Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial

Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial 19 (2022) 318-329

www.revista-riai.org

Control no-híbrido de glucemia ensayado en pacientes ambulatorios con Diabetes Tipo 1

Fabricio Garelli[a], Emilia Fushimi[a], Nicolás Rosales[a], Delfina Arambarri[a], María Cecilia Serafini[a], Hernán De Battista[a], Luis A. Grosembacher[b], Ricardo S. Sánchez-Peña[c,*]

[a]*Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI (UNLP-CONICET), Facultad de Ingeniería, UNLP, Argentina.*
[b]*Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina.*
[c]*Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA) y CONICET, Argentina.*

To cite this article: Garelli F., Fushimi E., Rosales N., Arambarri D., Serafini M.C., De Battista H., Grosembacher L.A., Sánchez-Peña R.S., 2022. Non-hybrid glycemic control of type 1 diabetes ambulatory patients. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial 19, 318-329. https://doi.org/10.4995/riai.2022.16652

Resumen

En este trabajo se presenta la experiencia argentina en el problema de regulación de los niveles de glucosa en sangre para pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (insulino-dependientes), denominado Páncreas Artificial. El grupo de trabajo ha realizado 3 pruebas clínicas, las primeras en Latinoamérica. Las dos primeras fueron concretadas en 2016 y 2017, ambas en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) con 5 pacientes adultos durante 36 hs. En la segunda de ellas se utilizó un nuevo algoritmo de control de lazo cerrado puro (sin bolo prandial), llamado ARG (Automatic Regulation of Glucose) y basado en un control LQG conmutado en combinación con una capa de seguridad llamada SAFE (Safety Auxiliary Feedback Element). Más recientemente y en plena pandemia de COVID-19 se llevó a cabo la primera prueba ambulatoria, realizada en 2021 en un hotel con 5 pacientes durante 6 días. En esta tercera prueba además, se utilizó una plataforma desarrollada por la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), denominada InsuMate. Ésta conecta el celular con la bomba de insulina y el monitor de glucosa, aloja el algoritmo de control y permite el monitoreo remoto de múltiples pacientes. Los resultados obtenidos sugieren que el uso del algoritmo ARG en forma ambulatoria es factible, seguro y eficaz en comparación con la terapia usual. Asimismo, la plataforma InsuMate resultó ser intuitiva y sencilla para los usuarios, tanto médicos como pacientes participantes del ensayo, logrando un tiempo de funcionamiento del lazo cerrado superior al 95 %.

Palabras clave: páncreas artificial, ensayos clínicos, control conmutado

Non-hybrid glycemic control of type 1 diabetes ambulatory patients

Abstract

In this work, we present the experience of our research group with the glucose regulation in people with Type 1 Diabetes (insulin-dependent), known as artificial pancreas. Our research group has carried out three clinical trials in Argentina, which were the first ones in Latin America. The first two studies took place in 2016 and 2017, both in the Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) with five adult subjects and a duration of 36 hours. The second trial evaluated the performance of a novel closed-loop control algorithm (without meal insulin boluses), called ARG (Automatic Regulation of Glucose) and based on switched LQG control and a safety layer called SAFE (Safery Auxiliary Feedback Element), developed by researchers of our team. More recently and during COVID-19 pandemic, the first ambulatory trials took place, which were carried out in 2021 in a hotel with 5 subjects during 6 days. Additionally, for this third trial, the use of the artificial pancreas platform developed by the UNLP, called InsuMate, was incorporated. This platform connects a smartphone with the insulin pump and glucose monitor, houses the control algorithm, and allows the remote monitoring of multiple users. The results suggest that the ambulatory use of the ARG algorithm is feasible, safe and effective, compared to the usual treatment. In addition, the InsuMate platform was intuitive and easy to use for both healthcare staff and participants of the trial, achieving an over 95 % of time in closed-loop.

Keywords: artificial pancreas, clinical trials, switched control

*Autor para correspondencia: rsanchez@itba.edu.ar

Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una afección crónica cuya prevalencia en el mundo va en aumento, considerándose una verdadera emergencia sanitaria. Actualmente se estima que 415 millones de personas padecen DM, aumentando a 642 millones para el año 2040. Según la tercera encuesta Nacional de Factores de Riesgo, la prevalencia de DM en Argentina es del 9,8 %. En el contexto actual de pandemia de COVID-19, la DM es considerada uno de los principales factores de riesgo, en particular si no está bien controlada. Si bien la infusión continua de insulina por vía subcutánea mediante una bomba (BIIS) se ha demostrado efectiva para un mejor control glucémico en comparación con las múltiples inyecciones diarias, avanzar hacia un mejor manejo de la glucemia sigue siendo primordial en personas insulino-dependientes, las que en su mayoría son personas con DM tipo 1 (DMT1).

El principal enfoque tecnológico para mejorar y automatizar el control glucémico consiste en cerrar el lazo entre un sensor continuo de glucosa (CGM) y la bomba de insulina mediante un algoritmo de control. Este concepto se conoce como Páncreas Artificial (PA). En las últimas décadas se han desarrollado múltiples aproximaciones de PA, tanto en el mundo académico como en el de desarrollo tecnológico. A la fecha se han realizado y publicado numerosos ensayos clínicos y metaanálisis con PA. Esencialmente, se ensayan PA híbridos o semiautomáticos. Esto quiere decir que se combina la regulación automática de insulina junto a la administración de bolos manuales por parte del paciente a partir de indicaciones tales como el anuncio de comidas y/o el conteo de carbohidratos (CHO) a ingerir, entre otros aspectos (Weisman et al., 2017; Bergenstal et al., 2016). Por otro lado, el PA automático o no-híbrido consiste en un algoritmo capaz de regular la glucemia postprandial sin administración manual de insulina por parte del paciente. Esta estructura de PA automático se encuentra aún en investigación. Existen pocos ensayos ambulatorios utilizando este enfoque de lazo cerrado puro, destacándose los reportados por Forlenza et al. (2018) y Cameron et al. (2017). Luego, Castellanos et al. (2021) estudia el desempeño de dos algoritmos (uno de solo insulina y otro bihormonal) con anuncio de comidas pero sin conteo de carbohidratos.

En Argentina se realizó en 2016 el primer ensayo clínico con un PA de Latinoamérica, en 5 pacientes durante 36 horas en un ambiente hospitalario (Fase 1). En esa ocasión la prueba se realizó en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) y se utilizó un algoritmo y una plataforma de monitoreo de la Universidad de Virginia (EEUU), esta última denominada DiAs (Diabetes Assistant). El algoritmo ensayado era del tipo híbrido (Sánchez-Peña et al., 2017).

En 2017 el grupo de trabajo realizó en Argentina el primer ensayo clínico utilizando un PA con un algoritmo propio denominado ARG (Automatic Regulation of Glucose) (Colmegna et al., 2018), el cual fue alojado también en la plataforma DiAs (Fase 2). Este controlador es automático, ya que no requiere el conteo de CHO por parte de los pacientes ni infunde bolos prandiales como acción *feedforward*. De este ensayo también participaron 5 pacientes que estuvieron internados durante 36 horas en el HIBA, con un protocolo similar al utilizado en el ensayo anterior (Sánchez-Peña et al., 2018).

En el presente trabajo, se detalla el tercer y último estudio realizado con el algoritmo ARG en marzo de 2021, en 5 pacientes con DMT1. A diferencia del ensayo anterior, los pacientes no estaban hospitalizados ya que se realizó en un hotel (ambulatorio) y el ensayo duró 6 días (Fase 3). Se agregó además una nueva plataforma desarrollada en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), denominada InsuMate, que aloja al algoritmo de control y que permite el monitoreo remoto de múltiples pacientes. Asimismo, durante este ensayo se realizaron caminatas con los pacientes de modo de evaluar también el efecto de la actividad física moderada además de las ingestas.

En el desarrollo de un sistema de Páncreas Artificial existen diferencias significativas entre las pruebas simuladas en Matlab, las *in silico* realizadas en un simulador de alta fidelidad (Hi-Fi) como es el caso del UVa/Padova (aprobado por la FDA), las pruebas clínicas intra-hospitalarias y las ambulatorias. Es por eso que, si bien se han ido desarrollando nuevas versiones del algoritmo ARG sin anuncio de comidas (Fushimi et al., 2019) o para ejercicio físico (Colmegna et al., 2016a, 2021) de modo de poder incorporar en el futuro estos nuevos desafíos, en este estudio se utiliza el algoritmo ARG original a fin de evaluar su desempeño en cada una de las cuatro etapas mencionadas. La novedad del presente trabajo no radica sólo en que se trata de la primera prueba ambulatoria de un algoritmo de páncreas artificial en Iberoamérica, sino que además se trata de un algoritmo no-híbrido e implementado en una plataforma propia basada en desarrollos de código abierto. Una versión abreviada del presente artículo fue presentada de forma preliminar y sin evaluación de trabajo completo en unas jornadas internas de la UNLP durante 2021, y publicada en el repositorio institucional de dicha universidad (Garelli et al., 2021b).

En la próxima sección se brindan detalles del protocolo médico y del ensayo clínico. En las secciones 3-4 se describen la plataforma y el algoritmo empleados en el ensayo, respectivamente. La sección 5 describe y discute los resultados de la prueba ambulatoria. Luego, la sección 6 presenta la discusión del trabajo, y por último, se finaliza con una sección de conclusiones y sobre el futuro de este proyecto.

2. Protocolo para ensayo clínico

El ensayo realizado consistió en un estudio piloto, clínico e intervencionista. Del mismo resultaron datos cuantitativos tras comparar dos tipos de tratamientos en pacientes con DMT1:

(a) Previo o convencional, BIIS y CGM no integrados (lazo abierto), durante 3 días realizados por el/la paciente.

(b) Nuevo o PA, con BIIS y CGM integrados (lazo cerrado) a través de la plataforma InsuMate y el algoritmo ARG, durante 3 días.

Durante la etapa previa (a) denominada lazo abierto (LA), cada participante reguló su glucemia por cuenta propia, empleando su tratamiento habitual mediante la administración de insulina vía BIIS, conteo de carbohidratos y su correspondiente perfil de insulina basal. Cumplidas las primeras 72hs en LA, se cerró el lazo desde la aplicación de InsuMate y se completaron los siguientes 3 días a lazo cerrado (LC) con el sistema de PA y el algoritmo ARG. Los pacientes se alojaron en un hotel

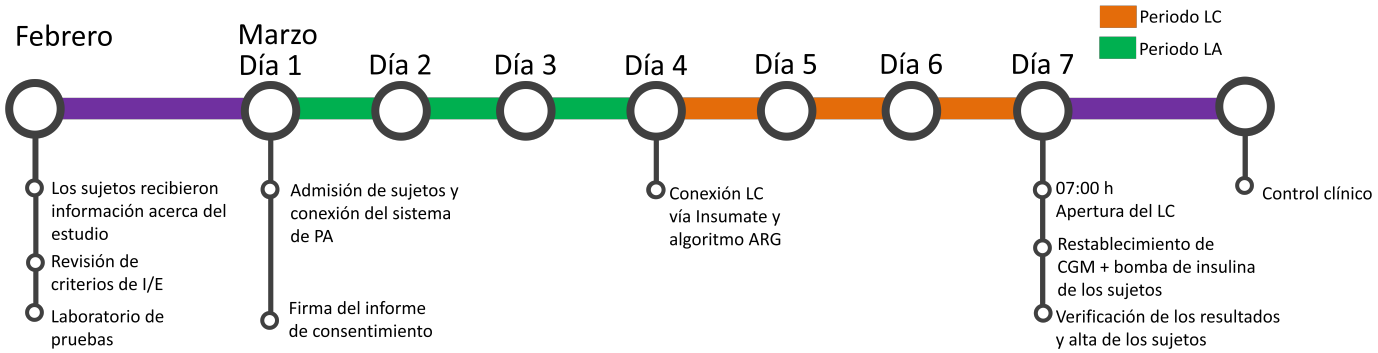

Figura 1: Línea de tiempo del protocolo seguido durante los ensayos clínicos.

en la ciudad de Buenos Aires cercano al HIBA y el protocolo médico fue aprobado por el Comité de Ética del mismo hospital. Durante todo el período del estudio los participantes fueron controlados a través del monitoreo remoto desde una habitación en planta baja por al menos un integrante del equipo médico (de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología del HIBA) y uno del equipo de ingenieros.

Tabla 1: Parámetros clínicos de los participantes del ensayo.

	Paciente	Sexo	Peso [Kg]	TDI* [U]	A1c [%]
	3001MO	F	65.2	26.2	8
	3002VF	F	63.5	40.4	8.9
	3003VP	F	68	32.4	6.5
	3004GN	M	85	59	6.8
	3005SZ	M	78.4	62.2	7.3
Media			72.02	44.04	7.50
STD			9.28	15.97	0.97

* Insulina total diaria (Total Daily Insulin)

La selección de los 5 sujetos participantes fue de manera aleatoria, cumpliendo con el criterio de inclusión y exclusión establecido. Los principales criterios de elegibilidad incluían el diagnóstico clínico de DMT1 mayor a 2 años; el uso de una bomba de insulina y un sensor CGM durante más de 6 meses; la edad de 18 a 65 años; y una hemoglobina glicosilada (A1c) <10 %. Los principales criterios de exclusión incluyeron la cetoacidosis diabética en los últimos 12 meses; la severa hipoglucemia grave con pérdida de conciencia en los últimos 12 meses; y condición cardíaca. Para más detalles, la base de datos del ensayo es accesible mediante: ClinicalTrials.gov Identifier, NCT04793165.

El tamaño de la muestra estaba sujeto a la disponibilidad de 5 BIIS, no siendo esto un impedimento ya que es coherente con otros ensayos piloto previos donde se evaluaron nuevos algoritmos de control glucémico. Los parámetros clínicos de los 5 participantes del ensayo se encuentran resumidos en la Tabla 1.

Se definieron de antemano los objetivos siguientes:

- Objetivo General: Evaluación de la seguridad y la eficacia del tratamiento con PA sin conteo de CHO en pacientes con DMT1 en manera ambulatoria.

- Objetivos Específicos Primarios:
  - Como parámetro de eficacia, determinación del porcentaje de tiempo con glucemia entre 70 y 180 mg/dl (rango deseado o TIR, Time In Range)).
  - Como parámetro de seguridad, determinación del porcentaje de tiempo con glucemia igual o menor a 70 mg/dl (hipoglucemia).

- Objetivos Específicos Secundarios:
  - Determinación del porcentaje de tiempo con glucemia entre 70 y 250 mg/dl (rango aceptable).
  - Determinación del porcentaje de tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl).
  - Estimación de la tasa de falla técnica de los componentes del sistema.
  - Determinación de la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática y asintomática.
  - Comparación de los registros de glucemia obtenidos durante el tiempo a LA, con los registros obtenidos durante el tiempo a LC.
  - Evaluación de la composición de las comidas y su efecto en la eficacia de corrección de la glucemia.
  - Determinación del porcentaje del tiempo en el que el PA permanece funcionando adecuadamente.

La línea temporal del protocolo se presenta en la Fig. 1. Los días previos al ensayo se proporcionó a cada sujeto los dispositivos para que se familiaricen con los mismos y continúen su tratamiento habitual. Se configuraron los perfiles, se actualizaron las versiones de las aplicaciones móviles de manera acorde y se prepararon los servidores. Dada la situación de pandemia de COVID-19, toda coordinación fue realizada de manera virtual entre el equipo de médicos, ingenieros y pacientes.

Una vez incluidos en el estudio, se procedió a realizar un control rutinario de glucemia capilar con tiras reactivas supervisado y se les entregó la bomba de infusión de insulina Accu-Chek Combo y el sensor de glucosa Dexcom G6. El día de recibimiento en el hotel se brindaron los dispositivos móviles con InsuMate instalado a los sujetos. Se configuraron las aplicaciones y el monitoreo remoto uno por vez y se realizó un entrenamiento del uso de la plataforma. Durante el transcurso del ensayo en ambas etapas, los pacientes continuaban trabajando

Figura 2: Componentes principales del sistema InsuMate.

a distancia, podían circular libremente dentro del hotel y se realizaban caminatas diarias. Durante todo el día y la noche se realizaba el monitoreo remoto del funcionamiento del sistema, el cual estaba a cargo de un ingeniero y un médico que se encontraban en una habitación en la planta baja del mismo hotel. Los pacientes podían realizar ingestas adicionales a las estipuladas en el menú del ensayo. Las mismas debían ser registradas por los pacientes en Insumate y en las planillas correspondientes junto con todas las calibraciones e ingestas coordinadas.

Después de 72 horas, se abrió el lazo (a las 07:00 h), concluyendo el ensayo. A continuación, se equipó a los participantes con sus dispositivos habituales. Tras desayunar, verificar los resultados y realizar una evaluación clínica, los sujetos fueron dados de alta.

3. Plataforma InsuMate

InsuMate fue desarrollada y registrada por la UNLP (UNLP, 2019) a partir de la necesidad de contar con una plataforma de PA propia para la realización de ensayos clínicos. La plataforma completa engloba un sistema compuesto por un teléfono celular donde se aloja el algoritmo de control, un CGM, una bomba de insulina y una interfaz gráfica para el monitoreo remoto múltiple, tal como se muestra en la Fig. 2. A esto se debe adicionar la aplicación móvil programada en base a desarrollos de código abierto donde se sintoniza el algoritmo de control y se visualizan las principales variables de interés, y las aplicaciones necesarias para la conexión de los dispositivos.

En este ensayo en particular, se utilizó la app Ruffy para la conexión con la bomba Roche Accu-Chek Spirit Combo y xDrip+ para la transmisión de las medidas de glucosa desde los CGM Dexcom G6, pero otras aplicaciones (abiertas o propietarias) y otros dispositivos podrían ser igualmente utilizados.

El desarrollo de la aplicación móvil se basó en una adaptación del sistema AndroidAPS tanto gráfica como operativa para la investigación de nuevos algoritmos de control glucémico. La aplicación permite el muestreo y la ejecución del algoritmo de control en un intervalo de 5 minutos, contando con una interfaz gráfica que permite visualizar de manera clara las principales variables y datos de interés durante pruebas clínicas. Su pantalla principal cuenta con la indicación de la glucemia actual y su tendencia, además de la evolución temporal de la glucemia, de la infusión continua de insulina y de la estimación de insulina a bordo (IOB). Cada gráfica permite ver en detalle sus muestras y el desplazamiento temporal. Otra información y aspectos relevantes durante el ensayo, como el modo de funcionamiento del control glucémico (ej. lazo cerrado agresivo o conservador), el nombre (perfil) del paciente asociado a sus parámetros clínicos, el rango deseado de glucemia y diversos botones configurables son accesibles desde la aplicación.

Insumate cuenta con tres modos de operación, los cuales dependerán del paciente y la tecnología o tratamiento asociado. Estos son: MDI (Múltiples Dosis de Insulina), Lazo Abierto y Lazo Cerrado. A su vez, el sistema tiene funcionalidades básicas comunes como son el monitoreo continuo de la glucemia, insulina e insulina a bordo, la posibilidad de hacer anotaciones, registrar ingestas y efectuar calibraciones del sensor.

La plataforma cuenta además con una interfaz de monitoreo remoto múltiple programado en Javascript/HTML. Los datos son subidos vía NightScout y alojados en un servidor web (*www.insumate.com.ar/remoto*). Éste permite visualizar hasta 40 individuos conectados simultáneamente, posibilitando acceder a un número configurable de individuos mediante usuario y contraseña. Este sistema fue ampliado y utilizado intensivamente para el monitoreo de pacientes críticos alojados en Unidades de Terapia Intensiva en el contexto de la pandemia de COVID-19 (Garelli et al., 2021a). En la Figura 3 puede visuali-

Figura 3: Vista del monitoreo remoto de InsuMate con los 5 participantes en simultáneo durante el ensayo clínico.

zarse una captura de pantalla de un navegador web con la vista del monitoreo remoto de los 5 participantes del ensayo ambulatorio en simultáneo. Cada paciente está especificado con su código y se visualizan las excursiones temporales de glucemia, insulina e IOB al igual que en la aplicación móvil. La visualización se puede hacer vía cualquier navegador y en diferentes dispositivos.

El monitoreo remoto brinda una interfaz simple para visualizar en una única pantalla a todos los pacientes/usuarios, o la opción de vista detallada de uno en particular. De cada sujeto se muestra la glucosa actual y su tendencia, las medidas de las últimas 4 horas (vista general) u 8 días (vista detallada) y la indicación del tiempo de la última medida recibida para verificar la conexión. También cuenta con gráficos de insulina e IOB, límites de IOB, indicación de ingestas, calibraciones y modos del controlador. En la vista detallada puede visualizarse una Tabla con las principales métricas de control glucémico y del estado del sistema. Estos datos se computan cada día de forma automática

4. Algoritmo ARG

El algoritmo ARG está basado en controladores previos que explotaron la condición variante en el tiempo de la dinámica del problema (Colmegna et al., 2016a) y la necesidad de priorizar una baja probabilidad de hipoglucemias mediante un sistema de seguridad (Revert et al., 2013). Asimismo, el hecho de que la acción de control requerida cambie sustancialmente frente a las grandes perturbaciones que representan las ingestas, condujo a proponer una estructura multi-controlador conmutada.

De esta manera, el algoritmo ARG consta de dos partes principales. La primera consiste en un controlador LQG conmutado, que pasa de un modo agresivo encargado de compensar el efecto de las comidas, a un modo conservador, que mantiene los valores de glucemia dentro del rango deseado en períodos de ayuno. A este controlador principal, se le añade la capa SAFE (Safety Auxiliary Feedback Element) que adapta (reduce) la infusión de insulina cuando se alcanza una restricción en la IOB, utilizando un acondicionamiento de señales por modo deslizante. Así, la respuesta del controlador conmutado es modulada por la capa SAFE de manera de poder generar automáticamente un pico de infusión de insulina similar al de un bolo prandial, pero sin requerir de esta acción *feedforward*. Al no infundir bolo de insulina en las comidas, este algoritmo funciona sin conteo de CHO. La Figura 4 representa un esquema del lazo de control de PA con el algoritmo ARG, detallando los elementos que lo conforman. A los fines de hacer el presente artículo auto-contenido, las siguientes subsecciones analizan en detalle el algoritmo de control en base a la presentación realizada en Colmegna et al. (2018).

4.1. *Controlador LQG conmutado*

El control LQG conmutado se basa en el modelo lineal de parámetros variantes (LPV)

$$\mathcal{G}(s) = k\frac{s+z}{(s+p_1)(s+p_2)(s+p_3)}e^{-15s}, \quad (1)$$

que promedia 10 pacientes del simulador UVa/Padova (Dalla Man et al., 2014). El parámetro $p_1(g)$ permite representar el carácter variante en el tiempo de la dinámica insulina-glucosa y se calcula en tiempo real basado en el nivel de glucosa g, mientras que los parámetros $z = 0{,}1501$, $p_2 = 0{,}0138$ y $p_3 = 0{,}0143$ son fijos para todos los pacientes. La ganancia k se sintoniza para cada paciente basado en su respectiva dosis total diaria de insulina (TDI), de acuerdo a la *regla del 1800* (1800/TDI) que indica la sensibilidad a la insulina. De esta manera la variabilidad inter-paciente se representa utilizando información clínica disponible a priori.

A pesar de que los controles LPV-conmutados diseñados previamente han dado buenos resultados, incluso en presencia de ejercicio físico (Colmegna et al., 2016b, 2021), por simplicidad en la implementación en un teléfono celular se adoptó un

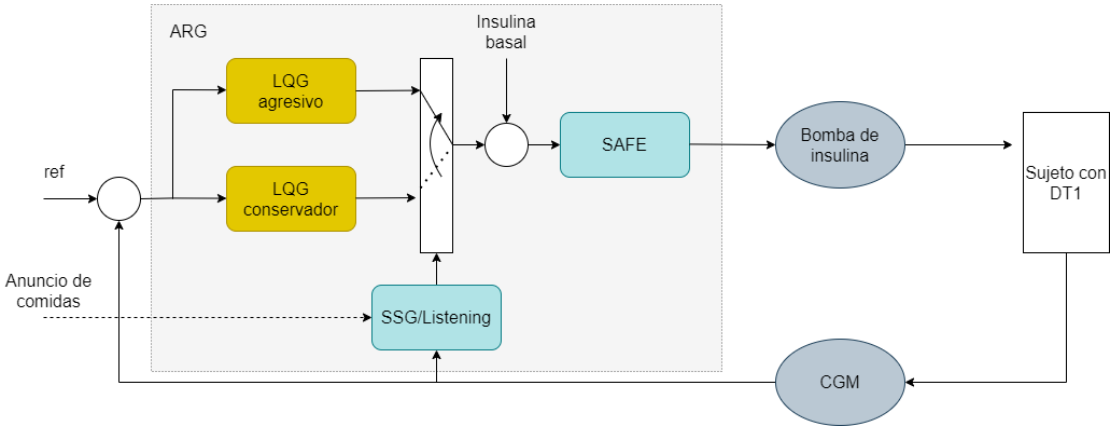

Figura 4: Diagrama en bloques del algoritmo ARG.

control LQG-conmutado, que no requiere modificar los parámetros del controlador cada 5 minutos. Para ello se utiliza una versión LTI discretizada del modelo LPV personalizado (1) en el punto de operación $g = 120$mg/dl, i.e. $p_1^* = p_1(120)$, que es la referencia del lazo cerrado. Así, a cada paciente $\#j$ se asigna el siguiente modelo LTI orientado al control:

$$\mathcal{G}_j(s) = k_j \frac{s+z}{(s+p_1^*)(s+p_2)(s+p_3)} \mathrm{e}^{-15s} \tag{2}$$

Un CGM provee en general lecturas cada 5 minutos, por lo que los sistemas de control de glucosa operan en forma discreta. Luego, el modelo $\mathcal{G}_j(s)$ (sin considerar el retardo de 15 minutos) se convierte a un modelo de tiempo discreto $\overline{\mathcal{G}}_j(z)$ usando un retenedor de orden cero (ZOH) con tiempo de muestreo $T_s = 5$ min. Sea:

$$\overline{\mathcal{G}}_j(z) \equiv \left[\begin{array}{c|c} \overline{\mathbf{A}}_j & \overline{\mathbf{B}}_j \\ \hline \overline{\mathbf{C}}_j & 0 \end{array}\right] \tag{3}$$

una realización mínima de tercer orden del modelo discretizado, donde $\overline{\mathbf{A}}_j \in \mathbb{R}^{3\times3}$, $\overline{\mathbf{B}}_j \in \mathbb{R}^{3\times1}$, y $\overline{\mathbf{C}}_j \in \mathbb{R}^{1\times3}$. Luego, la representación discreta de (2) se obtiene adicionando un retardo de tres muestras como sigue:

$$\mathcal{G}_j(z) \equiv \left[\begin{array}{c|c} \mathbf{A}_j & \mathbf{B}_j \\ \hline \mathbf{C}_j & 0 \end{array}\right] \tag{4}$$

con

$$\mathbf{A}_j = \begin{bmatrix} \overline{\mathbf{A}}_j & \mathbf{0}_{3\times2} & \overline{\mathbf{B}}_j \\ \mathbf{0}_{1\times3} & \mathbf{0}_{1\times2} & 0 \\ \mathbf{0}_{2\times3} & \mathbf{I}_{2\times2} & \mathbf{0}_{2\times1} \end{bmatrix}, \tag{5}$$

$$\mathbf{B}_j = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{3\times1} & 1 & \mathbf{0}_{2\times1} \end{bmatrix}^T \quad \text{and} \quad \mathbf{C}_j = \begin{bmatrix} \overline{\mathbf{C}}_j & \mathbf{0}_{1\times3} \end{bmatrix},$$

donde $\mathbf{0}_{i\times j}$ representa la matriz nula de orden $i \times j$, y $I_{2\times2}$ representa la matriz indentidad de orden 2. Finalmente, el modelo $\mathcal{G}_j(z)$ se reduce a un modelo de tercer orden $\mathcal{G}_{r,j}(z)$ mediante el método de Schur de balance y truncamiento (Safonov and Chiang (1989)). Para cada paciente $\#j$ se diseñan dos controladores LQG $\mathcal{K}_{i,j}(z)$ con $i \in \mathcal{I} = \{1, 2\}$ basados en la siguiente realización de $\mathcal{G}_{r,j}(z)$:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(k+1) &= \mathbf{A}_{r,j}\mathbf{x}(k) + \mathbf{B}_{r,j}u_\Delta(k) \\ y_\Delta(k) &= \mathbf{C}_{r,j}\mathbf{x}(k) \end{aligned} \tag{6}$$

con $u_\Delta(k) = u(k) - i_{b,j}$, $y_\Delta(k) = y(k) - 120$ mg/dl, e $i_{b,j}$ la tasa de infusión basal dependiente del tiempo del paciente [pmol/min]. Luego, se plantea un control por realimentación de estados:

$$u_\Delta(k) = -\mathbf{K}_{i,j}\mathbf{x}(k) \tag{7}$$

que minimice el siguiente costo cuadrático:

$$J_i(u_\Delta, y_\Delta) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(R_i u_\Delta^2 + Q y_\Delta^2\right) \tag{8}$$

con $R_1 = 1$, $R_2 = 0{,}5$ y $Q = 5 \times 10^3$. Nótese que R_2 se define más pequeño que R_1 con el fin de que $\mathcal{K}_{2,j}(z)$ sea más agresivo que $\mathcal{K}_{1,j}(z)$. Por otro lado, los estados se estiman mediante un filtro de Kalman:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{x}}(k+1|k) = \mathbf{A}_{r,j}\hat{\mathbf{x}}(k|k-1) + \mathbf{B}_{r,j}u_\Delta(k) + \ldots \\ \cdots + \mathbf{L}_{i,j}[y_\Delta(k) - \mathbf{C}_{r,j}\hat{\mathbf{x}}(k|k-1)] \end{aligned} \tag{9}$$

donde $\mathbf{L}_{i,j}$ se obtiene suponiendo que los ruidos de proceso $w(k)$ y de medición $v(k)$ son ruido blanco no-correlacionado que satisfacen:

$$E[w(k)w(k)^T] = W, \quad E[v(k)v(k)^T] = V_i \tag{10}$$

con $W = V_1 = 3$, y $V_2 = 45 \times 10^{-4}$. Nótese ahora que V_2 se toma menor que V_1 para hacer $\mathcal{K}_{2,j}(z)$ más rápido que $\mathcal{K}_{1,j}(z)$.

Dado que ambos controladores LQG tienen estructura de observador con realimentación de estados, sus realizaciones resultan $\{\mathbf{A}_{r,j} - \mathbf{L}_{i,j}\mathbf{C}_{r,j} - \mathbf{B}_{r,j}\mathbf{K}_{i,j}, \mathbf{L}_{i,j}, \mathbf{K}_{i,j}\}$.

Multi-controlador

A partir de los dos controladores LQG $\mathcal{K}_{i,j}$ con $i \in \mathcal{I}$ para cada paciente $\#j$ se construye un multi-controlador $C_j(\sigma)$ que conmuta entre ambos $\mathcal{K}_{i,j}$ con una estructura basada en la parametrización de Youla (Youla et al., 1976).

$C_j(\sigma)$ se diseña con tres entradas: la señal de conmutación σ, la señal de control cuantizada y saturada $u_{C,qsat}$[1], y la señal de error e; y una salida: la señal de control u_C. La entrada

[1] $u_{C,qsat}$ se incluye como entrada para considerar las restricciones de las bombas de insulina en la estructura del controlador.

$\sigma : [0, \infty) \to \mathcal{I}$ es constante a tramos. Mientras σ sea constante e igual a $i \in \mathcal{I}$, $C_j(\sigma)$ se comporta como un sistema LTI con función de transferencia $\mathcal{K}_{i,j}$, y en dicho caso u_C se corresponde con u_Δ. El procedimiento para definir $C_j(\sigma)$ se describe a continuación (ver (Hespanha and Morse, 2002) para más detalles).

En primer lugar, de acuerdo con el Lema 8 de (Hespanha and Morse, 2002), dado que el modelo $\mathcal{G}_{r,j}$ es estrictamente propio y $\mathcal{K}_{1,j}$, que también lo es, estabiliza $\mathcal{G}_{r,j}$, existen matrices $\mathbf{A}_{E,j}$, $\mathbf{B}_{E,j}$, $\mathbf{C}_{E,j}$, $\mathbf{D}_{E,j}$, $\mathbf{F}_{E,j}$, y $\mathbf{G}_{E,j}$ (con dimensiones apropiadas) tales que $\mathbf{A}_{E,j}$ es una matriz estable, y $\{\mathbf{A}_{E,j} + \mathbf{D}_{E,j}\mathbf{C}_{E,j}, \mathbf{B}_{E,j}, \mathbf{C}_{E,j}\}$ y $\{\mathbf{A}_{E,j} - \mathbf{B}_{E,j}\mathbf{F}_{E,j}, \mathbf{D}_{E,j} - \mathbf{B}_{E,j}\mathbf{G}_{E,j}, \mathbf{F}_{E,j}, \mathbf{G}_{E,j}\}$ son realizaciones estabilizables y detectables de $\mathcal{G}_{r,j}$ y $\mathcal{K}_{1,j}$, respectivamente. Sean $\{\mathbf{A}_{r,j}, \mathbf{B}_{r,j}, \mathbf{C}_{r,j}\}$ y $\{\mathbf{F}_j, \mathbf{G}_j, \mathbf{H}_j\}$ realizaciones mínimas de $\mathcal{G}_{r,j}$ y $\mathcal{K}_{1,j}$, respectivamente, y $\mathbf{X}_j$, $\mathbf{Y}_j$ matrices tales que $\mathbf{A}_{r,j} + \mathbf{X}_j\mathbf{C}_{r,j}$ y $\mathbf{F}_j + \mathbf{Y}_j\mathbf{H}_j$ son asintóticamente estables, luego:

$$\begin{aligned}
\mathbf{A}_{E,j} &= \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{r,j} + \mathbf{X}_j\mathbf{C}_{r,j} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{F}_j + \mathbf{Y}_j\mathbf{H}_j \end{bmatrix}, \ \mathbf{B}_{E,j} = \begin{bmatrix} \mathbf{B}_{r,j} \\ -\mathbf{Y}_j \end{bmatrix} \\
\mathbf{C}_{E,j} &= \begin{bmatrix} \mathbf{C}_{r,j} & \mathbf{0} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{D}_{E,j} = \begin{bmatrix} -\mathbf{X}_j \\ -\mathbf{G}_j \end{bmatrix} \\
\mathbf{F}_{E,j} &= \begin{bmatrix} \mathbf{0} & -\mathbf{H}_j \end{bmatrix}, \quad \mathbf{G}_{E,j} = \mathbf{0}.
\end{aligned} \tag{11}$$

Entonces

$$S_{i,j} = \left(Y_{C,j} + X_{C,j}\mathcal{K}_{i,j}\right)\left(X_{P,j} + Y_{P,j}\mathcal{K}_{i,j}\right)^{-1} \tag{12}$$

se define como el parámetro de Youla con:

$$\begin{aligned}
\begin{bmatrix} X_{C,j} & -Y_{C,j} \\ Y_{P,j} & X_{P,j} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{F}_{E,j} \\ \mathbf{C}_{E,j} \end{bmatrix} \left(s\mathbf{I} - \mathbf{A}_{r,j}\right)^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{B}_{E,j} & -\mathbf{D}_{E,j} \end{bmatrix} + \dots \\
\cdots + \begin{bmatrix} \mathbf{I} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{bmatrix}.
\end{aligned} \tag{13}$$

una factorización comprima simultánea de $K_{1,j}$ y $\mathcal{G}_{r,j}$. Nótese que si de (12) se despeja $\mathcal{K}_{i,j}$:

$$\mathcal{K}_{i,j} = \left(X_{C,j} - S_{i,j}Y_{P,j}\right)^{-1}\left(Y_{C,j} + S_{i,j}X_{P,j}\right). \tag{14}$$

De (14) es fácil ver que si $K_{1,j}$ se toma como controlador central, i.e., $K_{1,j} = X_{C,j}^{-1}Y_{C,j}$, entonces $S_{1,j} = 0$. Además, los polos de $S_{2,j}$ deben tener magnitud menor a 1, porque $\mathcal{K}_{2,j}$ estabiliza $\mathcal{G}_{r,j}$ (ver Remark 10 en Apéndice A de (Hespanha and Morse, 2002)). Luego, dada una realización mínima estable $\{\mathbf{A}_{S,2,j}, \mathbf{B}_{S,2,j}, \mathbf{C}_{S,2,j}\}$ para $S_{2,j}$, puede tomarse la realización trivial $\{\mathbf{A}_{S,1,j}, \mathbf{B}_{S,1,j}, \mathbf{C}_{S,1,j}\} = \{\mathbf{A}_{S,2,j}, \mathbf{B}_{S,2,j}, \mathbf{0}\}$ para $S_{1,j}$. Así, existe una matriz simétrica positiva definida $\mathbf{Q}_j$ tal que:

$$\mathbf{A}_{S,i,j}^T\mathbf{Q}_j\mathbf{A}_{S,i,j} - \mathbf{Q}_j < 0 \tag{15}$$

para $i \in \mathcal{I}$. Esto permite seleccionar las matrices de *reset* como la identidad. Como se indica en el Lema 1 de (Hespanha and Morse, 2002), el sistema conmutado que alterna entre ambas $S_{i,j}$, de acuerdo al valor de la señal de conmutación $\sigma : [0, \infty) \to \mathcal{I}$, i.e., $S_{\sigma,j}$, es exponencialmente estable, y uniformemente sobre $\mathcal{I}$.

Finalmente, el multi-controlador LQG conmutado $C_j(\sigma)$ puede ser descripto por el siguiente sistema dinámico:

$$\begin{aligned}
\mathbf{x}_C(k+1) &= \mathbf{A}_{C,j}\mathbf{x}_C(k) + \mathbf{B}_{C,j}\begin{bmatrix} u_{C,qsat}(k) \\ e(k) \end{bmatrix} \\
u_C(k) &= \mathbf{C}_{C,\sigma,j}\mathbf{x}_C(k)
\end{aligned} \tag{16}$$

con

$$\begin{aligned}
\mathbf{A}_{C,j} &= \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{E,j} & \mathbf{0} \\ \mathbf{B}_{S,2,j}\mathbf{C}_{E,j} & \mathbf{A}_{S,2,j} \end{bmatrix}, \\
\mathbf{B}_{C,j} &= \begin{bmatrix} \mathbf{B}_{E,j} & -\mathbf{D}_{E,j} \\ \mathbf{0} & \mathbf{B}_{S,2,j} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{C}_{C,\sigma,j} = \begin{bmatrix} -\mathbf{F}_{E,j} & \mathbf{C}_{S,\sigma,j} \end{bmatrix}.
\end{aligned} \tag{17}$$

De acuerdo con el Teorema 5 de (Hespanha and Morse, 2002), la conexión a lazo cerrado entre $C_j(\sigma)$ y el modelo $\mathcal{G}_{r,j}$ es exponencialmente estable, uniformemente sobre $\mathcal{I}$. Si bien esto puede ser considerado secundario para la presente aplicación, es importante destacar que la estructura de controlador resultante permite una conmutación arbitraria entre ambos controladores LQG $\mathcal{K}_{i,j}$, conmutando únicamente la matriz $\mathbf{C}_{S,i,j}$. Adicionalmente, dado que las matrices de *reset* se toman como la identidad, los estados del controlador no se vuelven a cero durante las conmutaciones. En consecuencia, el estado del control conmutado siempre es consistente con el estado de la "planta".

4.2. Capa SAFE para prevenir hipoglucemias

La capa de seguridad SAFE, originalmente presentada en Revert et al. (2013) se reformula aquí en una versión más sencilla y se agrega al control conmutado LQG. Este mecanismo está basado en conceptos de acondicionamiento por modos deslizantes (Garelli et al. (2011)) como una forma de reducir los eventos de hipoglucemia que podrían ser provocados por el sistema de control principal. Con este fin, el SAFE adapta la ganancia del controlador mediante un factor $\gamma(t)$ para evitar que la insulina activa supere una determinada restricción $\overline{\text{IOB}}_j(t)$ ajustada para cada paciente.

Es decir, la capa SAFE determina si la inyección de insulina prevista para el próximo período de muestreo $u(t) = u_C(t) + u_B(t)$, donde $u_C(t)$ es la insulina sugerida por el controlador y $u_B(t)$ la insulina basal, es suficientemente baja como para que la insulina activa se mantenga por debajo del límite $\overline{\text{IOB}}_j(t)$. En ese caso, el SAFE no corrige la acción de control, aplicando una ganancia $\gamma(t) = 1$, o sea que la señal de comando de la bomba es $\gamma(t)u(t) = u(t)$. Cabe resaltar que en esta condición el bloque SAFE no afecta en absoluto al lazo de control, por lo que desde el punto de vista de la modularidad buscada en las estrategias de control glucémico se la considera una capa de seguridad cuya activación depende del cumplimiento de una determinada condición (insulina activa elevada). Si por el contrario la inyección de insulina prevista es suficientemente alta como para que se viole la restricción, entonces el SAFE ajusta la ganancia $\gamma(t)$ entre valores $0 \leq \gamma(t) < 1$ para que ello no ocurra.

Para el cálculo de la ganancia $\gamma(t)$, el SAFE predice la evolución de la IOB durante el próximo período de muestreo a partir de la insulina aplicada por la bomba y una constante de tiempo asociada a la duración de acción de la insulina (K_{DIA}) mediante el modelo dinámico:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_S}{d\tau}(\tau) &= \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} K_{DIA}\, x_S(\tau) + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u(t)w(\tau) \\
\text{IOB}(\tau) &= \begin{bmatrix} 1 & 1 \end{bmatrix} x_S(\tau)
\end{aligned} \tag{18}$$

donde $w(\cdot)$ es una señal binaria que conmuta a alta frecuencia de acuerdo con

$$w(\tau) = \begin{cases} 1 \text{ si } \overline{\text{IOB}}_j(t) > \text{IOB}(\tau) \\ 0 \text{ caso contrario,} \end{cases} \quad (19)$$

siendo $\overline{\text{IOB}}_j(t) = \overline{\text{IOB}}_{\text{CHO},j}(t) = \text{IOB}_{\text{ss},j}(t) + CHO/\text{CR}_j(t)$, con $\text{IOB}_{\text{ss},j}(t)$ la IOB de estado estacionario considerando la infusión basal de insulina del paciente, CR_j la relación carbohidratos/insulina del paciente, y CHO determinado a partir de una clasificación de las comidas en pequeñas ($<$ 35 gCHO, $CHO = 40$), medianas ([35, 65) gCHO, $CHO = 55$) y grandes ($\geq$ 65 gCHO, $CHO = 70$).

La ganancia $\gamma(t)$ resulta de promediar la señal conmutada $w(\tau)$ calculada para todo el período de muestreo ($t \leq \tau < t + 1$), de modo que el valor medio de $uw(\tau)$ es la insulina efectivamente indicada a la bomba para su infusión. Debido a que la dinámica del sistema insulina-glucosa por vía subcutánea es muy lenta, el periodo de muestreo de los controladores LQG coincide con el de los sensores y actuadores (5min), mientras que la predicción de la IOB a partir del modelo y el cálculo de la ganancia $\gamma(t)$ se ejecutan en tiempos muy inferiores.

Con respecto a su efecto sobre el controlador una vez activa, la capa SAFE introduce una no-linealidad en el control mediante la atenuación abrupta en la acción de control, la cual permite aumentar la ganancia del controlador agresivo para adelantar la infusión de insulina. Sin ella, este incremento de ganancia de controlador agresivo (útil para compensar los picos de hiperglucemia) daría lugar a eventos de hipoglucemia severos en periodos postprandiales tardíos. Esta capa de seguridad permite ser ajustada de acuerdo a criterios médicos, y mejora la robustez frente a dosis de insulina sobre-estimadas.

Para mayores detalles sobre el funcionamiento de la capa SAFE puede consultarse (Revert et al., 2013) y (León-Vargas et al., 2015).

4.3. Mecanismo de conmutación del multi-controlador

Como se mencionó previamente, el control $\mathcal{K}_{2,j}$ se aplica solamente en los momentos de las ingestas para generar un pico de insulina similar al tratamiento habitual de lazo-abierto de tipo basal-bolo. El problema aquí es cómo se detecta la ingesta, y cómo a partir de ella se conmuta el controlador y se modifica el límite de IOB. Hay dos estrategias: anuncio manual y detección automática. Ambas se describen a continuación.

Anuncio de comida

En este enfoque más sencillo, el paciente anuncia el momento en el que va a comer, sólo apretando un botón. Si se procede con un método de clasificación de comida, el paciente debe elegir el tamaño de la misma: pequeña, mediana o grande. A partir del anuncio, en la implementación actual se dispara un *modo de escucha* o *listening* que se mantendrá activo hasta un máximo de 90 min. En este modo, se conmuta al LQG agresivo por 1 hora sólo si se confirma que los niveles de glucosa aumentan (lo cual se infiere de la tendencia del CGM). A su vez, al conmutarse el controlador $\overline{\text{IOB}}_j(t)$ se cambia por 90 minutos de $\overline{\text{IOB}}_{40,j}(t)$ al correspondiente límite de IOB, el cual depende de la clasificación de comidas utilizada.

Una estrategia de conmutación alternativa sin modo de escucha y con desconmutación automática ante tendencia decreciente de la glucemia fue propuesta en (Fushimi et al., 2020).

Detección automática de comida

El algoritmo ARG funciona de forma independiente a cómo se realice la detección de comidas. Por lo tanto, cualquier algoritmo de detección de ingestas previamente diseñados (Dassau et al. (2008); Hughes et al. (2011); Harvey et al. (2008); Colmegna et al. (2016c); Turksoy et al. (2016); Samadi et al. (2017)) puede ser empleado en la generación de la señal de conmutación que comanda qué control LQG se utiliza. En (Fushimi et al., 2019) se propuso y aplicó exitosamente al algoritmo ARG un generador de señal de conmutación (SSG) automático propio.

En general, si la detección depende de la señal del CGM, algunas situaciones no-realistas de hiperglucemia podrían ser detectadas debido al elevado ruido de medición. En consecuencia, existe un compromiso entre una rápida respuesta y una mayor inmunidad al ruido del CGM. Por esta razón, y dado que el algoritmo ARG fue diseñado para ser aplicado por primera vez en pruebas clínicas piloto, el método automático no fue implementado en las primeras pruebas con pacientes. Sin embargo, fue posible demostrar su correcto funcionamiento con los datos de las mismas.

4.4. Módulos Auxiliares

A fin de minimizar las posibilidades de hipo- e hiperglucemias, se han diseñado dos módulos auxiliares de protección. Éstos han sido agregados al ARG de manera de hacerlo más robusto frente a la naturaleza tiempo-variante e incierta de la dinámica insulina-glucosa.

Módulo de Hipoglucemia

Este módulo reduce el límite $\overline{\text{IOB}}$ cuando se detectan o predicen valores bajos de glucemia.

En cada instante de muestreo, a partir de las muestras del CGM de los últimos 30 minutos, se estima la tasa de variación de la glucosa $\hat{\dot{g}}$ y se predice la glucosa $\hat{g}$ con un horizonte 15 minutos. En función de estas estimaciones, el límite $\overline{\text{IOB}}(t)$ varía entre el 100 %, 75 %, 50 % o 25 % de su valor nominal.

Módulo de Hiperglucemia

Este módulo genera un bolo automático de corrección (BAC) cuando una hiperglucemia persistente no puede ser mitigada por el modo conservador del algoritmo ARG.

A cada instante de muestreo, el módulo evalúa si las últimas 6 lecturas del CGM superan un cierto umbral (típicamente 160 mg/dl). En caso afirmativo, se genera un BAC calculado en función del valor medio de estas lecturas, de la estimación de la derivada de la glucosa y del factor de corrección (CF) propio del paciente. El CF es un parámetro que depende de la sensibilidad a la insulina de cada paciente y es cargado usualmente en las bombas de insulina para el cómputo de los bolos de corrección.

La aplicación de un BAC inhibe la aplicación de otro BAC por el término de las próximas 2 horas. Similarmente, el modo de control LQG agresivo inhibe la aplicación de BACs hasta que hayan transcurrido 3 horas de la conmutación al modo conservador.

Debido a las condiciones que deben cumplirse para que se genere un BAC, el módulo típicamente se activa durante hiperglucemias persistentes en períodos de ayuno. Por seguridad, para evitar posibles hipoglucemias inducidas por estos BACs, éstos no son en principio sumados a la salida del SAFE sino a la salida del LQG de manera que el SAFE proteja contra excesos de la IOB.

4.5. Sintonización

El algoritmo se ajusta a la variabilidad inter-paciente mediante la configuración de parámetros comúnmente utilizados en las terapias de lazo abierto. En resumen, de acuerdo con las subsecciones anteriores, las variables clínicas necesarias para el ajuste del algoritmo ARG son:

- La insulina diaria total del paciente [U] (TDI).
- El factor de corrección [mg/dl/U] (Correction Factor - CF).
- La relación carbohidratos/insulina [gCHO/U] (Carbohydrate Ratio – CR).

Como ya se ha mencionado, la TDI se utiliza en la sintonización ajustando la ganancia del modelo de diseño de los controladores LQG para cada paciente. A su vez, el límite en la insulina a bordo $\overline{\text{IOB}}(t)$ nominal que impone la capa SAFE se determina mediante el CR o relación carbohidratos/insulina de cada paciente (utilizado en la terapia convencional para el cómputo de bolos pre-comida), mientras que para los bolos automáticos de corrección se usa el CF.

5. Resultados

En la presente sección se detallan los resultados obtenidos del ensayo ambulatorio del algoritmo automático de control glucémico ARG.

En primer lugar, es de interés visualizar el comportamiento a lazo cerrado durante los 3 días para un paciente en particular antes de desarrollar los resultados poblacionales. En la Figura 5 se muestra la visualización del monitoreo remoto para el control a LC durante 72 horas de la participante 3003VP. En la subfigura superior se observa la excursión glucémica del paciente, indicando en color rojo valores por debajo de 70 mg/dl, amarillo valores por encima de 180 md/dl y verde para normoglucemia. Los momentos de ingesta en que se realizó un anuncio, están indicados con círculos amarillos sobre la recta horizontal de la referencia de glucemia considerada (ref = 120 mg/dl). Se logró un control glucémico satisfactorio, obteniéndose la mayor parte del tiempo la excursión glucémica dentro del rango deseado (indicado con trazo verde) sin una gran variabilidad. En cuanto a los episodios de hipoglucemia, fueron escasos y breves, por lo que no se requirió de intervención médica en los mismos ni de ingestas de rescate por parte del paciente, aportándole al mismo tranquilidad en el trascurso del ensayo. Por otra parte, no se observan hiperglucemias sostenidas, tanto en períodos postprandiales como en los periodos nocturnos. La administración de insulina por parte de la bomba comandada por el algoritmo ARG alojado en Insumate se muestra en la segunda subfigura. Puede observarse el comportamiento del algoritmo en el trascurso de las 72 horas de LC para los diferentes periodos del día. Por un lado, puede distinguirse la acción del modo agresivo del algoritmo durante las ingestas, resultando en grandes dosis de insulina para compensar la alta tasa de cambio de la glucosa. Por otro lado, durante los periodos nocturnos o postprandiales tardíos, el controlador conservador ajusta el perfil basal configurado para mantener al paciente dentro de la normoglucemia. La acción del módulo de seguridad ante hiperglucemias se hace notorio vía la acción de los BACs en periodos nocturnos cuando fueron de necesidad para evitar episodios hiperglucémcios prolongados. Considerando la última subfigura, la cual corresponde al nivel de IOB estimado, puede observarse el funcionamiento de la capa SAFE y el módulo de seguridad ante hipoglucemias. La restricción impuesta en el nivel de IOB, indicada por la línea a trazos y puntos negra variante en el tiempo, limita la insulina administrada atenuando la acción del controlador con posterioridad a las ingestas, e incluso en algunos casos, inhibiéndolo. En caso de detectarse tendencias decrecientes de la glucemia o predecirse valores bajos de la misma, se reduce este límite para prevenir y disminuir los episodios de hipoglucemia, típicamente provocados en períodos posprandiales tardíos a causa de la acumulación excesiva de insulina en el cuerpo.

En cuanto al funcionamiento de la plataforma Insumate, la misma presentó un desempeño estable y correcto, alcanzando un promedio de tiempo de conexión a LC del 95.4 %. Esto demuestra la viabilidad del sistema para ser utilizado en ensayos de PA, y en particular para su uso ambulatorio, sumado a la seguridad en el control glucémico otorgada por el algoritmo. El detalle de los porcentajes de tiempo en LC puede verse en la Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje del tiempo que estuvo cada participante a lazo cerrado desde el cierre del lazo hasta el final del ensayo y su promedio

3001MO	3002VF	3003VP	3004GN	3005SZ	**Prom.**
99.64	91.01	96.26	96.41	93.68	95.40

Con respecto a los resultados poblacionales, en la Tabla 3 se muestran las métricas resultantes en promedio de la glucemia (GP) en el período de LA vs. el período de LC para las 72 hs totales del ensayo. También se consideró distinguir el período de 24 hs hacia el final del ensayo, ya que brinda una visión de cómo fue su evolución y la experiencia de los y las participantes del mismo.

Es de interés comparar dentro de los 6 días que duró el ensayo, los 3 días a LA respecto a los 3 días en LC. Se observa una reducción del tiempo en hiperglucemia (GP >180 mg/dl) por parte del algoritmo ARG, el cual también brinda un mayor tiempo en valores objetivos o TIR (GP $\in$ [70 – 180] mg/dl). Como consecuencia, a LC también disminuye, pero en menor medida, la glucemia media en los y las participantes. Sin embargo, aunque se den estos resultados, hay un aumento en tiempo en hiperglucemia severa, pudiéndose observar a partir de la métrica GP $\in$ [70 – 250] mg/dl. El tiempo en hipoglucemia (GP <70 mg/dl) se mantiene entre ambos tratamientos, y los casos severos fueron evitados en ambos períodos.

A su vez, si se compara el último día de LC con el correspondiente día de tratamiento a LA, se conservan las características y métricas antes mencionadas. El tratamiento a LC logra reducir de manera más notoria la glucemia media y aumentar el

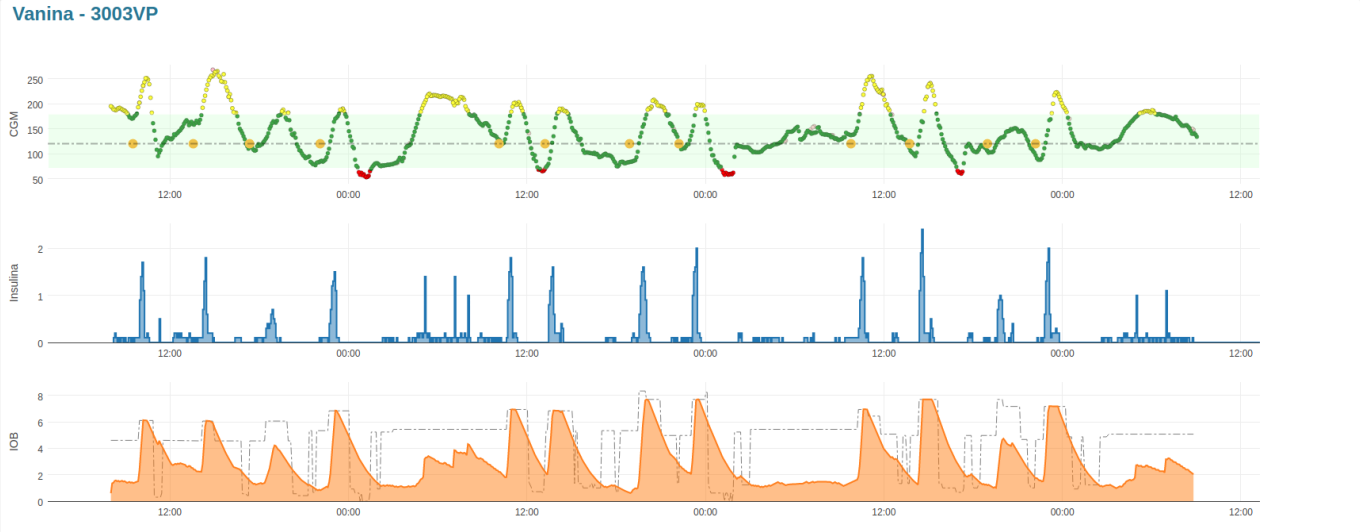

Figura 5: Control a lazo cerrado durante 72 horas para el participante 3003VP. En la primera subfigura se muestra la evolución temporal de la glucemia. En la segunda subfigura, se muestra la dosificación de insulina por parte del algoritmo de LC. En la última subfigura, se muestra la IOB junto con la restricción impuesta en la misma por el controlador.

porcentaje de TIR. Sin embargo, se aprecia un leve aumento en el tiempo en hipoglucemia. A pesar de esto último, las métricas obtenidas con el algoritmo ARG en la plataforma Insumate mejoran en general considerando el período final del ensayo.

Tabla 3: Resultados obtenidos en lazo abierto vs lazo cerrado en promedio para los 5 participantes del ensayo ambulatorio en el período de 72hs y en un período de 24hs.

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

Cabe destacar en la Tabla 4 las resultantes métricas obtenidas para el período de 72hs, tanto a LA como a LC, según el porcentaje de A1c que presentaban los y las participantes a la hora de realizar el ensayo. Se diferencia entre A1c baja (A1c <8 %) y A1c alta (A1c ≥ 8 %). Para participantes con A1c baja, el algoritmo de control tuvo un buen desempeño dado por un aumento del TIR y por la reducción de la hiperglucemia y del valor de glucemia media, con respecto al tratamiento a LA. En cambio, en el caso de A1c alta no hubo una mejora significativa, manteniéndose de forma aproximada el tiempo en hiperglucemia en ambos tratamientos pero alcanzando valores más altos de glucemia media a LC.

En este ensayo clínico ambulatorio, los participantes podían si quisiesen, consumir una ración mayor de comida que la indicada en el menú del protocolo. Esto tuvo como consecuencia que el tamaño de las comidas, particularmente en los almuerzos y en las cenas, variara entre 45 y 120 CHO. Por esta razón, en la Tabla 4 también se considera el consumo total diario de ingestas, diferenciando entre un alto consumo de CHO diario (CHO = 240 g) y un bajo consumo de CHO (CHO = 180 g). Comparando los resultados obtenidos ante altos consumos de CHO (es decir, aquellos pacientes menos estrictos con la dieta sugerida), se observa que a LC se reduce el tiempo en hiper e hipoglucemia y la glucemia media, y se aumenta el tiempo en TIR. Para el caso de un bajo consumo de CHO, el LC disminuye el tiempo en hiperglucemia y aumenta el TIR, pero disminuye en mayor proporción el tiempo en el rango deseado y se produce un leve aumento en la hipoglucemia.

6. Discusión

En términos generales, el controlador de lazo cerrado sin bolos prandiales tuvo resultados altamente satisfactorios. Analizando distintos criterios de clasificación y espacios de tiempo, puede verse que el algoritmo ARG logró consistentemente una disminución de los valores medios de la glucemia, disminuyó el tiempo en hiperglucemia y aumentó el tiempo en rango total, comparado con el tratamiento a lazo abierto.

El TIR de las 72 horas de lazo cerrado es menor que el reportado en otros ensayos clínicos de sistemas de control de glucemia híbridos, pero comparable con los de otros ensayos de similares características al presentado en este trabajo (ambulatorios y de PA automático). Cabe destacar que, aún siendo un ensayo de corta duración, el desempeño del sistema de LC mejoró en las últimas 24hs.

Es de particular importancia también considerar que con este algoritmo no se requiere que los participantes hagan conteos de carbohidratos, como sí debe hacerse con los algoritmos híbridos. Por otra parte, al no infundir un bolo pre-prandial, se agrega la libertad de anunciar una comida y después no ingerirla (o reducir la cantidad de CHO inicialmente planificada), sin que eso suponga un riesgo de hipoglucemia. Estas características fueron valoradas muy positivamente por los usuarios.

Al ser un ensayo ambulatorio, hubo flexibilidad tanto en la actividad física como en la dieta: los participantes realizaron

Tabla 4: Resultados obtenidos en las 72 horas en lazo abierto vs. las 72 horas en lazo cerrado diferenciando entre los participantes que presentaban una A1c baja (A1c <8 %) y una A1c alta (A1c ≥ 8 %), y un alto consumo de CHO diario (CHO = 240 g) y un bajo consumo de CHO (CHO = 180 g).

	A1c <8 %		**A1c ≥ 8 %**		**Alto consumo de CHO**		**Bajo consumo de CHO**	
	LA	LC	LA	LC	LA	LC	LA	LC
Glucemia								
mg/dl	185,5	180,9	194,2	194,0	203,6	199,5	179,2	177,3
% [70, 250]	84,1	82,9	84,1	77,8	79,0	77,0	87,5	83,5
% [70, 180] mg/dl	49,0	54,9	43,8	44,9	39,6	45,5	51,8	54,5
% >180 mg/dl	49,7	43,7	55,9	54,3	59,6	54,2	47,2	43,8
% <70 mg/dl	1,3	1,3	0,3	0,3	0,8	0,3	0,9	1,3
% <54 mg/dl	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

caminatas de 3 a 5 km diariamente, y en más de una ocasión, por pedido de los pacientes, se les permitió mayor ingesta de carbohidratos que la estipulada en el protocolo inicial, particularmente durante las 72hs de lazo cerrado. Esto se llevó a cabo dado que un objetivo prioritario del grupo de trabajo es aumentar la autonomía de los pacientes.

Por último, resulta interesante destacar que esta cohorte particular de pacientes consiste en personas que conviven con diabetes hace muchos años y tienen un extensivo entrenamiento en el manejo de ella en su cotidianeidad. El ensayo clínico implicó una re-adecuación en sus rutinas, adaptación al uso de nuevos dispositivos y herramientas, además de otros factores estresantes externos como los protocolos y cuidados particulares por haber sido realizado durante la pandemia de COVID-19. Todos estos aspectos generan inevitablemente un sesgo en los resultados obtenidos, tanto de LA como de LC, ya que los parámetros de configuración se basan en la terapia tradicional. Aún así, los resultados fueron satisfactorios y también generaron evidencia para el rediseño de algunas estrategias, particularmente para el módulo de seguridad ante hiperglucemias y para la adaptación dinámica del algoritmo ARG.

7. Conclusiones y trabajo futuro

En plena pandemia de COVID-19, se llevó a cabo la Fase 3 de los ensayos clínicos de páncreas artificial en Argentina, la cual consistió en la primera prueba ambulatoria realizada en el país y en Iberoamérica. La misma incluyó no sólo un algoritmo propio de lazo cerrado puro (ARG) sino también una nueva plataforma de hardware y software para la conexión de dispositivos, la programación del algoritmo y el monitoreo remoto de los pacientes.

La experiencia permite concluir que el control automático de la glucemia en forma ambulatoria resulta factible, seguro y eficaz. Factible, porque se logró un tiempo promedio de funcionamiento a lazo cerrado mayor al 95 %. Seguro, porque no ocurrieron eventos adversos serios (cetoacidosis, hipoglucemias severas, contagios de COVID-19) ni se requirió la intervención médica. Eficaz, porque el tiempo en rango durante el lazo cerrado (prácticamente sin intervención de los pacientes) fue similar o superior al obtenido durante el lazo abierto, habiéndose obtenido los mejores resultados hacia el final del ensayo. De esta manera, los resultados alcanzados permiten pensar que, aún con mucho camino por delante, este tipo de algoritmos puede resultar altamente beneficiosos en pacientes que, o bien omiten los bolos prandiales, o los infunden tarde o sin un adecuado conteo de CHO.

La plataforma InsuMate demostró ser apta y versátil para su utilización en ensayos clínicos de páncreas artificial. Su interfaz gráfica resultó intuitiva y sencilla para los participantes del ensayo, al igual que el monitoreo remoto para los médicos supervisores. Si bien ocurrieron desconexiones y hubo que resolver inconvenientes menores, el tiempo promedio de funcionamiento del lazo cerrado fue igual o superior al registrado con otras plataformas mayormente testeadas y, por lo general, cerradas, i.e. sin código abierto.

Tabla 5: Tabla comparativa de Fases 1-3 (realizadas) y Fase 4 (proyectada)

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
n	5	5	5	25
Lugar	Hospital	Hospital	Hotel	Hogar
Horas en LC	36	36	72	2160
Horas en LA	36	36	72	336
Algoritmo	UVA	ARG	ARG	ARG
Plataforma	DiAs	DiAs	InsuMate	InsuMate

A futuro se proyecta la realización de una Fase 4 con la plataforma InsuMate y el algoritmo ARG que involucre una mayor cantidad de pacientes en simultáneo, con uso en sus hogares, y eliminando eventualmente el anuncio de comidas por completo. La Tabla 5 compara las fases realizadas hasta el momento y la fase proyectada, cuyo protocolo se encuentra aún en elaboración. Asimismo, se comenzarán ensayos de lazo cerrado en niños y adolescentes, en los que recientemente se han realizado ensayos con el objetivo de obtener modelos del ejercicio aeróbico y anaeróbico para el diseño de futuros algoritmos de control.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado parcialmente gracias al apoyo de las Fundaciones Cellex (España) y Nuria (Argentina), y el financiamiento de los proyectos PICT2017-3211, PICT2019-2554, UNLP/I253, CONICET/PIP2595 y COVID Federal BS AS 28 del gobierno argentino.

Referencias

Bergenstal, R., Garg, S., Weinzimer, S., et al., 2016. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA 13 (316), 1407–1408.

Cameron, F. M., Ly, T. T., Buckingham, B. A., Maahs, D. M., Forlenza, G. P., Levy, C. J., Lam, D., Clinton, P., Messer, L. H., Westfall, E., Levister, C., Xie, Y. Y., Baysal, N., Howsmon, D., Patek, S. D., Bequette, B. W., Sep. 2017. Closed-loop control without meal announcement in type 1 diabetes. Diabetes technology & therapeutics 19 (9), 527–532.

Castellanos, L. E., Balliro, C. A., Sherwood, J. S., Jafri, R., Hillard, M. A., Greaux, E., Selagamsetty, R., Zheng, H., El-Khatib, F. H., Damiano, E. R., Russell, S. J., Jun. 2021. Performance of the insulin-only ilet bionic pancreas and the bihormonal ilet using dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. Diabetes Care 44 (6), e118.

Colmegna, P., Bianchi, F., Sánchez-Peña, R., 2021. Automatic glucose control during meals and exercise in type 1 diabetes: Proof-of-concept in silico tests using a switched LPV approach. IEEE Control System Letters 5 (5), 1489–94.

Colmegna, P., Garelli, F., De Battista, H., Sánchez-Peña, R., 2018. Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting. Control Eng Pract, 22–32.

Colmegna, P., Sánchez-Peña, R., Gondhalekar, R., Dassau, E., Doyle III, F., March 2016a. Reducing glucose variability due to meals and postprandial exercise in T1DM using switched LPV control: In silico studies. J. Diabetes Sci. Technol. 10 (3), 744–753.

Colmegna, P., Sánchez-Peña, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E., J. Doyle III, F., June 2016b. Switched LPV glucose control in type 1 diabetes. IEEE Trans Biomed Eng 63 (6), 1192–1200.

Colmegna, P., Sánchez-Peña, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E., Doyle III, F. J., June 2016c. Switched LPV glucose control in type 1 diabetes. IEEE Trans. Biomed. Eng. 63 (6), 1192–1200.

Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C., Jan. 2014. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. J Diabetes Sci Technol 8 (1), 26–34.

Dassau, E., Bequette, B. W., Buckingham, B., Doyle III, F. J., Feb 2008. Detection of a meal using continuous glucose monitoring. Diabetes Care 31 (2), 295–300.

Forlenza, G. P., Cameron, F. M., Ly, T. T., Lam, D., Howsmon, D. P., Baysal, N., Kulina, G., Messer, L., Clinton, P., Levister, C., Patek, S. D., Levy, C. J., Wadwa, R. P., Maahs, D. M., Bequette, B. W., Buckingham, B. A., May 2018. Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting. Diabetes Technology & Therapeutics 20 (5), 335–343.

Fushimi, E., Colmegna, P., De Battista, H., Garelli, F., Sánchez-Peña, R., 2019. Artificial pancreas: Evaluating the ARG algorithm without meal announcement. Journal of Diabetes Science and Technology 13 (6), 1035–1043.

Fushimi, E., Serafini, M. C., De Battista, H., Garelli, F., 2020. Automatic glycemic regulation for the pediatric population based on switched control and time-varying iob constraints: an in silico study. Medical and Biological Engineering and Computing.

Garelli, F., Mantz, R., De Battista, H., 2011. Advanced Control for Constrained Processes and Systems. IET (Institute of Engineering and Technology).

Garelli, F., Rosales, N., Fushimi, E., Arambarri, D., Mendoza, L., De Battista, H., Sánchez-Peña, R., García Arabehety, J., Distefano, S., Barcala, C., Giunta, J., Las Heras, M., Martinez Mateu, C., Prieto, M., San Román, E., Krochik, G., Grosembacher, L., Jun. 2021a. Remote glucose monitoring platform for multiple simultaneous patients at coronavirus disease 2019 intensive care units: Case report including adults and children. Diabetes Technology & Therapeutics 23 (6), 471–473.

Garelli, F., Rosales, N., Fushimi, E., Arambarri, D., Mendoza, L., Serafini, C., De Battista, H., Sánchez-Peña, R., Grosembacher, L., 2021b. Primeros ensayos ambulatorios de un páncreas artificial en Argentina. In: 6º Jornadas ITEE - 2021 - Facultad de Ingeniería - UNLP (Electrotecnia). pp. 250–255.

Harvey, R., Dassau, E., Zisser, H., Seborg, D. E., Doyle III, F. J., Mar 2008. Design of the glucose rate increase detector: A meal detection module for the health monitoring system. J. Diabetes Sci. Technol. 8 (2), 307–320.

Hespanha, J. P., Morse, A. S., Nov. 2002. Switching between stabilizing controllers. Automatica 38 (11), 1905–1917.

Hughes, C. S., Patek, S. D., Breton, M., Kovatchev, B. P., May 2011. Anticipating the next meal using meal behavioral profiles: A hybrid model-based stochastic predictive control algorithm for T1DM. Comput. Methods Programs Biomed. 102 (2), 138–148.

León-Vargas, F., Garelli, F., De Battista, H., Vehí, J., 2015. Postprandial response improvement via safety layer in closed-loop blood glucose controllers. Biomedical Signal Processing and Control 16, 80 – 87.

Revert, A., Garelli, F., Picó, J., De Battista, H., Rossetti, P., Vehi, J., Bondia, J., 2013. Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes. IEEE Trans Biomed Eng 60 (8), 2113–2122.

Safonov, M. G., Chiang, R. Y., July 1989. A Schur method for balanced-truncation model reduction. IEEE Trans. Autom. Control 34 (7), 729–733.

Samadi, S., Turksoy, K., Hajizadeh, I., Feng, J., Sevil, M., A, C., May 2017. Meal detection and carbohydrate estimation using continuous glucose sensor data. IEEE Journal of Biomedical and Health Information 21 (3), 619–627.

Sánchez-Peña, R., Colmegna, P., Garelli, F., De Battista, H., García-Violini, D., Moscoso-Vásquez, M., Rosales, N., Fushimi, E., Campos-Náñez, E., Breton, M., Beruto, V., Scibona, P., Rodriguez, C., Giunta, J., Simonovich, V., Belloso, W. H., Cherñavvsky, D., Grosembacher, L., 2018. Artificial pancreas: Clinical study in Latin America without premeal insulin boluses. J Diabetes Sci Technol 12 (5), 914–925.

Sánchez-Peña, R., Colmegna, P., Grosembacher, L., Breton, M., De Battista, H., Garelli, F., Belloso, W., nez, E. C.-N., Simonovich, V., Beruto, V., Scibona, P., Chernavvsky, D., 2017. Artificial pancreas: First clinical trials in Argentina. In: Proceedings of the IFAC World Congress. pp. 7731 – 7736.

Turksoy, K., Samadi, S., Feng, J., Littlejohn, E., Quinn, L., Cinar, A., Jan 2016. Meal detection in patients with type 1 diabetes: A new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. IEEE J Biomed Health Inform 20 (1), 47–54.

UNLP, 2019. Insumate. Marca registrada tipo D-denominativa. Solicitante: Fabricio Garelli., Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual, INPI, Argentina, Nro. Referencia: 827774.

Weisman, A., Bai, J., Cardinez, M., Kramer, C., Perkins, B., 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. Lancet Diabetes Endocrinol. 5 (7), 501–512.

Youla, D. C., Jabr, H. A., Bongiorno, J. J., Feb 1976. Modern wiener-hopf design of optimal controllers–part ii: The multivariable case. IEEE Trans. Automat. Contr. 21 (3), 319–338.