiento de la DT1.

mayor flexibilidad en cuanto a las comidas (Sharma et al., 2019; Nicolucci et al., 2021; Bolli et al., 2022).

Por el otro lado, los análogos de insulina de acción prolongada permiten obtener perfiles glucémicos más estables y predecibles, con una menor variabilidad intrapaciente. Por lo anterior en algunos casos se ha relacionado con mejorías variables en el control glucémico global. La tabla 2.4 presenta información de los análogos de insulina más utilizados en la actualidad. Por su parte, la figura 2.4 muestra una representación de las curvas de insulina en plasma para distintos análogos, donde se pueden observar las diferencias entre sus comportamientos (Sharma et al., 2019; Nicolucci et al., 2021; Bolli et al., 2022).

2.3.1 Terapia de múltiples inyecciones diarias

La terapia MDI, también conocida como terapia de insulina combinada, consiste en la combinación de la administración subcutánea en bolos preprandiales y la administración de insulina de acción intermedia o prolongada una o dos veces al día. Este régimen busca imitar de forma

Tabla 2.4: Análogos de insulina más utilizados actualmente (Nicolucci et al., 2021).

Tiempo de Acción de la insulina	Tipos de insulina	Marcas en el mercado	Inicio	Pico	Duración
Acción rápida	Lispro	Admelog	10-15 min	1-1.5 min	3-5 h
		Humalog			
	Aspart	Lyumjev	10-15 min	1-2 h	3-5 h
		NovoRapid			
Glulisina	Fiasp	10-15 min	1-2 h	3-5 h	
Acción intermedia	Regular	Novolín	~ 30 min	1.5-3.5 h	7-8 h
		Humalin-R			
Acción prolongada	NPH	Velosulin	1.5-4 h	2.8-13 h	12-18 h
		Humalin-N			
Acción prolongada	Detemir	Actrapid	2-3 h	6 - 8 h	~ 24 h
		Lemevir			
	Glargine	Abasaglar	2-3 h	No pico	~ 24 h
		100 Lantus			
Degludec	300 Toujeo	6 h	No pico	24-36 h	
	Tresiba	2-4 h	No pico	~ 42 h	

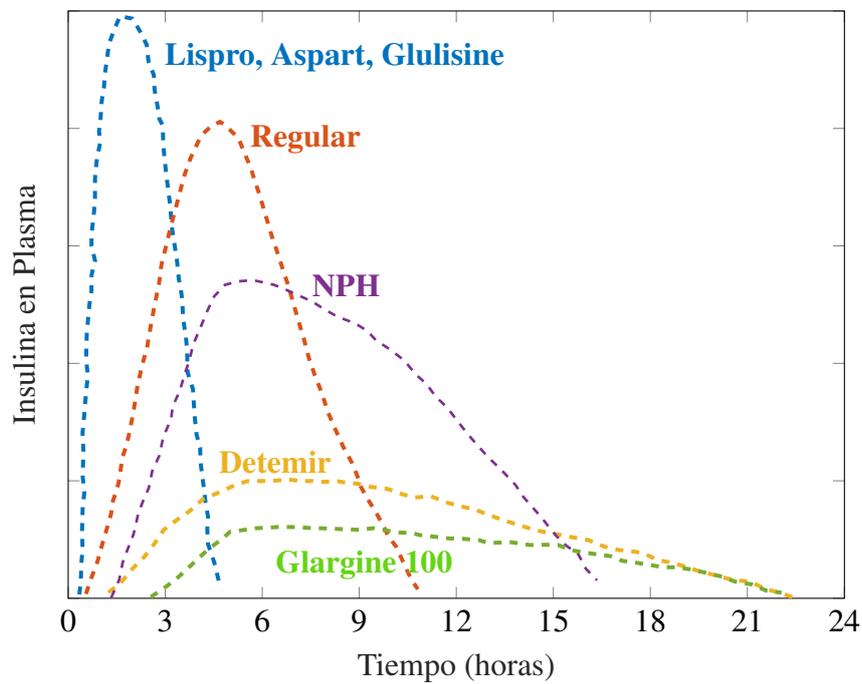


Figura 2.4: Representación de curvas de insulina en plasma para distintas insulinas.

fisiológica la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas.

Esta terapia de administración de insulina se basa en la utilización de insulina prandial (insulina regular, lispro, aspártica, glulisima, etc) de forma separada a la insulina basal (insulina isofánica NPH (protamina neutra de Hagedorn), lispro protamina (NPL), glargine, detemir, degludec, etc). Esto permite una mayor flexibilidad en cuanto a los horarios de comida y reduce la necesidad de comer entre horas para evitar hipoglucemias debido a la superposición de los picos de acción de las insulinas (DeWitt and Hirsch, 2003; Brink, 2022). La figura 2.5 representa un escenario de terapia MDI con inyección de insulina lenta a las 22:00 h y 3 comidas durante el día.

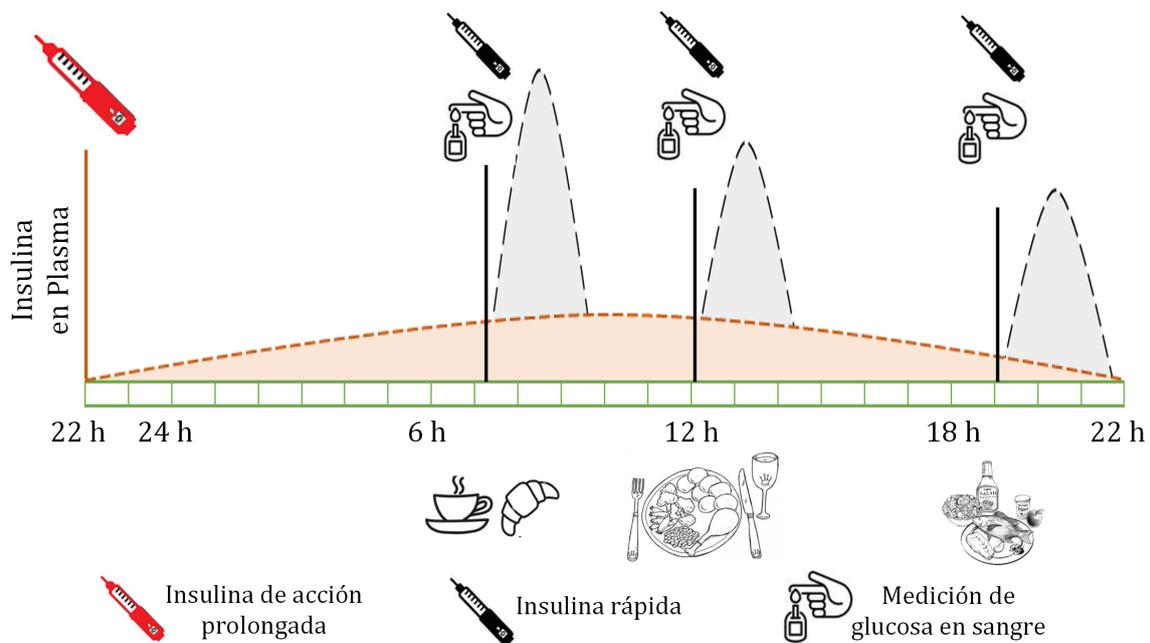


Figura 2.5: Representación de una terapia de MDI.

La terapia MDI es una buena opción para aquellos que no quieren tener un dispositivo siempre consigo. Las inyecciones pueden aplicarse rápidamente y sólo se administran a distintas horas del día o según se requiera. Esto la convierte en una opción efectiva para muchas personas con DT1. No obstante, esta terapia también está asociada con diferentes inconvenientes.

La necesidad de realizar múltiples inyecciones puede interferir con la vida cotidiana del

paciente. Debido a la cantidad de inyecciones diarias, a pesar de que se tenga una buena técnica de inyección, es muy frecuente la presencia de zonas de lipodistrofias que hacen la absorción de la insulina muy irregular llevando a oscilaciones de la glucosa muchas veces inexplicadas. Por esto, es necesario rotar los sitios de inyección con frecuencia para mejorar la efectividad de la insulina administrada.

La insulina de acción prolongada en una o dos dosis tiene un perfil de acción más plano a lo largo del día. Sin embargo, se conoce que las necesidades basales de insulina no son exactamente así. Por ejemplo, se conoce que existen mayores requerimientos de insulina en las primeras horas de la mañana debido al llamado "fenómeno del amanecer" (Peng et al., 2022).

Finalmente, es importante mencionar que el paciente es el responsable de gestionar su tratamiento, por lo que debe tener un conocimiento adecuado de su enfermedad y de sus características particulares. Esto requiere el dominio de gran cantidad de información y un manejo eficiente de los distintos aspectos relacionados con su padecimiento. Este aspecto puede ser un problema dependiendo del grupo de edad, ya que puede requerir habilidades y destrezas específicas para el uso de la tecnología, la gestión de la información y la toma de decisiones, especialmente en personas mayores o niños.

2.3.2 Terapia de infusión continua de insulina

La terapia CSII se compone de una bomba de insulina, un reservorio de insulina, un catéter y una cánula. La bomba es alimentada por baterías y permite la administración de insulina basal a un ritmo fijado. La insulina fluye desde el reservorio en la bomba a través de un catéter flexible, hasta la cánula insertada en el tejido subcutáneo, habitualmente en el abdomen. Estos sistemas permiten infundir insulina de forma continua en el tejido subcutáneo, con el fin de lograr un mejor control metabólico en los pacientes con DT1. Esto permite una mayor flexibilidad en el tratamiento ya que el paciente puede ajustar las dosis de insulina en función de sus necesidades individuales, como las variaciones en la actividad física y en la ingesta de alimentos. Además,

la CSII puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con DT1, ya que permite un mayor control sobre los niveles de glucemia y una reducción en la incidencia de hipoglucemias (Pala et al., 2019; Ross and Neville, 2019).

La tendencia actual de los sistemas de CSII es simular un perfil insulínico más parecido al fisiológico e imitar el funcionamiento del páncreas mejor que la terapia MDI, dando lugar a lo que hoy conocemos como AP. Esto lo hacen mediante la infusión de insulina de acción rápida soluble a través de un flujo continuo programable a lo largo del día, conocido como insulina basal, y la administración de bolos de insulina preprandial que persigue controlar las excursiones glucémicas posprandiales (ver figura 2.6) . El hecho de utilizar sólo insulina de acción rápida, cuya variabilidad de absorción es inferior al 3 %, y que el ritmo de infusión de la basal sea programable son los dos principios en los que se basan las ventajas de esta terapia respecto a la terapia MDI (Acosta Delgado, 2005; Pala et al., 2019).

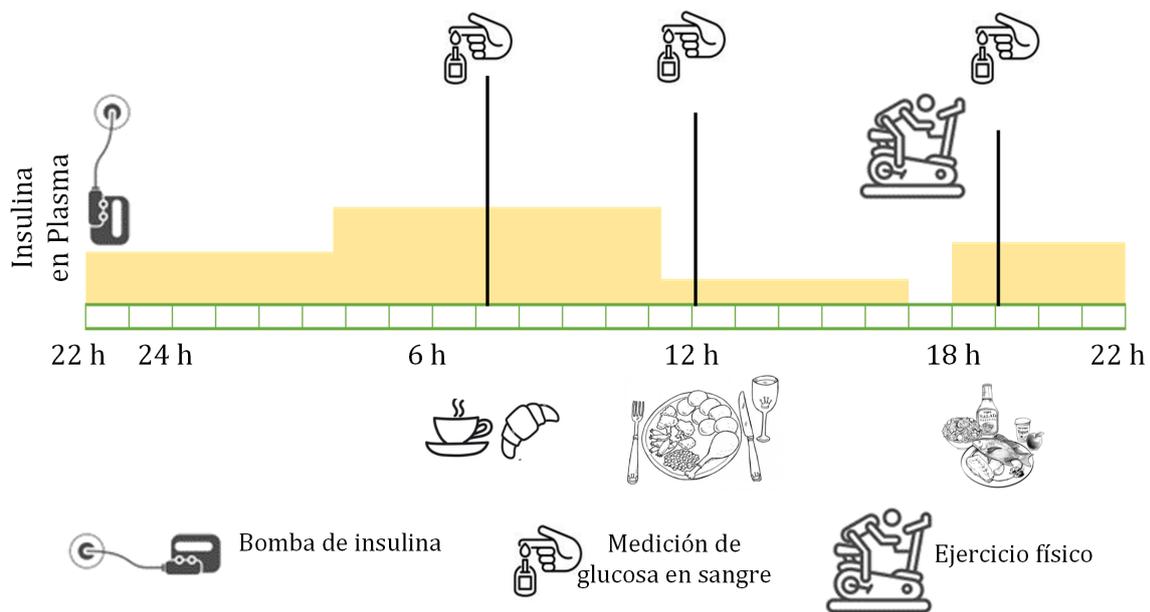


Figura 2.6: Representación de una terapia de CSII.

2.3.3 Manejo de ejercicios en la DT1

Es conocido que el manejo de las diversas formas de actividad física resulta especialmente complejo tanto para los pacientes con DT1 como para los profesionales que los atienden. Aunque el ejercicio puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, existen diversas barreras que dificultan su práctica, entre las que se incluyen el miedo a sufrir hipoglucemia, la pérdida de control sobre la glucemia y el conocimiento insuficiente acerca del manejo del ejercicio en el contexto de la DT1.

Una de las principales problemáticas se deriva de la amplia variabilidad individual en las respuestas glucémicas a diferentes formas de ejercicio físico. En términos generales, el ejercicio aeróbico suele disminuir la glucemia, mientras que el ejercicio anaeróbico tiende a aumentarla, y las actividades físicas mixtas se asocian con una mayor estabilidad de los niveles de GS. No obstante, las respuestas individuales a la actividad física dependen de diversos factores adicionales, tales como la duración y la intensidad del ejercicio, las concentraciones iniciales de GS, el estado físico del individuo, las concentraciones de insulina, glucagón y otras hormonas contrarreguladoras en la circulación, así como el estado nutricional del sujeto en cuestión (Riddell et al., 2017).

Una de las estrategias para manejar el ejercicio implica la necesidad de aplicar reducciones específicas en la dosis de insulina basal y/o bolos para prevenir esta situación. En muchas ocasiones, estas reducciones de la dosificación se aplican con anticipación al inicio del ejercicio, para buscar que los niveles de IOB se reduzcan al momento de comenzar la actividad. Adicionalmente, en la recuperación, también pudiera ser necesaria otra reducción debido a la mayor sensibilidad a la insulina que se puede prolongar por un período de hasta 48 horas después del ejercicio. En pacientes con DT1, una sola sesión de ejercicio suele reducir las necesidades de insulina durante un lapso de entre 12 y 24 horas posteriores a la actividad (Zaharieva and Riddell, 2017).

Es importante señalar que las reducciones de insulina basal para el ejercicio son más

efectivas en situaciones específicas, especialmente cuando se planifica o anuncia la actividad física prolongada. Sin embargo, es crucial tener en cuenta que una reducción agresiva de la administración de insulina durante un período prolongado puede causar hiperglucemia, especialmente durante la recuperación temprana (Zaharieva and Riddell, 2017).

Varios son los criterios para las reducciones de bolos de comidas dependiendo del tipo de ejercicio a realizar. Para el ejercicio aeróbico, se sugiere reducir el tamaño del bolo de comida en un rango del 25-50 % si se realiza aproximadamente media hora después de comer, y en un rango del 50-75 % si se realiza aproximadamente una hora después. En cuanto a la comida posterior al ejercicio, se recomienda una reducción del 50 % del bolo (Zaharieva and Riddell, 2017).

Respecto a las características propias de la terapia con CSII es posible manipular de manera sencilla la insulina basal. Por esto, para el manejo del ejercicio en esta terapia los criterios de reducción de esta insulina son múltiples y también dependerán del tipo de ejercicio y de los instantes antes, mientras y después de la actividad física (Zaharieva and Riddell, 2017).

En relación con la terapia MDI, los pacientes suelen administrar solo una o dos dosis de insulina basal al día, lo que dificulta su manejo. En términos generales, los análogos de insulina de acción prolongada pueden reducirse entre un 20-30 % antes de un día en el que se prevea una actividad física inusualmente intensa. En caso de realizar actividad física aeróbica prolongada, se recomienda una reducción adicional de la insulina basal, de entre el 10 % y el 20 %, antes de dormir, para prevenir la hipoglucemia nocturna posterior. Esta recomendación es aplicable solamente a las insulinas de acción prolongada (insulina glargina, detemir) e intermedia (protamina neutra Hagedorn); las dosis de insulina de acción ultra prolongada (insulina degludec) no deben ajustarse para el ejercicio. En las sesiones planificadas de un solo ejercicio o que ocurren de 1 a 3 horas después de una comida, normalmente no se sugiere una reducción de la basal; se prefieren los ajustes de insulina en bolo (Zaharieva and Riddell, 2017).

La ingestión de CHO también se ha demostrado como un enfoque efectivo para reducir la

hipoglucemia asociada con el ejercicio en pacientes con diabetes. Los criterios para establecer la cantidad adecuada de CHO para el ejercicio pueden variar dependiendo del tipo, duración e intensidad de la actividad física realizada. En Riddell et al. (2017) se presentan diferentes criterios de consumo de CHO que buscan estabilizar la GS al comienzo del ejercicio (tabla 2.5). Se plantea que los factores a considerar incluyen las tendencias en las concentraciones de la GS e insulina y las preferencias individuales del paciente según su experiencia. La ingesta de CHO deberá ser mayor si las concentraciones de IOB son altas al comienzo del ejercicio (Riddell et al., 2017).

Tabla 2.5: Criterios a tener en cuenta para estabilizar los valores de la GS antes del ejercicio (Riddell et al., 2017).

Rango de glucosa	Tipo de ejercicio	
	Aeróbico	Anaeróbico y sesiones de entrenamiento por intervalos de alta intensidad
< 90 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir 10-20 g de CHO antes de iniciar el ejercicio. • Retrasar el ejercicio hasta que la GS supere los 90 mg/dL y monitorizar de cerca las hipoglucemias. 	
90-124 mg/dL	• Tomar 10 g de CHO	• Puede iniciarse
126-180 mg/dL	• Puede iniciarse	• Puede iniciarse, pero la GS puede subir
180-270 mg/dL		
>270 mg/dL	Si la hiperglucemia no tiene explicación controle las cetonas en sangre:	
	Rango de cetonas en sangre	Acción
	< 0.6 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede iniciar el ejercicio aeróbico de leve a moderado. • El ejercicio intenso debe iniciarse solo con precaución, ya que podría promover una mayor hiperglucemia.
	0.6-1,4 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • El ejercicio debe restringirse a una intensidad ligera en un período < 30 minutos y se puede necesitar una pequeña dosis de insulina correctiva antes de comenzar.
	≥ 1,5 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • El ejercicio está contraindicado y el control de la GS debe iniciarse rápidamente según las recomendaciones del médico.

Se puede concluir que en el manejo del ejercicio el control glucémico se basa en un control frecuente de la glucosa, ajustes en la dosificación de insulina basal y/o en bolo, y el consumo de CHO durante y después del ejercicio. La figura 2.7 presenta un árbol de decisiones para las personas con DT1 que planeen hacer ejercicio aeróbico. Este sirve como punto de partida para los pacientes y luego pueden ajustarlo según sus características individuales (Riddell et al., 2017).

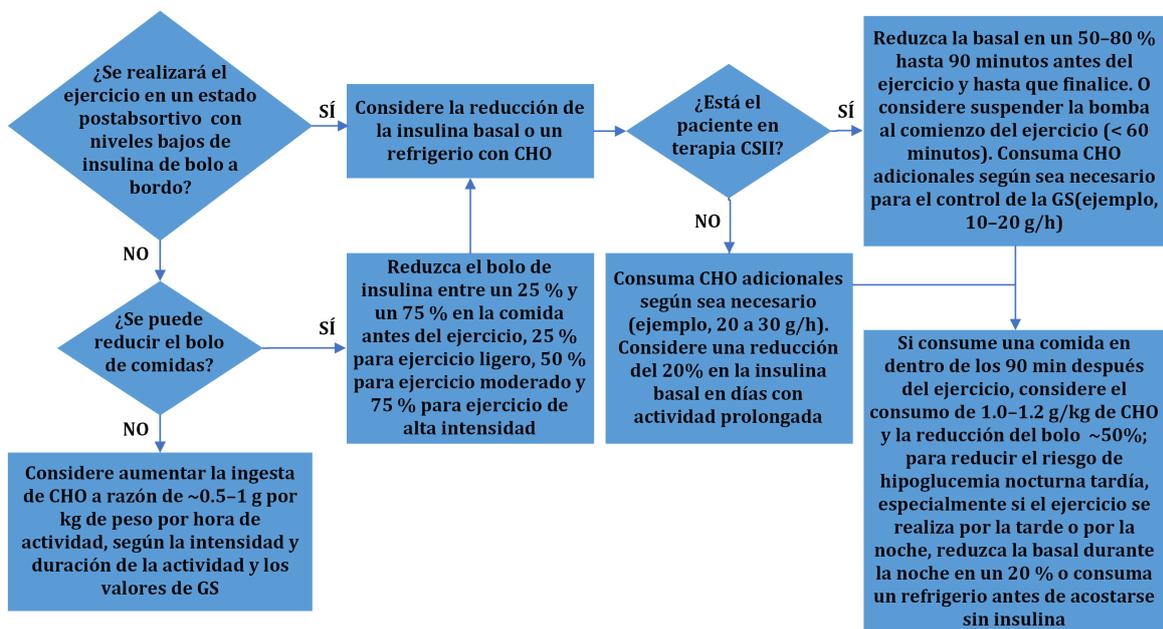


Figura 2.7: Árbol de decisiones para el ejercicio aeróbico en pacientes con DT1. Adaptado de: Riddell et al. (2017).

Respecto a los APs, los estudios diseñados específicamente para evaluar el uso de estos sistemas durante el ejercicio son limitados, pero algunos han incluido períodos de ejercicio estructurado como parte de sus protocolos experimentales que se extienden durante 24 horas o más. Los sistemas de AP mostraron un mejor rendimiento que terapias de CSII en muchas condiciones de ejercicio, aunque aún no se logra una prevención completa de la hipoglucemia. El principal obstáculo está relacionado con retrasos en la absorción de insulina y la detección de glucosa intersticial, lo que probablemente hace necesaria la notificación del ejercicio en esta etapa. La adición de variables biométricas para detectar y clasificar el tipo, la intensidad

y el gasto de energía de las actividades físicas también puede mejorar el rendimiento de los sistemas de AP en estas situaciones. Para superar las principales limitaciones en el manejo de ejercicios los investigadores utilizan fundamentalmente cuatro tipos de enfoques: 1) detección automatizada de ejercicio o notificación manual de ejercicio; 2) APs de doble hormona; 3) suplementación de CHO; y 4) combinaciones de dos o más de estos enfoques (Tagougui et al., 2019).

2.4 Bolígrafo de insulina inteligente

El desarrollo tecnológico en el ámbito de los bolígrafos inteligentes y los avances recientes en dispositivos de CGM han tenido un impacto significativo en la mejora de los sistemas actuales de MDI. Un bolígrafo inteligente de insulina es un dispositivo reutilizable que se caracteriza por encajar un cartucho de insulina y permitir la monitorización de las dosis administradas y la cantidad de insulina que se ha suministrado. Esto permite evitar duplicidades u omisiones de dosis. Esta funcionalidad también puede encontrarse en forma de tapón o capuchón que se acopla a los bolígrafos de insulina tradicionales, brindando las mismas prestaciones. La presencia de este tipo de dispositivo ayuda a reducir los olvidos involuntarios de dosis, lo que se traduce en una mejor adherencia al tratamiento por parte del usuario (Heinemann et al., 2022).

Las versiones más recientes de estos dispositivos ofrecen conectividad con sensores de glucosa, lo que permite contar con una herramienta integrada para optimizar el control de la glucemia. Esta conectividad se puede realizar a través de una aplicación móvil que muestra lecturas continuadas y actualizadas de la glucemia, así como una visión retrospectiva de lo que ha sucedido en las últimas horas. Además, todos estos dispositivos permiten crear informes detallados que recopilan toda la información relevante. Esto favorece la autonomía en el manejo de la diabetes y el seguimiento con los profesionales de la salud. También se pueden programar alarmas que avisen de situaciones críticas (Heinemann et al., 2022). A continuación, se comentarán las características más relevantes de los principales bolígrafos de insulina

2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

inteligentes disponibles en el mercado actual. Estas características se encuentran sintetizadas en la tabla 2.6. Además, la tabla 2.7 presenta una lista de los modelos más destacados de capuchas para bolígrafos tradicionales disponibles en la actualidad (Sangave et al., 2019; Sy et al., 2022).

Tabla 2.6: Características de los principales bolígrafos inteligentes de insulina en el mercado.

Dispositivo	 ESYSTA BT	 Pendiq 2.0	 NovoPen 6/ Echo Plus	 InPen®
Compañía	Emperra	Pendiq	Novo Nordisk	Companion, Medtronic
Aprobación	Marcado CE	Marcado CE	Marcado CE	Marcado CE y FDA
Disponibilidad	Europa	Europa	Europa	EE.UU.
Precio	No disponible	No disponible	70-90 Eur	35 USD
Conectividad	Bluetooth	Bluetooth	NFC	Bluetooth
Muestra última dosis	Sí	Sí	Sí	Sí
Monitorización de IOB	No	No	Sí	Sí
Almacenamiento de datos	Sí	Sí	Sí	Sí
Conexión con Apps	Sí	Sí	Sí	Sí
Calculadora de bolus	No	No	En proceso	Sí
Integración con CGM	No	No	Sí	Sí
Integración con FreeStyle	No	No	Sí	No
Duración de la batería	6-12 meses	Recargable	5 años	1 año
Recordatorio de bolo	No	No	No	Sí
Incrementos de dosis (<i>u</i>)	1	0.1	1/0.5	0.5

NovoPen®6 y NovoPen Echo®Plus son bolígrafos de insulina inteligentes que entre sus características principales presentan: 1) registran automáticamente toda la información de dosificación de insulina de cada inyección (la hora, la fecha y la cantidad de unidades de

todas las dosis inyectadas); 2) se conectan con aplicaciones de distintos sistemas de CGM lo que permite el manejo de las dosis de insulina junto con la información de la glucosa; y 3) pueden compartir la información de sus dosis de insulina a distintas aplicaciones lo que facilita compartirla con su proveedor de atención médica y/o con su médico para personalizar su administración de insulina en función de sus datos de inyección individuales (Novo-Nordisk, 2023).

Pendiq 2.0 es la segunda generación de bolígrafos de insulina inteligentes de la empresa Pendiq. Este dispositivo lleva un registro diario de inyecciones de forma digital y automática. Entre las principales características que distinguen al Pendiq 2.0 se encuentran: 1) almacena de forma fiable las últimas 1000 inyecciones con fecha, hora y unidades inyectadas; 2) se puede ajustar en micro incrementos de 0,1 U; 3) la función Bluetooth permite que los datos de la inyección se transfieran de forma inalámbrica a una aplicación para el control de la diabetes (es compatible con la aplicación dialife); 4) conexión USB que sirve para cargar el dispositivo y transferir los datos a la computadora; 5) alarmas para el nivel de batería bajo, para cuando la aguja del bolígrafo está bloqueada o la cantidad de insulina residual es demasiado baja; y 6) inyección motorizada sin esfuerzo de 1,6 U/s con solo pulsar un botón y sin gasto de fuerza: inyecciones sin tensión, temblores o calambres (Pendiq, 2023).

ESYSTA BT es un bolígrafo de insulina inteligente compatible con las principales marcas de insulina. La empresa la declara el primer bolígrafo de insulina que transfiere automáticamente las cantidades de insulina administradas a través de la tecnología inalámbrica ISM a ESYSTA Basis. Entre sus principales características tenemos: 1) corrección de dosis sin pérdida de insulina; 2) una capacidad de memoria de unos 1000 registros aproximadamente; 3) visualización de la última dosis de insulina administrada; 4) transferencia automática e inalámbrica de dosis de insulina inyectada al Portal ESYSTA, incluyendo fecha y hora; y 5) pantalla de cuenta regresiva durante la inyección (Emperra, 2023).

El InPen es el primer bolígrafo inteligente inalámbrico habilitado para Bluetooth aprobado

2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

por la FDA disponible en los Estados Unidos (Sy et al., 2022). Recientemente, ha sido adquirido por Medtronic (Dublín, Irlanda). Este cuenta con una aplicación propia que entre sus principales ventajas se encuentran: 1) monitoriza en todo momento la IOB; 2) integra una calculadora de bolos que utiliza los valores de GS y una estimación de CHO para recomendar la dosis adecuada, considerando también la IOB; 3) cuenta con un estimador de CHO según el tamaño de la comida, incluye además la opción de dosis fija que permite elegir la misma cantidad de CHO para una comida específica cada día; 4) ayuda a evitar el olvido de dosis, para esto permite establecer recordatorios para inyectarse insulina a las horas habituales de las comidas; y 5) la aplicación funciona como un libro de registro digital, rastreando los datos de dosificación en el teléfono, generando informes que se pueden compartir fácilmente.

Tabla 2.7: Características de las principales capuchas para bolígrafos tradicionales disponibles en la actualidad.

Dispositivo	InsulClock	Mallya	GoCap	Insulcheck Connet	Clipsulin
					
País de origen	España	Francia	EE.UU.	Irlanda	EE.UU
Aprobación	Marcado CE	Marcado CE	FDA	Marcado CE, FDA	-
Precio	-	-	-	35-45 Eur	-
Conectividad	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
Servicio App	Apple/ Android	Apple/ Android	Apple/ Android	Apple/ Android	Apple/ Android
Monitor de temperatura	Sí	No	Sí	Sí	No
Recordatorio de inyección	Sí	Sí	Sí	No	No
Calculadora de bolo	No	No	No	No	No
Integración con CGM	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Duración de la batería	Recargable	Recargable 2 años, luego reemplazable	1 año	Reemplazable	1800 inyecciones

La viabilidad de la implementación de sistemas MDI integrados se debe en gran parte al desarrollo de bolígrafos inteligentes y sistemas de CGM. Estos sistemas, al integrarse con aplicaciones móviles, pueden ayudar a los usuarios a calcular bolos u otras acciones de control, lo que optimizaría la terapia y debería mejorar el control glucémico. Otra ventaja significativa de estos sistemas integrados es la posibilidad de guardar múltiples datos, como las mediciones de GS, la cantidad y horario de la insulina administrada o los CHO consumidos. Esta información puede ser fácilmente consultada por pacientes o personal médico para tomar mejores decisiones en el control de la diabetes. En las tablas 2.6 y 2.7 se pueden observar los bolígrafos inteligentes y las cápsulas que tienen integración con sistemas de CGM.

Un ejemplo de sistema MDI integrado es el presentado en la página web oficial de Medtronic, que combina el sistema de CGM Guardian™ con InPen™ y el puerto de inyección i-Port Advance™. Según la compañía, este sistema ofrece algunas de las ventajas de las bombas de insulina sin dejar de ofrecer la libertad que brinda la terapia MDI, mejorando además el tiempo en normoglucemia. La tabla 2.8 muestra las características principales de cada componente del sistema de MDI de Medtronic (Medtronic, 2023).

2.5 Sistemas de páncreas artificial

Los desarrollos en el campo del AP se remontan a hace más de 60 años, cuando se planteó la hipótesis de que un sistema que permitiera una regulación externa de la GS mejoraría el control glucémico en pacientes con DT1. Partiendo de esta idea se comenzó a investigar la posibilidad de desarrollar un sistema capaz de medir los niveles de GS y, a partir de estos datos, calcular y administrar la dosis de insulina necesaria para regular dichos niveles. En 1964, este objetivo se logró de manera satisfactoria en un ambiente hospitalario en personas con DT1 mediante la medición de glucosa intravenosa y la infusión de insulina y glucosa, lo que inspiró a continuar trabajando en esa línea (Quiroz, 2019).

En la década de 1970 la FDA aprobó el AP Biostator™ de Miles Labs para el tratamiento de

2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES: CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO

Tabla 2.8: Elementos y características del sistema MDI inteligente presentado por Medtronic.

<p>Bolígrafo InPen™</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Inyector de insulina reutilizable. • La batería dura un año. • Recordatorio de control de GS e insulina de acción prolongada. • Precisión de 0.5 u. • Proporciona informes que se pueden compartir con su equipo de atención médica. • Perfecto para usuarios activos y viajes. • Realiza un seguimiento de la insulina activa. • Calcula las dosis de insulina. • Recuerda las dosis omitidas.
<p>Sistema de CGM Guardian™</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de gestión de la glucosa basado en una aplicación. • Puede compartir datos con la aplicación InPen. • Seguimiento de la glucosa diaria y almacena el historial del nivel de glucosa del usuario. • Incluye un transmisor inalámbrico recargable. • Puede predecir eventos de hipoglucemia o hiperglucemia con hasta una hora de anticipación. • Se conecta con cuidadores y profesionales de la salud a través de la plataforma del sistema CareLink™.
<p>Puerto de inyección i-Port Advance™</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona un sitio de inyección único. • Puede permanecer en el mismo lugar durante tres días. • Solo queda un pequeño tubo flexible debajo de la piel después de la colocación. • Viene con inyector incorporado.

pacientes con diabetes insulino dependientes, que suministraba insulina en respuesta al muestreo intravenoso de GS (Santiago et al., 1978). Con el paso del tiempo, este sistema ha evolucionado con el desarrollo tecnológico de los sensores de glucosa, las bombas y las técnicas de control utilizadas (Dermawan and Purbayanto, 2022).

En la actualidad, el AP es un sistema que combina sistemas de CGM, una estrategia de control y un dispositivo de CSII o bomba de insulina (figura 2.8). Además, suelen ser categorizados en sistemas de una sola hormona o de doble hormona. Los primeros, son AP que solo usan insulina como acción de control, mientras que los segundos también incorporan el

glucagón como otra acción de control (Taleb et al., 2016).

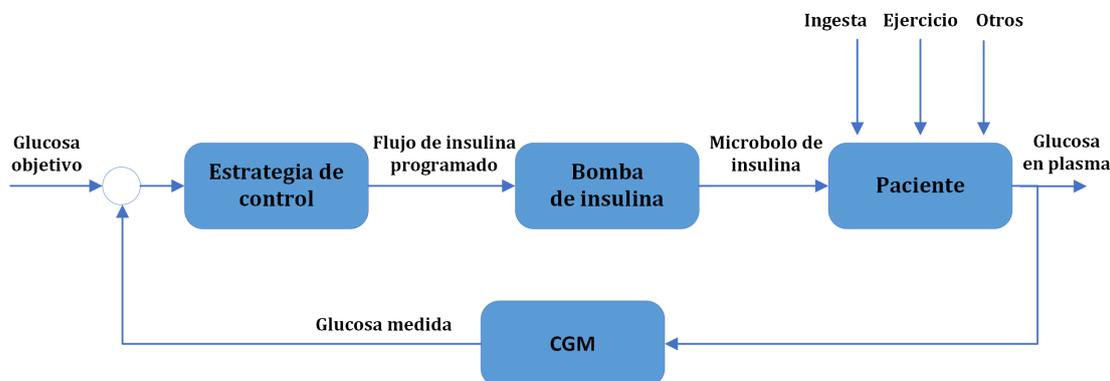


Figura 2.8: Funcionamiento de un AP.

En la década de los años 2000, se llevaron a cabo los primeros avances en el desarrollo de la automatización completa del control de la glucemia en pacientes con diabetes a través de la utilización de sistemas de CGM y CSII, los cuales se vinculaban mediante un algoritmo de control. El primer paso hacia este objetivo fue la introducción de un sistema que tenía como propósito disminuir la hipoglucemia, mediante la implementación de una característica denominada "suspensión de glucosa baja" (LGS), la cual permitía el apagado automático de la bomba de insulina cuando las lecturas de la CGM cruzaban un umbral de glucosa bajo predeterminado (Kovatchev, 2018).

Basados en esta teoría, en el año 2010 se lanzó al mercado el sistema MiniMed Paradigm VEO® de la compañía Medtronic. Este sistema se caracterizaba por integrar la CSII con CGM, lo que permitía la interrupción de la administración de insulina por parte de la bomba cuando se detectaba una hipoglucemia mediante el sensor. De esta manera, se lograba limitar la duración y la intensidad de los episodios de hipoglucemia. Si el paciente no intervenía, la infusión se reanudaba automáticamente después de 2 horas (Víbora, 2017).

Posteriormente, los sistemas LGS evolucionaron hacia sistemas de "suspensión de glucosa baja predicha" (PLGS), que utiliza pronósticos de valores de glucosa para mejorar su eficacia. En el año 2015, se introdujo el sistema de control de infusión de insulina Medtronic MiniMed 640G,

que incorpora una función de suspensión anticipada de la insulina en caso de hipoglucemia prevista. En este caso, la bomba interrumpe la infusión de insulina cuando el sistema pronostica que se alcanzará una glucemia intersticial cercana al límite inferior en los siguientes 30 minutos. Una vez que se ha producido la recuperación de la glucemia intersticial, la administración de insulina se reanuda automáticamente. Este sistema demostró prevenir un alto porcentaje de hipoglucemias (Dermawan and Purbayanto, 2022).

En junio de 2017, se lanzó el primer sistema de AP híbrido, el Medtronic MiniMed 670G, que fue impulsado por instituciones como la Fundación para la Investigación de la Diabetes Juvenil, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. y la Unión Europea, entre otras. Este sistema fue aprobado por la FDA y certificado por la Conformité Européenne (CE) para su uso en el tratamiento de la DT1 en niños de 7 años o más. Este sistema es considerado un enfoque híbrido, ya que requiere la participación del paciente en la terapia, incluyendo el anuncio de las comidas al sistema y el conteo de CHO. Sin embargo, representa un avance en el tratamiento de la DT1, ofreciendo un mayor control y seguridad en la dosificación de insulina. En modo automático, el sistema controla automáticamente la administración de insulina basal cada 5 minutos en función de los valores de la CGM para mantener la glucosa objetivo (Dermawan and Purbayanto, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

En septiembre de 2020, se aprobó por la FDA el AP híbrido MiniMed 770G, el cual representa una actualización del sistema MiniMed 670G y se amplió el rango de edad para el que se aprueba, permitiendo su uso en pacientes de 2 años o más. El sistema MiniMed 770G cuenta con una nueva bomba conectada por Bluetooth que permite a los usuarios sincronizar automáticamente la bomba con sus teléfonos y cargar continuamente los datos de su bomba en el portal de usuarios en línea CareLink. Además, se puede integrar con el sistema CGM Guardian™ y utiliza un algoritmo de control PID. La configuración inicial se basa en la dosis total de insulina diaria (TDI), una estimación de la glucosa en ayunas y la concentración de insulina en plasma. Cuenta con una glucosa objetivo de 120 *mg/dL*, la cual opcionalmente

se puede poner el objetivo a 150 mg/dL cuando se hace ejercicio. Entre sus parámetros configurables se encuentran el ratio insulina/CHO (CR), IOB y la glucosa objetivo. Asimismo, incluye cálculo de bolos correctores automáticos (Leelarathna et al., 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

El sistema MiniMed 780G, actualmente disponible en más de 60 países, utiliza la misma bomba que el sistema MiniMed 770G, pero incorpora un algoritmo que ajusta la insulina basal y proporciona dosis de bolo automatizadas cada cinco minutos para la corrección de la hiperglucemia. A diferencia del sistema MiniMed 670G, este sistema presenta cuatro objetivos de tratamiento posibles (100 mg/dL , 110 mg/dL , 120 mg/dL y 150 mg/dL). Actualmente, el MiniMed 780G se encuentra en proceso de aprobación por parte de la FDA y ya cuenta con el marcado CE para pacientes entre 7 y 80 años (McVean and Miller, 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

En enero de 2020, la empresa Tandem Diabetes Care lanzó al mercado el sistema Control-IQ™ para la bomba de insulina t:slim X2. Este producto es compatible con Dexcom G5 o G6 y representa una mejora con respecto al sistema Basal-IQ que brindaba suspensión predictiva de glucosa baja a los usuarios. El sistema Control-IQ proporciona ajuste automático de la administración de insulina basal y un bolo de insulina adicional para corregir la hiperglucemia (Berget et al., 2020). El algoritmo está programado con la TDI y trata un rango objetivo de glucosa entre $112.5\text{-}160 \text{ mg/dL}$, sin ser personalizable. Sin embargo, se pueden ajustar ciertos parámetros como la tasa basal, el CR y factor de corrección (CF). Control-IQ cuenta con la aprobación de la FDA y el marcado CE, y está disponible para su uso en edades de 6 años o más, excluyendo el embarazo (Leelarathna et al., 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

En el año 2020, la empresa CamDiab desarrolló el AP híbrido CamAPS FX, el cual es una aplicación para Android que se integra con la bomba de insulina y un CGM. Este fue el primer algoritmo MPC basado en aplicaciones, disponible comercialmente. El algoritmo se adapta a

las fluctuaciones diarias de glucosa diurna y prandial, y se almacena en un teléfono inteligente Android compatible con las bombas DANA RS y DANA I, YPSOPUMP y Dexcom G6 CGM. Además, este sistema destaca por ser el único sistema de CL aprobado para su uso durante el embarazo y permite configurar el objetivo de glucosa dentro de un rango de 80-200 mg/dL (Leelarathna et al., 2021; Nwokolo and Hovorka, 2023).

Otro AP presente en el mercado es el Diabeloop, cuya característica principal es el alto grado de personalización que ofrece, desde el objetivo de glucosa (100-130 mg/dL) hasta la agresividad del algoritmo. Como el algoritmo es independiente de la propia bomba, se puede utilizar con diferentes bombas y sistemas de CGM. El sistema de CL de Diabeloop consiste en un algoritmo MPC alojado en un teléfono, una bomba Roche y el CGM Dexcom G6 (Amadou et al., 2021; Nwokolo and Hovorka, 2023).

En enero de 2022, la FDA aprobó el sistema Omnipod 5 para su uso en mayores de 6 años, excluyendo el embarazo. La característica distintiva de este es que no tiene cámara y se usa como un parche en el cuerpo, lo que a menudo se ve como una opción más fácil ya que no requiere usar un equipo de infusión y llenado. Esta bomba de parche se puede controlar completamente con un teléfono Android o un dispositivo personal para el control de la diabetes. Maneja un objetivo de glucosa entre 100-150 mg/dL y es adaptable por el usuario (Zhou and Isaacs, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023). La tabla 2.9 muestra un resumen de las principales características de los AP descritos.

La aparición de sistemas de AP ha sido un gran avance en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, los ensayos clínicos y los procedimientos regulatorios obligatorios para la comercialización de estos sistemas son muy complejos y requieren mucho tiempo. En este contexto surge en el 2013 el hashtag *#WeAreNotWaiting* que se origina de la frustración de las personas con diabetes que buscan soluciones innovadoras para controlar su condición, sin depender de un sistema de atención médica costoso e inaccesible. Este movimiento reunió a pacientes, familiares y cuidadores para compartir conocimientos sobre las soluciones de

Tabla 2.9: Principales AP existentes en el mercado (Leelarathna et al., 2021; Boughton and Hovorka, 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Dermawan and Purbayanto, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

AP	770G/780G	Control IQ	CamAps FX	Diabeloop	Omnipod 5
Compañía	Medtronic	Tandem® Diabetes Care	CamDiab	Diabeloop	Omnipod
Año de lanzamiento	2020/2022	2020	2020	2021	2022
Bomba de insulina	Minimed 770G/ 780G	t:slim X2	Dana RS	Roche Insigh	Omnipod
CGM	Guardian 3/4	Dexcom 6	Dexcom 6	Dexcom 6	Dexcom 6
FDA	Sí/En revisión	Sí	Sí	Sí	Sí
Control	PID+lógica difusa en 780G	MPC	MPC	MPC	MPC
Edad aprobada	> 2 años	> 6 años	> 1 año	> 18 años	> 6 años
Glucosa objetivo (mg/dL)	120-150/100-110-120-150	Fijo: 112.5-160	80-200 (adaptable por el usuario)	100-130	100-150 (adaptable por el usuario)
Parámetros programables	Objetivo, CR, Duración de insulina activa	Tasa basal, CR, CF	Objetivo, CR	TDI, Perfil basal de seguridad, Peso, objetivo	Objetivo, CR, CF, Duración de la insulina
Otras características	Bolos correctores automáticos	Modo sueño, Modo ejercicio, Bolos correctores automáticos	Modo sueño, Modo ejercicio	Nivel de seguridad, Modo ZEN	Microbolos, Recomienda bolos según CGM, Control por smartphone
Conectividad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pataforma de descarga	Carelink	Diasend/Glooko	Diasend/Glooko	Yourloops	Omniprod Display
Integración OS	Android & IOS	Android & IOS	Android	Android & IOS	Android

software y hardware de código abierto. La comunidad comparte recursos y conocimientos para desarrollar tecnologías y tratamientos novedosos como los APs *Do It Yourself* o Hazlo tu mismo (DIY APS). Estos son sistemas de CL que combinan la bomba disponible y la tecnología CGM con algoritmos de código abierto alojados en un dispositivo inteligente.

En la actualidad, existen tres sistemas fundamentales de DIY APS para el control automatizado de la glucemia en personas con DT1 (Crabtree et al., 2019; Asarani et al., 2021; Knoll et al., 2022):

- **OpenAPS:** Fue compartido públicamente en febrero de 2015 por sus fundadores Dana Lewis, Scott Leibrand y Ben West. Utiliza algoritmos de código abierto para el control de la DT1 conocidos como *oref0* y *oref1* en un programa que se ejecuta en una minicomputadora basada en Linux, como Raspberry Pi o Intel Edison. OpenAPS utiliza la primera derivada de la glucosa y compara el cambio en la GS durante los últimos 15 minutos para aumentar o disminuir la administración de insulina. El sistema puede recomendar cambios en CR y la configuración del factor de sensibilidad de la insulina a través de la configuración de los sistemas Autosens (retrospectiva de 8 a 24 horas) o Autotune (retrospectiva de 24 horas o una cantidad de tiempo definida por el usuario).
- **Loop:** se ejecuta en el iPhone y se basa en un algoritmo diferente de OpenAPS, desarrollado por Nate Racklyeft y Pete Schwamb en 2016. Cada vez que Loop hace una predicción, utiliza el valor de glucosa de hace 30 minutos e incluye el valor intermedio entre ese valor y el valor actual de glucosa para calcular un ajuste en la dosis de insulina. Loop tiene la desventaja de usar un dispositivo de comunicación (RileyLink) y las mismas bombas Medtronic "antiguas" fuera de garantía utilizadas por OpenAPS. También proporciona la capacidad de bolus desde la aplicación o su correspondiente aplicación de Apple Watch.
- **Android APS:** fue desarrollado en Europa por Milos Kozak y Adrian Tappe en 2016. Este sistema toma la funcionalidad de OpenAPS y la ejecuta en un teléfono inteligente

Android. Android APS es el más utilizado de todos por su capacidad de funcionar con bombas modernas que tienen conectividad Bluetooth, como las bombas Dana R(S), Roche Accu-chek Combo y Roche Insight.

A pesar del aumento y certificación de los AP comerciales en los últimos años, la comunidad de personas con DT1 que escriben sus propios algoritmos de dosificación de insulina sigue siendo vibrante. Los DIY APS continúan siendo una opción innovadora para aquellos que buscan soluciones alternativas para controlar su diabetes de manera efectiva y asequible. Estos sistemas no están aprobados, comercializados o regularizados por la FDA, ya que implican el uso de algoritmos no autorizados, pero han demostrado beneficios clínicos y reducciones en la carga de autocontrol en experiencias de la vida real de pacientes y cuidadores e informes publicados de cohortes seleccionadas (Asarani et al., 2021; Knoll et al., 2022).

Las características de los sistemas de AP descritos aquí demuestran que estos representan un avance significativo en el tratamiento de pacientes con DT1. Sin embargo, también presentan limitantes que deben ser consideradas al momento de decidir su uso. Algunas de estas limitantes incluyen:

- **Costo:** Los sistemas de AP pueden ser costosos y no están cubiertos por todos los seguros médicos o por los sistemas de seguridad social. Esto puede restringir su uso en países con economías menos desarrolladas. Es importante señalar que el precio puede variar según el país de adquisición. Según se reporta en Dermawan and Purbayanto (2022) a modo de referencia, el precio total aprobado y regulado por el Ministerio de Salud de Canadá para los sistemas AP MiniMed™ 770G, Control-IQ y CamAps FX es de aproximadamente 12000 USD, 12600 USD y 11800 USD, respectivamente.
- **Mantenimiento:** Los sistemas de AP son dispositivos complejos que requieren una serie de tareas de mantenimiento, tales como el cambio de componentes, limpieza, actualizaciones de software y revisión de conexiones, entre otros. Esto requiere un monitoreo constante para asegurarse de que funcionen adecuadamente.

- **Limitaciones físicas y de movimiento:** Algunos pacientes pueden tener dificultades para usar un sistema de AP debido a su tamaño, forma o peso. Aunque los componentes están deviniendo cada vez más compactos, pueden ser incómodos para algunos pacientes y limitar su capacidad para realizar tareas físicas. Además, pueden requerir una bolsa o correa especial para llevarlos encima, lo que puede afectar su capacidad para portarlos todo el tiempo, disminuyendo así su efectividad.
- **Error humano:** Los sistemas híbridos todavía son muy populares debido a las limitaciones actuales de los sistemas de AP completamente automáticos. Estos sistemas dependen de la entrada del usuario para contrarrestar perturbaciones externas, y como resultado, los errores humanos pueden afectar su rendimiento.
- **Interferencia:** Al igual que cualquier dispositivo electrónico, los sistemas de AP pueden verse afectados por interferencias de otros dispositivos electrónicos cercanos, como teléfonos móviles, lo que puede causar errores.

2.6 Desafíos del control automático de glucosa

El control automático de la glucosa está dirigido a evitar o disminuir las hipoglucemias e hiperglucemias para minimizar las complicaciones y el riesgo de la enfermedad. Mantener el nivel de GS dentro del rango recomendado no es tarea fácil. Varios factores hacen que esto continúe siendo un desafío en la actualidad:

- **Perturbaciones:** Las perturbaciones pueden ser impredecibles e inevitables en muchos sistemas, y pueden tener un impacto significativo en el rendimiento y la estabilidad del sistema. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la gestión de estas en los diseños de sistemas de control. Las principales perturbaciones externas que encontramos en pacientes con DT1 son las comidas y el ejercicio. El control adecuado de estas perturbaciones es fundamental para evitar complicaciones a largo plazo. Sin embargo,

debido a su dinámica rápida y prolongada, su control puede ser un desafío. En cuanto a las comidas, los pacientes pueden tener dificultades para mantener una dieta estricta acorde a sus necesidades, lo que puede generar complicaciones debido a hiperglucemias e hipoglucemias posprandiales. La correcta dosificación de insulina para corregir los niveles de GS luego de las comidas depende de diversos factores, incluyendo el tipo de alimento consumido, la cantidad de CHO ingeridos y su correcta estimación, la glucosa preprandial o la IOB, entre otros (Turton et al., 2018; Lejk et al., 2022).

En relación al ejercicio, aunque realizar actividad física regularmente es beneficioso para las personas con DT1 su manejo inadecuado puede generar complicaciones. El tipo y la intensidad del ejercicio afectan de manera diferente los niveles de GS. Actividades de resistencia reducen la glucemia y actividades explosivas la aumentan, mientras que entrenamientos de intervalos de alta intensidad y resistencia tienen un efecto moderador. Además, el riesgo de hipoglucemia posterior al ejercicio aumenta en las 12 a 24 horas posteriores al mismo, por lo que se requiere un control frecuente de la glucemia. (de Oliveira Teles et al., 2022; Riddell and Peters, 2023).

- **Retraso en la acción de la insulina:** Un problema crucial en el control de la glucosa en pacientes con DT1 es el retardo significativo en la absorción y acción de la insulina administrada por vía subcutánea, incluso con el uso de insulina análoga de acción rápida. Este fenómeno, conocido como retardo eferente, resulta en niveles elevados de GS después de las comidas, lo que conduce a una administración tardía y, frecuentemente, excesiva de insulina, generando a su vez un riesgo de hipoglucemia (El Youssef et al., 2009). Esto supone una limitación intrínseca de todo sistema de control (Goodwin et al., 2015).
- **Sensores:** Los sistemas CGM han demostrado una mejora significativa desde la introducción de los dispositivos de primera generación. Sin embargo, estos sistemas aún están sujetos a un retraso de tiempo, el cual es causado tanto por características tecnológicas

como fisiológicas. El primer retraso es específico del sensor y es causado por la difusión y el tiempo de reacción del mismo. Por otro lado, el retraso fisiológico se debe a que la medición de CGM no se realiza en sangre sino en el líquido intersticial, y se necesita un tiempo para que la glucosa se difunda entre la sangre y el compartimiento del líquido intersticial donde se ubica el sensor de CGM. Esto provoca un desfase temporal entre las mediciones del CGM y el nivel real de la GS, especialmente durante los cambios rápidos en la GS. Esto causa una pérdida de precisión durante el ejercicio físico y las hipoglucemias. Otros errores en la medición del CGM se deben a factores como la calibración inadecuada, inserción incorrecta del sensor, problemas de conectividad o interferencias. (Schmelzeisen-Redeker et al., 2015; Freckmann et al., 2019; Zaharieva et al., 2019; Da Prato et al., 2022).

- **Variabilidad:** Una creciente evidencia científica destaca el papel de la variabilidad de la glucosa en el desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares en pacientes con diabetes. La variabilidad intrapaciente de la homeostasis de la glucosa incluye dos categorías de desequilibrios: 1) fluctuaciones diarias a corto plazo; y 2) cambios a largo plazo en HbA_{1c}, glucosa en ayunas o posprandial. Además, los eventos hipoglucémicos están estrechamente relacionados con la variabilidad de la glucosa a corto y largo plazo. Factores externos como el estrés, el embarazo, cambios hormonales y el fenómeno del amanecer también influyen en la variabilidad glucémica (Monnier et al., 2021; Klimontov et al., 2021).

2.6.1 Hipoglucemia

La hipoglucemia es una complicación común del tratamiento de la diabetes y la más temida por los pacientes y médicos. Un estudio global utilizando la herramienta *Hypoglycemia Assessment Tool*, que incluyó a aproximadamente 28 000 pacientes de 24 países, reveló que los pacientes con DT1 experimentaron un promedio de 73 episodios de hipoglucemia al año, incluidos 11

episodios nocturnos y cinco episodios graves. Estos episodios representan una amenaza para la salud y la vida de los pacientes (Przezak et al., 2022).

Los principales desafíos en el manejo de las hipoglucemias vienen dados por las tres siguientes situaciones:

- **Período posprandial:** La hipoglucemia reactiva es la condición de hipoglucemia posprandial que ocurre de 2 a 5 horas después de la ingesta de alimentos. El deseo de reducir la hiperglucemia posprandial puede provocar hipoglucemia durante el período posprandial tardío. Las causas incluyen una combinación de factores, como la ingesta insuficiente de CHO en una comida, la administración excesiva de insulina, la actividad física excesiva después de una comida y ciertas condiciones médicas subyacentes (Altuntaş, 2019).
- **Ejercicio aeróbico:** Las hipoglucemias debido al ejercicio aeróbico son una complicación común para los pacientes con DM. Las causas de las hipoglucemias debido al ejercicio incluyen una combinación de factores, como la liberación de hormonas que aumentan la utilización de azúcar en la sangre durante el ejercicio, la intensidad del ejercicio, la ingesta insuficiente de CHO antes, durante o después del ejercicio, la GS en el momento de ejercicio, etc. Además, este riesgo de hipoglucemia se extiende en un período posterior al evento superior a las 24 horas (Riddell and Peters, 2023).
- **Hipoglucemias nocturnas:** Normalmente ocurre durante el sueño y altera la calidad/cantidad de este y el funcionamiento del día siguiente. También se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (arritmia, accidente cerebrovascular y mortalidad cardíaca), convulsiones (y caídas y lesiones asociadas), disminución de la función cognitiva, coma y "síndrome de la muerte en la cama" (Chawla et al., 2022). Esto trae como consecuencia que los pacientes con mal control, desconocimiento de cómo manejar correctamente las hipoglucemia y elevado coeficiente de variación (CV) de la glucosa pueden aceptar niveles de GS más altos por la noche para evitar la hipoglucemia nocturna.

2.7 Estrategias de control utilizadas en el tratamiento de la DT1

El controlador es uno de los tres componentes fundamentales de la tecnología del AP. Por su parte, las limitaciones intrínsecas de la terapia MDI dificultan la aplicación y el desarrollo de estrategias de control en el tratamiento de la DT1. Debido a esto, los avances en esta rama están estrechamente relacionados con la tecnología de AP. En esta tecnología, la función del controlador es regular la tasa correcta de infusión de insulina en función de los niveles de GS medidos por el CGM. El uso de un algoritmo de control robusto debería reducir la frecuencia y duración de los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. El algoritmo de control deseado debe ser capaz de superar los desafíos de la dinámica glucosa-insulina, incluyendo el retraso asociado con la infusión subcutánea de insulina, la variabilidad temporal de la dinámica, la variabilidad y los fenómenos no lineales significativos (Toffanin et al., 2013).

En la literatura se ha dedicado una gran atención al estudio de los algoritmos de control en sistemas de AP. Según los informes de (Cobelli et al., 2011) y (Weinzimer, 2012) los controladores PD, PID y MPC son los enfoques de control más utilizados para solucionar la automatización de los sistemas AP. Por otro lado, (Trevitt et al., 2016) mencionan que existen fundamentalmente cuatro tipos de algoritmos de control: MPC, PID, algoritmos de lógica difusa y algoritmos bio-inspirados basados en modelos matemáticos. (Kovatchev, 2018) y (Wang and Awais, 2020) dedican una parte a la evolución del PID y el MPC. Luego, en (Boughton and Hovorka, 2021) y (Dermawan and Purbayanto, 2022) se hace una revisión de los controles MPC, PID y lógica difusa. Se puede notar que los autores arriban a conclusiones similares en cuanto a las estrategias predominantes en los sistemas de AP. El control PID y el control MPC son los que han sido identificados como los más comunes en todos los informes.

En la literatura hay múltiples estudios que así lo reflejan. En el caso del MPC se encuentran artículos publicados como: Grosman et al. (2011); Gondhalekar et al. (2018); Shi et al. (2018);

Abuin et al. (2020); Askari et al. (2020); Acharya and Das (2022); Pinsker et al. (2016), etc. Con el PID se tienen publicaciones como: Vargas (2013); Beneyto and Vehi (2017); Beneyto et al. (2018); Patra et al. (2020); Matamoros-Alcivar et al. (2021); Andrikov and Kurbanov (2022), etc. Estos estudios no solo exploran la forma pura de la estrategia sino también sus múltiples variantes como PD, zona MPC, MPC adaptativo, etc, o la combinación de ambas. Esta afirmación está respaldada por el examen de algunos de los principales sistemas de páncreas artificial del mercado. Por ejemplo, el sistema Minimed 770G utiliza un algoritmo PID con retroalimentación de insulina y restricciones de insulina adaptativas, mientras que el 780G combina esta estrategia con un MPC adaptativo. Por otro lado, los sistemas CamAPS FX, Control IQ, Diabeloop y Omnipod 5 utilizan algoritmos MPC adaptativos (Leelarathna et al., 2021; Boughton and Hovorka, 2021; Zhou and Isaacs, 2022; Dermawan and Purbayanto, 2022; Nwokolo and Hovorka, 2023).

El control PID se basa en el principio de control de realimentación que es una técnica utilizada en control de procesos para lograr una respuesta deseada de un sistema. Este control combina los términos proporcional, integral y derivativo. Estos términos pueden usarse de manera individual o combinarse entre ellos para generar diferentes variantes de esta estrategia de control (ejemplo: P, PD, PI, PID, etc.). Aplicado a la diabetes los controladores PID ajustan la administración de insulina evaluando las excursiones de glucosa desde tres perspectivas: 1) desviación de la glucosa objetivo (componente proporcional); 2) área bajo la curva entre la glucosa medida y la deseada (componente integral); y 3) tasa de cambio de la glucosa medida (componente derivado) (Boughton and Hovorka, 2021).

El MPC es una estrategia de control avanzada que se basa en la utilización de forma explícita de un modelo matemático interno del proceso a regular, el cual se utiliza para predecir la evolución de las variables a controlar a lo largo de un horizonte de predicción. De este modo se pueden calcular las acciones de control futuras para lograr que, en dicho horizonte, las variables controladas converjan a sus respectivos valores de referencia. Para esto, utiliza un

algoritmo de optimización que minimiza una función de costo (FC) que refleja los objetivos de control. Una de sus ventajas principales es la capacidad para manejar restricciones complejas (Schwenzer et al., 2021). El uso del MPC en la diabetes podría resolver el problema en presencia de alteraciones significativas (es decir, comidas y ejercicios físicos) y retrasos en el efecto de las comidas y la absorción de insulina.

Ambas estrategias han sido ampliamente evaluadas en su aplicación en el AP. En (Pinsker et al., 2016) se evaluaron ambos algoritmos de control en condiciones clínicas no ideales pero comparables. Luego de analizar los resultados se concluyó que, aunque el MPC se desempeñó igual o mejor que el PID en todas las métricas, ambas estrategias proporcionaron un control seguro y eficaz de la glucosa.

En 2022, se presentó un análisis de 41 ensayos controlados aleatorios que compararon sistemas de AP (MPC, PID y algoritmos difusos). En este estudio se comparó el desempeño de estos algoritmos con la terapia convencional y el grupo con MPC mostró una mejoría mayor en el TIR objetivo de GS que el grupo con el algoritmo PID. Este resultado ratificó los hallazgos de estudios previos presentados en (Weisman et al., 2017; Bekiari et al., 2018; Dai et al., 2018; Karageorgiou et al., 2019), que muestran que el algoritmo MPC se desempeñó igual o mejor que el PID en términos de manejo seguro y efectivo de la glucosa (Kang et al., 2022).

2.8 Resumen

En el presente capítulo se ha presentado un estudio sobre la enfermedad de la diabetes, comenzando con su fisiopatología, etiología y las distintas variantes que presenta. Esta afección constituye una pandemia global, tal como lo demuestran los diferentes datos presentados en cuanto a su incidencia actual en todo el mundo, así como las estimaciones futuras que se desprenden de los reportes de la IDF. Entre las diferentes variantes que existen, la DT1 es la forma más común de diabetes en niños y jóvenes, y sus principales complicaciones están asociadas con la aparición de hiperglucemia e hipoglucemia, siendo esta última la más temida

por los pacientes y médicos.

En lo que respecta al tratamiento de la DT1, se hace necesario recurrir a la administración de insulina exógena, a través de regímenes de MDI o de CSII. Estos tratamientos han ido evolucionando con el paso del tiempo y el desarrollo tecnológico de CGM, bolígrafos inteligentes y bombas de insulina, entre otros. Estos avances han resultado sumamente significativos en el desarrollo de los sistemas AP actuales y sistemas de MDI inteligentes, que permiten mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes con DT1. Para terminar el capítulo se introduce una perspectiva de la evolución de las estrategias de control utilizadas para el tratamiento de la DT1, principalmente en sistemas de AP.

HERRAMIENTAS DE SIMULACIÓN PARA PACIENTES VIRTUALES CON DIABETES TIPO 1

En el presente capítulo, se realiza una caracterización de los modelos matemáticos para la DT1 y de herramientas de simulación disponibles en la actualidad, incluyendo un análisis de sus ventajas, desventajas y limitaciones. Además, se introduce y describe el simulador utilizado en esta investigación, destacando su modelo glucorregulatorio y la librería de comidas mixtas incorporada.

3.1 Modelos glucorregulatorios

En la investigación sobre la diabetes, las herramientas de simulación basadas en modelos matemáticos desempeñan un papel fundamental. Estos ofrecen una plataforma segura y económica para evaluar estrategias de tratamiento y algoritmos de control mediante simulaciones. Estos modelos describen el comportamiento dinámico de la insulina y la glucosa en pacientes con diabetes utilizando diferentes conjuntos de parámetros y ecuaciones no lineales (Cobelli et al., 2009).

Desde la década de 1960, se han investigado modelos matemáticos de regulación de la glucosa utilizando datos experimentales para medir la producción y el uso de esta (Steele, 1959). A partir de los años 80, se desarrollaron modelos más complejos que brindaron una visión más profunda de la homeostasis de la glucosa, y resultaron ser de gran utilidad para el diagnóstico y el manejo de la enfermedad. Entre los principales modelos del sistema glucosa-insulina basados en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) propuestos en la literatura se encuentran:

- **Modelo mínimo de Bergman:** presentado en 1979, es un modelo no lineal. Se basa en tres factores que cumplen un rol importante en la disposición de la glucosa, siendo estos: 1) la sensibilidad insulínica (es la capacidad de la insulina de incrementar la disposición de glucosa en los músculos, hígado y tejido adiposo); 2) la efectividad de la glucosa (es la habilidad de la glucosa para mejorar su propia disposición a niveles basales de insulina); y 3) la respuesta pancreática (es la habilidad de las células β de segregar insulina ante el estímulo de la glucosa). Cuenta con 3 ecuaciones diferenciales ordinarias y 10 parámetros. Como punto a destacar este modelo posee parámetros que varían con el tiempo. Algunas de sus principales limitaciones incluyen la falta de consideración del efecto contraregulatorio de hormonas como el glucagón, así como la ausencia de una condición de saturación en los compartimentos de glucosa e insulina (Bergman et al., 1979, 1981; Bergman, 1989).
- **Modelo de Sorensen:** Es un modelo compartimental complejo publicado en 1985. Este divide el cuerpo en seis compartimentos fisiológicos distintos: el cerebro (representando al sistema nervioso central), el corazón y el pulmón (representando los volúmenes de mezcla rápida del corazón, los pulmones y las arterias), la periferia (que incluye el músculo esquelético y tejido adiposo), el intestino, el hígado y los riñones. Los subsistemas de glucosa e insulina son considerados por separado. Originalmente, el modelo fue desarrollado para representar a un sujeto sano, utilizando 22 ODE no lineales, de las cuales 3 describen la secreción endógena de insulina. Para simular un sujeto con

DT1, se omitió la secreción de insulina, lo que resultó en un modelo de 19 ODE no lineales (12 para la dinámica de la glucosa y del glucagón y 7 para la insulina) y 44 parámetros. Los valores de estos parámetros se derivan de la literatura y, por lo tanto, sólo representan un sujeto nominal promedio. Cabe señalar que como todos los parámetros de este modelo son invariantes en el tiempo, el modelo no puede representar la variabilidad intrapaciente. Otra limitación es que sólo contempla insulina intravenosa, no teniendo el retardo de la inyección de insulina de forma subcutánea, que son las típicas a la hora de realizar un control de lazo cerrado. Además tiene problemas de identificación (Sorensen, 1985; Colmegna and Peña, 2014).

- **Modelo de Hovorka:** en 2002, Hovorka y su grupo de investigación presentan un modelo compartimental de la cinética de la glucosa y la acción de la insulina (Hovorka et al., 2002). Luego, en 2004, basados en este anterior trabajo presentan un modelo de simulación no lineal que incluye submodelos compartimentales de la cinética de insulina subcutánea y de la glucosa, así como otro submodelo de dos compartimentos para representar la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal. Cuenta con 10 ODE y 15 parámetros (Hovorka et al., 2004). Una propiedad importante de este modelo de simulación es su capacidad para representar la variabilidad intra e interpaciente aunque esta última no es lo suficientemente representativa. Entre sus limitaciones se encuentran su simple representación de la absorción de glucosa en el intestino y que no considera la dinámica del glucagón. Además, se ha reportado que presenta respuestas no fisiológicas ante la administración de dosis razonables, pero elevadas, de insulina basal, esto puede resultar en valores negativos de glucosa (Marchetti et al., 2008).
- **Modelo de Dalla Man:** es un modelo compartimental del sistema glucosa-insulina con 13 ODE y 26 parámetros que permite simular el metabolismo en personas sanas y que describe los procesos ocurridos tras la ingesta de alimentos. Los parámetros de los sujetos se ajustaron tomando el valor medio de una población de 204 sujetos sanos que

participaron en un protocolo con trazadores de glucosa. La aplicación de los trazadores permitió la medición de los flujos de glucosa e insulina después de la ingesta de una comida mixta. El modelo descompone el sistema en subsistemas que permiten representar de manera casi independiente la tasa de aparición de la ingesta, la absorción CHO, la producción endógena de glucosa, la utilización de glucosa o la secreción de insulina. Para simular un sujeto con DT1 se elimina el submodelo correspondiente a la secreción de insulina, que es sustituido por administraciones exógenas. Una de las principales novedades de este modelo es su descripción más detallada del tránsito de glucosa a través del intestino (Dalla Man et al., 2007). En sus limitaciones iniciales incluía la no modelación de las variaciones diurnas de ciertos parámetros y no tener en cuenta hormonas contrarregulatorias como el glucagón. Sin embargo, este modelo ha tenido una constante actualización solucionando muchas de sus limitaciones iniciales (Man et al., 2014; Visentin et al., 2018).

3.2 Herramientas de simulación para diabetes

Varios de estos modelos matemáticos han sido empleados como base para el desarrollo de diversos entornos de simulación disponibles en la literatura, como los descritos en: Kovatchev et al. (2009), Wilinska et al. (2010), Resalat et al. (2019), Rashid et al. (2019) y Smaoui et al. (2020). Su utilización ha contribuido significativamente a la investigación sobre tratamientos para la diabetes, y han permitido el desarrollo de soluciones más efectivas para la gestión de la enfermedad. Entre los más conocidos se encuentran el simulador de UVA/Padova y el simulador de Cambridge.

El simulador de UVA/Padova, presentado en (Kovatchev et al., 2009), fue aprobado en 2010 por la FDA como sustituto de experimentos con animales "en vivo" por ensayos preclínicos de tratamientos tanto de OL como de CL. Este simulador incorpora el modelo de Dalla Man. También, agrega modelos de CGM y de bombas de insulina. Consta de tres cohortes de PV

identificadas como adultos, adolescentes y niños. En 2014, se actualizó 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 (Man et al., 2014) y fue validado con un ensayo clínico (Visentin et al., 2014).

En 2018, se presentó una nueva versión del simulador de DT1 de UVA/Padova con el objetivo de ofrecer un escenario de prueba más realista. En esta versión, se modeló la variabilidad intradiaria de la sensibilidad a la insulina basándose en datos clínicos de pacientes con DT1, teniendo en cuenta tanto la variabilidad intra como interpaciente. Además, se incluyó un modelo del fenómeno del amanecer y se actualizó el modelo de suministro subcutáneo de insulina con un modelo desarrollado de análogos de insulina de acción rápida disponibles comercialmente. Se incorporaron modelos de farmacocinética tanto de la insulina intradérmica como de la inhalada. Por último, se agregaron nuevos modelos de error que afectan el CGM y a los dispositivos de autocontrol de glucemia (Visentin et al., 2018). En Schiavon et al. (2019) y Schiavon et al. (2020) incorporaron modelos de insulina de acción prolongada para los análogos Glargine y Degludec.

Por otro lado, el simulador de Cambridge es un entorno de simulación para evaluar el comportamiento de sistemas de administración de insulina para la DT1 que incluye el modelo de Hovorka. Consta de 18 PV y ha sido validado al reproducir los resultados de un estudio clínico en una población de jóvenes con DT1. Este simulador también agrega modelos generales de medición de glucosa subcutánea y de bombas de insulina. Para su implementación se estimó un subconjunto de parámetros individuales a partir de datos experimentales recopilados en sujetos con DT1 y otros se extrajeron de distribuciones de probabilidad informadas. Un punto importante de este simulador se refiere a los PV. Estos presentan variabilidad intra e inter paciente ya que cada sujeto cuenta con un conjunto único de parámetros y algunos de estos son variantes en el tiempo (Wilinska et al., 2010).

Otro simulador menos conocido pero al que se tiene acceso en la literatura es presentado en

Resalat et al. (2019). Es un simulador de código abierto que se encuentra disponible en Github y se basa en el modelo de Hovorka. Los autores crearon una población virtual estocástica de pacientes mediante el muestreo de una distribución de posibles sensibilidades a la insulina. También, incorporaron un modelo de ejercicio aeróbico presentado en Hernández-Ordoñez and Campos-Delgado (2008) que describe el impacto de la actividad física en la masa muscular activa y la sensibilidad a la insulina. Además, incluye variaciones circadianas en la sensibilidad a la insulina, modelos de ruido de CGM, algoritmos para simular la respuesta a los CHO de rescate, administración de bolos de corrección y comportamientos de dosificación.

Los simuladores de diabetes se caracterizan por su capacidad para simular escenarios variados relacionados con la ingesta de alimentos y el ejercicio físico, así como para simular estrategias de control de la GS. Además, estos simuladores son capaces de identificar el comportamiento dinámico de la glucosa y proporcionar resultados que permitan evaluar el desempeño de la terapia insulínica utilizada. En particular, los simuladores de diabetes son capaces de:

- Definir la ingesta de alimentos, incluyendo el momento y la cantidad de CHO consumidos.
- Simular el ejercicio físico mediante un modelo que permite ajustar programas, frecuencia e intensidad de ejercicio.
- Simular estrategias de control de la GS que manipulan la insulina y/o el glucagón, o sugieran la ingesta de CHO en caso de emergencia.
- Modelar el comportamiento dinámico de la glucosa y proporcionar una serie de resultados para evaluar la efectividad de la estrategia de control utilizada.

Entre las principales limitaciones de los simuladores de diabetes se incluyen: 1) la variabilidad fisiológica en la absorción de insulina y las comidas no reflejan lo observado en PRs; 2)

escenarios que no replican las características de la vida real, lo que hace que estos sean fáciles de controlar; y 3) simuladores que no están diseñados para terapia MDI.

Como resultado de estas limitaciones, la mayoría de los simuladores actuales dan como resultado escenarios que proporcionan dinámicas de GS que son fáciles de controlar. Los resultados reportados en la literatura muestran rendimientos de un 90 % o más de tiempo en rango normoglucémico (Toffanin et al., 2017; Beneyto et al., 2018; Colmegna et al., 2018; Messori et al., 2018; Bertachi et al., 2020). Sin embargo, estos resultados no replican los obtenidos en ensayos clínicos (Bolli et al., 2009; Ruiz-de Adana et al., 2016; Tauschmann et al., 2018; Somali et al., 2020). Esto indica la necesidad de mejorar los simuladores para que reflejen de manera más precisa la realidad de los pacientes con DT1.

3.3 Nueva plataforma de simulación para DT1

El diseño de nuevas herramientas de simulación debe estar enfocado en minimizar las limitaciones de las herramientas de simulación previas en la literatura, acercando las simulaciones a las condiciones reales de los pacientes con DT1 y proporcionando un mayor desafío para el diseño de los controladores de la GS. Por esto, se implementó un simulador que incluye las características fundamentales de otros simuladores publicados y se incorporaron otras fuentes de variabilidad intra e inter paciente que acercan más su comportamiento a lo observado en la vida real (Estremera et al., 2022).

El simulador presentado incorpora el modelo de Hovorka y permite generar una cantidad infinita de PV validados fisiológicamente. Luego, ajusta los parámetros CR, CF e insulina basal para una glucosa basal fijada e incorpora patrones circadianos de variabilidad insulínica a los PV que los hacen más realistas. Los usuarios pueden definir escenarios de prueba con diferentes características, tales como la cantidad de días a simular, el régimen de comidas con horarios, la cantidad de CHO y el error de estimación de los CHO de las diferentes comidas del día. Además, en relación con las sesiones de ejercicio aeróbico, se pueden definir horarios,

intensidad y duración, todos ellos con variabilidad y aleatoriedad incorporada. Se pueden simular en OL y CL terapias CSII y MDI pues incluye modelos de dos análogos de insulina lenta (Glargine y Degludec). También se incluyen modelos de errores de CGM y modelos de bombas de insulina. Una vez terminadas las simulaciones se calcula y almacena una serie de métricas a partir de las respuestas glucémicas obtenidas para evaluar el desempeño de las estrategias implementadas. La herramienta incluyó una librería de comidas mixtas que permite la simulación de una variedad de comidas realistas. La figura 3.1 resume las características mencionadas (Estremera et al., 2022).

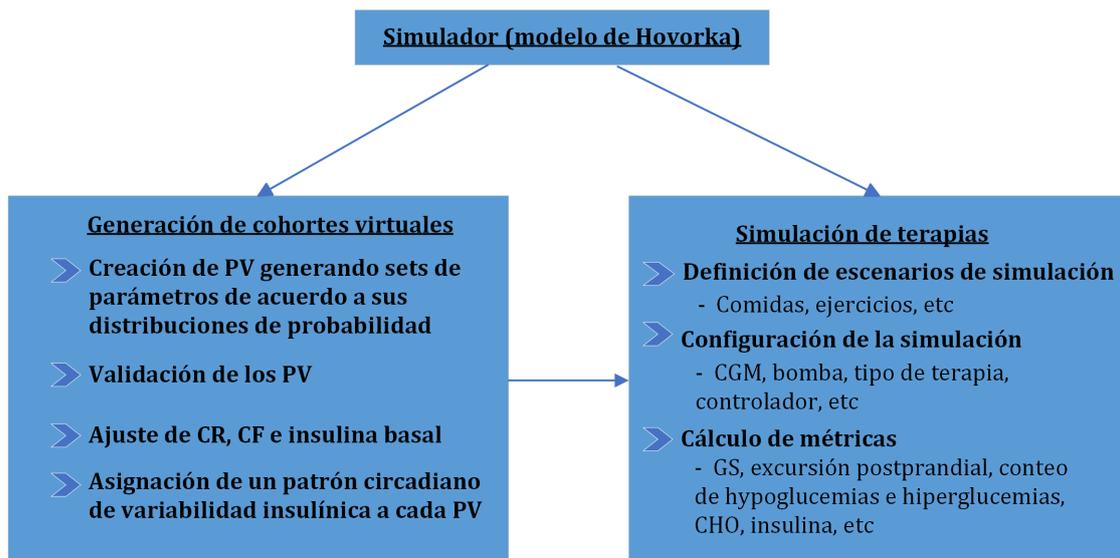


Figura 3.1: Principales características del simulador presentado para DT1 (Estremera et al., 2022).

Para la validación del simulador se generó una cohorte virtual de 47 sujetos y se realizaron simulaciones de terapias CSII y MDI en OL. Las métricas de los resultados de la simulación se contrastaron con los resultados publicados de ensayos clínicos. Esto demuestra que se lograron escenarios capaces de representar condiciones de la vida diaria (Estremera et al., 2022).

3.4 Modelo de Hovorka

Una vez realizado el estudio de distintos modelos glocorregulatorios se eligió el modelo de Hovorka por dos motivos fundamentales: 1) es ampliamente utilizado en la literatura científica para el diseño y la evaluación de algoritmos de control de la glucemia (Rashid et al., 2019; Resalat et al., 2019; Orozco-López et al., 2020); y 2) existe una amplia información sobre su comportamiento estadístico y dinámico, así como sobre los parámetros que lo componen (Hovorka et al., 2002, 2004; Chassin, 2005; Wilinska et al., 2010).

Un modelo de pacientes con DT1 consta de un subsistema de cinética de glucosa (absorción, distribución y eliminación de glucosa), un subsistema de cinética de insulina (absorción, distribución, eliminación de insulina) y un subsistema de acción de la insulina (acción de la insulina sobre el transporte, eliminación y producción endógena de la glucosa). Como el modelo representa un sujeto con DT1, se omite un modelo de secreción de insulina endógena. La figura 3.2 muestra el modelo de Hovorka con todos sus subsistemas, los cuales se describirán a continuación (Hovorka et al., 2002, 2004).

3.4.1 Subsistema de acción de la insulina

El subsistema de acción de la insulina se modela postulando tres compartimentos que incluyen tres efectos remotos de la insulina sobre la cinética de la glucosa: el efecto sobre el transporte/distribución de glucosa, la eliminación de glucosa y la producción endógena de glucosa. El modelo se originó a partir de experimentos de trazadores múltiples en sujetos sanos. Los parámetros del modelo incluyen tres sensibilidades a la insulina correspondientes a los efectos particionados de la insulina sobre la cinética de la glucosa. Se modela como se describe en las ecuaciones de la 3.1 a la 3.3 (Hovorka et al., 2002, 2004):

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{a1} \cdot x_1(t) + k_{b1} \cdot I(t) \quad x_1(0) = \frac{k_{b1}}{k_{a1}} \cdot I_b \quad (3.1)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{a2} \cdot x_2(t) + k_{b2} \cdot I(t) \quad x_2(0) = \frac{k_{b2}}{k_{a2}} \cdot I_b \quad (3.2)$$

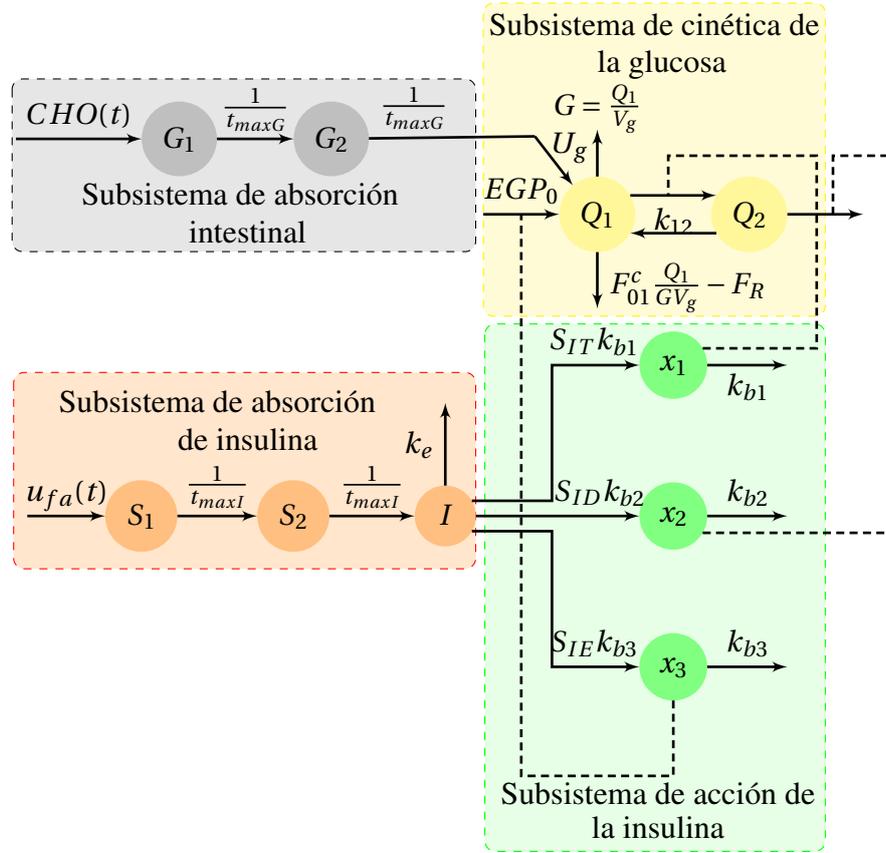


Figura 3.2: Modelo de Hovorka.

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{a3} \cdot x_3(t) + k_{b3} \cdot I(t) \quad x_3(0) = \frac{b_3}{k_{a3}} \cdot I_b \quad (3.3)$$

donde I ($mU l^{-1}$) es la concentración de insulina en plasma, x_1 (min^{-1}) representa los efectos de la insulina en la distribución/transporte de glucosa, x_2 (min^{-1}) representa los efectos de la insulina en la eliminación de glucosa, x_3 (min^{-1}) el efecto en la producción endógena de glucosa, k_{ai} , $i = 1, 2, 3$ y k_{bi} , $i = 1, 2, 3$ son las las tasas constantes de desactivación y activación, respectivamente (Hovorka et al., 2002, 2004).

Las tres sensibilidades a la insulina, S_{IT} , S_{ID} y S_{IE} se definen como las proporciones de las constantes de activación y desactivación, es decir, $S_{IT} = k_{b1}/k_{a1}$, $S_{ID} = k_{b2}/k_{a2}$ y $S_{IE} = k_{b3}/k_{a3}$. En combinación con las constantes de activación, las sensibilidades a la insulina proporcionan una parametrización alternativa y presumiblemente más robusta que la obtenida

con las constantes de activación y desactivación. Además, el uso de las sensibilidades a la insulina facilita una parametrización más natural y descripción transparente y comparación del sistema de acción de la insulina (Hovorka et al., 2002, 2004).

3.4.2 Subsistema de la cinética de la glucosa

La cinética de la glucosa está representada por un subsistema de dos compartimentos que describen la distribución, producción y utilización de la glucosa y su control por parte de la insulina. Se supone que la utilización de glucosa independiente de la insulina es un proceso saturable y se representa mediante una relación de Michaelis-Menten. La validez de este subsistema y el subsistema de acción de la insulina se ha demostrado en sujetos sanos durante la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Se describe por las ecuaciones de la 3.4 a la 3.8 (Hovorka et al., 2002, 2004):

$$\frac{dQ_1}{dt} = - \left[\frac{F_{01}^c}{V_G \cdot G(t)} + x_1(t) \right] + k_{12} \cdot Q_2(t) - F_R + U_g(t) + EGP_0[1 - x_3(t)] \quad Q_1(0) = Q_{1,0} \quad (3.4)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = x_1(t) \cdot Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)]Q_2(t) \quad Q_2(0) = Q_1(0) \frac{x_1(0)}{x_2(0) + k_{12}} \quad (3.5)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (3.6)$$

$$F_{01}^c = \begin{cases} F_{01} & \text{if } G \geq 4.5 \text{ mmolL}^{-1} \\ \frac{F_{01} \cdot G}{4.5} & \text{otros} \end{cases} \quad (3.7)$$

$$F_R = \begin{cases} 0.003(G - R_{th})V_G & \text{if } G \geq R_{th} \text{ mmolL}^{-1} \\ 0 & \text{otros} \end{cases} \quad (3.8)$$

donde Q_1 ($mmolk g^{-1}$) y Q_2 ($mmolk g^{-1}$) representan las masas de glucosa en los compartimentos accesibles y no accesibles, $Q_{1,0}$ ($mmolk g^{-1}$) representa la masa inicial de glucosa nativa en el compartimento accesible, k_{12} (min^{-1}) es la tasa de transferencia constante desde el compartimento no accesible al accesible, V_G (lkg^{-1}) representa el volumen de distribución del compartimento accesible, G ($mmolL^{-1}$) es la concentración de glucosa medible, EGP_0

($\mu\text{molkg}^{-1}\text{min}^{-1}$) representa la producción endógena de glucosa (*EGP*) extrapolada a la concentración de insulina cero, $U_G(t)$ ($\text{mmolkg}^{-1}\text{min}^{-1}$) representa la absorción intestinal, F_{01}^c ($\mu\text{molkg}^{-1}\text{min}^{-1}$) es el flujo total de glucosa no insulina-dependiente (ecuación 3.7), corregido por la concentración de glucosa ambiental y F_R es el aclaramiento renal de glucosa por encima del umbral de glucosa (ecuación 3.8). Las variables x_1 , x_2 y x_3 son del modelo de acción de la insulina (Hovorka et al., 2002, 2004).

3.4.3 Subsistema de absorción y cinética de la insulina subcutánea

El subsistema de absorción y cinética de la insulina de acción rápida administrada por vía subcutánea está representado por tres compartimentos, con el depósito de insulina subcutánea dividido en un compartimento accesible y no accesible, con tasas de transferencia idénticas entre los dos depósitos subcutáneos y entre los compartimentos subcutáneo y de plasma. El modelo está representado por las ecuaciones de la 3.9 a la 3.11 (Hovorka et al., 2002, 2004):

$$\frac{dS_1}{dt} = u(t) - k_a \cdot S_1(t) \quad (3.9)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = k_a \cdot S_1(t) - k_a \cdot S_2(t) \quad (3.10)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{k_a \cdot S_2(t)}{V_I} - k_e \cdot I(t) \quad (3.11)$$

donde S_1 (mU) y S_2 (mU) representan las masas de insulina en los compartimentos accesible (plasma) y no accesible, u ($mU\text{min}^{-1}$) representa la administración de insulina de acción rápida, k_a (min^{-1}) es la tasa de absorción de insulina constante que representa la inversa del tiempo hasta la absorción máxima de insulina después de la administración de un solo bolo t_{maxI} (min), V_I (kg^{-1}) es el volumen de distribución de la insulina de acción rápida, I ($mU\text{L}^{-1}$) es la concentración de insulina en plasma y k_e (min^{-1}) representa la tasa de eliminación fraccional del plasma (Hovorka et al., 2002, 2004).

3.4.4 Subsistema de absorción intestinal

La fisiología de la absorción intestinal está representada por un modelo biexponencial con una cadena de dos compartimentos con tasas de transferencia fraccional idénticas. Se ha demostrado que el modelo es adecuado para representar la tasa de aparición de glucosa en el plasma del tracto intestinal aunque presenta limitaciones por su sencillez (Worthington, 1997). El modelo incluye dos parámetros: la biodisponibilidad de CHO y el tiempo hasta el pico de aparición de glucosa en el intestino. Este se describe mediante las ecuaciones de la 3.12 a la 3.13 (Hovorka et al., 2002, 2004):

$$\frac{dG_1}{dt} = -\frac{G_1(t)}{t_{maxG}} + Bio \cdot D(t) \quad G_1(0) = 0 \quad (3.12)$$

$$\frac{dG_2}{dt} = \frac{G_1(t)}{t_{maxG}} - \frac{G_2(t)}{t_{maxG}} \quad G_2(0) = 0 \quad (3.13)$$

$$U_g(t) = \frac{G_2(t)}{t_{maxG}} \quad (3.14)$$

donde G_1 ($mmol$) y G_2 ($mmol$) es una cadena de dos compartimentos que representa la absorción de CHO de las comidas, D representa la cantidad de CHO ingerida en el tiempo t , Bio (%) es la biodisponibilidad de la comida y t_{maxG} (min) es el tiempo máximo de la tasa de aparición máxima de glucosa en plasma. Luego se puede calcular la tasa de absorción de glucosa ($U_G(t)$) según la ecuación 3.14 (Hovorka et al., 2002, 2004).

3.5 Incorporación de un modelo de ejercicios al modelo de Hovorka

En el año 2008 se presenta un modelo de ejercicios que toma el porcentaje del consumo de oxígeno máximo (PVO_2^{max}) y el porcentaje de masa muscular activa ($PAMM$) como entradas y calcula el cambio en la producción de glucosa hepática (HGP), el consumo de glucosa periférica (PGU) y el consumo de la insulina periférica (PIU) (Hernández-Ordoñez

3.5. INCORPORACIÓN DE UN MODELO DE EJERCICIOS AL MODELO DE HOVORKA

and Campos-Delgado, 2008). En (Resalat et al., 2019) se incluye este modelo de ejercicios al modelo de Hovorka afectando el subsistema de acción de la insulina (ecuaciones de la 3.1 a la 3.3). Esto se manifiesta incrementando durante el ejercicio los tres factores de sensibilidad insulínica (S_{IT} , S_{ID} , S_{IE}) como se muestra en las ecuaciones de la 3.15 a la 3.17:

$$S_{IT-EX} = M_{PGU} \cdot M_{PIU} \cdot S_{IT} \quad (3.15)$$

$$S_{ID-EX} = M_{PGU} \cdot M_{PIU} \cdot S_{ID} \quad (3.16)$$

$$S_{IE-EX} = M_{HGP} \cdot S_{IE} \quad (3.17)$$

donde M_{PGU} representa un incremento porcentual con respecto a la captación de glucosa periférica basal (35 mg/min), M_{PIU} representa un incremento porcentual en el consumo de insulina periférica y M_{HGP} representa un incremento porcentual con respecto a la producción de glucosa hepática basal (155 mg/min). Estos parámetros se fijan en 1 cuando no se hace ejercicio y durante el ejercicio se calculan usando las ecuaciones de la 3.18 a la 3.20 (Resalat et al., 2019):

$$M_{PGU} = 1 + \frac{\Gamma_{PGUA} \cdot PAMM}{35} \quad (3.18)$$

$$M_{PIU} = 1 + 2.4 \cdot PAMM \quad (3.19)$$

$$M_{HGP} = 1 + \frac{\Gamma_{HGPA} \cdot PAMM}{155} \quad (3.20)$$

donde Γ_{PGPA} y Γ_{HGPA} son el consumo y la producción de glucosa de los tejidos activos, respectivamente, y se supone que tienen valores idénticos durante el ejercicio de corta duración según la ecuación 3.21, $\Gamma_{\overline{PGPA}}$ representa el consumo de glucosa periférica por tejido activo en estado estacionario y es una función de PVO_2^{max} de acuerdo con la ecuación 3.22 (Resalat et al., 2019).

$$\Gamma_{PGPA} = -\frac{\Gamma_{HGPA}}{30} + \frac{\Gamma_{\overline{HGPA}}}{30} \quad (3.21)$$

$$\Gamma_{\overline{HGPA}} = 0.006 \cdot (PVO_2^{max})^2 + 1.2264 \cdot PVO_2^{max} - 10.1958 \quad (3.22)$$

3.6 Modelos de insulina de acción prolongada

Las insulinas Glargine y Degludec son análogos de insulina de acción prolongada. Su objetivo es lograr perfiles de glucosa más estables evitando los picos de insulina en plasma, al tiempo que minimizan la cantidad de hipoglucemia nocturna en pacientes con DT1 respecto a otros análogos similares. El grupo de investigación de UVA/Padova ha desarrollado y validado clínicamente modelos compartimentales que describen la absorción subcutánea de ambos análogos.

En (Schiavon et al., 2019), se utilizaron datos farmacocinéticos de 3 estudios clínicos diferentes para modelar la absorción subcutánea de insulina Glargine. En cada estudio, se realizaron protocolos de pinzamiento euglicémico en pacientes con DT1 y un radioinmunoensayo validado. Se probaron tres modelos para Glargine-100 U/ml (GLA-100) y Glargine-300 U/ml (GLA-300). El primero es un modelo reciente que describe la absorción subcutánea de insulina de acción rápida en plasma. Luego, se evaluaron dos nuevos modelos que se adaptaban a las diferentes cinéticas mostradas por los análogos de insulina de acción prolongada frente a los de acción rápida. Todos los modelos compartían la misma descripción de la cinética de la insulina plasmática, representada por un modelo lineal de un solo compartimento. En otras palabras, asumieron que el análogo de insulina tiene la misma cinética de la insulina humana una vez que aparece en el plasma.

Después de analizar cada uno de los modelos, uno de ellos predijo bien los datos de insulina plasmática tanto de GLA-100 como de GLA-300, junto con una buena precisión de los parámetros del modelo en casi todos los sujetos. Finalmente, todos los parámetros estimados mostraron una variabilidad razonable. Luego, el modelo de absorción subcutáneo de GLA-100 y GLA-300 es la estructura de dos compartimentos representada en las ecuaciones de la 3.23 a la 3.25 (Schiavon et al., 2019):

$$\frac{dI_{q1}}{dt} = -k_{sp} \cdot I_{q1}(t) + k \cdot F \cdot u_{la}(t) \quad I_{q1}(0) = 0 \quad (3.23)$$

$$\frac{dI_{q2}}{dt} = -k_a \cdot I_{q2}(t) + k_{sp} \cdot I_{q1}(t) + (1 - k) \cdot F \cdot u_{la}(t) \quad I_{q2}(0) = 0 \quad (3.24)$$

$$R_{ai}(t) = k_a \cdot I_{q2}(t) \quad (3.25)$$

donde u_{la} ($mU/kg/min$) es la dosis de insulina Glargine administrada en el tejido subcutáneo, F (adimensional) es la biodisponibilidad de la insulina, I_{q1} e I_{q2} representan la insulina en el primer y segundo compartimento, k (adimensional) es la fracción precipitada de la dosis administrada, k_{sp} (min^{-1}) es la constante de velocidad de disolución del precipitado al estado soluble, k_a (min^{-1}) es la constante de velocidad de absorción de insulina en plasma y R_{ai} es la tasa de aparición de insulina en el plasma (Schiavon et al., 2019).

Por su parte en (Schiavon et al., 2020) se hace una comparación en simulación de las insulina GLA-300 y Degludec-100 U/ml (DEG-100). Para esto se identifica el modelo basado en los datos utilizados para el desarrollo del modelo farmacocinéticos de la DEG-100 que provienen de un estudio aleatorizado, doble ciego, de dos tratamiento, ensayo cruzado (crossover) de dos períodos y dos secuencias que comparó dosis múltiples de administración de insulina GLA-300 y DEG-100.

Para la identificación asumen que la insulina Degludec en plasma está presente en dos formas equilibradas: una forma no activa unida a albúmina y una activa libre, con una proporción entre los dos alrededor de 0.98-0.99. Basados en esto establecen que las dos formas están en equilibrio dinámico en el plasma, por lo que la relación entre los dos puede suponerse constante. Finalmente el modelo de absorción subcutánea de la insulina DEG-100 cuenta con tres compartimentos y se describe de la ecuación 3.26 a la 3.29 (Schiavon et al., 2020):

$$\frac{dI_{q1}}{dt} = -k_{d1} \cdot I_{q1}(t) + F \cdot u_{la}(t) \quad I_{q1}(0) = 0 \quad (3.26)$$

$$\frac{dI_{q2}}{dt} = -k_{d2} \cdot I_{q2}(t) + k_{d1} I_{q1}(t) \quad I_{q2}(0) = 0 \quad (3.27)$$

$$\frac{dI_{q3}}{dt} = -k_a \cdot I_{q3}(t) + k_{d2} \cdot I_{q2}(t) \quad I_{q3}(0) = 0 \quad (3.28)$$

$$R_{ai}(t) = k_a \cdot I_{q3}(t) \quad (3.29)$$

donde I_{q1} representa la insulina Degludec en un estado precipitado, I_{q2} es la insulina Degludec en estado intermedio entre precipitada y soluble y I_{q3} es la insulina Degludec en estado soluble, k_{d1} y k_{d2} (min^{-1}) son las constantes de velocidad de conversión de complejos moleculares, k_a (min^{-1}) es la constante de velocidad de absorción de insulina en plasma y Ra_I es la tasa de aparición de insulina en el plasma (Schiavon et al., 2020).

Finalmente los modelos de GLA-100, GLA-300 y DEG-100 se combinan con el modelo de cinética de la insulina de dos compartimentos plasmado en las ecuaciones de la 3.30 a la 3.32 (Schiavon et al., 2019, 2020):

$$\frac{dI_p}{dt} = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + Ra_I(t) \quad I_p(0) = I_{pb} \quad (3.30)$$

$$\frac{dI_l}{dt} = -(m_1 + m_3)I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) \quad I_l(0) = I_{lb} \quad (3.31)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad I(0) = I_b \quad (3.32)$$

donde I_p e I_l (mU/kg) son la masa de insulina en plasma e hígado, respectivamente, I ($\mu U/mL$) concentración de insulina en plasma, el sufijo b denota estado basal, m_1 , m_2 , m_3 , m_4 (min^{-1}), y V_I (L/kg) el volumen de distribución de insulina.

En (Schiavon et al., 2019) y (Schiavon et al., 2020) se identifican los valores de los parámetros de los modelos presentados para los análogos GLA-100, GLA-300 y DEG-100 y del modelo de insulina. Estos valores se muestran en la tabla 3.1.

3.6.1 Incorporación de los modelos de insulina de acción prolongada al modelo de Hovorka

Analizando los modelos de Dalla Man y Hovorka podemos ver semejanzas notables. Para empezar ambos son modelos compartimentales. En el modelo de Hovorka, se describe la masa de glucosa en el compartimento accesible y no accesible. En el modelo de Dalla Man, el subsistema de glucosa consta de un modelo de 2 compartimentos: la utilización independiente

Tabla 3.1: Parámetros del modelo de los análogos de acción prolongada DEG-100, GLA-100 y GLA-300 (Schiavon et al., 2019, 2020).

Parámetros	Análogo		
	DEG-100	GLA-100	GLA-300
m_1 (min^{-1})	0.176	0.176	0.176
m_2 (min^{-1})	0.235	0.235	0.153
m_3 (min^{-1})	0.265	0.265	0.265
m_4 (min^{-1})	0.094	0.094	0.061
k_{di} (min^{-1})	0.0056	-	-
F (adimensional)	0.69	0.91	0.61
k_a	0.0007	0.0018	0.0011
k_{sp} (min^{-1})	-	0.0013	0.0008
k (adimensional)	-	0.87	0.94

de la insulina se produce en el primer compartimento, que representa el plasma y los tejidos que se equilibran rápidamente, mientras que la utilización dependiente de la insulina se produce en el segundo compartimento, que representa los tejidos que se equilibran lentamente (Yusof and Som, 2012).

Los subsistemas de acción de glucosa e insulina en el modelo de Hovorka están conectados entre sí. Mientras que, en el modelo de Dalla Man, los subsistemas de glucosa e insulina están claramente separados. Sin embargo, están relacionados con la glucosa e insulina plasmáticas independientes de los tejidos y la producción endógena de glucosa. Extendiendo la comparación a las constantes y parámetros utilizados en ambos modelos podemos decir que ambos se centran en parámetros fisiológicos como la masa de glucosa, las constantes y parámetros de velocidad, el volumen de distribución y la producción de glucosa endógena (Yusof and Som, 2012).

Utilizando estas semejanzas como punto de partida se puede suponer que es posible incorporar al modelo de Hovorka los modelos de insulina lenta previamente incorporados al modelo de Dalla Man. Estos últimos, se combinan con un modelo de cinética de la insulina, ecuaciones 3.30 a la 3.32, que permite determinar la aparición de insulina en plasma como consecuencia de la inyección del análogo de insulina lenta. Por su parte, en el modelo de

Hovorka la insulina en plasma se obtiene en su subsistema de absorción y cinética de la insulina como resultado de la inyección de insulina rápida, sección 3.4.3. De esta manera podrían combinarse ambos modelos y se puede obtener la insulina en plasma activa total, utilizando esta última para introducirla al subsistema de acción de la insulina del modelo de Hovorka, sección 3.4.1 (Estremera et al., 2022).

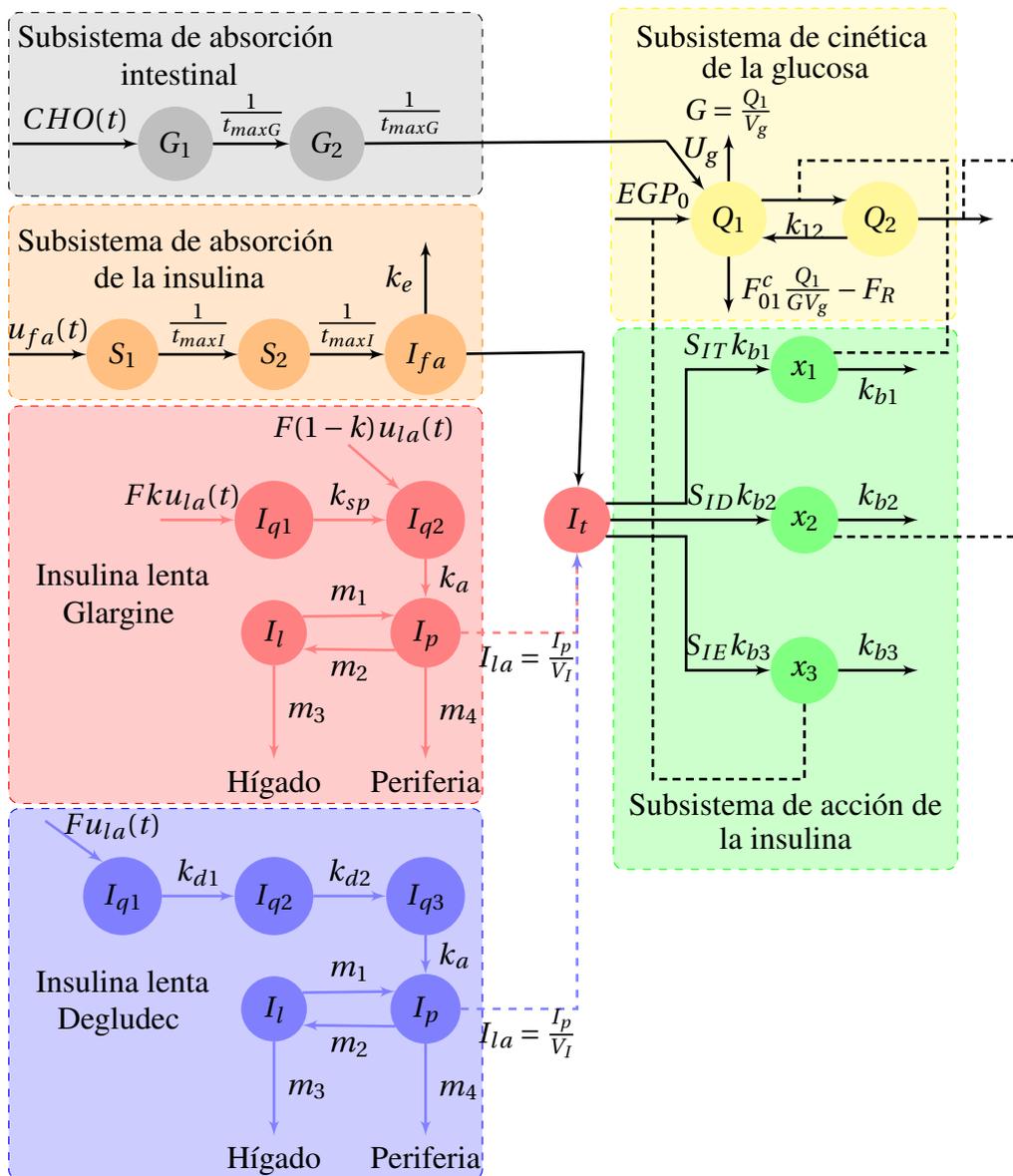


Figura 3.3: Modelo de Hovorka con la adición de los modelos de insulina de acción prolongada Gargine y Degludec.

La figura 3.3 muestra la incorporación de ambos modelos al modelo de Hovorka. La insulina en plasma activa I_t se considera como la suma de la concentración de insulina de acción prolongada I_{la} y la concentración de insulina de acción rápida I_{fa} . Para validar la implementación de los modelos de insulina lenta la figura 3.4 presenta la curva de insulina en plasma para $0.4 U/kg$ de DEG-100 observada en un ensayo clínico presentado en (Schiavon et al., 2020) vs. la simulación de la implementación de estos modelos en el modelo de Hovorka para una cohorte de 47 PV presentados en (Estremera et al., 2022). Analizando la gráfica se puede comprobar que ambas curvas presentan una dinámica similar.

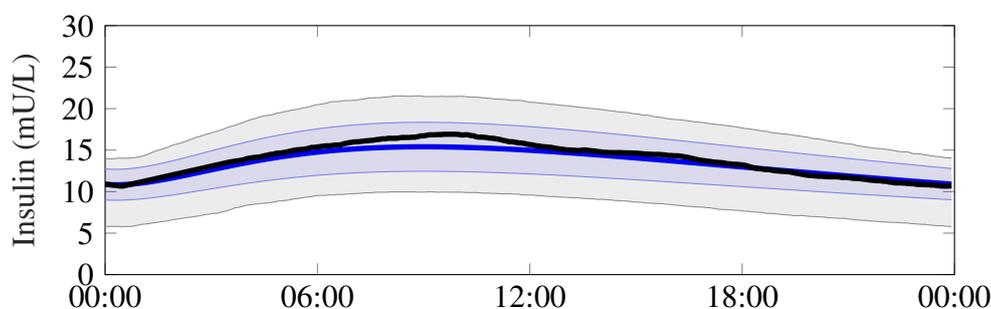


Figura 3.4: Curva clínica de insulina en plasma (negra) vs. curva simulada (azul) para DEG-100 a $0,4 U/kg$.

3.7 Librería de comidas mixtas

El control de la glucemia posprandial representa un desafío importante en el tratamiento de la DT1. El manejo efectivo de esta requiere una comprensión detallada de los patrones de absorción de los CHO complejos después de las comidas. Según el estudio de Elleri et al. (2013), la mayoría de los estudios previos en la literatura han investigado alimentos o bebidas que contienen glucosa, y muy pocos han abordado otros azúcares simples o CHO complejos, debido a razones metodológicas. El estudio concluye que las cenas abundantes que contienen CHO complejos plantean diferentes desafíos para el control de la glucemia posprandial, dependiendo de la composición de la comida. En particular, una comida con una carga glucémica alta resulta

en un patrón de absorción pronunciado pero corto, mientras que una comida con una carga glucémica baja da como resultado una absorción sostenida y prolongada con una apariencia general de glucemia más elevada.

Aunque los simuladores disponibles actualmente pueden incorporar algún grado de variabilidad en la tasa de perfiles de aparición de glucosa (RA), no pueden simular la variedad de comidas mixtas en condiciones de la vida real debido a las limitaciones de los datos sobre los que se construyeron. En (Vargas, 2013) se presenta una librería de comidas mixtas que, como alternativa a este problema, se puede incorporar en los simuladores actuales de T1D para dar cuenta de comidas más realistas. Esta herramienta se puede emplear para probar y optimizar el diseño de sistemas de administración de insulina de circuito cerrado, calculadoras de bolos de insulina, algoritmos de predicción de hipoglucemia y sistemas de supervisión y detección de fallas para un páncreas artificial.

Las comidas en la librería se presentaron como parámetros de un modelo gastrointestinal presentado en el estudio de Dalla Man et al. (2006), el cual se ajustó al perfil estimado de RA. Debido a la complejidad de obtener perfiles de RA, estos no suelen proporcionarse en la literatura científica. Por lo tanto, se utilizó una técnica publicada en (Herrero et al., 2012) para estimar este parámetro a partir de datos de glucosa e insulina plasmática. A diferencia de otras técnicas existentes para la estimación de RA, la técnica seleccionada tiene la ventaja de no requerir datos de protocolos de múltiples trazadores ni un modelo de absorción gastrointestinal. La técnica empleada requiere la identificación de un solo parámetro del modelo mínimo porque se considera que el resto de los parámetros del modelo tienen poca variabilidad. Para tener en cuenta dicha variabilidad, así como para tener en cuenta los errores asociados con las mediciones, se ha empleado el análisis de intervalos. Para la validación se utilizó el simulador UVA/Padova y datos de la literatura, incluyendo los perfiles de Ra de estudios con trazadores (Herrero et al., 2012).

La biblioteca incluye vectores de RA para un total de 54 composiciones diferentes de

comidas. Estas comidas se definen por su composición nutricional (grasas, proteínas, fibras y energía), cantidad de CHO y se clasifican en cuatro grupos según la distancia de Kolmogorov-Smirnov: grandes (10), medianas (26), pequeñas (12) y rápidas (6). La figura 3.5 muestra la media, el máximo y el mínimo de cada uno de estos grupos clasificados. Cada perfil de comida está compuesto por 84 valores, obtenidos con una frecuencia de muestreo de 5 minutos, que representan la tasa de aparición de GS 7 horas después del momento de la ingesta.

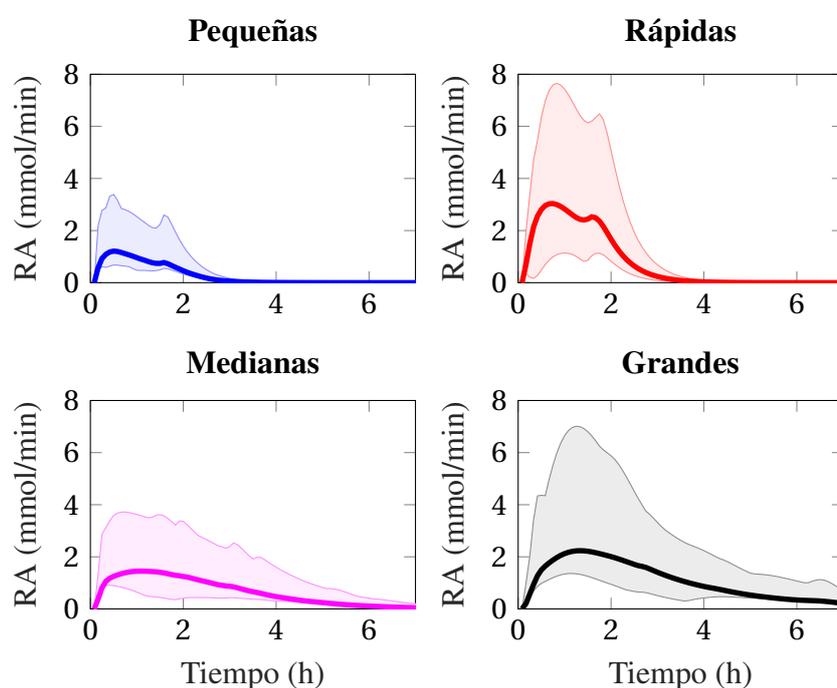


Figura 3.5: Clasificación de las comidas en la librería. Adaptado de: Estremera et al. (2021).

En este capítulo se ha mencionado la limitación del modelo de Hovorka en su representación simplificada de la absorción de glucosa en el intestino, lo que genera un comportamiento uniforme para todas las comidas y una excursión que depende únicamente de la cantidad de CHO ingeridos. Para superar esta limitación, se incorpora la librería de comidas mixtas al simulador para crear escenarios más realistas. La implementación en el modelo de Hovorka se logra eliminando el modelo de absorción intestinal y utilizando los valores de RA de los perfiles de comida de la librería. Para esto, el término $U_g(t)$, que representa la absorción intestinal en

la ecuación 3.4 del subsistema de la cinética de la glucosa, se reemplaza por el parámetro $Ra(t)$ según el perfil de tiempo correspondiente a cada comida (Estremera et al., 2022).

La inclusión de la biblioteca de comidas mixtas en el modelo de Hovorka permite una simulación más realista de la ingesta de alimentos, al considerar las variadas curvas de respuesta glucémica y clasificaciones de los distintos tipos de comidas, independientemente de su contenido de CHO. Esto posibilita la evaluación y adaptación de estrategias de control en respuesta a diferentes tipos de alimentos, así como la verificación de su robustez. Para demostrar lo mencionado, se realizó una simulación de una terapia de CSII, para comparar los resultados obtenidos con el modelo de Hovorka original y los obtenidos al incluir la librería de comidas. En el escenario simulado se estableció un protocolo de 14 días con tres comidas diarias de entre 40 y 60 g de CHO, administradas de manera aleatoria entre las 06:30-11:30, 11:30-16:30 y 16:30-21:30 h, respectivamente. La generación de la cohorte virtual y el ajuste de los parámetros de CR, CF y dosis basal de insulina se llevó a cabo siguiendo la metodología presentada en (Estremera et al., 2022) que se detallará en el capítulo 4.

La tabla 3.2 exhibe los efectos ocasionados por la adición de la biblioteca de comidas mixtas al modelo de Hovorka. Los resultados poblacionales, que se presentan como mediana y rango intercuartil 25-75, sugieren que la incorporación de dicha biblioteca al modelo propició una mayor variabilidad en las respuestas glucémicas, lo cual resultó en curvas fisiológicamente más realistas. Este comportamiento se ve reflejado en la figura 3.6, la cual muestra la curva poblacional mediana de 24 horas y su rango intercuartil (25-75) (Estremera et al., 2022).

3.8 Resumen

En el presente capítulo se ha presentado una revisión de múltiples modelos glucorregulatorios presentes en la literatura, seguida por una caracterización de los simuladores actuales, en la que se mencionaron algunos de los más populares en este campo de investigación. Además, se profundizó en la plataforma de simulación utilizada en esta tesis, la cual implementa el modelo

Tabla 3.2: Efectos causados por la incorporación de la biblioteca de comidas mixtas al modelo de Hovorka (Estremera et al., 2022).

Indicador	Modelo de Hovorka nominal	Modelo de Hovorka con librería de comidas mixtas
Mediana CGM (mg/dL)	159 (148-177)	151 (140-175)
CV (%)	19.2 (12.8-23.7)	30.3 (24.5-35.2)
% de tiempo de CGM > 250 mg/dL	0 (0-1.1)	4.7 (2.3-9.7)
% de tiempo de CGM 180-250 mg/dL	14.8 (8.4-25.5)	16.3 (11.5-27)
% de tiempo de CGM 70-180 mg/dL	84.6 (62.2-92.8)	76.4 (61.7.1-83.5)
% de tiempo de CGM 54-70 mg/dL	0 (0-0)	0.3 (0-2.1)
% de tiempo de CGM < 54 mg/dL	0 (0-0)	0 (0-0.6)

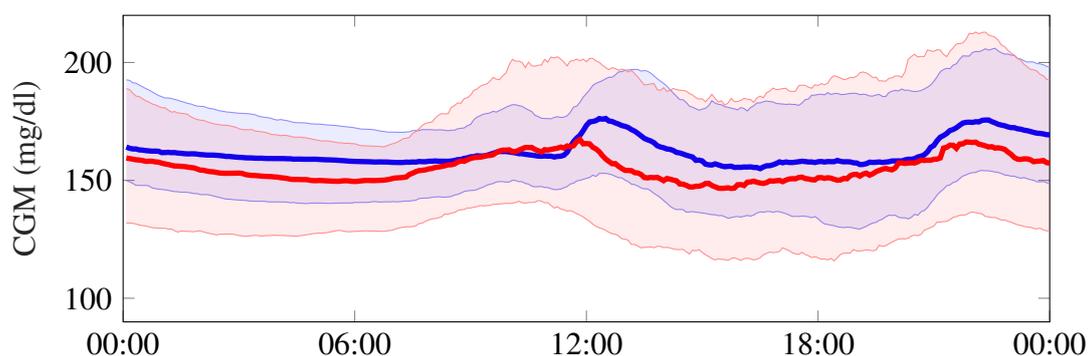


Figura 3.6: CGM diario de las simulaciones para la Tabla 3.2. La curva azul muestra el modelo de Hovorka original y la curva roja el modelo de Hovorka incorporando la biblioteca de comidas mixtas (Estremera et al., 2022).

de Hovorka, al que se le incorpora un modelo de ejercicios y tres modelos de análogos de insulina de acción prolongada que permiten simular terapias MDI. Para superar las limitaciones del modelo de absorción intestinal del modelo de Hovorka, se presenta una librería de comidas incorporada a la herramienta de simulación. En el siguiente capítulo, se abordará la generación de PV de esta nueva plataforma.

GENERACIÓN REALISTA DE PACIENTES VIRTUALES

En este capítulo se realiza un estudio del estado del arte de la generación de PV. Luego se describe la generación de PV realistas y fisiológicos para el modelo de Hovorka, incluyendo variabilidad circadiana de la sensibilidad insulínica y variabilidad intrapaciente. Finalmente se presenta una metodología para la creación de cohortes de PV que reflejen un PR objetivo y se exponen los resultados de su validación.

4.1 Estado del arte de la generación de PV

Cada persona tiene características propias y únicas, pero también existen ciertos patrones y características fisiológicas y biológicas comunes que definen a diferentes grupos. Una vez identificadas estas características comunes, es posible representarlas en un modelo virtual. En el caso de la diabetes, los PV se definen normalmente por un conjunto de parámetros que pueden representar a un paciente promedio. Estos PV son ampliamente utilizados en la evaluación del rendimiento, alcance y robustez de las estrategias de control de la glucemia en simuladores. Los PV permiten a los profesionales probar procedimientos, estrategias de control y tomar

decisiones clínicas en un entorno seguro y controlado, lo que ayuda a mejorar la eficacia de los tratamientos para la diabetes. Sin embargo, las cohortes virtuales actuales a menudo son insuficientes en términos de número de sujetos, o no representan adecuadamente la población objetivo real. Además, es posible que no permitan identificar subcohortes de pacientes con características específicas, como aquellos con riesgo cardiovascular o alta variabilidad.

Ante esta situación, la generación de PV se ha vuelto crucial para el avance en el tratamiento de la diabetes. Aunque este tema ha sido abordado previamente, se puede explorar desde nuevos enfoques que permitan una mayor flexibilidad en el proceso de generación de PV y obtener modelos fisiológicos con características específicas de un PR.

Una alternativa comúnmente utilizada para crear una población virtual se basa en el ajuste de curvas a modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina. En 2008, se generan PV a partir de este método usando curvas de salida de los PV pertenecientes a la herramienta AIDA de Lehmann (Wong et al., 2008). En (Kanderian et al., 2009), el modelo de paciente virtual de Medtronic se identifica utilizando mediciones de glucosa e insulina en plasma obtenidas de un ensayo clínico con 10 pacientes adultos con DT1 hospitalizados.

La generación de PV se ha relacionado principalmente con los modelos de Dalla Man y Hovorka. En el caso del simulador de UVA/Padova, en (Kovatchev et al., 2009) se proporciona una población de 300 PV para este simulador, que representa a 100 adultos, 100 adolescentes y 100 niños. Estas poblaciones virtuales fueron creadas generando vectores de parámetros del modelo de Dalla Man que cubren el espacio de parámetros observados en pacientes con DT1. Sin embargo, debido a la aleatoriedad de la generación, el procedimiento puede potencialmente producir parámetros fisiológicamente no plausibles en algunos PV. Por esto, en (Man et al., 2014) se introducen nuevos criterios bajo los cuales solo se incluyeron en la nueva población los PV que cumplían distintos criterios referidos a límites máximos de CR, glucosa en estado estacionario con ausencia de insulina y distancia de Mahalanobis inferior a la correspondiente al percentil 95 %. Luego, en (Visentin et al., 2018), estas cohortes virtuales se actualizan

nuevamente añadiendo a cada PV un patrón diario de tasa de insulina basal que minimiza las oscilaciones de glucosa causadas por la variabilidad y el fenómeno del amanecer. Además se cambian los límites establecidos para los criterios fijados en (Man et al., 2014).

Por su parte, los PV utilizados en el simulador de Cambrigde se obtuvieron mediante la identificación de los parámetros del modelo de Hovorka con registros de glucosa e insulina de PRs con DT1 (Wilinska et al., 2010). Luego, en 2013, se utilizó este simulador para desarrollar una población de PV de una sola hormona ajustando el modelo glucorregulatorio a los datos de glucosa de 12 jóvenes con DT1 utilizando un método de muestreo Monte Carlo de cadena de Markov (Haidar et al., 2013).

En cuanto a la validación de los PV no existe un consenso sobre las pruebas que deben satisfacer para ser considerados como válidos. Para lograr una muestra representativa de la población real de pacientes es necesario implementar una estrategia de búsqueda integral que permita identificar y excluir aquellos sujetos cuyo comportamiento no sea biológicamente admisible. En otras palabras, se deben filtrar los PV que presenten un comportamiento que sea lo suficientemente similar al de un PR conocido. Esto es importante para asegurarse de que los PV sean fiables y capaces de simular situaciones clínicas de manera precisa y consistente.

Los PV del simulador UVA/Padova fueron sometidos a diferentes experimentos con el objetivo de evaluar su capacidad de reflejar situaciones observadas en entornos clínico. En particular se evaluaron tres aspectos: la capacidad de reproducir los factores de corrección de insulina en niños y adultos, la capacidad de reproducir las trazas de glucosa de un estudio de monitoreo de niños, y la capacidad de reproducir las trazas de glucosa de un ensayo sobre hipoglucemia moderada en adultos (Wong et al., 2008).

Para la validación de los PV de Hovorka se reprodujo en simulación un ensayo clínico de CL hecho con PRs y se realizó un contraste de las métricas obtenidas en cada caso. Los resultados de las simulaciones demostraron ser capaces de replicar el comportamiento poblacional de la cohorte original, lo que fue considerado suficiente para admitir que se trataba de una buena

representación de sujetos jóvenes con DT1 (Wilinska et al., 2010).

En 2010, se presentó un estudio que utiliza cohortes emparejadas de un ensayo clínico estricto para el control de la glucemia para validar PV, modelos y métodos de ensayos virtuales. En este trabajo se utilizó una metodología que consistió en ajustar un modelo y medir los errores de predicción para validar PV individuales mediante simulaciones. Se realizaron pruebas de auto-validación y validación cruzada para comparar los resultados de los PV con datos clínicos y evaluar su capacidad para predecir los resultados de ensayos clínicos. Los resultados indicaron que los PV individuales eran representaciones similares de los PRs, y que estos podían predecir con precisión el rendimiento de diferentes protocolos de terapia de control de la glucemia (Chase et al., 2010).

En 2019, se generó una población de PV con DT1 utilizando un generador que utiliza modelos biológicos para su creación, para esto utilizaron el modelo de Medtronic y compararon los resultados obtenidos con este último para validar la implementación (Calabrese et al., 2019). En ese mismo año se presentó la generación de una cohorte virtual teniendo en cuenta solo la sensibilidad insulínica y su relación con el peso, para validarlo crean una cohorte virtual para cada paciente de una cohorte real y toman el PV "gemelo" (Resalat et al., 2019).

En 2020, se propuso un nuevo método computacional para aumentar el número de PV incluidos en modelos glucorregulatorios. Este método se basa en obtener la covarianza de cada parámetro por individuo a partir de un reducido número de sujetos disponibles en el modelo para establecer una relación matemática, y luego calcular nuevos conjuntos de parámetros utilizando métodos de regresión lineal. Con esta técnica, se generaron dos grandes cohortes utilizando dos versiones del modelo matemático de Hovorka. La metodología propuesta no limita el número de sujetos que pueden ser generados y puede ser utilizada en modelos matemáticos existentes de diabetes (Orozco-López et al., 2020).

En 2021, se presentó un método que utiliza los datos reales de una cohorte de 14 pacientes con DT1. Los parámetros del modelo de insulina se optimizaron y ajustaron día a día para

replicar los datos clínicos y crear una cohorte de 75 PV utilizando la cohorte adulta del simulador UVA/Padova. Para su validación se analizaron y compararon con los datos clínicos todos los resultados primarios y secundarios que reflejaban el perfil de GS de un PV con DT1. Finalmente se concluyó que se logró imitar las métricas de GS de la cohorte real utilizada (Ahmad et al., 2021).

4.2 Generación de PV del modelo de Hovorka

Los parámetros con los que cuenta el modelo de Hovorka se describen en: Hovorka et al. (2002), Hovorka et al. (2004), Chassin (2005), Wilinska and Hovorka (2008) y Wilinska et al. (2010). En 2005, se define que una parte de los parámetros posee una distribución de probabilidad univariada (V_G , R_{th} , R_{cl} , V_I , k_a , k_e , B_{iO} , T_{maxI} , EGP_0 y k_{aint}); mientras que el resto posee una distribución de probabilidad multivariada (F_{01} , S_{IT} , S_{ID} , S_{IE} , K_{a1} , K_{a2} , K_{a3} , K_{12}) (Chassin, 2005).

En 2008, los ocho parámetros de distribución multivariada se dividen en dos grupos. Esto se justifica planteando que existía una baja correlación entre las variables, además de que la estimación de los parámetros con una distribución multivariada de 8 variables resultaba numéricamente difícil. Los grupos definidos fueron F_{01} , S_{IT} , S_{ID} , S_{IE} (grupo 1) y K_{a1} , K_{a2} , K_{a3} , K_{12} (grupo 2) (Wilinska and Hovorka, 2008). En 2010, se identifica que el parámetro EGP_0 tiene relación con las variables que componen el grupo 1 y por esto se agrega a dicho grupo (Wilinska and Hovorka, 2008).

Finalmente, la distribución de probabilidad de los parámetros univariados del modelo de Hovorka se presenta en la tabla 4.1 (Wilinska et al., 2010). Respecto a los parámetros de distribución multivariada, las ecuaciones 4.1 y 4.2 muestran el vector de medias y la matriz de covarianza, respectivamente, para el grupo 1 y las ecuaciones 4.3 y 4.4 para el grupo 2.

$$M[F_{01}, S_{IT}, S_{ID}, S_{IE}, EGP_0] = [-4.336, -5.185, -6.53, -7.687, -3.732] \quad (4.1)$$

Tabla 4.1: Distribución de probabilidad y límites de los parámetros univariados del modelo de Hovorka.

Parámetros	Unidades	Distribución de probabilidad	Límites
K_a	min^{-1}	$K_a \sim N(0.018, 0.27*10^{-4})$	[0.005-0.060]
V_i	lkg^{-1}	$V_i \sim N(0.12, 0.12*10^{-3})$	[0.080-0.180]
k_e	min^{-1}	$k_e \sim N(0.147, 0.0011)$	[0.050-0.300]
T_{maxI}	min	$1/K_a$	[16.67-200]
V_g	lkg^{-1}	$Exp(V_g) \sim N(-1.869, 0.051)$	[0.09-0.25]
R_{cl}	min^{-1}	Cte=0.003	[0.003-0.03]
R_{th}	$mmoll^{-1}$	$R_{th} \sim N(9.52, 1.69)$	[7.5-15]
$k_{a_{int}}$	min^{-1}	$Exp(k_{a_{int}}) \sim N(-2.412, 1.37)$	-
t_{maxG}	min	$Exp(1/t_{maxG}) \sim N(-3.694, 0.04)$	[25-100]

$$Cov[F_{01}, S_{IT}, S_{ID}, S_{IE}, EGP_0] = \begin{bmatrix} 0.2210 & 0.0529 & -0.2830 & -0.0240 & 0.2420 \\ 0.0529 & 0.1550 & -0.1772 & 0.2211 & 0.1578 \\ -0.2830 & -0.0177 & 0.8300 & -0.0717 & -0.2687 \\ -0.0240 & 0.2211 & -0.0717 & 0.4100 & 0.1476 \\ 0.2420 & 0.1578 & -0.2687 & 0.1476 & 0.4463 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

$$M[K_{a1}, K_{a2}, K_{a3}, K_{12}] = [-2.852, -5.773, -3.090, -3.846] \quad (4.3)$$

$$Cov[K_{a1}, K_{a2}, K_{a3}, K_{12}] = \begin{bmatrix} 0.1641 & -0.0560 & 0.0829 & 0.0499 \\ -0.0560 & 0.6732 & -0.0672 & 0.0908 \\ 0.0829 & -0.0672 & 0.8043 & 0.0067 \\ 0.0499 & 0.0908 & 0.0067 & 0.2817 \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

En este punto, para la creación de PV, se lleva a cabo un proceso de generación aleatoria de múltiples conjuntos de parámetros, considerando las distribuciones univariadas y multivariadas correspondientes. Para su implementación, se utilizaron los comandos de Matlab *mvrnd* para los parámetros con distribución multivariada (utiliza la matriz de covarianza) y *normrnd* o *lognrnd* (dependiendo del tipo de distribución) para los parámetros con distribución univariada.

4.2.1 Validación paramétrica y fisiológica de los PV

Los PV se construyen a partir de los valores generados previamente, componiendo conjuntos de valores formado por un valor de cada uno de los parámetros del modelo de Hovorka. Debido a la aleatoriedad de la generación el procedimiento puede potencialmente producir PV fisiológicamente no plausibles. Por esto, sería necesario establecer ciertas condiciones con el fin de evaluar y descartar aquellos PV que no se consideren válidos. Los criterios de esta validación se presentan a continuación.

Este proceso constará de dos etapas, una de descarte inicial y otra de verificación de restricciones fisiológicas. La primera etapa estará relacionada con la selección de los parámetros apropiados para cada paciente. La segunda etapa implicará la verificación de que los PV que pasaron la primera etapa cumplan con ciertas restricciones fisiológicas que permitan reflejar de manera más precisa las características de un PR.

La primera etapa se encarga de verificar dos aspectos fundamentales en la asignación de los parámetros: 1) condiciones estadísticas que cada parámetro debe cumplir; y 2) relaciones fisiológicas entre los parámetros. Para esto se definen las siguientes condiciones:

- Para asegurar un comportamiento fisiológico normal los valores de cada parámetro deben encontrarse dentro de los valores mínimo y máximo conocidos (Chassin, 2005).
- Un modelo del sistema glucosa-insulina considerado correcto debe reflejar un consumo insulino-independiente de glucosa siempre menor que la producción endógena de glucosa. En el modelo de Hovorka esto se cumple verificando la relación $EGP_0 > F_{01}$ (Hovorka et al., 2002).

La segunda etapa, que consiste en comprobar el comportamiento fisiológico del PV, se realizará aplicando las siguientes condiciones:

- Sin perturbaciones externas (como comidas o ejercicio) ni variabilidad, la glucosa basal del paciente pueda ser ajustada entre 90 y 160 mg/dL para algún valor de insulina basal.

Esta condición elimina PV que no podrían ser ajustados en rangos normales de glucosa.

- Variaciones de $0.01 U/h$ en la tasa de infusión de insulina basal no pueden ocasionar un cambio en la glucosa basal superior a los $20 mg/dL$. Esta condición filtra pacientes con una sensibilidad a la insulina muy elevada.
- Los niveles de glucosa en estado estacionario y con ausencia de insulina deben exceder los $300 mg/dL$ (Man et al., 2014; Visentin et al., 2018; Resalat et al., 2019).

4.2.2 Ajuste de parámetros para los PV

En este proceso, se ajustarán los parámetros necesarios para que los PV puedan ser utilizados en simulaciones de terapia con CSII o MDI. Para ello, se ajustará el CR, el CF, y la insulina basal. La insulina basal para la terapia con CSII se ajustará en U/h y se calculará en función de la glucosa basal objetivo, mientras que para la terapia con MDI se ajustará en mU y dependerá de la hora del día en que se administrará.

El CR (g/U), también conocido en la práctica clínica como "relación de insulina a CHO", representa la cantidad de gramos de CHO cubiertos por 1 unidad de insulina. Se calcularán tres valores para diferentes períodos del día (06:00h-12:00h, 12:00h-17:00h, 18:00h-24:00h). Para su cálculo se simula el PV durante 14 días con un escenario de tres comidas diferentes por día (desayuno, almuerzo, cena). Luego, se obtiene el comportamiento posprandial total de los 14 días de los tres tipos de comida y se compara con los objetivos glucémicos establecidos en (ElSayed et al., 2023), el valor de CR se ajusta iterativamente hasta obtener los objetivos deseados. Si no se puede encontrar un valor óptimo de CR que garantice esas condiciones se descarta el PV.

El CF ($mg/dL/U$), representa la cantidad de GS que se corrige con 1 unidad de insulina. Se calculará eligiendo un valor de CF que lleve a la glucosa dentro de una banda de $30 mg/dL$ del valor objetivo en 5 horas sin caer por debajo de este límite (Walsh and Roberts, 2006). La figura 4.1 muestra un diagrama de flujo que resume la metodología presentada para la generación

de una cohorte de PV fisiológicamente válidos para el modelo de Hovorka (Estremera et al., 2021).

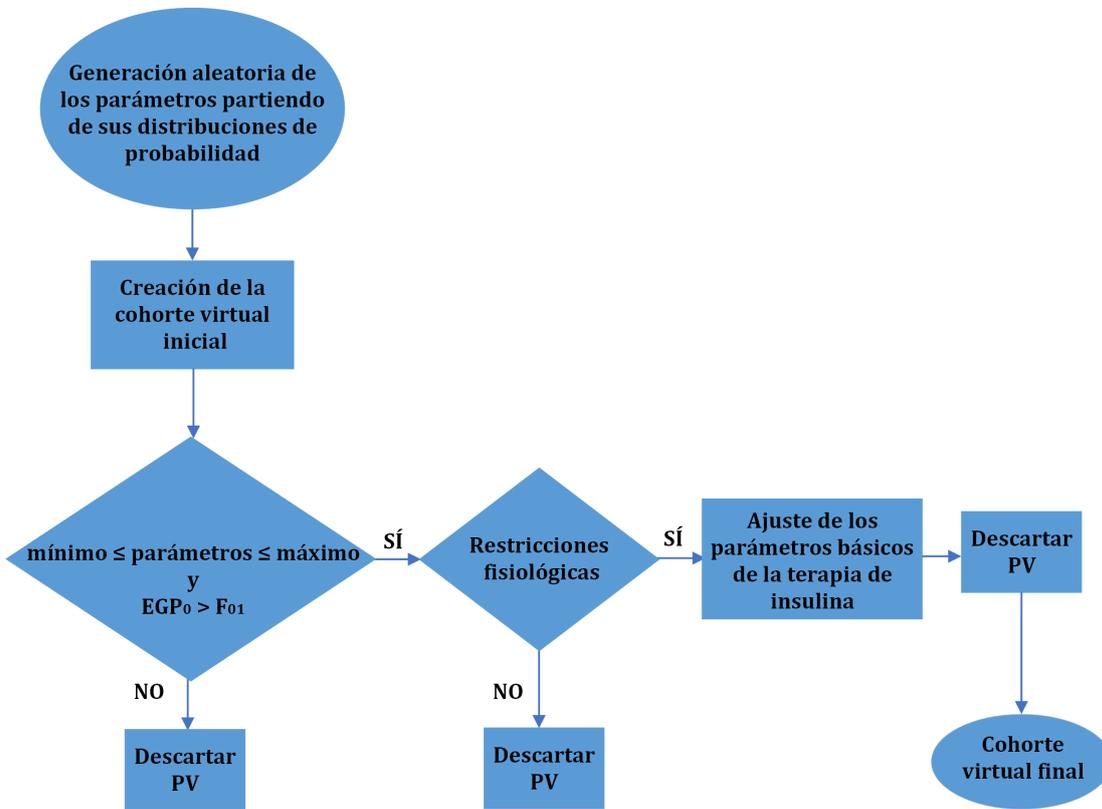


Figura 4.1: Diagrama de flujo de la metodología de generación de una cohorte válida de PV.

4.3 Variabilidad inter e intra paciente

La variabilidad es un aspecto inherente de la fisiología humana, tanto en términos de diferencias entre individuos (variabilidad interpaciente), como de fluctuaciones dentro de cada sujeto a lo largo del tiempo (variabilidad intrapaciente). Por esto tener en cuenta esta variabilidad en la generación de PV ayuda a la creación de sujetos con características representativas de la realidad.

En el modelo de Hovorka la variabilidad interpaciente está dada porque cada PV tiene un set único de parámetros con valores diferentes que parten de las distribuciones de probabilidad

de cada uno y obviamente dentro de los límites conocidos de ellos. Por su parte, la variabilidad intrapaciente se introduce fundamentalmente en la incorporación de variaciones sinusoidales a ciertos parámetros que los hacen variables en el tiempo. Las oscilaciones superpuestas tienen una amplitud del 5 % y un período de tres horas. En este aspecto todos los parámetros varían con un mismo período lo que consideramos una limitación pues esto no es así en la vida real. Además no se tiene en cuenta las variaciones en la sensibilidad insulínica.

En conjunto, esta sección tendrá como objetivo principal presentar el abordaje utilizado para incorporar variabilidad en la generación de PV con el fin de lograr una representación más precisa y realista de la fisiología humana. Para esto se presentan dos métodos de generación de variabilidad descritos en Estremera et al. (2021, 2022).

4.3.1 Generación de variabilidad circadiana de la sensibilidad insulínica

La variabilidad de la sensibilidad a la insulina es un fenómeno identificado como uno de los principales desafíos en el tratamiento de la diabetes. En 2005 y 2007, dos estudios clínicos presentaron patrones de insulina basal de 24 horas identificados con datos de pacientes con bomba de insulina. En el primer estudio se analizan las características de los requerimientos de insulina basal por edad y sexo en pacientes con DT1 (Scheiner and Boyer, 2005). En el segundo estudio se realizó el mismo análisis, pero solo para niños y adolescentes (Holterhus et al., 2007).

En base a los datos obtenidos en la investigación presentada en (Scheiner and Boyer, 2005) para pacientes de edades comprendidas entre los 21 y 60 años, en (Estremera et al., 2022) se ha desarrollado una metodología con el fin de generar patrones de insulina basal y, posteriormente, identificar patrones de variabilidad de la sensibilidad a la insulina durante un periodo de 24 horas. Este proceso se lleva a cabo utilizando las distribuciones de probabilidad que se presentan en el estudio y las características identificadas en los patrones diarios. Para esto se plantean los siguientes pasos:

1. Los resultados del estudio presentado en (Scheiner and Boyer, 2005) concluyen que en los pacientes analizados el número de cambios de insulina basal diarios sigue la distribución normal $N(5.04, 3.35)$. En base a esto el primer paso consiste en generar la cantidad de cambios, $n_b \in \mathbb{N}^+$, con los que contará el patrón de insulina basal a generar.
2. De (Scheiner and Boyer, 2005) se sabe que cada perfil de insulina basal contiene un pico de infusión, llamémoslo u_p , que es la infusión más alta a lo largo del día y una serie de infusiones basales no picos, definámoslas como el vector $u_{np} \in \mathbb{R}^{n_b-1}$. Definido esto, se crea un vector de índices basales de insulina tal que $\mathbf{u} = \{u_{np} \cup u_p\} \in \mathbb{R}^{n_b}$ en U/h . Aquí, u_p se muestrea con la distribución normal $N(0.92, 0.13)$. Entonces, las tasas basales no pico se pueden calcular teniendo en cuenta que el promedio de u_{np} es al menos un 25 % más bajo que u_p , ecuación 4.5:

$$\overline{u_{np}} = \frac{\sum \mathbf{u} - u_p}{n_b - 1} < \frac{u_p}{1 + \frac{\nu}{100}} \quad (4.5)$$

donde $\nu \sim N(30, 2.25)\%$ es el porcentaje de variación que asegura, al menos con un 99.7 % de probabilidad, que $\overline{u_{np}}$ será un 25 % menor que u_p . Luego se genera aleatoriamente $u_{np} = \{u \in (0.4u_p, 0.8u_p) \mid \forall u \in u_{np} \mid \overline{u_{np}} = \frac{\nu}{100} * u_p\}$ donde $u_{np} \in \mathbb{R}^{(n_b-1)}$.

3. Se genera el vector de la duración de cada tasa basal $\mathbf{d} = \{d_{u_{np}} \cup d_{u_p}\} \in \mathbb{R}^{n_b}$ en horas. La duración del pico de insulina basal d_{u_p} sigue la distribución $N(5.2, 11.29)$. Luego, $d_{u_{np}} = \{\forall d \in d_{u_{np}} \mid \sum d_{u_{np}} = 24 - d_{u_p}\}$ con $d_{u_{np}} \in \mathbb{R}^{(n_b-1)}$ genera aleatoriamente la duración de las tasas basales no pico.
4. Finalmente se hace coincidir cada índice basal de u con una duración correspondiente de d .

Para generar el perfil de insulina basal u se distribuyen las distintas tasas de insulina en las 24 horas. Se conoce que el 80 % de las veces u_p se distribuye entre las 02:00 h y las 08:00 h y el

resto entre las 20:00 h y las 02:00 h y el d_{u_p} se centra entre 05:00 h y las 24:00 h (Scheiner and Boyer, 2005). Después de eso solo queda concatenar $d_{u_{np}}$ con su tasa basal correspondiente.

La figura 4.2 muestra 4 patrones obtenidos aplicando la metodología descrita y la figura 4.3 muestra el promedio de 100 patrones generados. Se puede notar que la curva de la figura 4.3 tiene un comportamiento similar a lo mostrado en (Scheiner and Boyer, 2005) para edades de 21-60 años (Estremera et al., 2021).

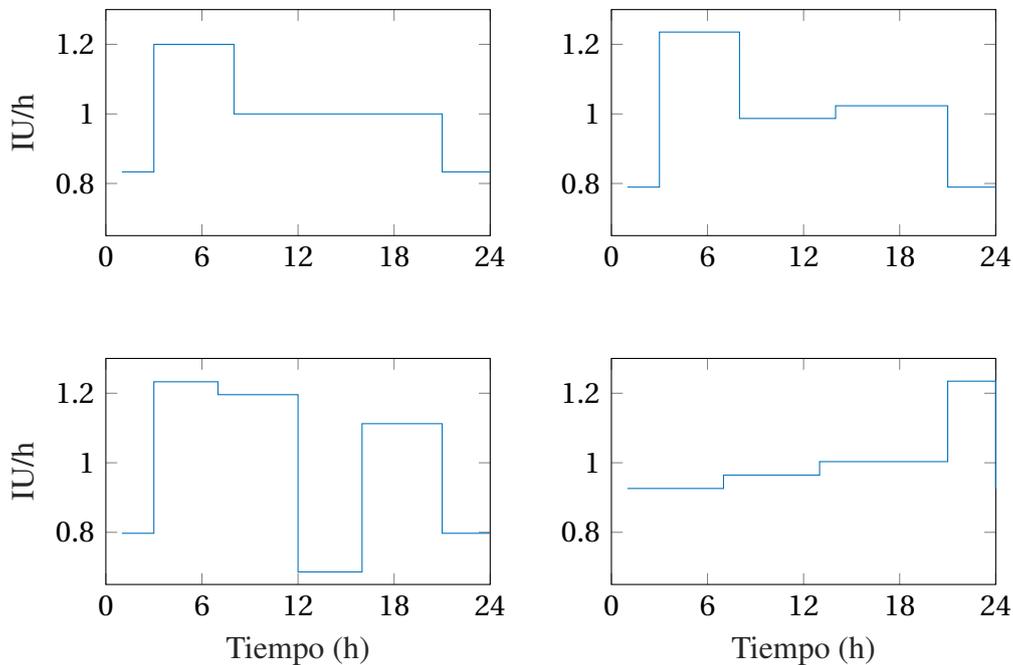


Figura 4.2: Patrones de insulina basal generados utilizando la metodología descrita. Adaptado de: Estremera et al. (2021).

Luego, se utiliza cada patrón de insulina basal para generar un patrón único de sensibilidad a la insulina que se le asignará al PV. Esta sensibilidad a la insulina se introduce en las ecuaciones de la 3.1 a la 3.3 (sección 3.4.1) como un factor multiplicativo α variable en el tiempo de los parámetros de sensibilidad originales del modelo de Hovorka S_{IT} , S_{ID} , S_{IE} . Donde α es una función constante por partes con 24 pasos que representan el factor para cada hora del día que afecta la sensibilidad a la insulina del modelo (Estremera et al., 2022).

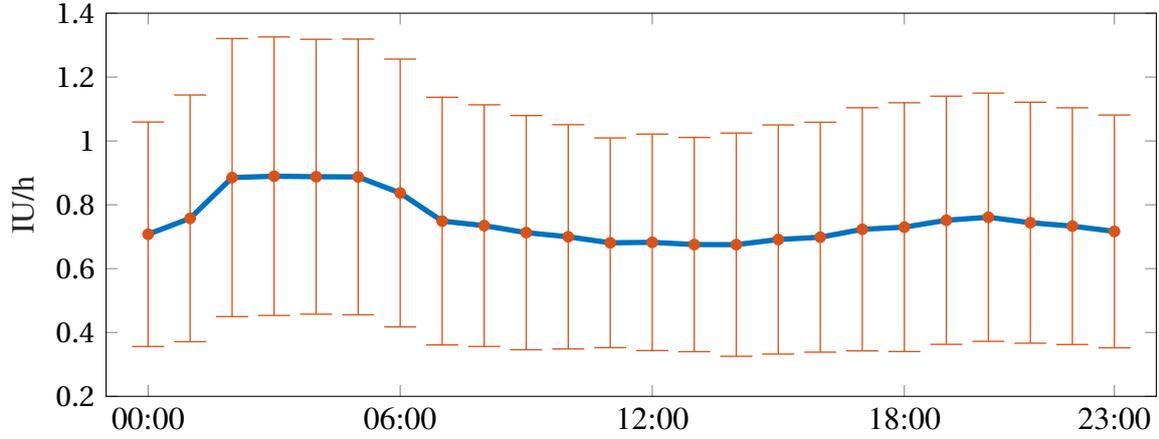


Figura 4.3: Media y desviación estándar de 100 perfiles de insulina basal generados. Adaptado de: Estremera et al. (2021).

Para obtener el arreglo α se resuelve el estado estacionario de un PV usando un perfil basal generado u . Luego, se resuelve el problema de maximización planteado en la ecuación 4.6, hora por hora, de modo que la glucosa diaria en estado estacionario permanezca en una banda de $\pm 30 \text{ mg/dL}$.

$$\begin{aligned}
 & \min \quad -\alpha \\
 & \text{st: } f(\mathbf{x}, \tilde{\mathbf{u}}_b, \alpha) = 0 \\
 & \quad \frac{Q_1}{V_g} \in \left[\frac{-0.3Q_{1,basal}}{V_g}, \frac{0.3Q_{1,basal}}{V_g} \right] \\
 & \quad \tilde{\mathbf{u}}_b = u_b \frac{\mathbf{u}}{\bar{\mathbf{u}}}
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

donde $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^8$ es el vector de estado del modelo de Hovorka, $f(\mathbf{x}, \tilde{\mathbf{u}}_b, \alpha)$ representa el modelo no lineal de Hovorka con el factor α variable en el tiempo, $Q_{1,basal}$ es el valor de estado estacionario de Q_1 cuando se usa u_b que es la insulina basal obtenida al resolver para $f(\mathbf{x}, u_b) = 0$ con Q_1/V_g igual a la glucosa basal y una constante $\alpha = 1$, \mathbf{u} es uno de los patrones basales generados, $\bar{\mathbf{u}}$ es la insulina basal promedio de \mathbf{u} y $\tilde{\mathbf{u}}_b$ es el patrón de insulina basal escalado en base a la insulina basal original u_b del PV. Básicamente, introducimos la insulina basal escalada en el modelo para causar variabilidad y luego se resuelve un problema de optimización que devuelva un valor de α que garantice que la variabilidad producida por los patrones de insulina

basal en el estado de concentración de glucosa sea fisiológicamente plausible (Estremera et al., 2022).

La figura 4.4 muestra los diferentes pasos involucrados para uno de los patrones generados. Primero, la curva azul muestra el estado estacionario base del modelo de Hovorka sin variabilidad (con $\alpha = 1$ y usando u_b). Luego, utilizando uno de los perfiles basales generados a escala, se muestra en la curva roja que la variabilidad de la glucosa es significativamente más compleja en comparación con el caso original (con $\alpha = 1$ y usando \tilde{u}_b). Finalmente, la curva negra traduce este efecto en el parámetro variable en el tiempo α tal que la concentración de glucosa está restringida a una banda de $\pm 30 \text{ mg/dL}$ (con el α obtenido y usando \tilde{u}_b) (Estremera et al., 2022).

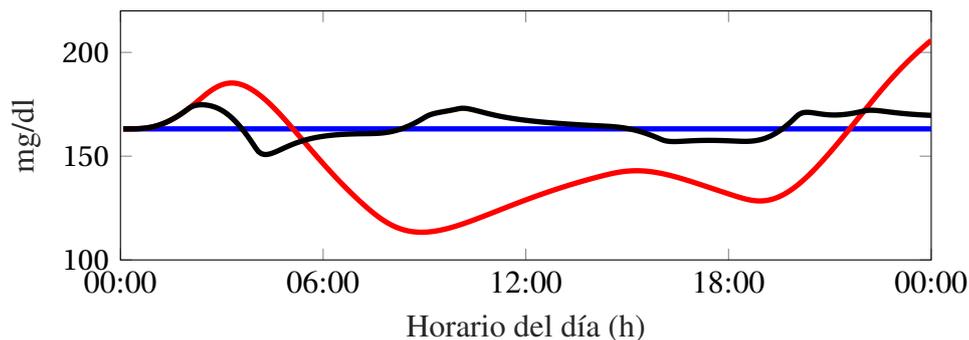


Figura 4.4: Curvas de CGM para los distintos pasos utilizando la metodología descrita. Adaptado de: Estremera et al. (2021).

4.3.2 Generación de variabilidad intrapaciente

En 2005 se plantea que los parámetros del modelo de Hovorka pueden clasificarse en variantes en el tiempo o estacionarios. Partiendo de esto se expone como una variante para incluir variabilidad intrapaciente introducir oscilaciones en los parámetros no estacionarios. De esta manera se incluye oscilaciones sinusoidales de una amplitud del 5 % y un período de 3 horas, pero con una fase diferente generada aleatoriamente para cada uno (Chassin, 2005).

Partiendo de esta premisa se incluye un término de baja frecuencia de variabilidad intrapaciente mediante el uso de un patrón sinusoidal, sobre algunos parámetros del modelo de Hovorka: EGP_0 , F_{01} , K_{12} , T_{maxI} y k_e . De esta manera estos parámetros se convierten en variables en el tiempo generando una función $\beta(t)$ (ecuación 4.7) diferente que multiplica cada parámetro (Estremera et al., 2022).

$$\beta(t) = 1 + \frac{A}{100} \sin\left(\frac{2\pi}{P \cdot 60} t + 2\pi\varphi\right) \quad (4.7)$$

donde P , que representa el período en horas, es diferente para cada parámetro y está representado por números primos asignados aleatoriamente entre 31 y 71 para evitar la periodicidad entre los parámetros, φ representa la fase que se escoge aleatoriamente entre 0 y 1, y la amplitud A se fijó en 20 % siguiendo lo descrito en (León-Vargas et al., 2013).

A fin de demostrar los efectos de la inclusión de variabilidades al modelo de Hovorka, se llevó a cabo una simulación de terapia de CSII para comparar los resultados del modelo de Hovorka original con los resultados una vez incluidas las variabilidades inter e intra paciente desarrolladas en este capítulo. El escenario implementado para esta comparación se correspondió con el utilizado en la sección 3.7 para observar los efectos de la adición de la librería de comidas. Se presentan los resultados poblacionales obtenidos en forma de mediana y rango intercuartil 25-75, los cuales se reflejan en la tabla 4.2. Los resultados sugieren que las modificaciones realizadas en el modelo propiciaron una mayor variabilidad en las respuestas glucémicas, lo cual se tradujo en curvas fisiológicamente más realistas. Este comportamiento se evidencia en la figura 4.5, la cual muestra la curva poblacional mediana de 24 horas y su rango intercuartil (25-75) (Estremera et al., 2022).

4.4. METODOLOGÍA PARA LA CREACIÓN DE UNA COHORTE DE PV QUE REPRESENTEN A UN PR

Tabla 4.2: Efectos causados por la incorporación de la biblioteca de comidas mixtas al modelo de Hovorka (Estremera et al., 2022).

Indicador	Modelo de Hovorka nominal	Modelo de Hovorka con librería de comidas mixtas
Mediana CGM (mg/dL)	159 (148-177)	146 (136-160)
CV (%)	19.2 (12.8-23.7)	31.7 (27.4-35.9)
% de tiempo de CGM > 250 mg/dL	0 (0-1.1)	1.2 (0-4.8)
% de tiempo de CGM 180-250 mg/dL	14.8 (8.4-25.5)	19.9 (11.5-27.1)
% de tiempo de CGM 70-180 mg/dL	84.6 (62.2-92.8)	74.4 (59.5-79.1)
% de tiempo de CGM 54-70 mg/dL	0 (0-0)	4 (1.4-6)
% de tiempo de CGM < 54 mg/dL	0 (0-0)	0.2 (0-0.8)

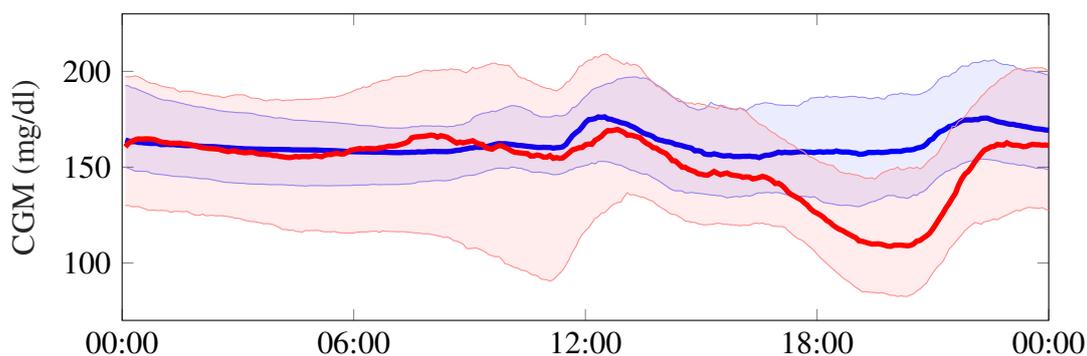


Figura 4.5: CGM diario de las simulaciones para la Tabla 4.2. La curva azul muestra el modelo de Hovorka original y la curva roja el modelo de Hovorka incorporando las variabilidades inter e intra-paciente presentadas (Estremera et al., 2022).

4.4 Metodología para la creación de una cohorte de PV que representen a un PR

En las secciones anteriores, se ha demostrado cómo la metodología presentada para la generación de PV resulta en sujetos más realistas para simular pacientes con DT1. Sin embargo, es importante destacar que estos PV no pueden representar a todos los tipos de pacientes, ya

que cada individuo presenta variaciones importantes en sus necesidades y respuestas. Cada paciente es único y su tratamiento debe adaptarse a sus necesidades y condiciones individuales. Por lo tanto, es necesario generar cohortes virtuales capaces de representar a pacientes con características particulares, como aquellos con alta variabilidad, tendencia a hipoglucemias o riesgo cardiovascular, entre otras. De esta manera, se puede tener una representación más precisa de los PRs objetivos y diseñar estrategias de tratamiento personalizadas y efectivas.

Para lograr esto, se requiere desarrollar una metodología que permita filtrar PV similares a un PR objetivo, es decir, que teniendo parámetros de tratamiento y escenarios de simulación parecidos a los del PR obtengan un desempeño glucémico similar. Esto permitiría probar y ajustar previamente a la implementación los cambios en tratamientos o nuevas estrategias de control en PV similares al PR. En esta sección se expone una metodología desarrollada con el propósito de generar cohortes virtuales que sean representativas de un PR objetivo.

Para implementar la metodología debemos contar con datos de tratamiento, escenarios y curvas glucémicas de los PR. Fundamentalmente, métricas relativas a insulina basal y bolos, CR, cantidad de CHO consumidos, patrones de ejercicio y métricas de glucosa. Luego, una vez generada la cohorte virtual someterla a simulaciones con diversos escenarios derivados de la información disponible del PR (comidas, ejercicios, etc). Posterior a la simulación se comparan las métricas simuladas con las reales mediante una serie de filtros que descartan PV cuyos valores se desvían de los del PR. La similitud entre los PV y el PR se evalúa calculando la desviación estándar (STD) de los datos reales y usándola para definir un rango cuyos límites están determinados por este parámetro.

El objetivo del diseño de los filtros es identificar los PV con parámetros de tratamiento con insulina similares a los del PR y que produjeron resultados similares ante un escenario común. Para esto, se consideraron las siguientes métricas: TDI, insulina basal, valores de CR para las comidas y las métricas clínicas actuales para el CGM que incluyen el porcentaje de tiempo: 1) por debajo de 54 mg/dL (Hip_{N2}); 2) entre $54\text{-}69 \text{ mg/dL}$ (Hip_{N1}); 3) tiempo

en el rango de 70-180 mg/dL (TIR); 4) entre 181-250 mg/dL ($Hiper_{N1}$); y 5) por encima de 250 mg/dL ($Hiper_{N2}$) (ElSayed et al., 2023). La representación matemática de estos filtros se puede ver en la ecuación 4.8.

$$\begin{aligned}
 \text{Filtro } TDI &= PV_{TDI} \subset PR_{TDI} \pm STD_{factor} * STD_{TDI} \\
 \text{Filtro } Basal &= PV_{basal} \subset PR_{basal} \pm STD_{factor} * STD_{basal} \\
 \text{Filtro } CR &= PV_{CR} \subset PR_{CR} \pm STD_{factor} * STD_{CR} \\
 \text{Filtro } TIR &= PV_{TIR} \subset PR_{TIR} \pm STD_{factor} * STD_{TIR} \\
 \text{Filtro } Hipo_{N1} &= PV_{Hipo_{N1}} \subset PR_{Hipo_{N1}} \pm STD_{factor} * STD_{Hipo_{N1}} \\
 \text{Filtro } Hipo_{N2} &= PV_{Hipo_{N2}} \subset PR_{Hipo_{N2}} \pm STD_{factor} * STD_{Hipo_{N2}} \\
 \text{Filtro } Hiper_{N1} &= PV_{Hiper_{N1}} \subset PR_{Hiper_{N1}} \pm STD_{factor} * STD_{Hiper_{N1}} \\
 \text{Filtro } Hiper_{N2} &= PV_{Hiper_{N2}} \subset PR_{Hiper_{N2}} \pm STD_{factor} * STD_{Hiper_{N2}}
 \end{aligned} \tag{4.8}$$

donde *Basal* se refiere a la insulina basal diaria y STD_{factor} significa cuántas desviaciones estándar se tienen en cuenta para determinar el rango objetivo, STD_{factor} es un factor de multiplicación que aumenta de 1 a 3 en incrementos de 0,5. Con esta definición, la metodología se lleva a cabo de manera progresiva, donde cada iteración se vuelve menos estricta en comparación con la anterior y no incluye pacientes que fueron filtrados en los pasos anteriores. En la figura 4.6 se presenta el diagrama de flujo que describe detalladamente la metodología en cuestión.

4.5 Aplicación a una cohorte real

En esta sección se aplica la metodología propuesta para generar cohortes virtuales representativas de ocho sujetos con DT1 de una población real. Finalmente, se valida comparando los resultados simulados con los de un ensayo clínico. La cohorte real utilizada en este estudio se obtuvo de un estudio piloto realizado en el Hospital Clínic de Barcelona. Este estudio comprendió dos grupos de pacientes: un grupo con control glucémico ligero, caracterizado por

valores más bajos de HbA_{1c}, variabilidad reducida de la glucosa y una mayor incidencia de hipoglucemia grave, no grave y desconocimiento de las hipoglucemia (denominado grupo hipoglucemia), y otro grupo con valores más altos de HbA_{1c}, mayor frecuencia de hipoglucemias y mayor variabilidad de la glucosa (referido como el grupo variabilidad). La tabla 4.3 presenta un resumen de los criterios de inclusión aplicados y la tabla 4.4 muestra las características poblacionales de la cohorte final.

Tabla 4.3: Criterios de inclusión de la cohorte real.

Grupo	Criterios de inclusión
Grupo Hipoglucemia	HbA _{1c} < 7,5%
	> 2 episodios de hipoglucemia en los últimos 3 años no conciencia de eventos de hipoglucemia (prueba de Clark > 3)
Grupo Variabilidad	HbA _{1c} > 8,5%
	> 2 episodios de hipoglucemia en los últimos 5 años CV > 36%

^a Tener repetidas hipoglucemias no severa
^aTodos los pacientes tienen > 5 años con DT1 y > 6 meses de terapia de bomba de insulina
^aSimilar para ambos grupos

Tabla 4.4: Características poblacionales de la cohorte real.

Características	Todos (N=12) ^a	Grupo Variabilidad (N=8) ^a	Grupo Hipoglucemia (N=4) ^a
Edad (años)	33.6 ± 11.4	31.1 ± 12.2	41.3 ± 6.7
Peso (kg)	70.2 ± 9.3	71.1 ± 7.7	68.3 ± 13.1
Altura (cm)	168.8 ± 7.9	169.5 ± 8.0	167.6 ± 8.8
CV (%)	38.4 ± 3.8	39.4 ± 4.4	36.5 ± 0.7
Tiempo con DT1 (años)	20.3 ± 11.1	23 ± 11.7	15.8 ± 9.5
Tiempo con bomba (años)	9.8 ± 6.5	10.2 ± 7.2	8.9 ± 5.4

^aValores reportados como Media ± STD

4.5.1 Datos de la cohorte real

De los 12 pacientes de la cohorte final, 8 contaban con los datos necesarios para implementar la metodología presentada en este estudio. Los datos previos al estudio de estos PRs, obtenidos de la bomba de insulina MiniMed 640G y el dispositivo CGM Dexcom G6, se muestran en las tablas 4.5 y 4.6. La tabla 4.5 presenta los valores de TDI complementándolos con la proporción basal-bolos, la cantidad total de CHO diarios y los valores de CR para distintos horarios del día. La tabla 4.6 muestra las métricas de los perfiles glucémicos.

Tabla 4.5: Datos del tratamiento de insulina y las comidas de la cohorte real objetivo.

Paciente	TDI ^a (U)	Basal (U)	Bolos (U)	CHO (g)	CR1 (U/g)	CR2 (U/g)	CR3 (U/g)
1	31.70 ± 4.60	15.90	15.80	150	0.70	0.70	0.70
2	27.70 ± 3.00	17.70	10.00	97	0.80	0.80	1.00
3	47.30 ± 6.10	26.80	20.50	107	1.00	1.40	1.40
4	59.10 ± 8.80	27.00	32.10	280	1.20	1.10	1.10
5	59.40 ± 12.4	26.10	33.30	-	0.70	1.20	1.10
6	63.40 ± 8.50	38.20	25.20	91	1.40	2.30	1.40
7	39.80 ± 8.80	13.80	26.00	145	0.90	0.90	0.70
8	47.40 ± 8.60	18.40	29.00	191	1.00	1.00	1.20

^aValores reportados como Media ± STD

Tabla 4.6: Métricas glucémicas de la cohorte real objetivo.

Paciente	Glucosa (mg/dL) ^a	GS>250 (%) ^a	181<GS<250 (%) ^a	TIR (%) ^a	54<GS<69 (%) ^a	GS<54 (%) ^a
1	161 ± 58	9 ± 4	23 ± 3	65 ± 5	2 ± 1	1 ± 0
2	181 ± 66	7 ± 4	26 ± 5	65 ± 7	1 ± 0	1 ± 1
3	207 ± 73	19 ± 15	31 ± 7	49 ± 17	1 ± 1	0 ± 0
4	215 ± 54	8 ± 3	23 ± 5	63 ± 5	4 ± 1	2 ± 1
5	164 ± 60	10 ± 2	24 ± 1	64 ± 2	1 ± 1	1 ± 0
6	214 ± 98	26 ± 8	23 ± 4	45 ± 8	4 ± 2	2 ± 1
7	123 ± 48	2 ± 2	16 ± 3	77 ± 5	4 ± 1	1 ± 0
8	193 ± 70	12 ± 5	31 ± 1	54 ± 6	2 ± 1	1 ± 1

^aValores reportados como Media ± STD

4.5.2 Generación de PV representativos de los PRs de la cohorte objetivo

La generación de PV implica un proceso de varios pasos (figura 4.1). En este estudio, se generaron 20000 PV iniciales. La tabla 4.7 proporciona un resumen del tiempo requerido para cada etapa y la cantidad de PV válidos resultantes de cada paso. Como se puede ver en la tabla, tomó aproximadamente 44 horas generar 8387 PV considerados fisiológicamente válidos.

Tabla 4.7: Generación de la cohorte.

PV iniciales	20000
Tiempo de generación de los PV iniciales	66,5 s
PV válidos después de la generación inicial	16117
Tiempo para ajustar la basal	15,51 h
PV válidos después de ajustar la basal	10355
Tiempo para generar la variabilidad insulínica	8,05 h
PV válidos después de generar la variabilidad insulínica	10063
Tiempo para ajustar CR	19,95 h
PV válidos después de ajustar CR	8387
Tiempo para ajustar CF	46 min
Tiempo Total	44 h

Los 8387 PV se simulan con los escenarios conocidos de los PR para implementar la metodología ilustrada en la figura 4.6. Después de aplicar todos los filtros descritos en la sección 4.4, los resultados en la tabla 4.8 muestran el número de PV válidos para cada PR dependiendo del valor de STD_{factor} .

Tabla 4.8: Pacientes válidos para cada PR dependiendo del STD_{factor} .

PR	PV válidos				
	STD_{factor}				
	1	1.5	2	2.5	3
1	2	7	40	48	64
2	1	8	29	30	44
3	43	125	158	165	141
4	13	49	98	81	112
5	-	4	6	10	13
6	2	15	47	35	15
7	5	24	32	39	49
8	2	7	5	7	11

4.5.3 Ensayo clínico con la cohorte real

Esta cohorte fue sometida a un ensayo clínico que tenía como objetivo evaluar la seguridad y el rendimiento de un sistema híbrido de administración de insulina de CL con sugerencia de CHO adaptado para adultos con DT1 propensos a la hipoglucemia. En este momento los resultados se encuentran en proceso de publicación. En este trabajo se utilizan el escenario y los datos resultantes de este ensayo para validar la metodología implementada.

El estudio clínico se realizó en el Hospital Clínic de Barcelona y tuvo una duración total de 32 horas consecutivas, iniciando el día uno a las 07:00 h y terminando el día dos a las 16:00 h. La figura 4.7 describe todo el protocolo del ensayo. El período de ensayo contó con cuatro comidas, cada una con un contenido entre 50-60 g de CHO, incluidos un desayuno, dos almuerzos y una cena. El estudio también incluyó dos sesiones de ejercicio aeróbico no anunciado de alta intensidad, una en la tarde del primer día y otra en la mañana del segundo día. La actividad física consistió en tres rondas de 15 minutos de ciclismo en cicloergómetro a una intensidad del 70 % de VO_{max}^2 , con intervalos de descanso de 5 minutos entre ellas.

4. GENERACIÓN REALISTA DE PACIENTES VIRTUALES

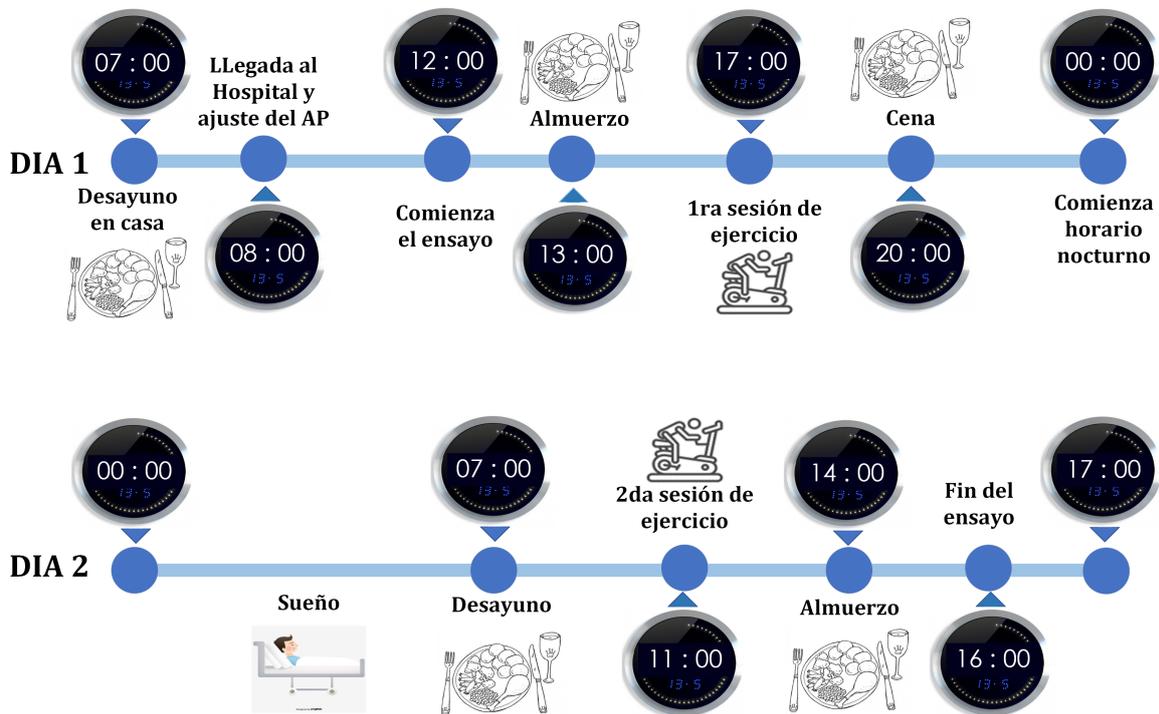


Figura 4.7: Escenario del ensayo clínico.

El estudio empleó el sistema de AP conocido como jAP (Viñals et al., 2021). Este sistema contó con el sensor Dexcom G5, la bomba de insulina Dana Diabecare R y una aplicación basada en Android conectada al sistema jAP a través de un controlador PID (Beneyto et al., 2018; Bertachi et al., 2020). Los resultados se recopilaron en una base de datos accesible a través de una plataforma web y se presentan en la tabla 4.9.

Tabla 4.9: Resultados de la cohorte real durante el ensayo clínico.

Paciente	GS>250 (%)	181<GS<250 (%)	TIR (%)	54<GS<69 (%)	GS<54 (%)	GS>180 (%)	GS<70 (%)	Glucose (mg/dL)	CV (%)
1	0	11.7	88.3	0	0	11.7	0	137.3	22.32
2	0	2.4	89.3	7	1.3	2.4	8.2	103	26.55
3	0	17.4	82.6	0	0	17.4	0	152	23.47
4	0	22.9	77.1	0	0	22.9	0	146.4	29.99
5	0	7.2	92.8	0	0	7.2	0	122	26.69
6	3.1	1.6	91.2	2.9	1.2	4.7	4.1	117.57	32.95
7	6.2	13.1	75.8	4.3	0.5	19.3	4.8	144.1	39.39
8	0	24.4	75.6	0	0	24.4	0	151.8	22.65

4.5.4 Validación de la metodología

Según la hipótesis planteada, es posible afirmar que los PV que cumplen los filtros para cada uno de los PRs son similares a estos últimos y pueden utilizarse para ajustar controladores o terapias para el PR que representan. Para validar esta declaración, se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se obtuvo una cohorte virtual representativa de cada PR, luego, se simuló estos PV utilizando el mismo controlador y en un escenario similar al del ensayo clínico. Por último, se compararon las métricas de la simulación con las del ensayo clínico, utilizando los resultados de esta comparación para aceptar o rechazar la hipótesis propuesta.

En las simulaciones realizadas, se establecieron cinco escenarios equivalentes a los utilizados en el ensayo clínico en cuanto a duración, número de comidas, contenido de CHO e intensidad y duración del ejercicio. Para cada PR, se seleccionaron PV hasta $STD_{factor} = 2,5$ (tabla 4.8). Para comparar los resultados del ensayo clínico con los simulados, se calcularon los valores p mediante la prueba estadística *Wilcoxon signed-rank*.

La tabla 4.10, presenta la comparación entre los resultados reales (tabla 4.9) y los resultados simulados. La tabla muestra los valores p correspondientes, los cuales indican el nivel de significancia entre ambos resultados. La figura 4.8 muestra la media y el rango intercuartil (25, 75) de las curvas de CGM de la cohorte real durante el ensayo y de las cohortes virtuales. Esta figura ilustra los resultados presentados en la tabla 4.10.

Tabla 4.10: Valores p de los resultados del ensayo clínico vs. la implementación en simulación.

Métricas	p -valor				
	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4	Escenario 5
Mediana CGM	0.15	0.64	0.95	0.64	0.95
Hiper glucemia nivel 2	0.5	0.02	1	0.88	1
Hiper glucemia nivel 1	0.15	0.25	1	1	0.74
TIR	0.46	0.11	0.95	0.74	0.55
Hipoglicemia nivel 1	0.31	0.69	0.91	0.41	0.63
Hipoglicemia nivel 1	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CV	1	0.01	0.64	0.25	0.46
Hiperglicemia total	0.11	0.08	0.84	1	0.95
Hipoglicemia total	1	0.56	0.78	0.41	0.63

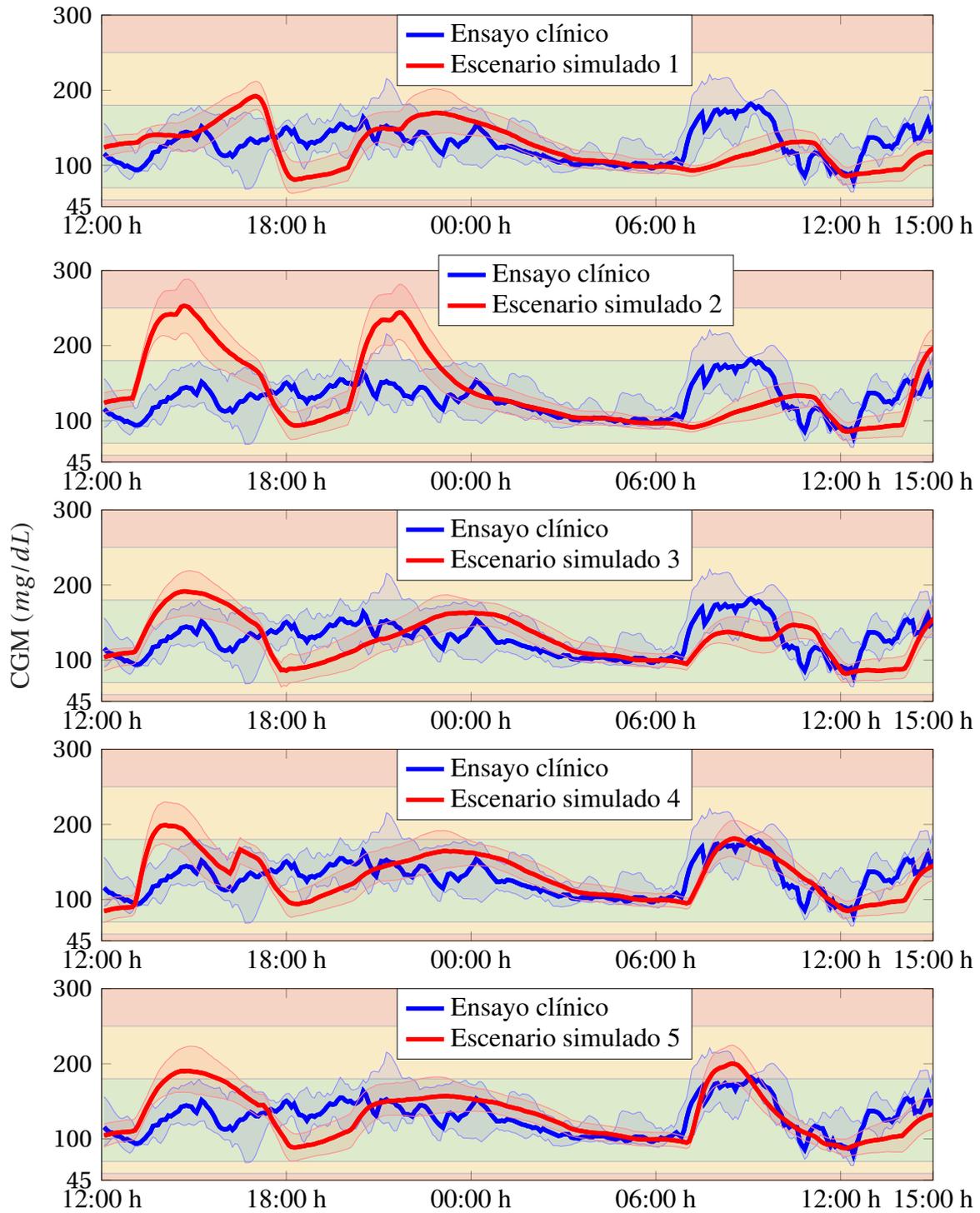


Figura 4.8: Trayectoria mediana de CGM de la cohorte real durante el ensayo clínico y de las cohortes virtuales con los escenarios simulados.

4.6 Discusión de los resultados obtenidos

En este capítulo se ha generado una población virtual de 8387 sujetos. Posterior a esto con la aplicación de la metodología presentada a una cohorte real de sujetos con DT1 se lograron generar cohortes virtuales representativas de cada uno de los PRs. En la tabla 4.8 se puede observar la cantidad de pacientes obtenidos para cada valor de STD_{factor} . Se puede notar como mientras menor es este valor, más restrictiva son las bandas de los filtros y menor es el número de PV que lo cumplen.

Para la validación de los resultados se compararon los resultados de un ensayo clínico con esta cohorte con las simulaciones de los PV bajo las mismas características. Se utilizó el test estadístico *Wilcoxon signed-rank* para evaluar esta comparación y se obtuvieron valores p superiores a 0,05 en casi todos los casos, solo dos valores estuvieron por debajo de este límite, lo que demuestra que los resultados en simulación son estadísticamente comparables con los reales, tabla 4.10. Por su parte la figura 4.8 presenta las curvas poblacionales de CGM para el ensayo y los 5 escenarios simulados. Estas curvas muestran los resultados del escenario de simulación 2 como el de peor desempeño comparado con los reales, lo que ratifica los resultados de la tabla 4.10.

Los resultados de la validación ratifican la hipótesis planteada de que los PV que pasan los filtros diseñados son similares a los PRs objetivos y tienen desempeños estadísticamente comparables bajo características similares. De esta manera podemos afirmar que se pueden utilizar para evaluar y ajustar terapias antes de su implementación en los PR.

4.7 Resumen

En este capítulo se ha presentado un estado del arte sobre la generación y validación de PV en el campo de la simulación de pacientes con DT1. Se ha profundizado en la generación de PV utilizando el modelo de Hovorka y en las condiciones establecidas para descartar a aquellos

no considerados fisiológicamente válidos. Además, se han presentado diferentes métodos para agregar variabilidad inter e intra sujeto, lo que permite generar pacientes más realistas.

Dada la importancia de los PV para probar estrategias de control de glucosa con características específicas, se ha propuesto una metodología para generar cohortes virtuales representativas de un PR. Para su implementación, se han utilizado los datos de una cohorte real de 8 pacientes con DT1 que presentaban variabilidad reducida de la glucosa y mayor incidencia de hipoglucemia grave y no grave e hipoglucemia inconsciente, así como pacientes con valores más altos de HbA_{1c}, hipoglucemia más frecuente, y mayor variabilidad de la glucosa. Estos grupos de pacientes a menudo no se incluyen en estudios clínicos que involucran sistemas de AP. Finalmente, la metodología propuesta se ha validado utilizando datos recopilados durante un ensayo clínico con la cohorte objetivo. Estas cohortes virtuales pueden ser herramientas valiosas para la mejora y validación de estrategias de control o terapias alternativas antes de la implementación real, evitando problemas éticos en el proceso.

DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

En este capítulo se plantean los fundamentos que llevan a considerar combinar los adelantos en materia de control con una terapia MDI. Se presenta la metodología del diseño de un sistema intermitente de CL para MDI utilizando dos controladores MPC activados por eventos. El algoritmo propuesto se compara con la terapia de OL convencional y su superioridad se demuestra a través de la comparación de los resultados obtenidos para ambas configuraciones. Por último, se realiza una comparación con resultados de TIR obtenidos con un sistema de AP.

5.1 Consideraciones y objetivos del diseño de un CL para pacientes con DT1 y terapia MDI

La terapia MDI representa un desafío para los pacientes debido a la cantidad de acciones que requieren aplicar para controlar su glucosa. Esto implica una planificación cuidadosa y un seguimiento riguroso. Los pacientes deben ser capaces de manejar una amplia cantidad de información, incluyendo los horarios de inyección, la IOB, el conteo de CHO, los valores de la terapia para el cálculo de dosis y otras consideraciones relacionadas con su tratamiento. La necesidad de realizar múltiples inyecciones también puede afectar la vida cotidiana del paciente. Además, la terapia puede resultar estresante y agotadora para muchos, especialmente si tienen dificultades para controlar sus niveles de glucemia.

A diferencia de los APs, en la terapia de MDI los pacientes son los principales encargados de su tratamiento. Este enfoque implica que deben monitorear constantemente sus niveles de GS y calcular con precisión las dosis de insulina y CHO que deben consumir. Sin embargo, este proceso conlleva un riesgo significativo de errores en la medicación, incluyendo la posibilidad de calcular incorrectamente la dosis de insulina o incluso olvidar una dosis necesaria.

Un posible enfoque para mejorar la eficacia del tratamiento y la calidad de vida en la terapia MDI es incorporar controladores que se encarguen de monitorizar la glucosa y calculen las acciones necesarias para el control de la enfermedad. A pesar de que este enfoque podría ser efectivo, la ausencia de un actuador que ejecute las señales de control es un obstáculo importante para el diseño de un sistema de control completo. Debido a las características intrínsecas de la terapia, siempre se requerirá la participación consciente del paciente como elemento de acción final.

Con el desarrollo científico se han superado otras limitaciones que anteriormente presentaba el enfoque de un sistema de control en la terapia MDI. Gracias al desarrollo de los sistemas de CGM y bolígrafos de insulina inteligentes, se tiene acceso a una gran cantidad de información

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

correctoras se activaran por eventos que puedan ser configurados por el paciente en función de sus características individuales y sus objetivos de control, siempre bajo la supervisión y coordinación con su médico.

Dada la importancia de la regulación de los niveles de GS, el diseño de controladores efectivos es de vital importancia. Esta variable puede verse afectada por múltiples factores, como el ejercicio físico, el estilo de vida, el estrés, procesos fisiológicos como el ciclo menstrual, la alimentación y la administración de fármacos, entre otros. Por lo tanto, para el diseño de estrategias para el control de la GS se utilizan algunas de estos como acciones de control. Las más utilizadas son el consumo de CHO y las inyecciones de insulina exógena, la primera para aumentar los niveles de GS y la segunda para disminuirlos. Otra que se ha utilizado es el glucagón, que tiene un efecto contrario a la insulina, o sea, aumenta los valores de GS. Este último se ha empleado fundamentalmente en APs donde la insulina y el glucagón trabajan juntas para regular los niveles de GS.

Teniendo en cuenta todo lo planteado con anterioridad respecto a las características de la terapia, los elementos principales del sistema, el problema y los requerimientos de control se busca diseñar una estrategia que minimice la incidencia de episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos en pacientes con DT1 que reciben terapia de MDI. Para ello, se ha concebido un sistema de CL que incluye dos MPCs activados por eventos. La incorporación de una estrategia de control CL puede reducir significativamente la cantidad de decisiones diarias que deben tomar las personas con DT1, al mismo tiempo que aumentaría el TIR.

El primer controlador se encargará de minimizar el tiempo en hipoglucemias, para esto incorporará la ingesta de CHO como acción de control. El segundo controlador, por su parte, busca reducir la exposición hiperglucémica y para esto propone bolos correctores de insulina como acción reguladora. El usuario puede personalizar las restricciones del controlador y los valores definidos como límites hipoglucémicos e hiperglucémicos, de acuerdo con su estilo de vida y la cantidad de acciones de control diarias que está dispuesto a gestionar.

Es importante destacar que, debido fundamentalmente a las características de la terapia MDI, los controladores no funcionarán de forma continua, sino que se activan por condiciones que pueden ser configuradas por un médico en función de los objetivos de la terapia y el costo-beneficio para el paciente. De esta manera, se logra un enfoque personalizado y adaptado a las necesidades individuales de cada usuario.

5.2 Diseño de la estrategia de control

Se diseñan dos esquemas de MPC activados por eventos. Ambos controladores utilizan un modelo autorregresivo con entrada exógena (ARX) y período de muestreo $t_s = 5 \text{ min}$. El primer controlador tiene como objetivo sugerir CHO de rescate para minimizar los eventos hipoglucémicos. Para ello se penalizan los niveles de GS por debajo de un umbral hipoglucémico y la derivada de la GS. El segundo controlador determina los bolos de insulina para minimizar las excursiones hiperglucémicas. En este se penalizan los niveles de glucosa por encima de un umbral de hiperglucemia y las variaciones de la glucosa. Los controladores también imponen restricciones a las señales de control u_{cho} y u_{bolo} . Estas variables no pueden ser negativas porque la eliminación de insulina o CHO del sistema es inviable. La figura 5.2 muestra el esquema CL implementado con ambos controladores (Estremera et al., 2023).

5.2.1 Modelo de Predicción

Un paso esencial en el diseño de un MPC es identificar el modelo de predicción. Un modelo se construye a partir de datos observados. Una forma es dividir el sistema, en sentido figurado, en subsistemas cuyas propiedades se comprenden bien a partir de la experiencia previa. Luego, estos subsistemas se ensamblan matemáticamente y se obtiene un modelo de sistema completo. Esta ruta se conoce como modelado y no implica necesariamente la experimentación en el sistema real (Ljung, 1999). En la literatura, múltiples modelos matemáticos de este tipo

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

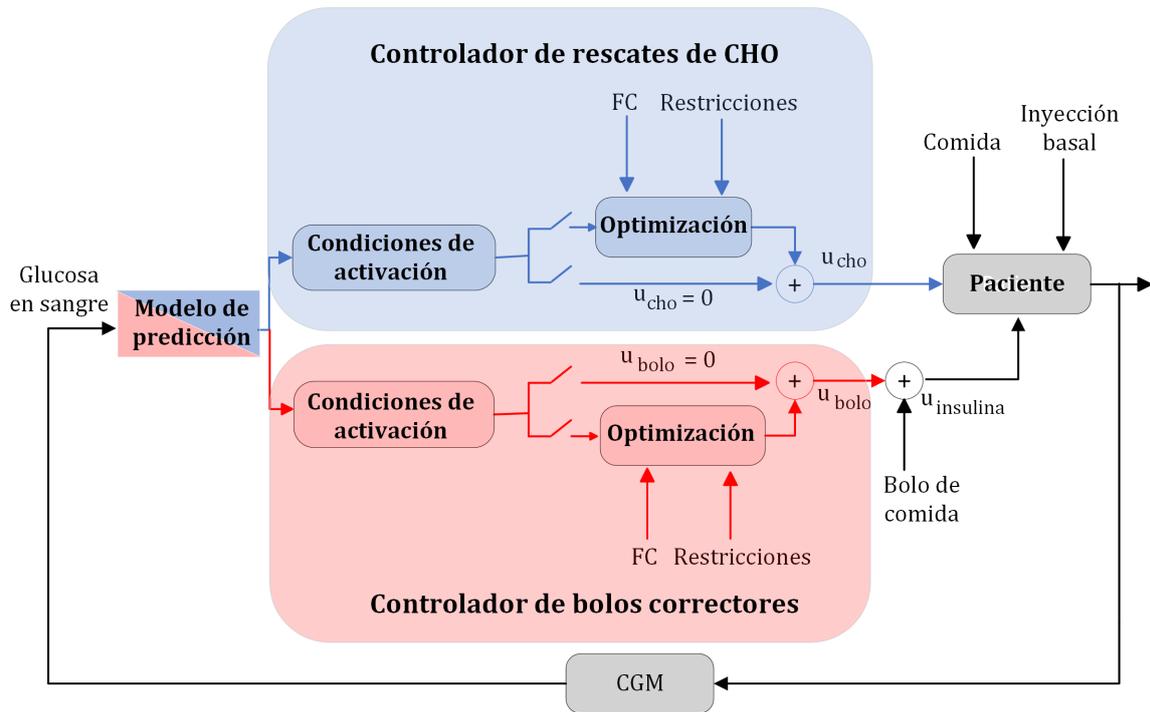


Figura 5.2: Diagrama del esquema de control CL con los MPCs (Estremera et al., 2023).

describen el comportamiento de la dinámica de la insulina y la glucosa en pacientes con DT1 (Bergman et al., 1979; Sorensen, 1985; Hovorka et al., 2004; Dalla Man et al., 2007).

La otra ruta se basa directamente en la experimentación. Las señales de entrada y salida del sistema se registran y se someten a análisis de datos para inferir un modelo. Esta ruta es la identificación del sistema (Ljung, 1999). Se han publicado múltiples controladores MPC utilizando ambos tipos de modelos y obteniendo resultados similares. Para nuestro diseño, usamos un modelo autorregresivo para generar una predicción futura de GS. El modelo ARX, ecuación 5.1, donde $A(q)$ y $B(q)$ son modelos polinomiales de orden n_a y n_b , respectivamente (Ljung, 1999).

$$A(q)y(t) = B(q)u(t) \quad (5.1)$$

De (Ljung, 1999) sabemos que el predictor (ecuación 5.2) es un producto escalar entre el vector de parámetros θ (ecuación 5.3) y un vector de datos conocido $\varphi(k)$ (ecuación 5.4). Tal modelo se llama regresión lineal en estadística, y el vector $\varphi(k)$ se conoce como vector de

regresión. Para el diseño de los controladores en este trabajo se utilizará un modelo ARX de cuarto orden, $n_a = 4$ y $n_b = 3$. Como entradas exógenas se utilizarán la insulina basal u_{basal} , los bolos de insulina u_{bolo} y los COB. La variable de salida y se refiere a la GS.

$$\hat{y}(k | \theta) = \varphi^T(k) \hat{\theta}(k) \quad (5.2)$$

$$\theta = [a_1 \ a_2 \ \dots \ a_{n_a} \ b_1 \ b_2 \ \dots \ b_{n_b}] \quad (5.3)$$

$$\varphi^T(k) = [-y(k-1) \ \dots \ -y(k-n_a) \ u_{basal}(k-1) \ u_{bolo}(k-1) \ COB(k-1)]^T \quad (5.4)$$

Para identificar los valores del vector de parámetros en la ecuación 5.3, usamos el algoritmo recursivo de mínimos cuadrados, definido en las ecuaciones 5.5 a la 5.7:

$$\hat{\theta}(k) = \hat{\theta}(k-1) + L(k)[y(k) - \varphi^T(k-1)\hat{\theta}(k-1)] \quad (5.5)$$

$$L(k) = \frac{P(k-1)\varphi(k-1)}{\lambda + \varphi^T(k-1)P(k-1)\varphi(k-1)} \quad (5.6)$$

$$P(k) = \frac{1}{\lambda(k)} \left[P(k-1) - \frac{P(k-1)\varphi(k)\varphi^T(k)P(k-1)}{\lambda(k) + \varphi(k)\varphi^T(k)P(k-1)} \right] \quad (5.7)$$

donde, λ es el factor de olvido, $L(k)$ es la matriz de ganancias de Kalman y $P(k)$ es la matriz de covarianza (Ljung, 1999). $\hat{\theta}$ no se vuelve a calcular para el horizonte de predicción (H_p), es decir, en cada paso de muestreo k después de calcular $\hat{\theta}$ no varía dentro del intervalo de predicción, ecuación 5.8:

$$\hat{\theta}(k+i|k) = \hat{\theta}(k) \quad for \ i = 1, 2, \dots, H_p \quad (5.8)$$

5.2.2 Controlador MPC de rescates de CHO

El controlador MPC para rescates de CHO usa la FC J_{CHO} dada por la ecuación 5.9 sujeta a las restricciones dadas en la ecuación 5.10:

$$J_{CHO} = \sum_{k=1}^{H_p} [Q_1(y_k) \hat{Z}_k^2 + Q_2(\Delta y_k) \hat{V}_k^2] + \sum_{k=1}^{H_m} R u_{cho}^2 \quad (5.9)$$

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

st:

$$\begin{aligned}
 \hat{Z}_k &:= \min(y_k - Z_{min}, 0) \\
 \hat{V}_k &:= \min(V_k, 0) \\
 0 &\leq u_{cho} \leq \bar{u}_{cho} \\
 \underline{u}_{cho} &\leq u_{cho}(1) \leq \bar{u}_{cho} \quad \text{if } y \leq 54 \parallel y \leq 70 \ \& \ [\hat{y}_{k+1}, \dots, \hat{y}_{k+4}] \leq 54
 \end{aligned} \tag{5.10}$$

donde \hat{Z}_k es la excursión de glucosa por debajo de Z_{min} (definida como $Z_{min} = 70 \text{ mg/dL}$), \hat{V}_k es la derivada de glucosa negativa en el instante k , Q_1 , Q_2 y R son los pesos para la optimización. El peso Q_1 se aplica a \hat{Z}_k y depende del nivel de GS en el instante k (ver ecuación 5.11). Un nivel más cercano a Z_{min} implica un mayor peso. Por otro lado, el peso Q_2 se aplica a \hat{V}_k y depende del cambio de glucosa desde el instante anterior ($k-1$) (ver ecuación 5.12). La figura 5.3 muestra las funciones correspondientes a Q_1 y Q_2 . Además, $R := 1$ es el peso de la acción de control. H_p y H_m son iguales a 30 y 25 minutos, respectivamente (Estremera et al., 2023).

$$Q_1(y) = \begin{cases} 60 & \text{if } y < 80 \\ 20 & \text{if } y > 120 \\ 20 * \sin\left(\frac{\pi}{40}(y + 20)\right) + 40 & \text{otros} \end{cases} \tag{5.11}$$

$$Q_2(\Delta y) = \begin{cases} 20 & \text{if } \Delta y \leq -5 \\ 0 & \text{if } \Delta y > 0 \\ 5 * \sin\left(\frac{\pi}{5}(\Delta y - 2.5)\right) + 15 & \text{otros} \end{cases} \tag{5.12}$$

Una vez que se resuelve el problema de optimización, la acción de control u_{cho} se penaliza restando los COB como se muestra en la ecuación 5.13. Finalmente, u_{cho} se cuantifica según la ecuación 5.14 (Estremera et al., 2023).

$$u_{cho} = \max(0, u_{cho} - COB) \tag{5.13}$$

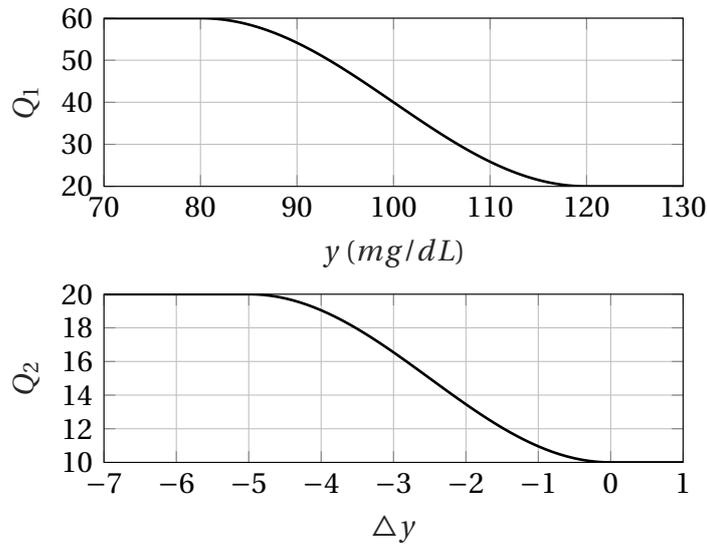


Figura 5.3: Pesos Q_1 (y) y Q_2 (Δy) definidos en las ecuaciones 5.11 y 5.12, respectivamente.

$$u_{cho} = \begin{cases} 0 & \text{if } u_{cho} < 7.5 \text{ g} \\ 10 \text{ g} & \text{if } 7.5 \text{ g} \leq u_{cho} < 12.5 \text{ g} \\ 15 \text{ g} & \text{if } 12.5 \text{ g} \leq u_{cho} < 17.5 \text{ g} \\ 20 \text{ g} & \text{if } 17.5 \text{ g} \leq u_{cho} < 22.5 \text{ g} \\ 25 \text{ g} & \text{if } 22.5 \text{ g} \leq u_{cho} < 27.5 \text{ g} \\ 30 \text{ g} & \text{otros} \end{cases} \quad (5.14)$$

5.2.2.1 Librería de alimentos para rescates de CHO

En función de la estrategia de control MPC, se propone una cantidad óptima de CHO que el paciente debe ingerir para minimizar el riesgo de hipoglucemia. No obstante, corresponde al paciente determinar qué alimentos y dosis específicas debe consumir para complementar esta sugerencia. Con el objetivo de mejorar la implementación práctica del controlador, se ha incorporado una funcionalidad de notificación que proporciona al paciente una lista de diferentes opciones de alimentos y las cantidades recomendadas para suplir los rescates de CHO. Para ello, se ha desarrollado una librería de alimentos (tabla 5.1) que contiene información

detallada sobre el índice glucémico (IG) de varios alimentos, junto con sus porciones habituales y contenido de CHO. Esta librería se ha construido a partir de datos obtenidos de Murillo (2013) (Estremera et al., 2023).

El IG es una medida que indica la rapidez con la que un alimento puede elevar los niveles de GS. Los alimentos con un IG alto tienden a provocar un aumento más rápido de la GS que los alimentos con un IG bajo (Bergia et al., 2022). La librería de alimentos presentada en la tabla 5.1 se clasifica según su IG en alto, medio y bajo. Teniendo en cuenta el valor de glucosa y la dinámica del IG, se proponen las consideraciones presentadas en la ecuación 5.15 para determinar el tipo de alimento a sugerir a partir de la librería.

$$IG = \begin{cases} Alto & \text{if } y \leq 80 \parallel 80 < y \leq 85 \ \& \ \Delta y \leq -3 \\ Medio & \text{if } 80 < y \leq 85 \ \& \ \Delta y > -3 \parallel 85 < y \leq 95 \ \& \ \Delta y \leq -4 \\ Bajo & \text{o} \text{tras} \end{cases} \quad (5.15)$$

Una vez que el controlador ha determinado una sugerencia de CHO, se dispone de varios tipos de alimentos a sugerir por la estrategia de control, en primer lugar, se utiliza la ecuación 5.15 para determinar el valor del IG, y se seleccionan de la librería (tabla 5.1) los alimentos con un IG similar. En segundo lugar, se calcula la porción de cada alimento seleccionado en función de la acción de control de CHO. Finalmente, se tiene en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida para sugerir alimentos más o menos pesados. La tabla 5.2 ilustra un ejemplo de resultado obtenido en una simulación después de que se activa el controlador y se genera una acción de control de CHO. En este ejemplo, el nivel de GS es de 69 mg/dL , han pasado más de 2 h desde la última comida del usuario y el controlador recomienda 20 g de CHO (Estremera et al., 2023).

5.2.3 Controlador MPC de bolos correctores

El controlador MPC para bolos correctores de insulina usa la FC J_{BC} dada por la ecuación 5.16 sujeta a las restricciones dadas en la ecuación 5.17:

Tabla 5.1: Librería de alimentos para rescates de CHO.

Alimento	Porción usual	Porción equivalente a 5 g de CHO	IG
Yogurt líquido	Unidad (200 mL)	1/6	Bajo
Naranja	Media unidad (200 g)	1/4	Bajo
Plátano	Unidad pequeña (100 g)	1/4	Bajo
Kiwi	Unidad mediana (100 g)	1/2	Bajo
Manzana	Unidad mediana (200 g)	1/4	Bajo
Pera	Unidad mediana (100 g)	1/2	Bajo
Mandarina	Unidad mediana (100 g)	1/2	Bajo
Yogurt entero	Unidad (125 mL)	1/3	Bajo
Leche entera	taza o vaso (200 mL)	1/2	Bajo
Yogurt Natural	Unidad (125 mL)	1	Bajo
Yogurt desnatado	Unidad (125 mL)	1/2	Bajo
Zumo de fruta natural o sin azúcar	Vaso o brik (200 cm ³)	5/8	Bajo
Mermelada	Cuchara sopera (25 g)	2/5	Bajo
Biscocho	Unidad (25 g)	2/5	Medio
Helado	Bola mediana (100 g)	1/4	Medio
Leche condensada	Cuchara sopera (20 g)	1/2	Medio
Galleta digestiva	Unidad (11 g)	5/7	Medio
Pasas	Puñado mano cerrada (20 g)	3/8	Medio
Castaña tostada	Unidad (10 g)	5/4	Medio
Melón	Tajada mediana (200 g)	1/2	Medio
Jugo comercial	Vaso o brik (200 cm ³)	5/8	Medio
Glucosa	Gel deportivo (40 g)	1/8	Alto
Tónica	Vaso o botella (200 cm ³)	1/4	Alto
Dátil	Unidad (12 mL)	5/8	Alto
Fruto seco	Unidad (10 mL)	3/4	Alto
Bebida energética	Lata (250 cm ³)	1/6	Alto
Refresco (Cola o sabores)	Vaso (200 cm ³)	1/4	Alto
Galleta tipo María	1 galleta (7 g)	1	Alto
Galleta tipo Príncipe	1 galleta (15 g)	1/2	Alto
Patatas fritas	Bolsa pequeña (30 g)	1/3	Alto
Bebida isotónica	Lata (330 cm ³)	1/5	Alto
Barra energética	Unidad (20 g)	2/5	Alto
Rebanada de pan	Tajada (25 g)	2/5	Alto
Pan blanco	Panecillo (60 g)	1/6	Alto
Tostada	Unidad (10 g)	3/4	Alto
Pan de bastoncillos	Unidad (5 g)	3/2	Alto

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

Tabla 5.2: Sugerencia de alimentos para suplir 20 g de CHO, 2 h después de la última comida y una GS de 69 mg/dL (Estremera et al., 2023).

Tipo de comida	Porción Usual	Porción recomendada
Glucosa	Gel deportivo (40 g)	1/2 porción
Tónica	Vaso (200 cm ³)	1 porción
Fruto seco	Unidad (10 g)	3 porciones
Refresco (Cola o sabores)	Vaso (200 cm ³)	1 porción
Galleta tipo María	Galleta (7 g)	4 porciones
Galleta tipo Príncipe	Galleta (15 g)	2 porciones
Pan blanco	Panecillo (60 g)	2/3 porción
Tostada	Unidad (10 g)	3 porciones
Pan de bastoncillos	Unidad (5 g)	6 porciones

$$J_{BC} = \sum_{k=1}^{H_p} [Q_3 \check{Z}_k^2 + Q_4 \check{V}_k^2] + \sum_{k=1}^{H_m} R_1 u_{bolo}^2 \quad (5.16)$$

st:

$$\begin{aligned} \check{Z}_k &:= \max(y_k - Z_{max}, 0) \\ \check{V}_k &:= \max(V_k, 0) \\ 0 &\leq [u_{bolo}] \leq \bar{u}_{bolo} \\ -\Delta u &\leq \Delta u_{bolo} \leq \Delta u \\ \hat{y}_{(45 \text{ min})} &\geq \bar{y} \end{aligned} \quad (5.17)$$

donde \check{Z}_k es la excursión de glucosa por encima de Z_{max} (definida como $Z_{max} = 180 \text{ mg/dL}$), \check{V}_k es la derivada de glucosa positiva en el instante k , Q_3 , Q_4 y R_1 son los pesos para la optimización fijados en 40, 20 y 1, respectivamente y H_p y H_m son iguales a 45 y 25 minutos, respectivamente (Estremera et al., 2023).

Los parámetros \bar{u}_{bolo} y \bar{y} son el valor máximo de unidades de insulina que se pueden sugerir y el límite mínimo de glucosa que se desea pasados 45 min, respectivamente. Estos parámetros se pueden personalizar y permiten a los usuarios definir una estrategia menos agresiva cuando aumenta el riesgo de hipoglucemia. Una vez que se resuelve el problema de optimización, la acción de control del bolo de corrección se penaliza con la IOB estimada, ecuación 5.18.

$$u_{bolo} = \max(0, u_{bolo} - 1.5 * IOB) \quad (5.18)$$

5.3 Controladores MPC activados por eventos

Después de una revisión de la literatura se puede ver que los algoritmos basados en control desencadenado por eventos se han vuelto populares para el tratamiento de la diabetes en sistemas de AP (Chakrabarty et al., 2017; Ma et al., 2018; Sun et al., 2021; Shi et al., 2021). Esto se debe fundamentalmente al requerimiento de algoritmos de control confiables para desarrollar APs portátiles seguros para uso doméstico, tratando de que sean lo más eficiente posible. Para lograr esto, es necesario reducir el tiempo de ejecución del procesador, lo que reduce el consumo de energía.

En la estrategia de control a diseñar las acciones reguladoras no serán continuas y tratarán de ser las mínimas posibles. Esto se define fundamentalmente por los requerimientos de control debido a las características de la terapia MDI, donde el paciente es el elemento de acción final por lo que no se debe cargar con acciones a ejecutar. Por todo esto la estrategia a diseñar no debe ejecutarse todo el tiempo y debe minimizar las acciones de control pero sin comprometer la seguridad del paciente. Para ello es muy eficiente combinar el diseño de acciones desencadenantes para ejecutar el controlador solo cuando se considere clínicamente necesario. Por todo esto, en este trabajo se aborda el diseño del MPC desencadenado por eventos. Para ello, se estudiaron las características de este tipo de terapia para luego definir múltiples eventos los cuales se presentan a continuación.

El evento E se define como una declaración condicional de la forma *Si ... , entonces ...*, donde la activación de la declaración *Si* puede desencadenar la ejecución del MPC. Estos eventos se definen a continuación según la hora del día y la ocurrencia o predicción de hipoglucemia o hiperglucemia. Los parámetros GS_{CHO}^{dia} , GS_{CHO}^{noche} , GS_{CHO}^{cambio} , GS_{hipo} , GS_{bolo}^{dia} , GS_{bolo}^{noche} , y GS_{hiper} son configurables por el usuario en dependencia de los objetivos de control. Los valores utilizados se muestran en la tabla 5.3. Los parámetros r y s se definen en las

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

ecuaciones 5.19 y 5.20, respectivamente (Estremera et al., 2023):

$$r = \sum_{j=2}^{H_p+1} I\{\mathbf{Y}_j - \mathbf{Y}_{j-1} < 0\} \quad (5.19)$$

$$s = \sum_{j=2}^{H_p+1} I\{\mathbf{Y}_j - \mathbf{Y}_{j-1} > 0\} \quad (5.20)$$

donde $\mathbf{Y} = y_k \cup \hat{\mathbf{Y}} = \left[y_k \quad \hat{y}_{k+1} \quad \cdots \quad \hat{y}_{k+H_p} \right]$ siendo los valores de glucosa medidos y los predichos en el instante de tiempo k . r y s se definen usando la notación $I\{\}$ que se refiere a la función indicadora. Esta función matemática toma el valor 1 cuando su argumento cumple una determinada condición y 0 en caso contrario. Básicamente, r y s monitorean la tendencia de glucosa pronosticada y serán mayores que uno si al menos un aumento en el horizonte de predicción es negativo o positivo, respectivamente.

Tabla 5.3: Parámetros utilizados para la implementación de los eventos de activación.

	Parámetro	Valor
Eventos del MPC de rescates de CHO	GS_{CHO}^{dia}	100 mg/dL
	GS_{CHO}^{noche}	85 mg/dL
	GS_{CHO}^{cambio}	-5 mg/dL
Eventos del MPC de bolos correctores	GS_{bolo}^{dia}	155 mg/dL
	GS_{bolo}^{noche}	200 mg/dL
	GS_{hiper}	220 mg/dL

Las condiciones con mayor prioridad en términos de rendimiento y seguridad clínica del paciente deben estar dirigidas a prevenir la hipoglucemia prolongada. Debido a la naturaleza del problema de control se definen eventos específicos para el día y la noche. Por lo tanto, el usuario puede personalizar la activación de eventos configurando diferentes umbrales de GS de acuerdo con sus necesidades específicas o su voluntad de recibir recomendaciones para un control estricto. Se definió el horario nocturno entre las 00:00 y las 06:00 h.

5.3.1 Eventos de activación del MPC de rescates de CHO

- **Condición de activación en el período diurno:** Durante el día, el paciente está expuesto a numerosos factores que pueden provocar hipoglucemia, y está más dispuesto a recibir un rescate de CHO. Es el período donde, normalmente, se llevan a cabo las comidas, por lo que está más expuesto a eventos de hipoglucemia posprandial. Asimismo, es el período en el que se es menos sedentario, ya que se realiza ejercicio físico planificado o no planificado. Por todo esto, se establece una condición de activación menos restrictiva para prevenir la hipoglucemia de manera más efectiva. Se define el evento E_1 que activará el controlador si la GS es igual o inferior a GS_{CHO}^{dia} y se prevé una disminución de la GS en el horizonte de predicción definido, ecuación 5.21:

$$E_1 : \text{si horario diurno} \ \& \ y_k \leq GS_{CHO}^{dia} \ \& \ r > 0 \ \text{entonces} \ u_{cho} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.21)$$

- **Condición de activación en el período nocturno:** Durante el período nocturno, el paciente presenta mayores obstáculos para despertarse, levantarse de la cama y tomar un rescate de CHO. Por esta razón, se debe establecer una condición de activación algo más restrictiva que solo ejecute el controlador en caso de una hipoglucemia inminente. Se define el evento E_2 que activará el controlador si la GS es igual o menor a GS_{CHO}^{noche} , el cambio de glucosa desde el instante anterior es menor o igual a GS_{CHO}^{cambio} y se prevé una disminución de la GS en el horizonte de predicción definido, ecuación 5.22:

$$E_2 : \text{si horario nocturno} \ \& \ y_k \leq GS_{CHO}^{noche} \ \& \ \Delta y \leq GS_{CHO}^{cambio} \ \& \ r > 0 \ \text{entonces} \ u_{cho} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.22)$$

- **Condición de activación en hipoglucemia:** El objetivo del controlador es minimizar las hipoglucemias. Por ello, se establece como condición superior E_3 , que independientemente del momento del día, si la glucemia del paciente cae por debajo de GS_{hipo} y se prevé una disminución de la GS en el horizonte de predicción definido, el controlador

se activará para intentar minimizar el tiempo en hipoglucemia y tratar de evitar una hipoglucemia severa, ecuación 5.23:

$$E_3 : \text{si } y_k \leq GS_{hipo} \ \& \ r > 0 \ \text{entonces } u_{cho} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.23)$$

5.3.2 Eventos de activación del MPC de bolos correctores

- **Condición de activación en el período diurno:** Las excursiones hiperglucémicas pueden ser provocadas por la ausencia de insulina, la ingestión de CHO o una combinación de ambos. Durante el día, el paciente consume alimentos con mayor frecuencia y, aunque se suele administrar una dosis correctora de insulina con cada comida, puede olvidarse o calcular una dosis insuficiente. Además, durante este periodo el paciente suele estar más alerta y dispuesto a controlar su nivel de GS, por lo que debe diseñarse una condición poco restrictiva. Por esto se define el evento E_4 que activará el controlador si la GS es igual o superior a GS_{bolo}^{dia} y se prevé un aumento de GS en el horizonte de predicción, ecuación 5.24:

$$E_4 : \text{si horario diurno} \ \& \ y_k \geq GS_{bolo}^{dia} \ \& \ s > 0 \ \text{entonces } u_{bolo} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.24)$$

- **Condición de activación en el período nocturno:** Las noches son el período más desafiante para decidir si dar o no una acción de control. Además, hay que tener en cuenta que un bolo nocturno aumenta el riesgo de hipoglucemia, lo que tiene consecuencias más importantes a corto plazo. Por ello, se impone una condición más restrictiva que permite alguna hiperglucemia leve, pero evita llegar a una hiperglucemia severa. Se define el evento E_5 que activará el controlador si la GS es igual o superior a GS_{bolo}^{noche} y se prevé un aumento de GS en el horizonte de predicción, ecuación 5.25:

$$E_5 : \text{si horario nocturno} \ \& \ y_k \geq GS_{bolo}^{noche} \ \& \ s > 0 \ \text{entonces } u_{bolo} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.25)$$

- **Condición de activación en hiperglucemia:** Se establece como condición superior E_6 , que independientemente del período del día si el paciente se encuentra por encima de

GS_{hiper} y se prevé un aumento de GS en el horizonte de predicción, el controlador se ejecutará para minimizar el tiempo en hiperglucemia y tratar de no llegar a hiperglucemia severa, ecuación 5.26:

$$E_6 : \text{si } y_k \geq GS_{hiper} \ \& \ s > 0 \ \text{entonces } u_{bolo} \leftarrow U_{1|k}^{opt} \quad (5.26)$$

Los eventos E_7 y E_8 mostrados en las ecuaciones 5.27 y 5.28, respectivamente, representan los casos en los que el MPC no se activa. La figura 5.4 muestra el diagrama de flujo de los MPCs activados por eventos.

$$E_7 : \text{si } !E_1 \ \& \ !E_2 \ \& \ !E_3 \ \text{entonces } u_{cho} \leftarrow 0 \quad (5.27)$$

$$E_8 : \text{si } !E_4 \ \& \ !E_5 \ \& \ !E_6 \ \text{entonces } u_{bolo} \leftarrow 0 \quad (5.28)$$

5.4 Pruebas de validación

Para la validación de la terapia diseñada, se utilizó la plataforma de simulación para DT1 introducida en la sección 3.3 del capítulo 3. Para ello se contó con una cohorte virtual de 47 sujetos creados siguiendo los procedimientos comentados en el capítulo 4 para la generación de PV, el anexo A presenta los parámetros del modelo de Hovorka para toda la cohorte (Estremera et al., 2022). Luego, se implementó la estrategia de control presentada en este capítulo, para esto se simuló el sistema intermitente CL para MDI implementando un control que incluye los MPCs activados por eventos y se obtuvieron los resultados de su simulación con la cohorte de estudio. Posteriormente, se simuló en OL y se compararon ambos resultados.

5.4.1 Escenario

Para acercarnos más a las condiciones de la vida real en este estudio se creó un escenario diferente para cada PV. Los escenarios consisten en un protocolo de simulación de 60 días con 3

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

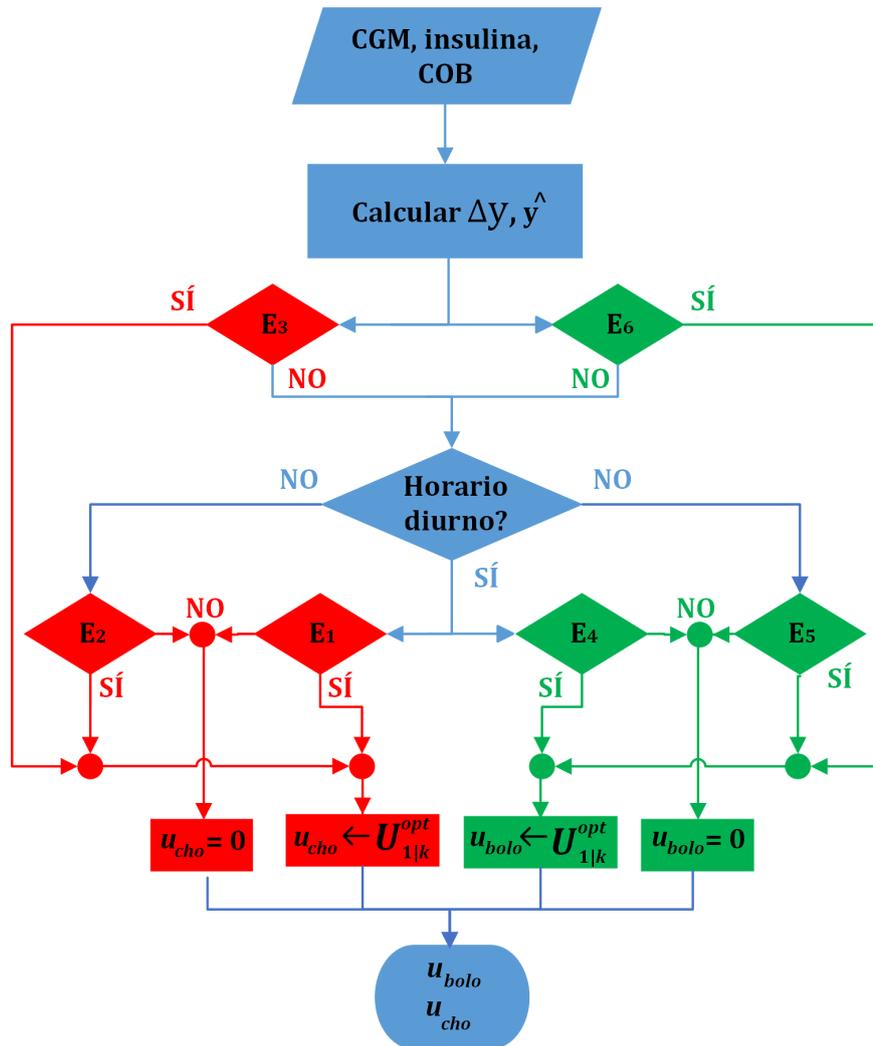


Figura 5.4: Diagrama de flujo de los MPCs activados por eventos (Estremera et al., 2023).

comidas diarias de entre 40 y 60 g de CHO administradas aleatoriamente entre las 06:30-11:30, 11:30-16:30 y 16:30-21:30 h, respectivamente. Se incluye un error aleatorio en el conteo de CHO de $\pm 20\%$ en todas las comidas. En las simulaciones que incluyeron ejercicio físico se suman al escenario treinta sesiones de ejercicio aeróbico continuo en días alternos, comenzando por el día 1, que se distribuyen aleatoriamente a las 07:00, 10:00, 15:00 o 20:00 h con una variabilidad de ± 60 minutos en los horarios, una duración de 50 minutos con variabilidad de ± 10 minutos, e intensidad al 60% de PVO_2^{max} con una variabilidad del $\pm 5\%$. Los ajustes de CR, e insulina basal para inyecciones a las 09:00 y 20:00 h se hicieron siguiendo los procedimientos

descritos en la sección 4.2.2 (Estremera et al., 2022). La tabla 5.4 muestra los parámetros definidos en cada controlador para la implementación.

Tabla 5.4: Parámetros de los controladores definidos para la implementación.

Controlador	Parámetro	Valor
MPC de rescates de CHO	\bar{u}_{cho}	30 g
	\underline{u}_{cho}	20 g
MPC de bolos correctores	\bar{u}_{bolo}	4 u
	ΔU	0.5 u

En el protocolo de simulación en OL el tratamiento se limitará a la insulina basal y a los bolos de cada comida. Por su parte en CL aparte de la insulina basal y los bolos de comida se aplicarán acciones correctoras de CHO y bolos propuestas por los controladores. Para ambas configuraciones las comidas serán anunciadas, el bolo de insulina correspondiente se aplica en el instante del evento y se calcula con la ecuación 5.29 donde la *IOB* se modeló como la ecuación 5.30 (Hu and Li, 2015). En las simulaciones con ejercicio anunciado, se aplica la metodología para el manejo de ejercicios descrita en la figura 2.7.

$$Bolus = \frac{CHO}{CR} - IOB \quad (5.29)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= u(t) - K_D IA \cdot C_1(t) \\ \frac{dC_2}{dt} &= K_D IA(C_1(t) - C_2(t)) \end{aligned} \quad (5.30)$$

$$IOB(t) = C_1(t) + C_2(t)$$

donde C_1 y C_2 representan dos compartimentos, $u(t)$ es la dosis de insulina y $k_D IA$ es una constante ajustada para distintas curvas de *IOB* identificadas.

La implementación de los controladores y las pruebas simuladas se realizaron en el software MathWorks MATLAB R2021a corriendo en una computadora equipada con una CPU Intel(R) Core(TM) i7-4770 a 3.40 GHz con 16 GB de RAM. Se utilizó el toolbox YALMIP MATLAB

(Lofberg, 2004) junto con el solucionador Gurobi (Gurobi Optimization, 2022) para la ejecución de los MPCs.

5.5 Resultados

Las terapias CL y OL MDI se simularon utilizando tres de los análogos de insulina de acción lenta más utilizados: DEG-100, GLA-100 y GLA-300, en condiciones tanto sin ejercicio (⊗) como con ejercicio aeróbico no anunciado (⊗⊗) o anunciado (⊗ ⊗ ⊗). Los resultados se presentan como mediana (percentiles 25-75). El símbolo * en los resultados del CL significa que al aplicar la prueba *Wilcoxon signed-rank* respecto a la simulación equivalente en OL se obtuvieron *p*-valores < 0.05 .

5.5.1 Resultados con insulina DEG-100

Las tablas 5.5 y 5.6 presentan los resultados de la simulación con DEG-100, con inyecciones a las 09:00 y 20:00 h, respectivamente. La implementación de la estrategia CL con inyecciones de insulina de acción prolongada a las 09:00 h resultó en un TIR del 70.3 % y 73.7 % en los casos sin ejercicio y con ejercicio no anunciado, respectivamente, mientras que las inyecciones a las 20:00 h dieron como resultado un TIR del 69.8 % y 72.7 % sin ejercicio y con ejercicio no anunciado, respectivamente.

Cabe destacar que, en todos los casos, los valores de TIR obtenidos mediante la estrategia CL fueron significativamente superiores a los alcanzados con la estrategia en OL. En concreto, la inyección diurna bajo la estrategia OL produjo valores de TIR de 53,2 % y 54,5 %, mientras que la inyección nocturna alcanzó valores de 57,8 % y 59,2 %, en los casos sin ejercicio y con ejercicio no anunciado, respectivamente.

En (Klonoff et al., 2022) se presentó una métrica compuesta del riesgo glucémico, basada en datos de CGM, conocida como el Índice de Riesgo Glucémico (GRI). Este índice refleja tanto los componentes esenciales de la hipoglucemia como de la hiperglucemia, y da mayor

peso a la hipoglucemia o hiperglucemia severa. El cálculo del GRI se realiza mediante la aplicación de las ecuaciones de la 5.31 a la 5.33.

$$\text{Componente}_{\text{Hipo}} = \text{Hipo}_{\text{severa}} + (0.8 * \text{Hipo}_{\text{no_severa}}) \quad (5.31)$$

$$\text{Componente}_{\text{Hiper}} = \text{Hiper}_{\text{severa}} + (0.8 * \text{Hiper}_{\text{no_severa}}) \quad (5.32)$$

$$\text{GRI} = 3 * \text{Componente}_{\text{Hipo}} + 1.6 * \text{Componente}_{\text{Hiper}} \quad (5.33)$$

donde $\text{Hipo}_{\text{severa}}$ es el porcentaje de tiempo de la glucosa por debajo de 54 mg/dL, $\text{Hipo}_{\text{no_severa}}$ es el porcentaje de tiempo entre de 54-69 mg/dL, $\text{Hiper}_{\text{severa}}$ es el porcentaje de tiempo por encima de 250 mg/dL y $\text{Hiper}_{\text{no_severa}}$ es el porcentaje de tiempo entre 181-250 mg/dL. Este índice GRI se clasifica en 5 zonas dependiendo de su valor: Zona A (0-20), Zona B (21-40), Zona C (41-60), Zona D (61-80), Zona E (81-100).

Tabla 5.5: Resultados de OL y CL para terapia MDI con DEG-100 inyectada a las 09:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊛	⊛⊛	⊛⊛⊛	⊛	⊛⊛
Mediana CGM (mg/dL)	156 (139-184)	143 (128-170)	160 (144-189)	151 (141-168)	146 (135-159)
CV (%)	47.3 (40.8-51.3)	49.4 (44.8-55.7)	46.6 (40.7-50.2)	34.8 * (32.3-39.6)	36.7 * (33-40.7)
% de tiempo de CGM > 250 mg/dL	9.3 (5.1-19.9)	8.2 (3.9-16.8)	11.6 (6.2-21.6)	5.3 * (1.9-8.7)	3.9 * (1.1-7.1)
% de tiempo de CGM 180-250 mg/dL	21.9 (14.1-27.3)	19.6 (13.9-24.8)	24 (18-29.1)	22.2 (15.4-28.5)	19.2 (14.2-26)
% de tiempo de CGM 70-180 mg/dL	53.2 (42.4-63.8)	54.5 (42.9-64)	53.1 (39.7-61.5)	70.3 * (58.4-79.8)	73.7 * (62.5-78.9)
% de tiempo de CGM 54-70 mg/dL	4.4 (3.2-7.5)	6 (4.4-8.7)	4.2 (3.1-6.9)	1.3 * (0.8-2)	1.6 * (1.1-2.3)
% de tiempo de CGM < 54 mg/dL	4.6 (2.4-7.7)	8.6 (5.3-11.6)	4.7 (2.5-7.6)	0.2 * (0-0.5)	0.7 * (0.3-1.8)
GRI	71.4 (51.8-85.8)	78.4 (63.1-91.8)	71.6 (55.4-88.9)	31.9* (21.3-43)	30.3 * (23.6-41.1)

Las tablas 5.5 y 5.6 presentan los valores del GRI obtenidos en las simulaciones realizadas. Al analizar los resultados, se observó una disminución considerable de este índice en la terapia

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

Tabla 5.6: Resultados de OL y CL para terapia MDI con DEG-100 inyectada a las 20:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊗	⊗⊗	⊗⊗⊗	⊗	⊗⊗
Mediana CGM (<i>mg/dL</i>)	162 (149-196)	149 (137-179)	162 (153-198)	159 * (147-175)	152 (142-166)
CV (%)	39 (35.7-47.3)	43.2 (39.3-50.5)	40.1 (35.8-47)	34.3 * (30.6-38.5)	34.8 * (32.2-39)
% de tiempo de CGM > 250 <i>mg/dL</i>	9.8 (4.7-18.4)	7.5 (3.3-14.3)	10.7 (5.4-19)	6.1 * (2.5-11.2)	5 * (1.6-9.7)
% de tiempo de CGM 180-250 <i>mg/dL</i>	24.4 (17-32)	20 (15.5-28.3)	26.2 (18.3-31.6)	22.7 * (17.2-31.2)	20.5 (14.7-28)
% de tiempo de CGM 70-180 <i>mg/dL</i>	57.8 (38.8-66.1)	59.2 (43.7-65.3)	55.4 (38.1-63)	69.8 * (59.8-78.3)	72.7 * (64.1-79.1)
% de tiempo de CGM 54-70 <i>mg/dL</i>	3.2 (1.4-6.2)	4.8 (3.2-8.3)	3.1 (1.8-5.8)	0.8 * (0.4-1.4)	1.2 * (0.8-1.8)
% de tiempo de CGM < 54 <i>mg/dL</i>	1.4 (0.5-4.2)	3.9 (2.9-7)	1.6 (0.9-4.5)	0 * (0-0.1)	0.5 * (0.2-0.7)
GRI	57.5 (46.3-82.1)	65.8 (53.8-83.2)	59.4 (49.3-85)	31.9 * (22.4-40.9)	29.6 * (24.1-38.6)

CL. La figura 5.5 muestra el GRI, representando el componente de hiperglucemia frente al componente de hipoglucemia para los perfiles de CGM de la cohorte, comparando las terapias CL y OL. Esta figura permite visualizar el desplazamiento de los pacientes a valores más óptimos de GRI al utilizar la terapia CL.

La tabla 5.7 presenta los datos de rendimiento de ambos controladores, detallando las instancias de rescates de CHO y bolos correctores para todos los casos simulados, así como el promedio diario de instancias y unidades. La figura 5.6 presenta la mediana y el rango intercuartil 25-75 de la trayectoria representativa de CGM de dos días muestreados al azar para el OL y el CL. Esta figura resulta útil para realizar una comparación visual de los efectos del control CL. Se observa que los patrones de glucemia se encuentran dentro del rango fisiológico normal.

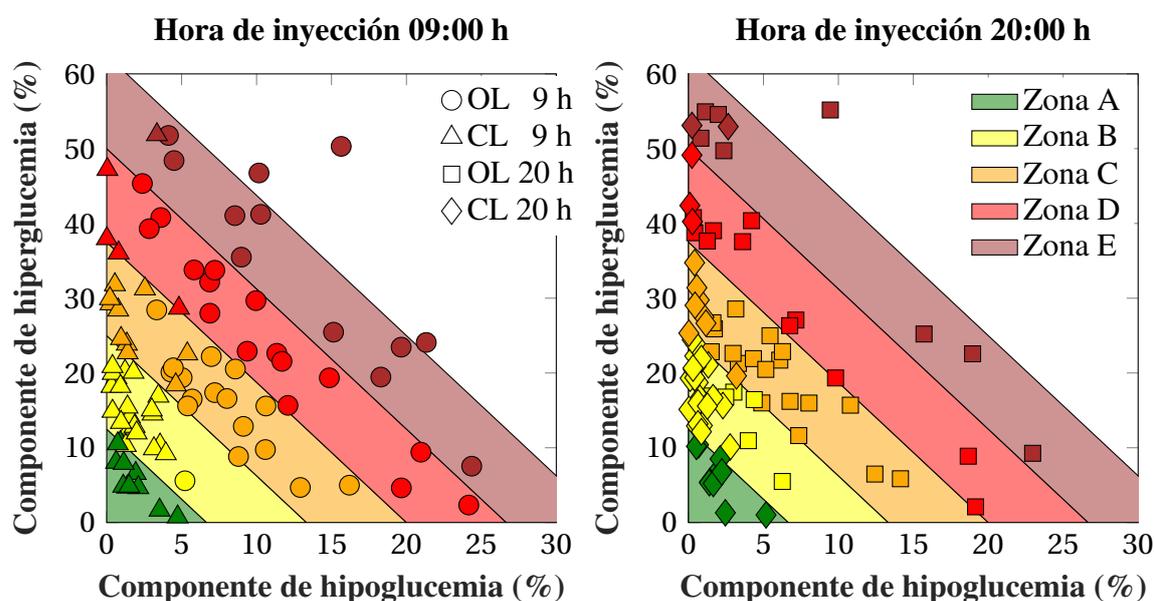


Figura 5.5: GRI de las simulaciones con el análogo DEG-100.

Tabla 5.7: Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina DEG-100 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.

		09:00 h		20:00 h	
Indicador		(*)	(**)	(*)	(**)
Rescates de CHO	Instancias	4561	6664	2830	4618
	g/día	22.2	33.1	15	25
		(10.3-29.5)	(20.6-39.3)	(4-16.5)	(14-25.2)
	Instancias/día	1.6	2.4	1	1.6
		(0.8-2.1)	(1.4-3)	(0.3-1.1)	(0.9-1.7)
	% nocturno	10.1	7.7	22.7	15.1
Bolos correctores	Instancias	4827	4477	5257	4713
	U/día	3.5	3.3	3.4	3.1
		(2.5-4.7)	(2.2-4.6)	(2-4.6)	(1.7-4.1)
	Instancias/día	1.7	1.6	1.9	1.7
		(1.2-2.2)	(1-2.1)	(1.2-2.2)	(1-2)
	% nocturno	23.8	24	15	16.8
Instancias totales/día		3.3	4	2.9	3.3
		(2.5-3.9)	(2.9-4.6)	(1.9-3.5)	(2.4-4.1)

5.5.2 Resultados con insulina GLA-100

En la simulación con el análogo GLA-100 presentado en las tablas 5.8 y 5.9 se observó que la implementación de la estrategia CL con inyecciones a las 09:00 y a las 20:00 h arrojó valores

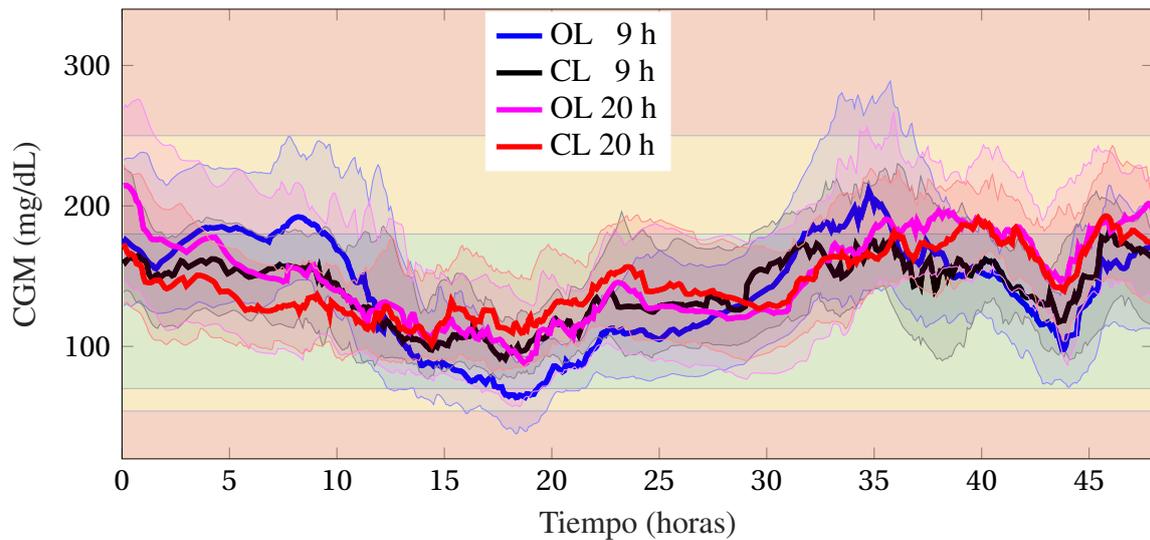


Figura 5.6: Trayectoria de CGM durante dos días con insulina DEG-100.

de TIR de 70.1 % y 71.6 % y de 69.8 % y 73.5 % sin ejercicio y con ejercicio no anunciado, respectivamente. Estos valores de TIR fueron significativamente superiores a los obtenidos con la estrategia en OL, que arrojó valores de 52 % y 53.3 % para la inyección diurna y 56.8 % y 62.1 % para la inyección nocturna.

La figura 5.7 presenta el índice GRI para las simulaciones realizadas, mostrando un rendimiento muy superior de la configuración CL. La tabla 5.10 presenta los datos de rendimiento de ambos controladores y la figura 5.8 ilustra la trayectoria de CGM durante dos días, obtenidos al azar para el OL y el CL.

5.5.3 Resultados con insulina GLA-300

Las tablas 5.11 y 5.12 presentan los resultados de la simulación con GLA-300. La implementación de la estrategia CL con inyecciones a las 09:00 h resultó en un TIR del 70.2 % y 73.2 % sin ejercicio y con ejercicio no anunciado, respectivamente, mientras que las inyecciones a las 20:00 h dieron como resultado un TIR del 69.5 % y 72.2 %. En todos los casos, los TIR fueron significativamente superiores a los obtenidos con la estrategia en OL, que arrojó valores de 55.9 % y 56.9 % para la inyección diurna y 53.8 % y 56 % para la inyección nocturna.

Tabla 5.8: Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-100 inyectada a las 09:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊛	⊛⊛	⊛⊛⊛	⊛	⊛⊛
Mediana CGM (<i>mg/dL</i>)	167 (145-186)	152 (134-172)	170 (149-189)	154 * (144-168)	147 * (139-161)
CV (%)	45.7 (42-52.2)	50 (46.3-55.6)	44.9 (41.9-51.1)	35.1 * (32-39.6)	36.9 * (33.2-40.3)
% de tiempo de CGM > 250 <i>mg/dL</i>	13.5 (7.1-20.7)	10.6 (5.5-17.6)	14.2 (7.9-22.3)	4.9 * (2.5-9.4)	3.9 * (1.7-8.4)
% de tiempo de CGM 180-250 <i>mg/dL</i>	23.8 (17.9-27.5)	20.8 (16-24)	24 (18.3-27.7)	23.6 (18.4-26.6)	21.4 (15.9-24.8)
% de tiempo de CGM 70-180 <i>mg/dL</i>	52 (44.2-60)	53.3 (45.6-59.3)	50.6 (43.5-58.5)	70.1 * (60.9-76)	71.6 * (64.2-77.9)
% de tiempo de CGM 54-70 <i>mg/dL</i>	4.5 (2.9-6)	5.6 (4.3-7.8)	4.4 (2.8-5.5)	1.1 * (0.8-1.9)	1.4 * (1.1-2.3)
% de tiempo de CGM < 54 <i>mg/dL</i>	3.8 (2.1-6.6)	7.6 (4.9-10.5)	3.5 (2.3-6.4)	0.1 * (0.1-0.6)	0.7 * (0.4-1.6)
GRI	68.2 (57.9-81.5)	75.6 (63.9-84.7)	68.2 (59.9-83.6)	30.5 * (24.7-43.2)	31.4 * (25.9-40.7)

Tabla 5.9: Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-100 inyectada a las 20:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊛	⊛⊛	⊛⊛⊛	⊛	⊛⊛
Mediana CGM (<i>mg/dL</i>)	170 (147-185)	152 (137-172)	170 (151-190)	160 * (147-174)	155 (141-171)
CV (%)	39.3 (34.6-47.5)	43 (39.9-50.8)	39.9 (35.8-47.1)	34.1 * (29.7-39.6)	36.1 * (31.7-40.3)
% de tiempo de CGM > 250 <i>mg/dL</i>	10.9 (6.3-20.9)	7.4 (4.6-18.3)	11.1 (7-22.4)	6.3 * (3.3-12.9)	5.2 * (2.4-10.8)
% de tiempo de CGM 180-250 <i>mg/dL</i>	24.5 (19.1-30.2)	21.7 (15.7-24.4)	26.6 (21.2-30.6)	22.8 (18.9-28.8)	20.6 (16-26.3)
% de tiempo de CGM 70-180 <i>mg/dL</i>	56.8 (40.8-65.8)	62.1 (43.7-66)	55 (40.7-63.7)	69.8 * (58-77.3)	73.5 * (61-79.2)
% de tiempo de CGM 54-70 <i>mg/dL</i>	2.4 (1.2-3.9)	4.1 (2.8-6)	2.1 (1.2-3.7)	0.7 * (0.2-0.9)	1.1 * (0.6-1.6)
% de tiempo de CGM < 54 <i>mg/dL</i>	1.1 (0.5-3.1)	3.4 (2.6-5.9)	1.3 (0.6-2.5)	0 * (0-0.2)	0.5 * (0.2-1)
GRI	55 (41-75.5)	59.9 (48-76.9)	56.6 (43.9-80.9)	30.9 * (23.9-45.4)	28.8 * (22.6-44.3)

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

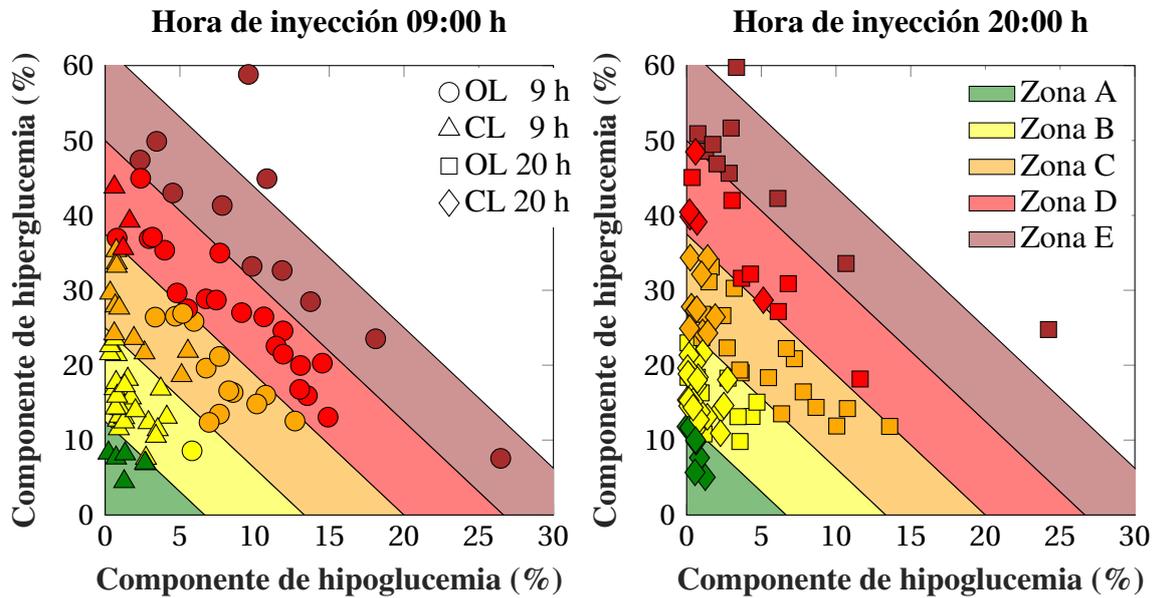


Figura 5.7: GRI de las simulaciones con el análogo GLA-100.

Tabla 5.10: Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina GLA-100 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.

		09:00 h		20:00 h	
Indicador		(*)	(**)	(*)	(**)
Rescates de CHO	Instancias	3816	5924	1842	3411
	g/día	18.3 (10.4-23.8)	29.1 (20.2-36.3)	9.3 (3-12.1)	17.9 (10.8-22.1)
	Instancias/día	1.4 (0.7-1.8)	2.1 (1.4-2.6)	0.7 (0.2-0.8)	1.2 (0.8-1.5)
	% nocturno	5	3.4	12.9	7.7
Bolos correctores	Instancias	5091	4665	5048	4425
	U/día	4 (2.9-4.5)	3.8 (2.8-4.6)	3.4 (1.9-4.7)	3 (1.5-4.3)
	Instancias/día	1.8 (1.3-2.2)	1.7 (1.2-2.1)	1.8 (1.1-2.4)	1.6 (0.8-2.1)
	% nocturno	25.2	25	15.3	16.1
Instancias totales/día		3.2 (2.6-3.5)	3.8 (3-4.3)	2.4 (1.6-3.3)	2.8 (1.9-3.4)

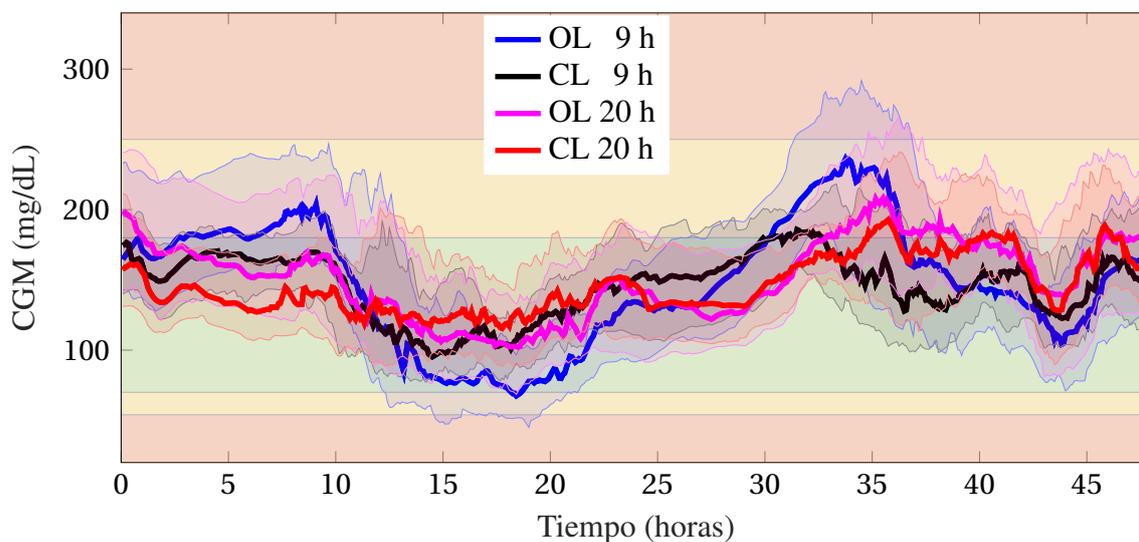


Figura 5.8: Trayectoria de CGM durante dos días con insulina GLA-100.

Tabla 5.11: Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-300 inyectada a las 09:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊛	⊛⊛	⊛⊛⊛	⊛	⊛⊛
Mediana CGM (<i>mg/dL</i>)	163 (142-190)	148 (132-176)	168.3 (148.7-189)	154.2 * (143-166)	148 (139-158)
CV (%)	43.1 (38.2-49.6)	46.2 (43.1-53.7)	42.3 (38.4-48)	33.3 * (30.9-38.5)	35.2 * (32.3-39.3)
% de tiempo de CGM > 250 <i>mg/dL</i>	10 (5.2-22.7)	7.9 (3.9-18.6)	11.2 (5.9-24)	4.6 * (2.5-8.5)	4.1 * (1.9-6.9)
% de tiempo de CGM 180-250 <i>mg/dL</i>	23.5 (18.7-29)	19.6 (17-25.5)	23.7 (19.7-30.4)	22 (16.9-26.8)	20.3 (15.4-24.3)
% de tiempo de CGM 70-180 <i>mg/dL</i>	55.9 (42.2-63.9)	56.9 (45-63.5)	53.5 (42.3-62.6)	70.2 * (62.8-77.3)	73.2 * (66.6-77.8)
% de tiempo de CGM 54-70 <i>mg/dL</i>	4.1 (2.4-5.6)	5.1 (3.9-7.6)	3.7 (2.3-5)	1.2 * (0.6-1.4)	1.3 * (0.9-1.7)
% de tiempo de CGM < 54 <i>mg/dL</i>	2.6 (1.6-6.1)	5.5 (4-9.2)	2.6 (1.6-5.2)	0.1 * (0-0.4)	0.7 * (0.3-1.4)
GRI	60.9 (48.6-76.8)	68.5 (58.3-79.9)	58.8 (51-77.8)	29.6 * (23.1-39.9)	28.9 * (23-36.1)

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

Tabla 5.12: Resultados de OL y CL para terapia MDI con GLA-300 inyectada a las 20:00 h.

Indicador	OL			CL	
	⊗	⊗⊗	⊗⊗⊗	⊗	⊗⊗
Mediana CGM (<i>mg/dL</i>)	164 (154-189)	152 (130-175)	169 (157-192)	157 * (148-175)	152 (141-167)
CV (%)	42.4 (36.4-48.4)	46 (40.9-53.3)	42.5 (36.6-47.2)	33.8 (30.3-39.8)	35 * (32.4-40.8)
% de tiempo de CGM > 250 <i>mg/dL</i>	10.4 (6.2-20)	7.8 (4.6-17.4)	12.2 (7.8-22.6)	5.2 * (2.7-11.4)	4.6 * (2.1-9.5)
% de tiempo de CGM 180-250 <i>mg/dL</i>	24.5 (20.7-30.2)	21.1 (18.1-26.6)	25.2 (21.6-30.7)	23.7 (18.7-28.3)	21.3 (18-26.8)
% de tiempo de CGM 70-180 <i>mg/dL</i>	53.8 (38.2-62)	56 (40.9-62.3)	53 (38.1-59)	69.5 * (56.1-74.5)	72.2 * (59.3-76.4)
% de tiempo de CGM 54-70 <i>mg/dL</i>	3.2 (1.8-4.5)	4.7 (2.9-6.5)	3 (1.8-4)	0.8 * (0.4-1.4)	1.3 * (0.7-1.8)
% de tiempo de CGM < 54 <i>mg/dL</i>	2 (1-3.3)	5.4 (2.9-7.3)	2 (1-3.9)	0.1 * (0-0.4)	0.7 * (0.3-1.3)
GRI	58.7 (47.9-83.6)	65.7 (57.2-83.2)	61.1 (49.9-87.2)	30.6 * (25.4-46.1)	29.9 * (24.5-44.9)

Las figuras 5.9 y 5.10 muestran el índice GRI y a trayectoria de CGM durante dos días, respectivamente. La tabla 5.13 presenta los datos de rendimiento de ambos controladores. Se puede observar un aumento en los rescates de CHO cuando se realiza actividad física.

5.6 Discusión de los resultados obtenidos

A pesar de sus limitaciones, las simulaciones son necesarias cuando se prueban algoritmos antes de implementarlos en pacientes en condiciones de vida libre. Para realizar simulaciones realistas, se utiliza la herramienta de simulación y la cohorte de PV presentado en (Estremera et al., 2022). Para comprobar las prestaciones de la estrategia CL propuesta se comparan los resultados con el sistema en OL. Las pruebas estadísticas que consideraron los valores p mostraron significación estadística en la mayoría de las métricas estudiadas cuando se utilizó el nuevo enfoque. Por lo tanto, el estándar de atención actual bajo la terapia MDI puede verse muy beneficiado con la introducción del control CL propuesto.

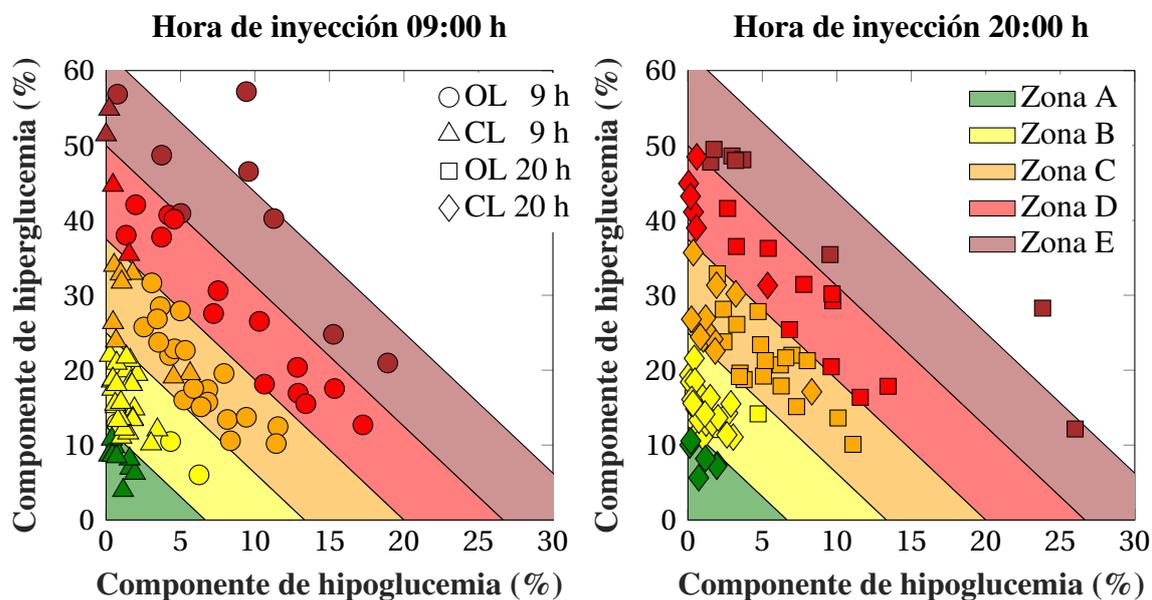


Figura 5.9: GRI de las simulaciones con el análogo GLA-300.

Tabla 5.13: Acciones de control sugeridas por la terapia CL. Insulina Gla-300 inyectada a las 09:00 y 20:00 h.

		09:00 h		20:00 h	
Indicador		*	**	*	**
Rescates de CHO	Instancias	3066	4990	2503	4238
	g/día	14.9	24.8	12.3	21.4
		(7.4-20.9)	(17-32.1)	(5.8-16.6)	(13.9-26.9)
	Instancias/día	1.1	1.8	0.9	1.5
		(0.6-1.5)	(1.3-2.4)	(0.5-1.2)	(0.9-1.8)
	% nocturno	6.3	4	6.6	3.4
Bolos correctores	Instancias	5076	4587	5365	4831
	U/día	3.7	3.4	3.9	3.6
		(2.4-5)	(2.1-4.8)	(2.6-5)	(2.2-4.9)
	Instancias/día	1.8	1.6	1.9	1.7
		(1.2-2.3)	(1-2.1)	(1.3-2.4)	(1.1-2.2)
	% nocturno	21.7	22.3	21.5	22.5
Instancias totales/día		2.9	3.4	2.8	3.2
		(2.1-3.4)	(2.7-3.9)	(1.9-3.4)	(2.4-3.8)

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

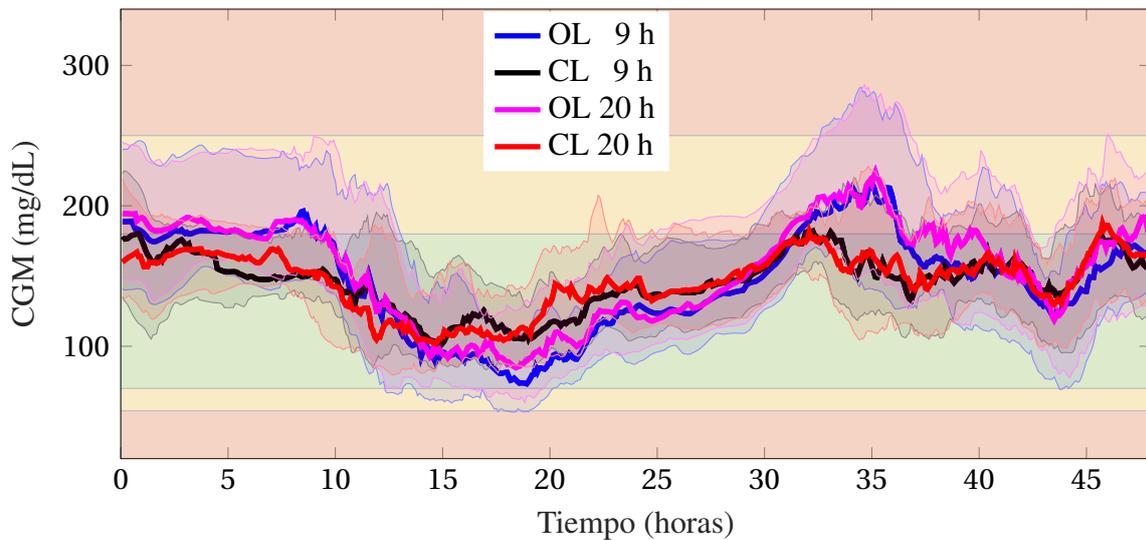


Figura 5.10: Trayectoria de CGM durante dos días con insulina GLA-300.

En relación con la terapia CL respecto al OL, se encontró que las acciones de control propuestas condujeron a una disminución notable en la ocurrencia de hipoglucemias, hiperglucemias y la variabilidad glucémica mientras aumentaba el TIR (ver tablas 5.5, 5.6, 5.8, 5.9, 5.11 y 5.12). Lo que es más significativo, en comparación con la simulación en OL, la terapia con MPCs logró desempeños que están en línea con los objetivos clínicos recomendados en (ElSayed et al., 2023). Los resultados sugieren que el tiempo de inyección del análogo de insulina de acción prolongada no afecta considerablemente los resultados, aunque, son ligeramente mejores cuando la inyección es nocturna.

Se diseñaron restricciones y FC para lograr los objetivos clínicos minimizando el número de intervenciones diarias. Las tablas 5.7, 5.10 y 5.13 muestran que en ausencia de actividad física el esfuerzo de control mediano requerido del paciente está alrededor de los tres eventos por día, valor que aumenta ligeramente cuando se hace ejercicio aeróbico periódico no anunciado. Por lo tanto, el rendimiento informado se puede lograr sin una gran carga para el paciente, y este puede adaptar el sistema a sus necesidades. Según los objetivos de control de cada paciente y la voluntad de someterse a una terapia más intensa, los parámetros se pueden personalizar para aumentar la cantidad de intervenciones diarias y, por lo tanto, probablemente mejorar el

rendimiento del control de CL.

Las figuras 5.6, 5.8, 5.10 presentan las trayectorias de CGM de la cohorte durante 2 días de simulación aleatorios para los tres análogos. Estas muestran las simulaciones OL y CL con inyecciones diurnas y nocturnas sin ejercicio y con ejercicio no anunciado. Las curvas indican la plausibilidad fisiológica de las trayectorias de glucosa obtenidas. Además, permiten la comparación visual de los efectos de control. Observando estas se puede notar como las curvas en CL y los percentiles 25-75 se encuentran normalmente más cercanas al rango normoglucémico y, además, alejadas de los rangos hipoglucémicos.

El GRI es una medida numérica que resume la calidad de la glucemia. Sus componentes, la hipoglucemia e hiperglucemia, generan puntuaciones procesables y datos gráficos que pueden ser utilizados por médicos e investigadores para evaluar los efectos glucémicos de los tratamientos prescritos e investigados (Klonoff et al., 2022). El valor del GRI se calculó para todas las simulaciones, y su valor medio se presentó en las tablas de resultados, mientras que su valor individual se muestra en las figuras 5.5, 5.7 y 5.9. En todos los casos, se observó una disminución significativa del índice en la configuración CL en comparación con el OL, resultando en la mayoría de los casos de estudio, que el percentil 75 en CL fue más bajo que el percentil 25 en OL. Esto se puede confirmar en la figura 5.11, que muestra la cuadrícula GRI para el perfil glucémico promedio de la cohorte de todas las simulaciones. En esta figura, se puede observar que después de la implementación del CL, el índice se desplaza hacia una zona de mayor calidad, con componentes de hipoglucemia e hiperglucemia menores de 20 y 1.5, respectivamente. También se puede observar que, en el OL, el rendimiento es ligeramente superior con la inyección nocturna en comparación con la inyección diurna.

Un elemento importante para tener en cuenta es el costo computacional que puede tener el sistema de control propuesto. Para analizar este punto la tabla 5.14 muestra el porcentaje de ejecuciones de cada controlador respecto al total de muestreos, y el tiempo de ejecución medio de la FC de cada controlador. Los valores están reportados como mediana.

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

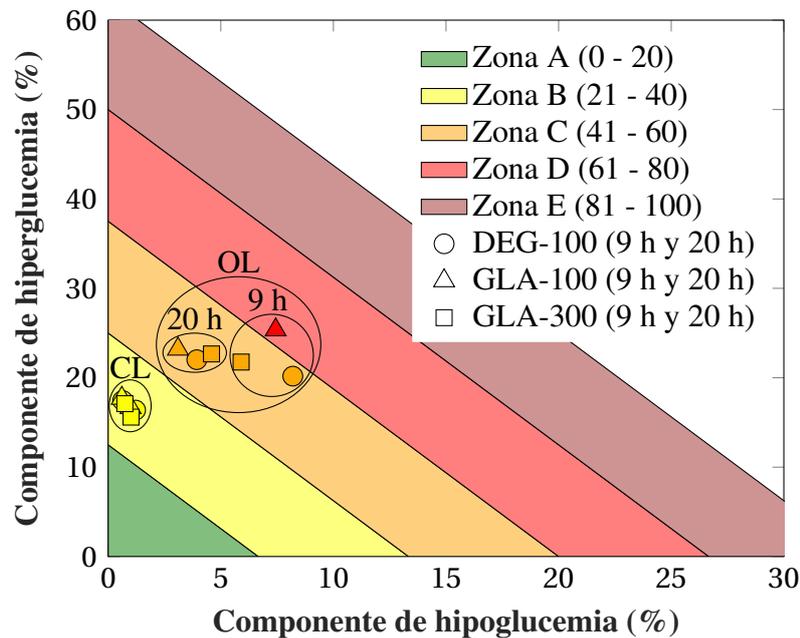


Figura 5.11: Cuadrícula GRI para la cohorte y todos los análogos con control OL y CL.

Tabla 5.14: Datos para evaluar el costo computacional de la estrategia CL implementada.

Simulación	FC del MPC de rescates de CHO		FC del MPC de bolos correctores	
	% de ejecuciones del total de muestreos	Tiempo de ejecución para resolver la FC (segundos)	% de ejecuciones del total de muestreos	Tiempo de ejecución para resolver la FC (segundos)
DEG-100 (9 h)(*)	12.32	0.45	10.05	0.37
DEG-100 (9 h)(* *)	10.72	0.46	11.67	0.38
DEG-100 (20 h)(*)	13.73	0.47	6.19	0.38
DEG-100 (20 h)(* *)	12.40	0.46	8.69	0.38
GLA-100 (9 h)(*)	12.91	0.41	9.87	0.33
GLA-100 (9 h)(* *)	11.36	0.41	11.65	0.33
GLA-100 (20 h)(*)	14.19	0.42	5.02	0.34
GLA-100 (20 h)(* *)	12.29	0.41	7.34	0.34
GLA-300 (9 h)(*)	13.32	0.38	8.19	0.31
GLA-300 (9 h)(* *)	11.44	0.42	10.24	0.34
GLA-300 (20 h)(*)	13.34	0.42	6.15	0.34
GLA-300 (20 h)(* *)	11.92	0.41	8.56	0.33
Mediana	12.36	0.42	8.63	0.34

5.7. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON UNA TERAPIA DE CSII

Para entender los resultados de la tabla 5.14 se analiza el siguiente ejemplo: el tiempo de muestreo utilizado fue de 5 min, lo que representa un total de 288 instantes de muestreo al día. Si tomamos la simulación con el análogo GLA-100, tiempo de inyección a las 09:00 h y sin ejercicio físico (marcado en la tabla) se puede ver que el controlador de CHO se activa como media el 9.87 % del tiempo, lo que equivale a 24 instantes de muestreo, aproximadamente. El controlador de bolos correctores se activa el 12,91 % del tiempo, 37 instantes de muestreo, aproximadamente. Cuando los controladores están activados, utilizan un tiempo de ejecución promedio de 0.41 y 0.33 segundos para resolver las FC de los MPCs de CHO y bolos, respectivamente. Teniendo la cantidad de ejecuciones y el tiempo que consumen se puede calcular que ambos suponen un coste computacional diario aproximado de 22.05 segundos. Estos datos demuestran que la implementación de este enfoque reduce sustancialmente el costo computacional total. Esto presenta ventajas tales como: 1) la reducción del consumo de energía, lo que significa una disminución en el consumo de energía total del sistema ya que hace un menor uso de los recursos de procesamiento; 2) hace que el controlador sea más accesible para aplicaciones con presupuestos limitados; 3) hace que el controlador sea más fácilmente escalable a sistemas más grandes y complejos.

Los resultados en simulación obtenidos sugieren que la estrategia propuesta de control CL intermitente puede mejorar el control glucémico de los pacientes que reciben terapia con MDI. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos en condiciones de vida libre para validar estos resultados en la práctica.

5.7 Comparación de los resultados obtenidos con una terapia de CSII

En Lal et al. (2019) y Zhou and Isaacs (2022), se presenta una revisión de estudios con sistemas AP, que han demostrado superioridad sobre las terapias CSII en OL. Ambos estudios concluyen

que los sistemas CL fueron superiores a los sistemas OL en términos de control glucémico, particularmente durante la noche, donde han demostrado ser muy efectivos y seguros. Los periodos nocturnos se caracterizan por no perturbar mucho el sistema. Sin embargo, todavía existen barreras significativas para lograr un control de la glucosa diurno igual al de la noche y, al mismo tiempo, reducir la carga del control de la diabetes durante el día. Esto se debe a las limitaciones fundamentales del problema de control. Una alteración en el nivel de glucosa es mucho más rápida que la respuesta a la acción de control, incluso si se usa el control anticipatorio Lal et al. (2019); Zhou and Isaacs (2022). La combinación propuesta de control CL con terapia MDI puede proporcionar una alternativa equilibrada con resultados similares. Si bien el rendimiento nocturno puede disminuir en comparación con el logrado con los APs, el rendimiento diurno podría mantenerse en rangos similares. Además, las limitaciones de AP, como el costo o que el paciente no tenga dispositivos adheridos al cuerpo, podrían abordarse mediante el uso de MDI, que puede ser atractivo para muchos usuarios, como los atletas.

En (Breton and Kovatchev, 2021), se presentaron los resultados del uso en el mundo real de la estrategia CL híbrida avanzada de Control-IQ implementada para terapia de CSII, incluyendo observaciones de un año de más de 9000 pacientes. La figura 5.12 muestra las curvas de TIR diaria obtenida con el control IQ y los resultados simulados del CL propuesto para los análogos DEG-100, GLA-100 y GLA-300 inyectados a la 20:00 h. Estos resultados no son comparables pero sirven para observar la similitud en el comportamiento de ambas curvas.

5.8 Resumen

En este capítulo se han presentado las consideraciones y objetivos del diseño de un CL para pacientes que padecen DT1 y reciben terapia de MDI. Esta estrategia utilizaría los datos provenientes del CGM y del bolígrafo de insulina inteligente para diseñar un sistema de control que sugiera CHO o bolos como acciones reguladoras para disminuir las hipoglucemias e hiperglucemias, respectivamente. Debido a las características de la terapia MDI el paciente

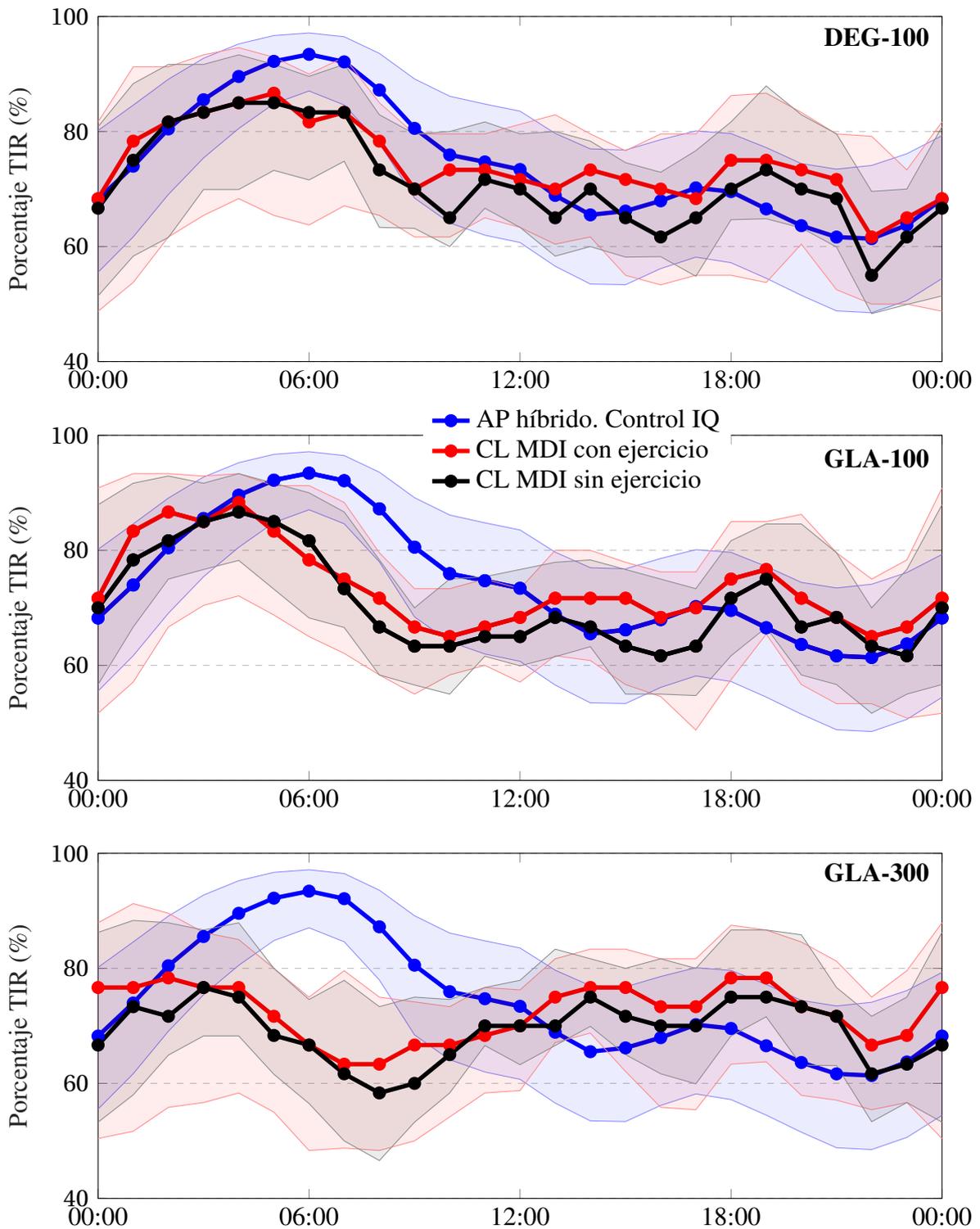


Figura 5.12: Control-IQ vs. terapia CL MDI.

5. DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERMITENTE DE GLUCOSA EN SANGRE DE CL PARA PACIENTES CON DT1 Y MDI

sería el encargado de ejecutar estas acciones de control. Se desarrolló el diseño teórico de toda la estrategia de control que incluye dos controladores MPC activados por eventos. Por último, se llevaron a cabo diversas pruebas de simulación para comparar el desempeño de la estrategia de CL frente al OL. Los resultados obtenidos en estas simulaciones validan la superioridad de la propuesta y sugieren que su implementación en la vida real podría mejorar significativamente el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes con DT1 con terapia de MDI.

CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En la presente tesis se ha llevado a cabo una detallada caracterización de algunos desafíos contemporáneos de la DM, contribuyendo así a su mejora. Se han propuesto herramientas innovadoras que permiten disminuir limitaciones que aún se presentan en el tratamiento de la DT1. Asimismo, se ha planteado una metodología para generar PV realistas que permiten crear cohortes virtuales que reflejan subcohortes específicas enroladas en ensayos clínicos. Además, se ha validado en simulación un sistema de CL para pacientes en terapia de MDI que incluye rescates de CHO y dosis de insulina.

6.1 Conclusiones

Las aportaciones de esta investigación en su campo de estudio pueden ser desglosadas mediante las tareas particulares que han sido desarrolladas a lo largo del presente trabajo de tesis. Estas tareas se resumen a continuación:

- En primer lugar, se ha realizado un análisis teórico exhaustivo que ha permitido profundizar en el estado del arte actual de las terapias más relevantes para el tratamiento de la

DT1, así como en las estrategias de control más utilizadas, las metodologías y enfoques más innovadores y pertinentes en este ámbito. De esta manera, se ha identificado de forma precisa los desafíos y limitaciones actuales en este campo de estudio, lo que a su vez ha llevado al planteamiento de los objetivos específicos de la investigación. Este análisis crítico y riguroso ha permitido establecer una base sólida para el desarrollo de la investigación y garantizar la calidad y pertinencia de los resultados obtenidos.

- En segundo lugar, se ha llevado a cabo un análisis acerca de la relevancia del uso de simuladores para el desarrollo de tratamientos en el contexto de la DT1, y se ha examinado en detalle la situación actual en este campo. Particularmente, se ha profundizado en la generación de PV realistas y en los métodos más utilizados para su validación. Este estudio ha permitido una comprensión más profunda de la importancia del fenómeno en cuestión y la identificación de variables claves que son fundamentales para su investigación.
- En tercer lugar, se ha desarrollado una metodología para la generación de PV que sean capaces de reflejar las características de un PR objetivo. En la implementación de esta propuesta, se generaron cohortes virtuales para un total de ocho PRs. Para la validación se han comparado los resultados de un ensayo clínico real de la cohorte objetivo con los resultados simulados de las cohortes virtuales en condiciones similares.
- En cuarto lugar, se han implementado dos controladores MPC activados por eventos para un control CL del nivel de GS en pacientes que utilizan terapias de MDI. El primer controlador sugiere rescates de CHO y el segundo bolos correctores. Para validar su efectividad, se llevaron a cabo múltiples pruebas en simulación, las cuales se compararon con el control de OL y con resultados de TIR de una terapia con AP reportados en la literatura.

El desarrollo de estas tareas lleva a plantear como principales contribuciones de esta investigación:

- El diseño e implementación de una metodología para la creación de PV realistas representativos de un PR objetivo. La metodología en cuestión implica la creación de múltiples PV seguida de la utilización de información disponible acerca del CGM, la dosificación de insulina y los CR de los PRs de referencia. Esto se utiliza para crear diferentes filtros que evalúen la similitud entre los PV y el PR teniendo en cuenta la STD con respecto a los datos reales. La comparación de los resultados obtenidos arrojaron p -valores superiores a 0.05 %, lo que sugiere que estos PV pueden ser utilizados para probar y ajustar terapias antes de su implementación en los PRs.
- El diseño e implementación de un control intermitente CL para pacientes que utilizan la terapia con MDI. Si bien el enfoque de CL ha sido aplicado fundamentalmente a la terapia CSII, en este trabajo se aborda su aplicación en la terapia MDI, teniendo en cuenta sus características principales y sin renunciar a las ventajas que esta última tiene. Mediante la implementación de esta propuesta de control intermitente se logra una mejora significativa en el control glucémico del paciente sin sobrecargarlo con acciones de control. Los resultados del CL demostraron una superioridad en TIR y una reducción en la incidencia de hipoglucemias, hiperglucemias y CV, cumpliendo con las recomendaciones clínicas establecidas para este tipo de pacientes.
- El diseño del control propuesto ha contemplado la posibilidad de configuración por parte del paciente, en función de sus características y objetivos de control específicos. Para ello, se requerirá el ajuste de los parámetros, teniendo en cuenta una relación costo-beneficio adecuada. Esto proporciona un sistema personalizable, adaptable y fácil de expandir a otras aplicaciones.
- El diseño de una estrategia de control robusta ante perturbaciones. Esto se ilustra en los resultados obtenidos mediante simulaciones, los cuales ponen de manifiesto un notable desempeño durante los períodos posprandiales y durante y después del ejercicio aeróbico intenso, en contraposición con el rendimiento ofrecido por el control de OL.

- Las metodologías concebidas y elaboradas en el contexto de la presente tesis han sido implementadas y sometidas a una extensa evaluación mediante simulación, a fin de servir como herramienta de prueba previa a su aplicación en ensayos clínicos. Con tal propósito, se presentaron diversas métricas que evidencian su potencial para ser empleadas en pacientes reales. No obstante, es crucial llevar a cabo pruebas en escenarios reales a fin de validar por completo su eficacia.

En conclusión, las contribuciones de esta investigación son significativas para el campo de estudio en el que se enmarca. Las metodologías formuladas pueden ser de gran utilidad para profesionales, académicos, pacientes y otras personas interesadas en el tema estudiado, y pueden contribuir al desarrollo de nuevas investigaciones y avances en este campo.

6.2 Limitaciones y trabajos futuros

La metodología empleada para la creación de poblaciones virtuales ha sido sometida a pruebas en diversos escenarios y los resultados obtenidos han sido validados mediante el cálculo de los p -valores. No obstante, es importante destacar que el tamaño de la población real utilizada en la implementación y validación de la metodología resulta limitado. Esto se debe a factores como la disponibilidad de datos de los pacientes, su acceso a ensayos clínicos y las particularidades propias de la cohorte real derivadas de los criterios de selección. Por consiguiente, para una validación más exhaustiva se requiere como próximo paso la utilización de subcohortes con características individuales distintas, y la evaluación de la metodología en un ensayo clínico con características diferentes a las ya evaluadas.

Por su parte, la estrategia de control intermitente de CL propuesta fue sometida a múltiples simulaciones. Los resultados obtenidos indican que dicha estrategia puede mejorar significativamente el control glucémico de los pacientes que reciben terapia con MDI. Sin embargo, es importante destacar que la principal limitación del sistema radica en la necesidad de la

implicación activa del paciente y su adherencia a las recomendaciones prescritas. Por esto, se reconoce como siguiente paso la necesidad de ensayos clínicos para validar estos resultados en la práctica clínica.

Otra limitación a señalar es que el sistema de control presentado solo sugiere dosis correctoras de insulina o rescates de CHO. Por esto el siguiente paso debería dirigirse a incorporar al CL una calculadora de insulina basal, así como de bolos de comida, tanto para comidas anunciadas como no anunciadas, lo que debe mejorar el control posprandial. Esto contribuiría en la implementación de un control más efectivo y liberar aún más al paciente de la toma de decisiones diarias.



COHORTE VIRTUAL

Este anexo muestra la cohorte virtual utilizada en esta investigación para las pruebas simuladas. Las tablas presentan los parámetros de los pacientes virtuales del modelo de Hovorka (Estremera et al., 2022).

Tabla A.1: Parámetros de los pacientes 1 hasta el 24 (parte 1).

	TmaxI	BW	Vi	ke	ka1	Sit	ka2	Sid	ka3	Sie
P1	50.7054	73.0570	0.1080	0.1184	0.0068	0.0014	0.0693	0.0005	0.0611	0.0466
P2	83.2205	67.4902	0.1314	0.1606	0.0016	0.0028	0.0315	0.0008	0.0253	0.0284
P3	36.7312	62.5456	0.1323	0.1595	0.0011	0.0008	0.0389	0.0017	0.0168	0.0251
P4	50.4517	84.4897	0.0939	0.1168	0.0021	0.0010	0.0182	0.0003	0.0144	0.0332
P5	40.8755	89.0595	0.1242	0.1887	0.0095	0.0016	0.0211	0.0013	0.0273	0.0133
P6	134.8036	88.7000	0.0958	0.1257	0.0017	0.0025	0.0162	0.0002	0.0262	0.0236
P7	45.8047	100.7474	0.1222	0.1356	0.0016	0.0024	0.0453	0.0002	0.0194	0.0447
P8	51.7814	72.5089	0.1037	0.1607	0.0045	0.0004	0.0148	0.0004	0.0220	0.0227
P9	58.0923	82.1498	0.1170	0.1144	0.0040	0.0018	0.0071	0.0009	0.0425	0.0296
P10	53.4906	51.9898	0.1240	0.1003	0.0026	0.0021	0.2765	0.0003	0.0274	0.0210
P11	60.7265	75.5530	0.1240	0.2193	0.0020	0.0015	0.0769	0.0001	0.0259	0.0160
P12	64.6443	101.6634	0.1117	0.1352	0.0010	0.0007	0.0373	0.0007	0.0361	0.0413
P13	54.0750	77.4315	0.1072	0.1615	0.0041	0.0006	0.0696	0.0017	0.0204	0.0141
P14	104.6895	57.9530	0.1317	0.0642	0.0129	0.0013	0.0216	0.0003	0.0119	0.0362
P15	64.8806	41.3623	0.1255	0.1689	0.0126	0.0040	0.1018	0.0003	0.0443	0.0227
P16	40.4574	75.6511	0.1127	0.1665	0.0013	0.0013	0.1179	0.0008	0.0099	0.0295
P17	61.4001	71.4204	0.1358	0.1808	0.0090	0.0007	0.0959	0.0008	0.0129	0.0260
P18	54.9328	64.1663	0.1296	0.1751	0.0032	0.0015	0.0433	0.0006	0.0284	0.0236
P19	34.1652	50.9014	0.1201	0.1505	0.0023	0.0023	0.0261	0.0001	0.0218	0.0352
P20	53.3345	47.1362	0.1408	0.1572	0.0129	0.0022	0.0597	0.0004	0.0176	0.0395
P21	44.9178	78.2702	0.1208	0.1944	0.0020	0.0019	0.1720	0.0001	0.0157	0.0168
P22	55.4636	48.0221	0.1146	0.1788	0.0046	0.0007	0.1028	0.0005	0.0198	0.0197
P23	92.0104	91.0572	0.1349	0.1751	0.0021	0.0009	0.0200	0.0005	0.0181	0.0185
P24	86.4673	89.6619	0.1379	0.1681	0.0080	0.0009	0.0227	0.0021	0.0118	0.0247

Tabla A.2: Parámetros de los pacientes 1 hasta el 24 (parte 2).

k12	EGP0	Vg	F01	TmaxG	Bio	R_cl	R_th	Ka_int	
P1	0.0523	0.0180	0.1581	0.0046	46.8619	0.8719	0.0030	10.0060	0.0095
P2	0.0587	0.0157	0.1755	0.0063	26.4019	1.0346	0.0030	7.7654	0.1409
P3	0.1009	0.0101	0.1614	0.0038	65.6238	1.0101	0.0030	9.8251	0.0395
P4	0.1065	0.0145	0.1581	0.0034	52.8370	0.8676	0.0030	9.1559	0.0583
P5	0.0768	0.0098	0.1999	0.0048	32.6598	1.0704	0.0030	12.1906	0.0843
P6	0.0343	0.0143	0.1832	0.0094	36.4230	1.1279	0.0030	10.5153	0.0296
P7	0.0495	0.0211	0.1221	0.0075	50.0021	1.1170	0.0030	9.6852	0.5800
P8	0.0830	0.0114	0.1497	0.0026	36.2175	0.9185	0.0030	11.5465	0.0350
P9	0.0531	0.0139	0.1899	0.0066	47.9656	0.8542	0.0030	10.4157	0.0443
P10	0.0655	0.0149	0.1356	0.0108	41.9200	1.0354	0.0030	11.9734	0.3575
P11	0.0570	0.0141	0.1311	0.0090	31.4096	0.8964	0.0030	9.5435	0.2154
P12	0.0798	0.0139	0.1457	0.0037	42.7982	0.7045	0.0030	9.5653	0.1091
P13	0.0583	0.0078	0.1420	0.0029	42.4002	0.8507	0.0030	8.0434	0.2015
P14	0.0514	0.0166	0.1888	0.0049	47.3528	0.7004	0.0030	10.5554	0.1825
P15	0.0544	0.0152	0.1587	0.0096	35.6043	0.9984	0.0030	10.4769	0.0583
P16	0.1052	0.0143	0.1313	0.0045	47.4410	0.8990	0.0030	9.0004	0.1508
P17	0.0631	0.0108	0.1211	0.0031	36.7603	1.0283	0.0030	8.0738	0.4532
P18	0.0344	0.0130	0.1416	0.0050	28.8100	1.1568	0.0030	10.2301	0.2985
P19	0.0276	0.0176	0.1775	0.0072	51.0802	1.0163	0.0030	7.5800	0.1765
P20	0.1063	0.0168	0.1365	0.0056	48.1697	0.7124	0.0030	12.0533	0.4121
P21	0.0892	0.0131	0.1998	0.0087	54.9185	0.7998	0.0030	11.2415	0.0933
P22	0.0527	0.0089	0.1759	0.0038	32.7802	0.9404	0.0030	8.1058	0.0200
P23	0.0452	0.0117	0.1069	0.0060	52.6429	0.8226	0.0030	9.4561	0.2799
P24	0.0335	0.0094	0.1076	0.0031	40.0346	1.1691	0.0030	8.5044	0.0562

Tabla A.3: Parámetros de los pacientes 25 hasta el 47 (parte 1).

TmaxI	BW	Vi	ke	ka1	Sit	ka2	Sid	ka3	Sie
P25	142.4826	87.7430	0.1149	0.1300	0.0060	0.0036	0.0488	0.0001	0.0282
P26	45.6655	110.9315	0.1148	0.1108	0.0022	0.0026	0.0664	0.0007	0.0162
P27	35.7436	73.7382	0.1255	0.1460	0.0011	0.0017	0.1052	0.0021	0.0168
P28	56.9384	71.6295	0.1226	0.1266	0.0024	0.0022	0.0141	0.0002	0.0145
P29	63.6907	104.9821	0.1117	0.1182	0.0023	0.0016	0.0130	0.0002	0.0220
P30	60.5539	82.9378	0.1193	0.1308	0.0025	0.0006	0.0083	0.0008	0.0485
P31	54.3101	53.8385	0.1194	0.1723	0.0042	0.0012	0.0865	0.0003	0.0124
P32	62.7992	86.9580	0.1330	0.1197	0.0015	0.0015	0.0342	0.0005	0.0145
P33	101.8119	73.5168	0.1045	0.0948	0.0046	0.0008	0.1084	0.0003	0.0407
P34	41.9235	85.4476	0.1221	0.1605	0.0065	0.0020	0.0102	0.0006	0.0213
P35	64.1941	77.8899	0.1029	0.1530	0.0018	0.0014	0.0284	0.0012	0.0400
P36	56.1583	44.1437	0.1214	0.1531	0.0073	0.0012	0.1484	0.0005	0.0253
P37	39.6967	68.7992	0.1443	0.1280	0.0030	0.0009	0.0415	0.0007	0.0417
P38	50.5858	62.9689	0.1359	0.2018	0.0043	0.0022	0.0319	0.0000	0.0241
P39	76.7056	38.7647	0.1208	0.1191	0.0050	0.0018	0.0264	0.0005	0.0184
P40	72.4680	70.3096	0.1164	0.1818	0.0051	0.0008	0.0869	0.0016	0.0094
P41	47.2757	64.4521	0.1186	0.1977	0.0017	0.0031	0.0764	0.0001	0.0175
P42	45.5005	64.6709	0.1331	0.1452	0.0023	0.0023	0.0952	0.0009	0.0110
P43	42.3443	96.3243	0.1288	0.1253	0.0026	0.0015	0.1229	0.0005	0.0182
P44	48.8809	87.9729	0.1079	0.0900	0.0025	0.0009	0.0411	0.0003	0.0096
P45	43.4992	74.8541	0.1199	0.1491	0.0014	0.0024	0.0641	0.0020	0.0202
P46	88.5559	47.6192	0.1230	0.1965	0.0032	0.0072	0.0566	0.0001	0.0618
P47	65.2773	90.5243	0.1115	0.0998	0.0010	0.0007	0.1569	0.0009	0.0182

Tabla A.4: Parámetros de los pacientes 25 hasta el 47 (parte 2).

	k12	EGP0	Vg	F01	TmaxG	Bio	R_cl	R_th	Ka_int
P25	0.0498	0.0153	0.1773	0.0089	48.0804	1.1305	0.0030	7.6909	0.0850
P26	0.0308	0.0164	0.1769	0.0062	33.7650	1.1054	0.0030	8.5370	0.4276
P27	0.0862	0.0103	0.1797	0.0042	38.1493	0.9398	0.0030	7.7346	0.2741
P28	0.0395	0.0189	0.1982	0.0103	32.4643	1.0259	0.0030	9.9416	0.0198
P29	0.0559	0.0168	0.1820	0.0086	26.8392	0.7461	0.0030	11.4027	0.1751
P30	0.0513	0.0129	0.1461	0.0029	34.9771	1.0232	0.0030	7.8673	0.0921
P31	0.0458	0.0114	0.2189	0.0054	42.7419	0.8182	0.0030	8.1037	0.0356
P32	0.0396	0.0094	0.1518	0.0057	35.4251	1.0804	0.0030	10.5278	0.2611
P33	0.0676	0.0109	0.1869	0.0044	40.4510	1.1085	0.0030	9.2409	0.0466
P34	0.0762	0.0154	0.1311	0.0057	44.3240	0.7923	0.0030	7.9835	0.0554
P35	0.0463	0.0126	0.1920	0.0039	42.0581	1.1591	0.0030	8.0807	0.0104
P36	0.0554	0.0106	0.2147	0.0062	45.7015	0.7319	0.0030	10.0767	0.0640
P37	0.0760	0.0092	0.1137	0.0062	43.9258	1.1901	0.0030	9.1627	0.0317
P38	0.0217	0.0218	0.1451	0.0104	38.3927	0.8198	0.0030	11.0835	0.1938
P39	0.0418	0.0109	0.0940	0.0062	34.2850	1.1076	0.0030	7.6188	0.0787
P40	0.0908	0.0094	0.0997	0.0045	36.5737	1.0366	0.0030	9.0093	0.0676
P41	0.0789	0.0185	0.1558	0.0091	37.9304	1.0143	0.0030	8.6419	0.0334
P42	0.0594	0.0126	0.2195	0.0073	33.8559	0.9709	0.0030	10.0794	0.1745
P43	0.0462	0.0089	0.1122	0.0068	41.0820	0.9163	0.0030	10.8852	0.0144
P44	0.0385	0.0115	0.1440	0.0032	33.6673	0.9625	0.0030	9.0313	0.2395
P45	0.0470	0.0127	0.2287	0.0058	46.3173	0.8313	0.0030	9.8339	0.5548
P46	0.1049	0.0228	0.1065	0.0128	31.3947	0.8543	0.0030	9.3438	0.0034
P47	0.1466	0.0107	0.1585	0.0039	58.3057	1.1782	0.0030	10.3234	0.1662

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuin, P., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A. and González, A. H. (2020), ‘Artificial pancreas under stable pulsatile mpc: Improving the closed-loop performance’, *Journal of Process Control* **92**, 246–260.
- Acharya, D. and Das, D. K. (2022), ‘An efficient nonlinear explicit model predictive control to regulate blood glucose in type-1 diabetic patient under parametric uncertainties’, *Biomedical Signal Processing and Control* **71**, 103166.
- Acosta Delgado, D. (2005), ‘Indicaciones y selección de los candidatos para isci’, *Av. diabetol* pp. 24–28.
- Ahmad, S., Ramkissoon, C. M., Beneyto, A., Conget, I., Giménez, M. and Vehi, J. (2021), ‘Generation of virtual patient populations that represent real type 1 diabetes cohorts’, *Mathematics* **9**(11), 1200.
- Alberti, K. and Zimmet, P. (2010), ‘The classification and diagnosis of diabetes mellitus’, *Textbook of diabetes* **4**.
- Altuntaş, Y. (2019), ‘Postprandial reactive hypoglycemia’, *Şişli Etfal Hastanesi tip Bülteni* **53**(3), 215–220.
- Amadou, C., Franc, S., Benhamou, P.-Y., Lablanche, S., Huneker, E., Charpentier, G. and Penfornis, A. (2021), ‘Diabeloop dblr1 closed-loop system enables patients with type 1

- diabetes to significantly improve their glyceemic control in real-life situations without serious adverse events: 6-month follow-up', *Diabetes Care* **44**(3), 844–846.
- Andrikov, D. and Kurbanov, S. (2022), Development of a linear model of diabetes mellitus with a pid controller and a method for automatic adjustment of the pid controller, *in* 'Intelligent Sustainable Systems: Selected Papers of WorldS4 2021, Volume 1', Springer, pp. 43–49.
- Asarani, N., Reynolds, A., Elbalshy, M., Burnside, M., De Bock, M., Lewis, D. and Wheeler, B. (2021), 'Efficacy, safety, and user experience of diy or open-source artificial pancreas systems: a systematic review', *Acta Diabetologica* **58**, 539–547.
- Askari, M. R., Hajizadeh, I., Rashid, M., Hobbs, N., Zavala, V. M. and Cinar, A. (2020), 'Adaptive-learning model predictive control for complex physiological systems: Automated insulin delivery in diabetes', *Annual Reviews in Control* **50**, 1–12.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. and Michels, A. W. (2014), 'Type 1 diabetes', *The Lancet* **383**(9911), 69–82.
- Bekiari, E., Kitsios, K., Thabit, H., Tauschmann, M., Athanasiadou, E., Karagiannis, T., Haidich, A.-B., Hovorka, R. and Tsapas, A. (2018), 'Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis', *bmj* **361**.
- Beneyto, A., Bertachi, A., Bondia, J. and Vehi, J. (2018), 'A new blood glucose control scheme for unannounced exercise in type 1 diabetic subjects', *IEEE Transactions on Control Systems Technology* **28**(2), 593–600.
- Beneyto, A. and Vehi, J. (2017), 'Closed-loop blood glucose control using insulin and carbohydrates in front meals and exercise', *IFAC-PapersOnLine* **50**(1), 2058–2063.
- Berget, C., Lange, S., Messer, L. and Forlenza, G. P. (2020), 'A clinical review of the t: slim x2 insulin pump', *Expert Opinion on Drug Delivery* **17**(12), 1675–1687.

- Bergia, R. E., Giacco, R., Hjorth, T., Biskup, I., Zhu, W., Costabile, G., Vitale, M., Campbell, W. W., Landberg, R. and Riccardi, G. (2022), 'Differential glyceemic effects of low-versus high-glyceemic index mediterranean-style eating patterns in adults at risk for type 2 diabetes: the medgi-carb randomized controlled trial', *Nutrients* **14**(3), 706.
- Bergman, R. N. (1989), 'Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach', *Diabetes* **38**(12), 1512–1527.
- Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R. and Cobelli, C. (1979), 'Quantitative estimation of insulin sensitivity.', *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* **236**(6), E667.
- Bergman, R. N., Phillips, L. S., Cobelli, C. et al. (1981), 'Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose.', *The Journal of clinical investigation* **68**(6), 1456–1467.
- Bertachi, A., Biagi, L., Beneyto, A., Vehi, J. et al. (2020), 'Dynamic rule-based algorithm to tune insulin-on-board constraints for a hybrid artificial pancreas system', *Journal of Healthcare Engineering* **2020**.
- Bolli, G. B., Cheng, A. Y. and Owens, D. R. (2022), 'Insulin: evolution of insulin formulations and their application in clinical practice over 100 years', *Acta Diabetologica* **59**(9), 1129–1144.
- Bolli, G. B., Kerr, D., Thomas, R., Torlone, E., Sola-Gazagnes, A., Vitacolonna, E., Selam, J. L. and Home, P. D. (2009), 'Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study', *Diabetes care* **32**(7), 1170–1176.

- Boughton, C. K. and Hovorka, R. (2021), ‘New closed-loop insulin systems’, *Diabetologia* **64**, 1007–1015.
- Breton, M. D. and Kovatchev, B. P. (2021), ‘One year real-world use of the control-iq advanced hybrid closed-loop technology’, *Diabetes Technology & Therapeutics* **23**(9), 601–608.
- Brink, S. J. (2022), ‘Insulin past, present, and future: 100 years from leonard thompson’, *Diabetologia* **3**(1), 117–158.
- Calabrese, A., Mancini, T., Massini, A., Sinisi, S. and Tronci, E. (2019), Generating t1dm virtual patients for in silico clinical trials via ai-guided statistical model checking., in ‘RCRA/RiCeRcA@ AI* IA’.
- Chakrabarty, A., Zavitsanou, S., Doyle, F. J. and Dassau, E. (2017), ‘Event-triggered model predictive control for embedded artificial pancreas systems’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **65**(3), 575–586.
- Chase, J. G., Suhaimi, F., Penning, S., Preiser, J.-C., Le Compte, A. J., Lin, J., Pretty, C. G., Shaw, G. M., Moorhead, K. T. and Desai, T. (2010), ‘Validation of a model-based virtual trials method for tight glycemic control in intensive care’, *Biomedical engineering online* **9**, 1–18.
- Chassin, L. J. (2005), In silico testing of glucose controllers: methodology and sample application, PhD thesis, City University London.
- Chawla, M., Chawla, P., Saboo, B., Chawla, R., Gangopadhyay, K., Kalra, S., Aravind, S., Sinha, B., Shah, T., Kesavadev, J. et al. (2022), ‘Scientific advisory on nocturnal hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: Recommendations from indian experts’, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **16**(9), 102587.

- Cobelli, C., Dalla Man, C., Sparacino, G., Magni, L., De Nicolao, G. and Kovatchev, B. P. (2009), 'Diabetes: models, signals, and control', *IEEE reviews in biomedical engineering* **2**, 54–96.
- Cobelli, C., Renard, E. and Kovatchev, B. (2011), 'Artificial pancreas: past, present, future', *Diabetes* **60**(11), 2672–2682.
- Collaboration, E. R. F. et al. (2010), 'Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies', *The lancet* **375**(9733), 2215–2222.
- Colmegna, P., Garelli, F., De Battista, H. and Sánchez-Peña, R. (2018), 'Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting', *Control Engineering Practice* **74**, 22–32.
- Colmegna, P. and Peña, R. S. (2014), 'Analysis of three t1dm simulation models for evaluating robust closed-loop controllers', *Computer methods and programs in biomedicine* **113**(1), 371–382.
- Crabtree, T. S., McLay, A. and Wilmot, E. G. (2019), 'Diy artificial pancreas systems: here to stay?', *Practical Diabetes* **36**(2), 63–68.
- Craig, M. E., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Seth, A. and Donaghue, K. C. (2014), 'Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents', *Pediatric diabetes* **15**(S20), 4–17.
- Da Prato, G., Pasquini, S., Rinaldi, E., Lucianer, T., Donà, S., Santi, L., Negri, C., Bonora, E., Moghetti, P. and Trombetta, M. (2022), 'Accuracy of cgm systems during continuous and interval exercise in adults with type 1 diabetes', *Journal of Diabetes Science and Technology* **16**(6), 1436–1443.

- Dai, X., Luo, Z.-c., Zhai, L., Zhao, W.-p. and Huang, F. (2018), ‘Artificial pancreas as an effective and safe alternative in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis’, *Diabetes Therapy* **9**, 1269–1277.
- Dalla Man, C., Camilleri, M. and Cobelli, C. (2006), ‘A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **53**(12), 2472–2478.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A. and Cobelli, C. (2007), ‘Meal simulation model of the glucose-insulin system’, *IEEE Transactions on biomedical engineering* **54**(10), 1740–1749.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G. et al. (2022), ‘Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. a consensus report by the american diabetes association (ada) and the european association for the study of diabetes (easd)’, *Diabetologia* **65**(12), 1925–1966.
- de Oliveira Teles, G., da Silva, C. S., Rezende, V. R. and Rebelo, A. C. S. (2022), ‘Acute effects of high-intensity interval training on diabetes mellitus: A systematic review’, *International Journal of Environmental Research and Public Health* **19**(12), 7049.
- Dermawan, D. and Purbayanto, M. A. K. (2022), ‘An overview of advancements in closed-loop artificial pancreas system’, *Heliyon* p. e11648.
- DeWitt, D. E. and Hirsch, I. B. (2003), ‘Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review’, *Jama* **289**(17), 2254–2264.
- Draznin, B., Aroda, V. R., Bakris, G., Benson, G., Brown, F. M., Freeman, R., Green, J., Huang, E., Isaacs, D., Kahan, S. et al. (2022), ‘7. diabetes technology: Standards of medical care in diabetes-2022.’, *Diabetes Care* **45**(Supplement_1), S97–S112.

El Fathi, A., Kearney, R. E., Palisaitis, E., Boulet, B. and Haidar, A. (2020), 'A model-based insulin dose optimization algorithm for people with type 1 diabetes on multiple daily injections therapy', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **68**(4), 1208–1219.

El Youssef, J., Castle, J. and Ward, W. K. (2009), 'A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes', *Algorithms* **2**(1), 518–532.

Elleri, D., Allen, J., Harris, J., Kumareswaran, K., Nodale, M., Leelarathna, L., Acerini, C., Haidar, A., Wilinska, M., Jackson, N. et al. (2013), 'Absorption patterns of meals containing complex carbohydrates in type 1 diabetes', *Diabetologia* **56**, 1108–1117.

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L. et al. (2023), '6. glycemic targets: Standards of care in diabetes—2023', *Diabetes Care* **46**(Supplement_1), S97–S110.

Emperra (2023).

Sitio web oficial: <https://www.emperra.com/en/esysta-product-system/pen/>. Consultado en marzo del 2023.

Estremera, E., Beneyto, A., Cabrera, A., Contreras, I. and Vehi, J. (2023), 'Intermittent closed-loop blood glucose control for people with type 1 diabetes on multiple daily injections', *Computer Methods and Programs in Biomedicine* p. 107568.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016926072300233X>

Estremera, E., Cabrera, A., Beneyto, A. and Vehi, J. (2022), 'A simulator with realistic and challenging scenarios for virtual t1d patients undergoing csii and mdi therapy', *Journal of Biomedical Informatics* **132**, 104141.

Estremera, E., Vehi, J., Beneyto, A. and Tejera, A. C. (2021), 'Generation of realistic scenarios including insulin variability and mixed meal library', in 'Diabetes Technology & Therapeu-

- tics', Vol. 23, 140 Huguenot street, 3rd flor, New Rochelle, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT, INC., pp. A97–A98.
- Freckmann, G., Pleus, S., Grady, M., Setford, S. and Levy, B. (2019), 'Measures of accuracy for continuous glucose monitoring and blood glucose monitoring devices', *Journal of diabetes science and technology* **13**(3), 575–583.
- Freeborn, D., Dyches, T., Roper, S. O. and Mandleco, B. (2013), 'Identifying challenges of living with type 1 diabetes: child and youth perspectives', *Journal of clinical nursing* **22**(13-14), 1890–1898.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H. and Martín, C. (2020), 'Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus', *International journal of molecular sciences* **21**(17), 6275.
- Gondhalekar, R., Dassau, E. and Doyle III, F. J. (2018), 'Velocity-weighting & velocity-penalty mpc of an artificial pancreas: Improved safety & performance', *Automatica* **91**, 105–117.
- Goodwin, G. C., Mediolì, A. M., Carrasco, D. S., King, B. R. and Fu, Y. (2015), 'A fundamental control limitation for linear positive systems with application to type 1 diabetes treatment', *Automatica* **55**, 73–77.
- Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H., Jovanović, L. and Doyle III, F. J. (2011), 'Multi-zone-mpc: Clinical inspired control algorithm for the artificial pancreas', *IFAC Proceedings Volumes* **44**(1), 7120–7125.
- Gurobi Optimization, L. (2022), 'Gurobi optimizer ref. manual'.
- Haidar, A., Wilinska, M. E., Graveston, J. A. and Hovorka, R. (2013), 'Stochastic virtual population of subjects with type 1 diabetes for the assessment of closed-loop glucose controllers', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **60**(12), 3524–3533.

- Heinemann, L., Schnell, O., Gehr, B., Schloot, N. C., Görgens, S. W. and Görge, C. (2022), 'Digital diabetes management: a literature review of smart insulin pens', *Journal of Diabetes Science and Technology* **16**(3), 587–595.
- Hernández-Ordoñez, M. and Campos-Delgado, D. U. (2008), 'An extension to the compartmental model of type 1 diabetic patients to reproduce exercise periods with glycogen depletion and replenishment', *Journal of biomechanics* **41**(4), 744–752.
- Herrero, P., Bondia, J., Palerm, C. C., Vehí, J., Georgiou, P., Oliver, N. and Toumazou, C. (2012), 'A simple robust method for estimating the glucose rate of appearance from mixed meals', *Journal of diabetes science and technology* **6**(1), 153–162.
- Holterhus, P.-M., Odendahl, R., Oesingmann, S., Lepler, R., Wagner, V., Hiort, O., Holl, R., Initiative, G. D. and the German Pediatric CSII Working Group (2007), 'Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy', *Diabetes care* **30**(3), 568–573.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T. et al. (2004), 'Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes', *Physiological measurement* **25**(4), 905.
- Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., Tudor, R. S., Umpleby, A. M. and Jones, R. H. (2002), 'Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtt', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **282**(5), E992–E1007.
- Hu, R. and Li, C. (2015), 'An improved pid algorithm based on insulin-on-board estimate for blood glucose control with type 1 diabetes', *Computational and mathematical methods in medicine* **2015**.

- Huo, L., Deng, W., Lan, L., Li, W., Shaw, J. E., Magliano, D. J. and Ji, L. (2022), 'Real-world application of insulin pump therapy among patients with type 1 diabetes in china: A cross-sectional study', *Frontiers in Endocrinology* **13**.
- Huysman, F. and Mathieu, C. (2009), 'Diabetes and peripheral vascular disease', *Acta Chirurgica Belgica* **109**(5), 587–594.
- International Diabetes Federation (2021), 'IDF diabetes atlas, 10th edn.'.
URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Johnson-Rabbett, B. and Seaquist, E. R. (2019), 'Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. a patient-centered review', *Journal of diabetes* **11**(9), 711–718.
- Kanderian, S. S., Weinzimer, S., Voskanyan, G. and Steil, G. M. (2009), 'Identification of intraday metabolic profiles during closed-loop glucose control in individuals with type 1 diabetes'.
- Kang, S. L., Hwang, Y. N., Kwon, J. Y. and Kim, S. M. (2022), 'Effectiveness and safety of a model predictive control (mpc) algorithm for an artificial pancreas system in outpatients with type 1 diabetes (t1d): systematic review and meta-analysis', *Diabetology & Metabolic Syndrome* **14**(1), 1–12.
- Karageorgiou, V., Papaioannou, T. G., Bellos, I., Alexandraki, K., Tentolouris, N., Stefanadis, C., Chrousos, G. P. and Tousoulis, D. (2019), 'Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: a systematic review and network meta-analysis', *Metabolism* **90**, 20–30.
- Kesavadev, J., Saboo, B., Krishna, M. B. and Krishnan, G. (2020), 'Evolution of insulin delivery devices: from syringes, pens, and pumps to diy artificial pancreas', *Diabetes Therapy* **11**(6), 1251–1269.
- Klimontov, V. V., Saik, O. V. and Korbut, A. I. (2021), 'Glucose variability: how does it work?', *International Journal of Molecular Sciences* **22**(15), 7783.

- Klonoff, D. C., Wang, J., Rodbard, D., Kohn, M. A., Li, C., Liepmann, D., Kerr, D., Ahn, D., Peters, A. L., Umpierrez, G. E. et al. (2022), 'A glycemia risk index (gri) of hypoglycemia and hyperglycemia for continuous glucose monitoring validated by clinician ratings', *Journal of diabetes science and technology* p. 19322968221085273.
- Knoll, C., Peacock, S., Wäldchen, M., Cooper, D., Aulakh, S. K., Raile, K., Hussain, S. and Braune, K. (2022), 'Real-world evidence on clinical outcomes of people with type 1 diabetes using open-source and commercial automated insulin dosing systems: A systematic review', *Diabetic Medicine* **39**(5), e14741.
- Kovatchev, B. (2018), 'Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas', *Bioelectronic Medicine* **4**(1), 14.
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla Man, C. and Cobelli, C. (2009), 'In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes'.
- Kovatchev, B. P., Patek, S. D., Ortiz, E. A. and Breton, M. D. (2015), 'Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring', *Diabetes technology & therapeutics* **17**(3), 177–186.
- Lal, R. A., Ekhlaspour, L., Hood, K. and Buckingham, B. (2019), 'Realizing a closed-loop (artificial pancreas) system for the treatment of type 1 diabetes', *Endocrine reviews* **40**(6), 1521–1546.
- Leelarathna, L., Choudhary, P., Wilmot, E. G., Lumb, A., Street, T., Kar, P. and Ng, S. M. (2021), 'Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021?', *Diabetes, Obesity and Metabolism* **23**(3), 655–660.
- Lejk, A., Chrzanowski, J., Cieślak, A., Fendler, W. and Myśliwiec, M. (2022), 'Reduced carbohydrate diet influence on postprandial glycemia—results of a short, cgm-based, interventional study in adolescents with type 1 diabetes', *Nutrients* **14**(21), 4689.

- León-Vargas, F., Arango Oviedo, J. A. and Luna Wandurraga, H. J. (2022), ‘Two decades of research in artificial pancreas: insights from a bibliometric analysis’, *Journal of Diabetes Science and Technology* **16**(2), 434–445.
- León-Vargas, F., Garelli, F., De Battista, H. and Vehí, J. (2013), ‘Postprandial blood glucose control using a hybrid adaptive pd controller with insulin-on-board limitation’, *Biomedical Signal Processing and Control* **8**(6), 724–732.
- Lfberg, J. (2004), A toolbox for modeling and optimization in matlab, *in* ‘Proceedings of the Conference on Computer-Aided Control System Design (CACSD) p’, Vol. 284289.
- Ljung, L. (1999), ‘System identification-theory for the user 2nd edition ptr prentice-hall’, *Upper Saddle River, NJ* .
- Ma, X., Tang, F. and Shen, X. (2018), ‘Integrating economic model predictive control and event-triggered control: application to bi-hormonal artificial pancreas system’, *IEEE Access* **7**, 3790–3799.
- Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B. and Cobelli, C. (2014), ‘The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features’, *Journal of diabetes science and technology* **8**(1), 26–34.
- Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovic, L., Zisser, H. and Seborg, D. E. (2008), ‘An improved pid switching control strategy for type 1 diabetes’, *iee transactions on biomedical engineering* **55**(3), 857–865.
- Masierek, M., Nabrdalik, K., Janota, O., Kwiendacz, H., Macherski, M. and Gumprecht, J. (2022), ‘The review of insulin pens—past, present, and look to the future’, *Frontiers in Endocrinology* **13**.
- Matamoros-Alcivar, E., Ascencio-Lino, T., Fonseca, R., Villalba-Meneses, G., Tirado-Espín, A., Barona, L. and Almeida-Galárraga, D. (2021), Implementation of mpc and pid control

- algorithms to the artificial pancreas for diabetes mellitus type 1, *in* ‘2021 IEEE International Conference on Machine Learning and Applied Network Technologies (ICMLANT)’, IEEE, pp. 1–6.
- McGill, J. B. and Ahmann, A. (2017), ‘Continuous glucose monitoring with multiple daily insulin treatment: outcome studies’, *Diabetes Technology & Therapeutics* **19**(S3), S–3.
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R. and Damm, P. (2019), ‘Gestational diabetes mellitus’, *Nature reviews Disease primers* **5**(1), 47.
- McVean, J. and Miller, J. (2021), ‘Minimedtm780g insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy’, *Expert Review of Medical Devices* **18**(6), 499–504.
- Medtronic (2023).
 Sitio web oficial: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/inpen-smart-insulin-pen-system>. Consultado en marzo del 2023.
- Messori, M., Incremona, G. P., Cobelli, C. and Magni, L. (2018), ‘Individualized model predictive control for the artificial pancreas: In silico evaluation of closed-loop glucose control’, *IEEE Control Systems Magazine* **38**(1), 86–104.
- Monnier, L., Colette, C. and Owens, D. (2021), ‘Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? can we disentangle the “gordian knot”?’’, *Diabetes & Metabolism* **47**(3), 101225.
- Moodley, N., Ngxamngxa, U., Turzyniecka, M. J. and Pillay, T. S. (2015), ‘Historical perspectives in clinical pathology: a history of glucose measurement’, *Journal of Clinical Pathology* **68**(4), 258–264.
- Murillo, S. (2013), ‘Tabla de raciones de hidratos de carbono’, *Fundación para la diabetes* .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Nicolucci, A., Ceriello, A., Di Bartolo, P., Corcos, A. and Orsini Federici, M. (2021), ‘Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin: a meta-analysis of effects on glycemetic control in patients with diabetes’, *Diabetes Therapy* **11**, 573–584.

Novo-Nordisk (2023).

Sitio web oficial: <https://www.novonordisk.com/our-products/smart-pens/novopen-6.html>. Consultado en marzo del 2023.

Nwokolo, M. and Hovorka, R. (2023), ‘The artificial pancreas and type 1 diabetes’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* p. dgad068.

Orozco-López, O., Rodríguez-Herrero, A., Castañeda, C. E., García-Sáez, G. and Hernando, M. E. (2020), ‘Method to generate a large cohort in-silico for type 1 diabetes’, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* **193**, 105523.

Pala, L., Dicembrini, I. and Mannucci, E. (2019), ‘Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials’, *Acta diabetologica* **56**, 973–980.

Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P. and Kanaka-Gantenbein, C. (2018), ‘On type 1 diabetes mellitus pathogenesis’, *Endocrine connections* **7**(1), R38.

Patra, A. K., Nanda, A., Panigrahi, S. and Mishra, A. K. (2020), The fractional order pid controller design for bg control in type-i diabetes patient, in ‘Advances in Intelligent Computing and Communication: Proceedings of ICAC 2019’, Springer, pp. 321–329.

Pendiq (2023).

Sitio web oficial: <https://pendiq.com/en/insulin-pen/>. Consultado en marzo del 2023.

Peng, F., Li, X., Xiao, F., Zhao, R. and Sun, Z. (2022), ‘Circadian clock, diurnal glucose metabolic rhythm, and dawn phenomenon’, *Trends in neurosciences* .

- Pinsker, J. E., Lee, J. B., Dassau, E., Seborg, D. E., Bradley, P. K., Gondhalekar, R., Bevier, W. C., Huyett, L., Zisser, H. C. and Doyle III, F. J. (2016), ‘Randomized crossover comparison of personalized mpc and pid control algorithms for the artificial pancreas’, *Diabetes care* **39**(7), 1135–1142.
- Polonsky, K. S. (2012), ‘The past 200 years in diabetes’, *New England Journal of Medicine* **367**(14), 1332–1340.
- Pop-Busui, R., Januzzi, J. L., Bruemmer, D., Butalia, S., Green, J. B., Horton, W. B., Knight, C., Levi, M., Rasouli, N. and Richardson, C. R. (2022), ‘Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. a consensus report of the american diabetes association’, *Diabetes Care* **45**(7), 1670–1690.
- Przezak, A., Bielka, W. and Molęda, P. (2022), ‘Fear of hypoglycemia—an underestimated problem’, *Brain and Behavior* **12**(7), e2633.
- Quiroz, G. (2019), ‘The evolution of control algorithms in artificial pancreas: A historical perspective’, *Annual Reviews in Control* **48**, 222–232.
- Rashid, M., Samadi, S., Sevil, M., Hajizadeh, I., Kolodziej, P., Hobbs, N., Maloney, Z., Brandt, R., Feng, J., Park, M. et al. (2019), ‘Simulation software for assessment of nonlinear and adaptive multivariable control algorithms: glucose–insulin dynamics in type 1 diabetes’, *Computers & chemical engineering* **130**, 106565.
- Resalat, N., El Youssef, J., Tyler, N., Castle, J. and Jacobs, P. G. (2019), ‘A statistical virtual patient population for the glucoregulatory system in type 1 diabetes with integrated exercise model’, *PloS one* **14**(7), e0217301.
- Riddell, M. C., Gallen, I. W., Smart, C. E., Taplin, C. E., Adolfsson, P., Lumb, A. N., Kowalski, A., Rabasa-Lhoret, R., McCrimmon, R. J., Hume, C. et al. (2017), ‘Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement’, *The lancet Diabetes & endocrinology* **5**(5), 377–390.

- Riddell, M. C. and Peters, A. L. (2023), 'Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus', *Nature Reviews Endocrinology* **19**(2), 98–111.
- Rohani, B. (2019), 'Oral manifestations in patients with diabetes mellitus', *World journal of diabetes* **10**(9), 485.
- Ross, L. J. and Neville, K. A. (2019), 'Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for type 1 diabetes', *Journal of paediatrics and child health* **55**(6), 718–722.
- Ruiz-de Adana, M. S., Dominguez-Lopez, M.-E., Gonzalez-Molero, I., Machado, A., Martin, V., Cardona, I., de-la Higuera, M., Tapia, M.-J., Soriguer, F., Anarte, M. T. et al. (2016), 'Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients: a randomized open-labelled parallel study', *Medicina clínica* **146**(6), 239–246.
- Sangave, N. A., Aungst, T. D. and Patel, D. K. (2019), 'Smart connected insulin pens, caps, and attachments: a review of the future of diabetes technology', *Diabetes Spectrum* **32**(4), 378–384.
- Santiago, J. V., Clemens, A. H., Clarke, W. L. and Kipnis, D. M. (1978), 'Closed-loop and open-loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects', *Diabetes* **28**(1), 71–84.
- Scheiner, G. and Boyer, B. A. (2005), 'Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in type-1 diabetes patients using insulin pump therapy', *Diabetes research and clinical practice* **69**(1), 14–21.
- Schiavon, M., Visentin, R., Giegerich, C., Klabunde, T., Cobelli, C. and Dalla Man, C. (2019), 'Modeling subcutaneous absorption of long-acting insulin glargine in type 1 diabetes', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **67**(2), 624–631.

- Schiavon, M., Visentin, R., Giegerich, C., Sieber, J., Dalla Man, C., Cobelli, C. and Klabunde, T. (2020), 'In silico head-to-head comparison of insulin glargine 300 u/ml and insulin degludec 100 u/ml in type 1 diabetes', *Diabetes technology & therapeutics* **22**(8), 553–561.
- Schmelzeisen-Redeker, G., Schoemaker, M., Kirchsteiger, H., Freckmann, G., Heinemann, L. and Del Re, L. (2015), 'Time delay of cgm sensors: relevance, causes, and countermeasures', *Journal of diabetes science and technology* **9**(5), 1006–1015.
- Schwenzer, M., Ay, M., Bergs, T. and Abel, D. (2021), 'Review on model predictive control: An engineering perspective', *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* **117**(5-6), 1327–1349.
- Seyed Ahmadi, S., Pivodic, A., Svensson, A.-M., Wedel, H., Rathsmann, B., Nyström, T., Ludvigsson, J. and Lind, M. (2022), 'Risk factors for nephropathy in persons with type 1 diabetes: a population-based study', *Acta Diabetologica* **59**(6), 761–772.
- Sharma, A. K., Taneja, G., Kumar, A., Sahu, M., Sharma, G., Kumar, A., Sardana, S. and Deep, A. (2019), 'Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective', *Life sciences* **219**, 90–99.
- Shi, D., Dassau, E. and Doyle, F. J. (2018), '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.
- Shi, D., Huang, Y., Wang, J., Shi, L., Shi, D., Huang, Y., Wang, J. and Shi, L. (2021), *Event-Triggered Active Disturbance Rejection Control*, Springer.
- Smaoui, M. R., Rabasa-Lhoret, R. and Haidar, A. (2020), 'Development platform for artificial pancreas algorithms', *Plos one* **15**(12), e0243139.

- Somali, M., Paschou, S. A. and Mouslech, Z. (2020), ‘Insulin pumps use in greece: Efficacy and safety data from 140 patients with type 1 diabetes mellitus’, *Diabetes research and clinical practice* **160**, 108026.
- Sorensen, J. T. (1985), A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes, PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology.
- Steele, R. (1959), ‘Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output’, *Annals of the New York Academy of Sciences* **82**(2), 420–430.
- Steinmetz, J. D., Bourne, R. R., Briant, P. S., Flaxman, S. R., Taylor, H. R., Jonas, J. B., Abdoli, A. A., Abrha, W. A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E. G. et al. (2021), ‘Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to vision 2020: the right to sight: an analysis for the global burden of disease study’, *The Lancet Global Health* **9**(2), e144–e160.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C., Mbanya, J. C. et al. (2022), ‘Idf diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045’, *Diabetes research and clinical practice* **183**, 109119.
- Sun, X., Rashid, M., Askari, M. R., Hobbs, N., Brandt, R. and Cinar, A. (2021), Event-triggered decision support and automatic control systems for type 1 diabetes, in ‘2021 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)’, IEEE, pp. 1–4.
- Sy, S. L., Munshi, M. M. and Toschi, E. (2022), ‘Can smart pens help improve diabetes management?’, *Journal of Diabetes Science and Technology* **16**(3), 628–634.
- Tagougui, S., Taleb, N., Molvau, J., Nguyen, É., Raffray, M. and Rabasa-Lhoret, R. (2019), ‘Artificial pancreas systems and physical activity in patients with type 1 diabetes: challenges,

- adopted approaches, and future perspectives’, *Journal of diabetes science and technology* **13**(6), 1077–1090.
- Taleb, N., Emami, A., Suppere, C., Messier, V., Legault, L., Ladouceur, M., Chiasson, J.-L., Haidar, A. and Rabasa-Lhoret, R. (2016), ‘Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial’, *Diabetologia* **59**, 2561–2571.
- Tauschmann, M., Thabit, H., Bally, L., Allen, J. M., Hartnell, S., Wilinska, M. E., Ruan, Y., Sibayan, J., Kollman, C., Cheng, P. et al. (2018), ‘Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial’, *The Lancet* **392**(10155), 1321–1329.
- Toffanin, C., Messori, M., Di Palma, F., De Nicolao, G., Cobelli, C. and Magni, L. (2013), ‘Artificial pancreas: model predictive control design from clinical experience’.
- Toffanin, C., Visentin, R., Messori, M., Di Palma, F., Magni, L. and Cobelli, C. (2017), ‘Toward a run-to-run adaptive artificial pancreas: In silico results’, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **65**(3), 479–488.
- Trevitt, S., Simpson, S. and Wood, A. (2016), ‘Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development?’, *Journal of diabetes science and technology* **10**(3), 714–723.
- Turton, J. L., Raab, R. and Rooney, K. B. (2018), ‘Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review’, *PloS one* **13**(3), e0194987.
- Vargas, F. M. L. (2013), Design and implementation of a closed-loop blood glucose control system in patients with type 1 diabetes, PhD thesis, Universitat de Girona.
- Víbor, P. I. B. (2017), ‘El páncreas artificial’, *Diabetes Práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria* **8**(4), 145–192.

- Viñals, C., Beneyto, A., Martín-SanJosé, J.-F., Furió-Novejarque, C., Bertachi, A., Bondia, J., Vehi, J., Conget, I. and Giménez, M. (2021), 'Artificial pancreas with carbohydrate suggestion performance for unannounced and announced exercise in type 1 diabetes', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **106**(1), 55–63.
- Visentin, R., Campos-Náñez, E., Schiavon, M., Lv, D., Vettoretti, M., Breton, M., Kovatchev, B. P., Dalla Man, C. and Cobelli, C. (2018), 'The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day', *Journal of diabetes science and technology* **12**(2), 273–281.
- Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B. and Cobelli, C. (2014), 'The university of virginia/padova type 1 diabetes simulator matches the glucose traces of a clinical trial', *Diabetes technology & therapeutics* **16**(7), 428–434.
- Walsh, J. and Roberts, R. (2006), *Pumping insulin: everything you need for success on a smart insulin pump*, Vol. 4, Torrey Pines Press San Diego, CA.
- Wang, V. and Awais, Q. (2020), 'Diabetes millitus control exogenous insulin infusion: A review', *Pakistan Journal of Engineering and Technology* **3**(1), 18–23.
- Weinzimer, S. A. (2012), 'Closed-loop artificial pancreas: current studies and promise for the future', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* **19**(2), 88–92.
- Weisman, A., Bai, J.-W., Cardinez, M., Kramer, C. K. and Perkins, B. A. (2017), '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', *The lancet Diabetes & endocrinology* **5**(7), 501–512.
- Wilinska, M. E., Chassin, L. J., Acerini, C. L., Allen, J. M., Dunger, D. B. and Hovorka, R. (2010), 'Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes', *Journal of diabetes science and technology* **4**(1), 132–144.

- Wilinska, M. E. and Hovorka, R. (2008), 'Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes', *Drug Discovery Today: Disease Models* **5**(4), 289–298.
- Wong, J., Chase, J. G., Hann, C. E., Shaw, G. M., Lotz, T. F., Lin, J. and Le Compte, A. J. (2008), 'A subcutaneous insulin pharmacokinetic model for computer simulation in a diabetes decision support role: model structure and parameter identification', *Journal of diabetes science and technology* **2**(4), 658–671.
- Worthington, D. (1997), 'Minimal model of food absorption in the gut', *Medical Informatics* **22**(1), 35–45.
- Yoo, J. H. and Kim, J. H. (2023), 'Advances in continuous glucose monitoring and integrated devices for management of diabetes with insulin-based therapy: Improvement in glycemic control', *Diabetes & Metabolism Journal* **47**(1), 27–41.
- Yusof, N. F. M. and Som, A. M. (2012), 'An overview of recent development on artificial pancreas'.
- Zaharieva, D. P. and Riddell, M. C. (2017), 'Insulin management strategies for exercise in diabetes', *Canadian journal of diabetes* **41**(5), 507–516.
- Zaharieva, D. P., Turksoy, K., McGaugh, S. M., Pooni, R., Vienneau, T., Ly, T. and Riddell, M. C. (2019), 'Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes', *Diabetes technology & therapeutics* **21**(6), 313–321.
- Zhou, K. and Isaacs, D. (2022), 'Closed-loop artificial pancreas therapy for type 1 diabetes', *Current Cardiology Reports* **24**(9), 1159–1167.

Zochodne, D. W. (2007), 'Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms', *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* **36**(2), 144–166.

