



Diseño y evaluación de algoritmos de análisis de desempeño y control para sistemas de administración automática de insulina en pacientes con diabetes

Ing. David Leonardo Rodríguez Sarmiento
Ingeniero Biomédico

Vicerrectoría de Ciencia, Tecnología e Innovación
Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad Antonio Nariño
Bogotá, Colombia
2023
drodriguez09@uan.edu.co

Diseño y evaluación de algoritmos de análisis de desempeño y control para sistemas de administración automática de insulina en pacientes con diabetes

Ing. David Leonardo Rodríguez Sarmiento
Ingeniero Biomédico

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:
Doctor en Ciencias de la Salud

Director:
Ing. Fabian León Vargas PhD

Línea de Investigación: Métodos de control aplicado a sistemas de administración automática de insulina
Grupo de Investigación: GEPRO

Universidad Antonio Nariño
Vicerrectoría de Ciencia, tecnología e innovación
Doctorado en Ciencias de la Salud
Bogotá, Colombia
2023

La historia de la ciencia nos demuestra que toda teoría es perecedera. Con cada verdad que nos es revelada ganamos un mejor entendimiento de la naturaleza, y nuestras concepciones y vicisitudes cambian por completo. -*Nikola Tesla.*

Este libro es el resultado del esfuerzo, no solo de mis estudios académicos en busca del grado de doctor, sino también del apoyo incondicional de mis padres, quienes con su amor y persistencia me han respaldado durante varios años. Agradezco de todo corazón su apoyo, mamá y papá, ya que sin ustedes no sería el profesional y hombre que soy hoy en día.

Asimismo, quiero dedicar este logro a dos mujeres que ocupan un lugar especial en mi corazón: mi hermana, quien también sigue el camino de la Bioingeniería, y mi amada esposa, una mujer que siempre ha sido un ejemplo de éxito para mí. Les agradezco por ser la motivación que me impulsa a ser una mejor persona cada día.

Por último, quiero expresar mi gratitud a los profesores, colegas y amigos que han contribuido tanto a mi desarrollo personal como profesional, brindándome su conocimiento y experiencia de la mejor manera posible para superar cada desafío que la vida me ha presentado.

Publicaciones

Revistas

- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.**, León-Vargas, F., & García-Jaramillo, M. (2022). Artificial pancreas systems: experiences from concept to commercialisation. *Expert Review of Medical Devices*, 19(11), 877-894.
- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.**, León-Vargas, F., & Garelli, F. (2022). Practical constraint definition in safety schemes for artificial pancreas systems. *The International Journal of Artificial Organs*, 45(6), 535-542.
- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.**, Jutinico, A. L., & León-Vargas F. (2023). A Constrained Robust Markovian Control Approach with Kalman Filter for Fully Automated Insulin Delivery Systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [*SOMETIDO*]

Poster

- Garcia Jaramillo, M., Leon-Vargas, F., Gomez, A. M., & **Rodriguez, D.** (2020, February). GICOMP: web service for glucose variability and insulin suspension assessment. *Diabetes Technology & Therapeutics* (Vol. 22, pp. A154-A155).

Conferencias

- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.** & León-Vargas F. (2023). Robust Markovian Control for Artificial Pancreas Systems: a first glance. The 6th IEEE Colombian Conference on Automatic Control (CCAC) [*SOMETIDO*].
- Rodríguez-Sarmiento, X., **Rodríguez-Sarmiento, D. L.** & León-Vargas F. (2023). Enhancement of an in-house type 1 diabetes simulator for realistic evaluations of closed-loop blood glucose control algorithms. The 6th IEEE Colombian Conference on Automatic Control (CCAC) [*SOMETIDO*].

Congresos y seminarios

- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.** & Pastrana-Rendón, H. F. (2020). La medicina del futuro: Habilidades blandas e Inteligencia Artificial. Encuentro Reinventando la Educación Médica en la era de la Covid-19 organizado por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – Ascofame.
- **Rodríguez-Sarmiento, D. L.** (2021). Algoritmos de control para la infusión automática de insulina con páncreas artificial en diabetes tipo 1. Segunda integración de semilleros, Universidad Antonio Nariño.

Trabajos de grado supervisados

- Gamez Peña, Y. Y. (2022). Evaluación de controladores PID para el control de glucemia de pacientes con diabetes tipo 1 a partir de sincronizaciones mediante el método Lambda.
- Rodríguez-Sarmiento, X. (2023). Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1.
- Ospitía, M. (2023). Análisis del impacto en la precisión del cálculo de métricas de variabilidad glucémica en registros de glucosa que presentan pérdida de datos.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer al ingeniero Fabian León por su dedicación como docente y por enseñarme pacientemente los conocimientos necesarios para llevar a cabo este importante trabajo de investigación. También quiero agradecerle por su constancia al guiarme como tutor durante el desarrollo de este proyecto en los últimos cuatro años.

Asimismo, reconozco el valioso aporte intelectual realizado por la Ingeniera Maira García, cuyo trabajo y codirección proporcionaron las bases necesarias para este proyecto.

Además, es importante destacar el significativo aporte científico y educativo brindado por los docentes, colegas y coautores en el desarrollo de esta tesis. Agradezco al ingeniero Andrés Jutinico y al ingeniero Fabricio Garrelli por su apoyo y valioso aporte intelectual a esta tesis doctoral. También quiero expresar mi gratitud a la doctora Luisa Muñoz y al doctor Fernando Pastrana por su orientación y valioso aporte a mi formación doctoral.

Por último, quiero resaltar que esta tesis doctoral fue financiada de manera importante por Minciencias y la Universidad Antonio Nariño, instituciones a las que debo mi agradecimiento.

Resumen

Este libro representa el resultado de cuatro años de dedicación a la investigación. En él se presentan diversos algoritmos relacionados con el análisis de desempeño y control de sistemas de administración automática de insulina en pacientes con diabetes. Estos algoritmos incluyen: (1) un controlador glucémico para sistemas de administración automática de insulina, (2) una estrategia de seguridad para prevenir eventos de hipoglucemia en la insulino terapia, y (3) un enfoque analítico para el cálculo de la variabilidad glucémica en ensayos preclínicos y clínicos de diabetes.

El controlador glucémico desarrollado en esta investigación se basa en una técnica de control innovadora que utiliza un Regulador Robusto y un Filtro de Kalman Robusto aplicados a sistemas lineales en tiempo discreto sujetos a saltos de Markov. Este controlador Markoviano se implementó y validó en simulaciones utilizando el simulador UVA/Padova. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios y se propone ampliar la evaluación del controlador en escenarios más realistas para comprender su rendimiento en aplicaciones reales.

La estrategia propuesta en este trabajo para el diseño de un sistema de seguridad que previene eventos de hipoglucemia en la insulino terapia se implementó en un controlador PD-basal previamente validado en ensayos clínicos. Esta estrategia presenta una metodología práctica para ajustar el sistema de seguridad utilizando solo dos parámetros clínicos específicos del paciente (la masa corporal y la insulina total diaria). La validación de la técnica se llevó a cabo en el simulador UVA/Padova, demostrando que su implementación proporciona robustez al controlador y mejora significativamente su rendimiento.

En relación al algoritmo para el análisis de variabilidad glucémica, se ha desarrollado e implementado un sistema de software denominado GICOMP, el cual se presenta como una aplicación web. Este software permite calcular más de 30 métricas diferentes de variabilidad glucémica y, al compararse con otras herramientas similares, demuestra ser superior y altamente aplicable en el ámbito clínico relacionado con la diabetes.

Finalmente, es importante destacar que el diseño de los algoritmos mencionados se basa en una exhaustiva revisión bibliográfica sobre diabetes, análisis de variabilidad glucémica y sistemas de administración automática de insulina. Esta revisión bibliográfica proporciona el contexto necesario para comprender y apreciar el contenido de este libro.

Palabras clave: Análisis de variabilidad glucémica, Control Robusto, Diabetes, Páncreas artificial, Sistema de administración automática de insulina.

Abstract

This book represents the result of four years of dedicated research. It presents various algorithms related to the performance analysis and control of automated insulin delivery systems in patients with diabetes. These algorithms include: (1) a glucose controller for automated insulin delivery systems, (2) a safety strategy to prevent hypoglycemic events in insulin therapy, and (3) an analytical approach for analysis of glycemic variability in preclinical and clinical diabetes trials.

The glucose controller developed in this research is based on an innovative control technique that utilizes a Robust Regulator and a Robust Kalman Filter applied to discrete-time linear systems subject to Markovian jumps. This Markovian controller was implemented and validated through simulations using the UVA/Padova simulator. The results obtained were satisfactory, and it is proposed to expand the evaluation of the controller in more realistic scenarios to understand its performance in real-world applications.

The strategy proposed in this work for designing a safety system to prevent hypoglycemic events in insulin therapy was implemented in a previously validated PD-basal controller in clinical trials. This strategy presents a practical methodology for adjusting the safety system using only two patient-specific clinical parameters (the body mass and the total daily insulin). The validation of the technique was carried out using the UVA/Padova simulator, demonstrating that its implementation provides robustness to the controller and significantly improves its performance.

Regarding the algorithm for glycemic variability analysis, a software system called GICOMP has been developed and implemented, which is presented as a web application. This software allows the calculation of more than 30 different metrics of glycemic variability and, when compared to other similar tools, demonstrates superiority and high applicability in the clinical field related to diabetes.

Finally, it is important to highlight that the design of the mentioned algorithms is based on an exhaustive literature review on diabetes, glycemic variability analysis, and automated insulin delivery systems. This literature review provides the necessary context to understand and appreciate the content of this book.

Keywords: Glycemic variability analysis, Robust Control, Diabetes, Artificial pancreas, Automated insulin delivery system.

Contenido

Publicaciones	VII
Agradecimientos	x
Resumen	XI
Abstract	XII
Listado de Figuras	XIX
Listado de Tablas	XXI
1. Introducción	2
1.1. Motivación	2
1.2. Problemas y retos	5
1.3. Objetivos	7
1.4. Estructura de la tesis	7
2. Diabetes: sistemas de control y análisis de variabilidad glucémica	9
2.1. Contexto general de la diabetes	9
2.1.1. Tipos de diabetes	11
2.1.2. Epidemiología y costos	12
2.1.3. Complicaciones	14
2.2. Métodos para el control glucémico	15
2.2.1. Tratamientos para la diabetes	15
2.2.2. Terapia intensiva de insulina	18
2.3. Control automático de la glucemia	22
2.3.1. Control de encendido y apagado	24
2.3.2. Control mediante modificación en tiempo real de CSII	25
2.3.3. Control multihormonal	25
2.4. Variabilidad glucémica	26
2.4.1. Medición de la calidad del control glucémico	27
2.4.2. Métricas de evaluación de variabilidad glucémica	28
2.5. Resumen	29

3. Sistemas comerciales de páncreas artificial	32
3.1. Introducción	32
3.1.1. Desarrollo inicial de algoritmos de control glucémico	32
3.1.2. Avances hacia la comercialización	35
3.2. Principales controladores implementados	37
3.2.1. Controlador Proporcional-Integral-Derivativo (PID)	37
3.2.2. Control Predictivo por Modelo (MPC)	37
3.2.3. Control Basado en Lógica Difusa (FLC)	38
3.3. Revisión sistemática	38
3.3.1. Metodología	39
3.3.2. M670G: El primer sistema AID	42
3.3.3. CFX: La aplicación móvil para sistema AID	43
3.3.4. CIQ: El sistema AID modular	45
3.3.5. DBLG1/DBL-hu: El sistema AID híbrido inteligente	46
3.3.6. MiniMed 780G: El sistema AID de lógica difusa	48
3.3.7. Limitaciones de los sistemas AID comerciales	50
3.3.8. Discusión	51
3.4. Desarrollos futuros	52
3.4.1. Extensión poblacional	52
3.4.2. Sistemas totalmente automáticos	52
3.4.3. DIY-AID	53
3.4.4. Consideraciones finales	54
3.5. Resumen	54
4. GICOMP: aplicación web para el análisis de variabilidad de glucosa	57
4.1. Introducción	57
4.2. Desarrollo de GICOMP	58
4.3. Validación de GICOMP	63
4.3.1. Ficheros para importación	63
4.3.2. Ficheros de exportación	65
4.3.3. Cumplimiento respecto al consenso	65
4.3.4. Análisis de variabilidad glucémica con pacientes	67
4.4. Resumen	67
5. Estrategia de sintonización para capa de seguridad de sistemas AID	71
5.1. Introducción	71
5.1.1. Modelo de insulina a bordo	73
5.1.2. Cálculo de la restricción de insulina a bordo	74
5.2. Método experimental para el calculo de la \overline{IOB}	76

5.3.	Validación in-silico de la metodología propuesta	77
5.3.1.	Esquema de control con SAFE	77
5.3.2.	Experimentos	78
5.3.3.	Escenario de evaluación	79
5.3.4.	Indicadores de rendimiento	79
5.4.	Resultados	80
5.4.1.	Exp. 1: rendimiento ante valores TDI mal estimados	80
5.4.2.	Exp. 2: rendimiento del método propuesto ante valores de DIA extremos	80
5.4.3.	Exp. 3: comparación de rendimiento en el control glucémico de los diferentes métodos que calculan una \overline{IOB}	82
5.4.4.	Exp 4: comparación con el enfoque híbrido	84
5.5.	Conclusiones	84
5.6.	Resumen	86
6.	Regulador Markoviano	88
6.1.	Introducción	88
6.2.	Estrategia de control	90
6.3.	Modelo Markoviano para el control glucémico	91
6.3.1.	Sistema lineal de salto Markoviano en tiempo discreto para el modelo glucosa-insulina	91
6.3.2.	Expansión del modelo para la estrategia anti-windup	92
6.3.3.	Condiciones de transición y probabilidad de transición	93
6.3.4.	Estrategia de salto de objetivo glucémico	94
6.4.	Controlador Markoviano	94
6.4.1.	Regulador Robusto para el Controlador Markoviano	95
6.4.2.	Filtro de Kalman Robusto para el controlador Markoviano	96
6.5.	Pruebas in silico	98
6.5.1.	Escenario del estudio	98
6.5.2.	Resultados	99
6.6.	Discusión	102
6.7.	Resumen	104
7.	Conclusiones y recomendaciones	107
7.1.	Conclusiones	107
7.2.	Recomendaciones	109
7.2.1.	Trabajo futuro	110
	Bibliografía	144
A.	Repositorio en línea	146

B. Resultados preliminares del Regulador PD-Basal-SAFE	147
---	------------

Listado de Figuras

2-1.	Relación promedio entre la secreción de insulina y la glucemia, tras la ingesta de una carga de glucosa oral de 75 g en pacientes sanos con baja grasa visceral y alta sensibilidad muscular a la insulina. Se evidencia un patrón bifásico compuesto por un pico y una consecuente disminución en la concentración de ambas biomoléculas con el tiempo. Adaptado de [1].	19
2-2.	Esquema del sistema de administración automática de insulina. [Realización propia]	23
2-3.	Retardos existentes en el sistema de administración automática de insulina. Adaptado de [2].	25
3-1.	Arquitectura modular del sistema de AID, donde se propone la función y jerarquía de cada uno de los subsistemas propuestos para su desarrollo. Adaptado de [2].	34
3-2.	Metodología de investigación adoptada para la realización de revisión sistemática de literatura para conocer el desarrollo evolutivo de los sistemas de páncreas artificial comerciales hasta septiembre de 2021. [Realización propia]	40
3-3.	Evolución cronológica de los sistemas AID. A) M670G. B) CFX. C) CIQ. [Realización propia]	41
3-4.	Evolución cronológica de los sistemas AID. A) DBLG1/DBL-hu. B) Minimed 780G. [Realización propia]	42
4-1.	Diagrama que sintetiza el desarrollo de GICOMP. [Realización propia]	60
4-2.	Interfaz gráfica de la aplicación web de GICOMP. [Captura de pantalla tomada de GICOMP]	63
4-3.	Diagrama de flujo de GICOMP. [Realización propia]	64
4-4.	Cumplimiento del consenso de GICOMP vs otras herramientas de análisis de variabilidad glucémica. [Realización propia]	66
4-5.	Cumplimiento del consenso de la ATTD. [Realización propia]	69
5-1.	Tipos de \overline{IOB} utilizados hasta ahora con SAFE: (i) valor fijo no dependiente de la comida (línea azul sólida), (ii) función a trozos dependiente de la comida (línea naranja discontinua), y (iii) variable en el tiempo basada en el perfil prandial de IOB de bucle abierto (línea amarilla discontinua). La zona gris indica la hora de la comida. [Realización propia]	74

5-2. Zonas de evaluación de la malla de análisis de control de variabilidad (CVGA). [Captura de pantalla del simulador UVA/Padova]	80
5-3. A) Esquema de un controlador glucémico con SAFE. B) Rendimiento obtenido en el paciente virtual #7 con varios métodos que calculan la \overline{IOB} , considerando un aumento del 60% en la ganancia del controlador. C) IOB_f y \overline{IOB} para cada método durante la segunda comida del Exp. 4. Sin capa SAFE (SL): línea roja fina sólida. Regla TDI: línea amarilla sólida. Regla heurística (HR): línea rosa gruesa sólida. Regla TDI+: línea verde discontinua. Habilitación por tiempo (TE): línea negra discontinua. Habilitación por amplitud (AE): línea azul discontinua. [Realización propia]	83
6-1. Arquitectura del controlador Markoviano compuesta por un RR-DMJLS, un RKF-DMJLS, y un conjunto de condiciones de salto. [Realización propia] . .	90
6-2. <i>PG-Control</i> (lado izquierdo) vs. <i>CGM-Control</i> (lado derecho). Arriba: Glucemia media (azul). TAR, TIR y TBR se muestran como zonas de color amarillo, verde y rojo, respectivamente. Los datos CGM se muestran en línea roja. Abajo: Tasa media de infusión de insulina (verde). Se muestran la desviación estándar (áreas en color morado) y los eventos prandiales (triángulos negros). [Realización propia]	100
6-3. Rendimiento del <i>CGM-Control</i> en el Paciente #2. Arriba: Glucemia. TAR, TIR y TBR se presentan en amarillo, verde y rojo, respectivamente. Los datos de CGM se muestran en color cian. En medio: Tasa de insulina infundida. Abajo: Cadena de Markov. [Realización propia]	101
B-1. Resultados del Controlador Markoviano presentado en el Capítulo 6 al ser testeado en el presente estudio. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]	150
B-2. Resultados del Controlador Markoviano con la regla TDI+ implementada en su lógica al ser testeado en el presente estudio. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]	151
B-3. Resultados del Regulador PD-Basal-SAFE con la regla TDI+ y la metodología de la Ecuación B-1. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]	152

-
- B-4.** Resultados del controlador PD-Basal con ganancia K_p amplificada cuatro veces y SAFE con la regla TDI+. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia] 153
- B-5.** Resultados del control en lazo abierto. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia] 154

Listado de Tablas

2-1. Parámetros clínicos para evaluar la variabilidad glucémica evidenciados en la literatura	29
3-1. Evolución de los resultados clínicos del sistema M670G	43
3-2. Evolución de los resultados clínicos del sistema CFX	44
3-3. Evolución de los resultados clínicos del sistema CIQ	47
3-4. El bucle cerrado híbrido inteligente DBL.	48
3-5. Evolución de los resultados clínicos del sistema CIQ	51
4-1. Presentación de GICOMP y las herramientas computacionales para el cálculo de métricas clínicas encontradas en la literatura. Se presentan en términos de su enfoque y requisitos tecnológicos de desarrollo y ejecución.	59
4-3. Métricas clínicas de variabilidad glucémica incluidas en la analítica de datos de GICOMP	60
4-2. Comparación entre los ficheros de entrada que permite GICOMP para su procesamiento y aquellos que permiten las otras herramientas consultadas en la literatura.	62
5-1. Rendimiento de las reglas TDI para diferentes valores de P	77
5-2. Parámetros clínicos de la cohorte virtual utilizada del simulador UVA/Padova.	79
5-3. Rendimiento de las reglas TDI bajo valores TDI del paciente mal estimados.	81
5-4. Rendimiento de las dos reglas TDI considerando tiempos erróneos para DIA	81
5-5. Rendimiento de un sistema AID totalmente automático que implementa la capa SAFE con la \overline{IOB} sintonizada por varios métodos.	84
5-6. Rendimiento de un sistema AID híbrido que implementa la capa SAFE con \overline{IOB} sintonizada por varios métodos.	85
6-1. Valores de los parámetros necesarios para calcular $p_1(y)$	92
6-2. Los valores de glucemia y se seleccionan para resolver p_1 de acuerdo con el estado Markoviano i_k	93
6-3. Parámetros de diseño del RR-DMJLS.	96
6-4. Parametros de diseño del RKF-DMJLS	97
6-5. Indicadores glucémicos del controlador Markoviano. <i>PG-Control</i> versus <i>CGM-Control</i>	101

B-1. Resultados de los indicadores glucémicos por cada una de las estrategias de control evaluadas 151

1. Introducción

1.1. Motivación

Como profesional en ingeniería biomédica, mi interés radica en aplicar mis conocimientos para encontrar soluciones a los problemas de salud que afectan a la humanidad. Mi objetivo principal es mejorar la calidad de vida de las personas que sufren de diferentes patologías. Además, como investigador científico, me he dedicado al estudio de las enfermedades metabólicas no transmisibles, las cuales representan un importante desafío a nivel global en términos de salud pública. Un ejemplo de estas enfermedades es la diabetes.

De acuerdo, al contexto sobre diabetes presentado en la Sección 2.1, se comenta que esta es una enfermedad no transmisible que se produce debido a la destrucción de las células beta pancreáticas, encargadas de producir insulina, lo que lleva a los pacientes a experimentar hiperglucemia crónica (nivel de glucemia elevado) debido a la falta de esta hormona. Como resultado, los niveles de hemoglobina glucada (HbA1c) del paciente aumentan, lo que conduce al desarrollo de complicaciones crónicas a nivel microvascular y macrovascular, como accidentes cerebrovasculares, nefropatía, neuropatía, eventos cardiovasculares y diversos tipos de cáncer y de discapacidad.

Si la diabetes y sus complicaciones no se tratan adecuadamente, es más probable que los pacientes requieran hospitalización con mayor frecuencia y experimenten una mayor tasa de morbilidad y mortalidad prematura. Por lo tanto, es crucial manejar adecuadamente esta enfermedad, lo que implica controlar los niveles de glucemia, mantener una alimentación saludable, realizar ejercicio físico de forma regular y, en algunos casos, utilizar medicamentos y/o insulina. Además, es importante brindar educación a las personas para prevenir y tratar la diabetes, con el objetivo de reducir su impacto en la salud pública.

Este impacto incluye la disminución de la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad, el aumento de la mortalidad prematura y los costos asociados al control ineficiente de la enfermedad.

Se proyecta que, a nivel mundial, la cantidad total de casos de diabetes aumentará a más de 578 millones en los próximos 10 años, lo que llevará a un incremento en los costos de tratamiento a más de 825 billones de dólares. Además, la diabetes se encuentra entre las 10 enfermedades que causan la mayor cantidad de muertes a nivel global. Debido a estas circunstancias, la diabetes es una de las enfermedades más importantes que requieren intervención, razón por la cual se incluyó en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (véase la Sección 2.1.2).

Dentro de la clasificación de esta patología, se encuentra la diabetes tipo 1 (DT1) o insulino-dependiente, la cual puede manifestarse desde la infancia como una enfermedad autoinmune y se estima que representa cerca del 10 % de todos los casos de diabetes a nivel mundial. Esto equivale a aproximadamente 50 millones de casos en la actualidad, de los cuales alrededor de 1.1 millones corresponden a pacientes menores de 20 años (véase la Sección 2.1.2). Además, se estima que cada año se diagnostican 130 mil nuevos casos en niños. En particular, en la ciudad de Bogotá D.C. se estima que la prevalencia de DT1 en niños menores de 15 años fue de 5,3/100.000 hasta el año 2008 [3]. Sin embargo, la cifra total de casos de DT1 podría ser mayor debido a errores de diagnóstico que la confunden con la diabetes tipo 2 (DT2) o insulinoresistente (ver Sección 2.1.1).

Dada la importancia de tratar la diabetes, es crucial desarrollar terapias que permitan mantener tanto la vida como la calidad de vida de los pacientes, especialmente aquellos que dependen de la administración constante de insulina.

Como se presenta en la Sección 2.2, las metodologías de tratamiento actualmente utilizadas e investigadas para la diabetes aún no son lo suficientemente efectivas para lograr estos objetivos. Si bien los tratamientos basados en trasplantes de páncreas e islotes de células β han mostrado resultados prometedores, su implementación se ve limitada por ser procesos invasivos, requerir múltiples donantes, inmunosupresores y producir efectos adversos perjudiciales. Cabe aclarar que el avance obtenido con estos tratamientos puede perderse, debido a la recuperación del ataque autoinmunitario. De igual forma, la terapia basada en células madre ha arrojado resultados alentadores, pero aún falta consenso debido a la falta de más estudios clínicos que confirmen los hallazgos y definan la mejor manera de aplicar el tratamiento.

Dado que los tratamientos mencionados anteriormente aún no representan una solución efectiva para controlar o curar la diabetes, la insulino-terapia se ha mantenido como la terapia principal para controlar la hiperglucemia crónica (ver Sección 2.2.2). Sin embargo, incluso con el uso de la bomba de infusión continua de insulina subcutánea, no se ha logrado reducir el nivel de HbA1c de los pacientes por debajo del 7.5 % (ver Sección 2.2.2). Por lo tanto, aún no se puede garantizar una buena calidad de vida a largo plazo.

La reducción del HbA1c se ha convertido en un reto, especialmente al considerar que en una persona sin diabetes, el HbA1c no debería superar el 5.7 %, y se diagnostica diabetes tipo 2 a partir de un HbA1c de 6.4 % [4]. En este sentido, se plantea como buen objetivo glucémico mantener el HbA1c entre el 6 y el 7 %, sin experimentar hipoglucemia significativa. Un HbA1c en este intervalo se relaciona con un rango de glucemia media entre 126 y 154 mg/dL, y una vez alcanzado, no sería necesario intensificar aún más la terapia con insulina [5].

Por otro lado, con el uso del monitor continuo de glucosa (CGM), se ha propuesto como buen objetivo glucémico mantener al paciente en normoglucemia al menos el 70 % del tiempo y en hipoglucemia menos del 4 % del tiempo (ver Sección 2.1.1), en conjunto con el indicador de HbA1c mencionado. No obstante, otros importantes indicadores de control glucémico han sido propuestos en la literatura. Estos analizan la variabilidad glucémica y su relación con

el rendimiento de la terapia y el riesgo de hipoglucemia (ver Sección 2.4).

Aunque la insulino terapia ha sido una buena alternativa terapéutica, su efectividad se ha visto opacada por el aumento del riesgo de hipoglucemia, principalmente debido a sobredosis de insulina. En este contexto, la hipoglucemia es un evento adverso de la insulino terapia que debe evitarse, ya que puede ocasionar complicaciones crónicas y agudas en los pacientes.

Entre las complicaciones producidas por la hipoglucemia se encuentran la pérdida de consciencia, convulsiones, daños neurológicos, disfunción autonómica, coma, eventos cardiovasculares y diversos tipos de cáncer y discapacidad; es importante destacar que estas complicaciones también pueden llevar a la muerte prematura. Con el objetivo de evitar la hipoglucemia, los pacientes con DT1 tienden a descuidar su tratamiento con insulina, lo que aumenta el riesgo de hiperglucemia y la aparición de sus correspondientes complicaciones (ver Sección 2.1.3).

En busca de mejorar el control glucémico en la insulino terapia y acercarse a los valores propuestos, se han desarrollado algoritmos de control para sistemas de administración automática de insulina (AID, de acuerdo a las siglas en inglés de *Automated Insulin Delivery*). Estos sistemas tienen como objetivo automatizar la insulino terapia al calcular la dosis adecuada de insulina que se debe administrar al paciente en cada momento, con el fin de evitar la hipoglucemia y reducir el riesgo de hiperglucemia (ver Sección 2.3).

Los principales objetivos de estos sistemas son: 1) controlar eficazmente la hiperglucemia para reducir la HbA1c, 2) evitar la mayor cantidad posible de episodios de hipoglucemia, y 3) responder de manera efectiva a la variabilidad glucémica tanto entre pacientes como dentro de un mismo paciente.

Entre los diferentes desarrollos de sistemas AID se encuentran los sistemas híbridos, los cuales requieren la intervención manual del usuario para funcionar de manera efectiva, dejando la responsabilidad del buen desempeño del sistema en manos del paciente. Estos sistemas híbridos han logrado mejorar los resultados glucémicos de la insulino terapia, alcanzando niveles de HbA1c entre el 6% y el 7.5%, y reduciendo los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, son susceptibles a errores humanos cometidos por los pacientes, lo cual afecta significativamente su rendimiento (véase el Capítulo 3).

Por otro lado, los sistemas AID totalmente automáticos aún no han logrado obtener estos resultados debido a las incertidumbres paramétricas del modelo glucosa-insulina a las que deben enfrentarse (ver Capítulo 3). Un sistema AID totalmente automático debería alcanzar las siguientes metas (Ver Sección 2.3):

1. Funcionar de forma autónoma, enfrentando la incertidumbre glucémica asociada a los retardos del sistema AID.
2. Controlar eficazmente la glucemia:
 - a. Evitando episodios de hipoglucemia, especialmente durante el sueño.
 - b. Reduciendo los picos hiperglucémicos postprandiales sin intervención del usuario.

- c. Manteniendo la HbA1c por debajo del 7 %, idealmente ≤ 6 %.
3. Tener un algoritmo de control que funcione con un bajo consumo energético para su implementación en hardware remoto en entornos ambulatorios.
4. Lograr efectividad tanto entre pacientes como dentro de un mismo paciente, considerando la alta variabilidad glucémica.
5. Implementar medidas de seguridad ante posibles fallos del sistema para evitar eventos adversos.
6. Ser rentable en términos de costo-efectividad.

El desarrollo de un algoritmo de control que cumpla con estos objetivos es fundamental para el avance de esta tecnología sanitaria y puede servir como justificación para que los gobiernos consideren la inversión en sistemas AID totalmente automáticos como una solución rentable para tratar a la población con diabetes. De esta manera, la implementación de un sistema AID totalmente automático sería capaz de prevenir complicaciones crónicas, mejorar la calidad de vida de las personas, evitar muertes prematuras y aliviar la carga económica del sistema de salud.

Por último, es importante destacar que, para alcanzar los objetivos propuestos, estos algoritmos de control son más efectivos cuando trabajan en conjunto con sistemas de seguridad enfocados en evitar la hipoglucemia (ver Sección 3.1.1). Además, es necesario implementar metodologías efectivas en los sistemas AID totalmente automáticos que permitan hacer frente a las múltiples incertidumbres paramétricas presentes en el modelo glucosa-insulina.

1.2. Problemas y retos

Los ideales planteados para el desarrollo de los sistemas AID totalmente automáticos podrían lograrse mediante el desarrollo de un algoritmo de control adecuado. Este algoritmo debería ser óptimo y robusto desde el punto de vista de la teoría de control automático, así como efectivo y seguro desde el punto de vista clínico.

De esta manera, el controlador permitiría prevenir las complicaciones agudas y crónicas de la DT1, mejorando la calidad de vida de estos pacientes al mantener un porcentaje del tiempo en normoglucemia igual o mayor al de los actuales sistemas híbridos. Además, el sistema de salud se beneficiaría financieramente, considerando un enfoque de costo-efectividad, al reducir la carga clínica asociada a estos pacientes gracias a una terapia efectiva y totalmente automática.

En relación a los controladores actualmente utilizados en los sistemas híbridos, donde el paciente debe proporcionar información crucial al sistema, como la cantidad de carbohidratos de su comida, el controlador de un sistema totalmente automático tendría la capacidad de

calcular y suministrar bolos de insulina adecuados que permitan regular el aumento de glucemia producido por el evento prandial sin intervención alguna del usuario.

De esta manera, el sistema AID totalmente automático mitigaría los posibles eventos adversos producidos por errores del usuario, mejorando la efectividad de la insulino terapia y brindando mayor tranquilidad y calidad de vida a los pacientes.

En la actualidad aún es necesario implementar algoritmos de control glucémico para la implementación de sistemas AID totalmente automáticos, basados en enfoques matemáticamente eficientes, que permitan reducir el efecto de las incertidumbres paramétricas, controlar la glucemia en el rango deseado y permitir la implementación de algoritmos de control en escenarios reales.

En este sentido, una teoría de control basada en técnicas de optimización y robustez podría adaptarse al problema de control descrito y permitir el desarrollo de sistemas AID totalmente automáticos. Por esta razón, en este trabajo se presenta el desarrollo de un Controlador Markoviano, donde se evalúa su efectividad como solución al problema de control glucémico (ver Capítulo 6). Un Controlador Markoviano está basado en técnicas avanzadas de optimización y robustez que utiliza probabilidades para encontrar las constantes de retroalimentación apropiadas para que el sistema pueda enfrentar incertidumbres paramétricas y ruido con mayor eficacia.

Además, se propone la implementación de una nueva estrategia basada en un control por modo deslizante con el objetivo de evaluar su impacto como sistema de seguridad ante la hipoglucemia (ver Capítulo 5). La técnica de control por modo deslizante ha sido implementada por otros investigadores para mitigar los eventos de hipoglucemia. En esta investigación, se propone una optimización del proceso relacionado, que permita mejorar los resultados de este sistema de seguridad.

Para lograr lo anteriormente propuesto, se hace fundamental comprender completamente el contexto de desarrollo de los sistemas AID, respondiendo a preguntas como: ¿Que técnicas de control se han usado hasta la fecha?, ¿Cuales sistemas AID han obtenido el permiso de comercialización al demostrar su efectividad y seguridad?, ¿Como han sido validados y como funcionan estos sistemas AID?, entre otras. Este conocimiento permitirá guiar adecuadamente el desarrollo acá propuesto y es expuesto en el Capítulo 3.

Por otro lado, también se hace relevante comprender como se mide adecuadamente la efectividad y seguridad de una terapia experimental para tratar la diabetes tipo 1. Por esta razón, también se hace vital comprender el contexto sobre la diabetes y la medición y análisis de la variabilidad glucémica (ver Capítulo 2). Debido a dicha importancia, este trabajo también se enfoca en el desarrollo de una herramienta que permite calcular los diversos indicadores de control glucémico que se encuentran en la literatura científica (ver Capítulo 4). Su desarrollo permitirá evaluar el rendimiento y seguridad de cualquier terapia para la diabetes.

1.3. Objetivos

Con el propósito de diseñar y validar algoritmos de análisis de desempeño y control para sistemas de administración automática de insulina en pacientes con diabetes, este libro aborda los siguientes objetivos:

1. Generar un contexto amplio y sólido acerca de la diabetes, los sistemas de administración automática de insulina y los métodos de medición de la variabilidad glucémica para evaluar tratamientos de control glucémico (ver Capítulos 2 y 3).
2. Desarrollar y validar *in-silico* una metodología que facilite la implementación práctica de un sistema de seguridad orientado a la prevención de eventos de hipoglucemia basado en la estimación de la insulina a bordo del paciente (ver Capítulo 5).
3. Diseñar y validar *in-silico* un sistema de control completamente automático para la administración de insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Este sistema debe considerar incertidumbres paramétricas, el ruido del sensor y la variabilidad inter- e intrapaciente a fin de reducir el riesgo de hiperglucemia y prevenir la aparición de hipoglucemia (ver Capítulo 6).
4. Desarrollar un software con interfaz web que permita calcular múltiples métricas de variabilidad glucémica a partir del análisis de datos de glucemia de pacientes con diabetes (ver Capítulo 4).

1.4. Estructura de la tesis

La presente tesis doctoral se estructura en siete capítulos. En el **segundo capítulo**, se aborda un contexto sobre la diabetes, sus complicaciones, la necesidad de novedosos tratamientos tecnológicos, y la importancia que tienen los análisis de la variabilidad glucémica. Al final del capítulo se incluye una revisión general de los métodos de control glucémico disponibles en la actualidad. El **tercer capítulo** incluye una revisión detallada de los sistemas comerciales de infusión automática de insulina, sus principios de funcionamiento y los principales resultados de su evaluación clínica. En el **cuarto capítulo**, se presenta el desarrollo de GI-COMP, un software diseñado para funcionar en la web, el cual está enfocado en realizar análisis de variabilidad glucémica a partir de datos de glucemia. En el **quinto capítulo**, se presenta una novedosa estrategia de sintonización de un sistema de seguridad que reduce el riesgo de eventos de hipoglucemia en sistemas de control de glucosa de lazo cerrado. En el **sexto capítulo**, se presenta el diseño y evaluación *in-silico* de un Controlador Markoviano robusto ante el ruido del sensor e incertidumbres paramétricas del modelo glucosa-insulina. Finalmente, en el **séptimo capítulo**, se resaltan las principales conclusiones del trabajo realizado y se incluyen recomendaciones para investigaciones futuras.

2. Diabetes: sistemas de control y análisis de variabilidad glucémica

En este capítulo se presenta el marco teórico relacionado con la diabetes, lo cual genera contexto sobre el problema de investigación y aporta al alcance del primer objetivo planteado en esta tesis. Para abordar todos los temas, este capítulo se ha organizado de la siguiente manera: en la Sección 2.1 se ofrece una revisión sobre la diabetes y su clasificación, junto con datos sobre la epidemiología y los costos en salud asociados a esta enfermedad. Las terapias que se aplican e investigan para controlar esta patología se presentan en la Sección 2.2. Al final del capítulo se incluye el contexto de los sistemas de administración automática de insulina en la Sección 2.3 y el análisis de variabilidad glucémica en la Sección 2.4.

2.1. Contexto general de la diabetes

En 2015, la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó la Agenda 2030 para cumplir los Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre los cuales se estableció el objetivo 3.4: reducir en un tercio la mortalidad prematura atribuible a las enfermedades no transmisibles (ENT) [6]. Según el informe mundial sobre la diabetes, publicado en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes es una de las cuatro ENT a las que hay que intervenir prioritariamente, ya que es una enfermedad crónica que disminuye la calidad y la esperanza de vida, y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas [7].

La diabetes se manifiesta cuando el organismo de una persona pierde la capacidad de mantener su concentración de glucosa en sangre (glucemia) dentro de un rango de 70 mg/dL a 180 mg/dL (normoglucemia o euglucemia), lo que suele llevar a hiperglucemia (glucemia superior a 180 mg/dL). Esta condición progresa hacia complicaciones crónicas y agudas en varias partes del organismo, lo que aumenta el riesgo de muerte prematura [5, 7–9].

Esta patología se produce debido a la disfunción en la producción de insulina, causada por la destrucción total (diabetes tipo 1 (DT1)) o parcial (diabetes tipo 2 (DT2)) del tejido beta (β) pancreático. Este tejido se encuentra en la región endocrina del páncreas, representa aproximadamente el 1,8% del órgano y es responsable de la síntesis y secreción de insulina y amilina [10, 11].

La insulina es indispensable para el metabolismo de la glucosa, proteínas y lípidos, y es reconocida por células dependientes de insulina a través de los receptores de insulina expuestos en su membrana celular. Estos receptores regulan el ingreso de glucosa al citoplasma

de dichas células, aumentando o limitando dicho ingreso [12, 13]. La amilina contribuye al control glucémico mediante la inhibición del vaciado gástrico, la reducción del apetito y la disminución del peso corporal [11].

Como consecuencia de la pérdida aguda y crónica de la normogluemia (fenómeno conocido como disglucemia), producto de un tratamiento inadecuado, es posible que los pacientes presenten complicaciones debido al control inefectivo de la diabetes (CCID). La diversidad de estas CCID requiere una vigilancia estricta de la calidad de vida de pacientes neonatos, pediátricos y adultos con diabetes, así como el monitoreo de su respuesta a los tratamientos. Es importante destacar que estas CCID pueden llevar al paciente a una muerte prematura [7, 14].

Entre las CCID producidas por hipergluemia se encuentran las siguientes [7, 8, 14–17]:

- Accidente cerebrovascular
- Amputación (discapacidad física)
- Nefropatía
- Ataque cardíaco
- Cetoacidosis
- Coma hiperosmolar
- Pérdida de visión
- Diversos tipos de cáncer

Por otro lado, una condición común en los pacientes con diabetes es la hipogluemia (glucemia inferior a 70 mg/dL), la cual produce las siguientes CCID [5, 8, 14, 18, 19]:

- Eventos cardiovasculares
- Daño cerebral (discapacidad cognitiva)
- Convulsiones
- Coma

Para más detalles, consulte la Subsección 2.1.3.

La hipogluemia grave (glucemia inferior a 54 mg/dL) es una complicación fisiológica y psicológicamente traumática que puede llevar al paciente a perder la consciencia, generando un miedo recurrente a repetir dicho episodio. Como resultado, se tiende a aplicar dosis de insulina inferiores a las necesarias, lo que a su vez promueve la presencia de hipergluemia crónica [19–21].

Debido a los riesgos agudos para el sistema nervioso, los pacientes con diabetes pueden sufrir discriminación social, ya que el riesgo de perder la conciencia se considera un factor de riesgo para posibles accidentes. Por lo tanto, se les puede negar la obtención de una licencia de conducir o pueden enfrentar restricciones en el ámbito laboral.

Es por esto que el riesgo de hipogluemia afecta la calidad de vida a nivel intrapersonal e interpersonal, generando intranquilidad constante, especialmente durante el sueño, las comidas, la práctica de ejercicio o el tiempo libre, donde hay un mayor riesgo de hipogluemia [18–22].

2.1.1. Tipos de diabetes

Existen tres tipos principales de diabetes: diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2) y diabetes gestacional. La DT1 es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a las células productoras de insulina del páncreas, lo que impide la producción de insulina en el cuerpo. La DT2 es causada por la resistencia a la insulina, lo que significa que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina producida por el páncreas. La diabetes gestacional ocurre durante el embarazo y generalmente desaparece después del parto.

A continuación, se presentan detalles esenciales sobre estos tipos de diabetes.

Causas

En la DT1 se produce una destrucción casi total ($\approx 90\%$) de las células β debido a un ataque autoinmunitario efectuado por los linfocitos T, que mediante la liberación de citocinas promueven estrés en el retículo endoplasmático de estas células, llevándolas a la apoptosis masiva.

Por esta razón, los pacientes con DT1 no pueden producir suficiente insulina y requieren de su aplicación exógena para alcanzar la euglucemia y mantenerse con vida. Estos pacientes son *insulinodependientes*, lo que significa que su vida depende del constante uso exógeno de esta hormona, cuya administración se describe en la Sección 2.2.2.

Esta patología se considera una enfermedad multifactorial para la cual aún no se tiene una explicación certera. Sin embargo, se sugiere que la DT1 puede presentarse debido a la susceptibilidad genética y la considerable importancia de los factores del entorno [7, 8, 10].

En la DT2 se produce una muerte parcial ($\approx 65\%$) de las células β , liderada por una respuesta metabólica progresiva relacionada con el aumento del tejido adiposo. Por tanto, la DT2 está relacionada con la obesidad, la cual conduce a una respuesta contrainsulínica que promueve resistencia a la acción de la insulina en las células diana. Estas células diana, o células insulinodependientes, son los adipocitos, los miocitos y los hepatocitos [10, 23–25].

Esta respuesta contrainsulínica actúa como un mecanismo de defensa para proteger la integridad de las células diana, evitando el almacenamiento excesivo de lípidos y glucosa, y promoviendo el aumento en sangre de ácidos grasos (hiperlipemia), insulina (hiperinsulinemia) y glucosa (hiperglucemia) [26]. Como consecuencia de esta acumulación excesiva de biomoléculas, se promueve la destrucción de las células β debido a la lipotoxicidad, glucotoxicidad y proteotoxicidad [23, 24, 27–31]. La proteotoxicidad se produce como resultado de la solicitud excesiva de producción de insulina y amilina en dichas células, en un intento por controlar la hiperglucemia y la hiperlipemia [11].

Debido al fenómeno descrito anteriormente, la DT2 es conocida como diabetes insulino-resistente. Además, con el tiempo, estos pacientes pueden volverse insulino-requirentes, ya que tienden a necesitar soporte para controlar la disglucemia debido a la progresiva destrucción de las células β y la hiperglucemia crónica [4, 7, 8, 32, 33].

Sintomatología

Los pacientes con DT2 pueden empezar a experimentar los mismos síntomas que los pacientes con DT1, como diuresis, sed excesiva, hambre constante, pérdida de peso, problemas de visión y fatiga. La diferencia radica en que los síntomas de la DT1 aparecen rápidamente, mientras que en la DT2 pueden manifestarse años después del inicio de la enfermedad, incluso junto con una o varias comorbilidades y complicaciones relacionadas.

En un principio, estas dos enfermedades también se distinguían por los grupos de edad en los que se presentaban, considerándose la DT2 como exclusiva de adultos y la DT1 más prevalente en niños y adolescentes. Sin embargo, la aparición de la DT2 también se ha observado en niños [4, 7, 8, 34, 35].

Otros tipos de Diabetes

La diabetes gestacional es una condición temporal que ocurre durante el embarazo, especialmente después de la semana 24, y se presenta en 1 o 2 de cada 10 embarazos. Esta patología aumenta el riesgo de desarrollar DT2 en el futuro, tanto para la mujer como para el recién nacido, e implica complicaciones y comorbilidades durante el embarazo y el parto, incluyendo muerte fetal, perinatal y materna, así como anomalías congénitas, complicaciones obstétricas y morbilidad materna.

También se han identificado casos específicos de diabetes debido a otras causas, como diabetes monogénica, enfermedad del páncreas exocrino e inducción por agentes químicos [4, 7, 8, 34, 35].

Proporción entre tipos de Diabetes

La DT2 representa aproximadamente el 90 % de los casos de diabetes, mientras que la DT1 constituye el 10 % restante. Sin embargo, estas cifras pueden variar, ya que la discriminación entre los diferentes tipos de diabetes no es sencilla y puede haber diagnósticos erróneos.

De todos los casos de diabetes, aproximadamente un 2 % se atribuye a otras causas de diabetes que pueden haber sido diagnosticados incorrectamente como DT1 o DT2 [4, 8, 36].

2.1.2. Epidemiología y costos

En términos de salud pública, la diabetes es un grave problema que afectó a aproximadamente 108 millones de adultos en el año 1980 y a unos 422 millones en 2014, con un aumento en la prevalencia mundial de cerca del 3.8 % (4.7 % a 8.5 %) en ese período, siendo más prevalente en países de ingresos medios [7].

En 2019, la Federación Internacional de Diabetes (IDF, de acuerdo a las siglas en inglés de *International Diabetes Federation*) determinó que alrededor de 463 millones de adultos (de 20 a 79 años) padecían diabetes (con una prevalencia del 9.3 %), siendo más frecuente en

países de ingresos altos y medios, y se estima que el 50.1 % de estas personas no tienen un diagnóstico. También se calcula que cerca de 1.1 millones de menores de 20 años tienen DT1. La IDF predice que si no se implementan medidas para abordar los factores de riesgo de la diabetes, su prevalencia a nivel global aumentará a 578 millones para 2030 y a 700 millones para 2045 [8, 14, 37].

En términos de mortalidad, en el año 2012 la diabetes ocupó el octavo lugar como causa principal de muerte en el mundo, provocando 1.5 millones de muertes directas y otras 2.2 millones de muertes debido a enfermedades cardiovasculares y renales crónicas relacionadas con la hiperglucemia. Del total de estas muertes (3.7 millones), el 43 % ocurrió prematuramente (antes de los 70 años), con una mayor concentración en países de ingresos medios.

En el año 2016, esta enfermedad se ubicó como la sexta causa de muerte en el mundo, con 1.6 millones de muertes directas, siendo precedida por enfermedades no transmisibles relacionadas con la diabetes, como la enfermedad cardíaca isquémica, el accidente cerebrovascular y el Alzheimer y otras demencias.

La OMS también estableció que hay un 18.3 % de probabilidad de muerte entre los 30 y los 70 años debido a una de estas enfermedades no transmisibles. La diabetes también está asociada a diferentes tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, vesícula, colon y mama). En 2019, la IDF informó de 4.2 millones de muertes relacionadas con la diabetes, donde el 46.2 % ocurrió antes de los 60 años [7, 8, 38–40].

La diabetes conlleva un elevado costo que recae tanto en los pacientes y sus familias, como en los sistemas de salud y las economías nacionales. Estos costos representaron el 12 % del gasto mundial en salud en 2016 [7], lo que equivale a alrededor de 760 mil millones de dólares en 2019, 825 mil millones de dólares para 2030 y aproximadamente 845 mil millones de dólares para 2045. Estos costos están relacionados con la prestación de servicios de salud, la adquisición de análogos de insulina y el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas no transmisibles [8].

El manejo de estas enfermedades crónicas no transmisibles representa los costos indirectos de la diabetes, constituyendo el 34.7 % de los gastos globales, siendo la discapacidad laboral (aproximadamente 48.5 %) y la mortalidad (aproximadamente 45.5 %) los factores más significativos.

En los países de ingresos altos, el abandono de la fuerza laboral es el factor más importante con una incidencia del 59.2 %, mientras que la mortalidad lo es en los países de ingresos medios (aproximadamente 63.6 %) y bajos (aproximadamente 90.6 %) [8]. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, de acuerdo a las siglas en inglés de *American Diabetes Association*), los costos indirectos relacionados con las enfermedades cardiovasculares asociadas a la diabetes representan un gasto anual de 37.3 mil millones de dólares [16].

En este sentido, es de vital importancia evitar y tratar eficazmente la diabetes, ya que esto puede reducir los costos indirectos. Por lo tanto, resulta pertinente implementar soluciones rentables para reducir la carga económica esperada de esta enfermedad no transmisible y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados [4, 7, 8].

En respuesta a esta preocupante situación, el 72 % de los países del mundo han implementado políticas con financiamiento exclusivo para prevenir y tratar esta enfermedad. Sin embargo, la OMS informa que menos de la mitad de estos países las aplican de manera efectiva [7].

2.1.3. Complicaciones

Mientras que la DT2 puede prevenirse mediante una alimentación saludable, evitando fumar y realizando ejercicio físico regularmente, la DT1 no puede prevenirse. Las CCID pueden prevenirse si la enfermedad es detectada a tiempo y tratada adecuadamente, lo que permite a los pacientes llevar una vida larga y saludable [7, 8].

El diagnóstico se realiza mediante la medición de la glucemia en una muestra de sangre extraída en ayunas (≥ 126 mg/dl), dos horas después de recibir una carga oral de 75 g de glucosa (≥ 200 mg/dl), o mediante la medición de la hemoglobina glucada (HbA1c) (≥ 6.5 %) [41]. La HbA1c representa la glucemia promedio de los últimos tres meses, con la posibilidad de subestimar o sobrestimar dicho valor, es la más recomendada, pero es la más costosa [4, 5, 16, 41–43].

Una vez realizado el diagnóstico, es fundamental controlar efectivamente la diabetes, ya que esto tiene efectos positivos en los resultados clínicos, tanto en las CCID como en la diabetes coexistente con otras enfermedades. Por ejemplo, en las enfermedades respiratorias virales, como el COVID-19, H1N1, SARS, MERS y otras, la hiperglucemia puede aumentar la replicación viral, suprimir la respuesta inmune y afectar la función pulmonar, exacerbando la disfunción respiratoria inducida por el virus [44–50].

En conclusión, es de vital importancia diagnosticar y tratar la diabetes de manera oportuna mediante un estricto control glucémico para evitar las complicaciones crónicas y agudas causadas por la hiperglucemia, hipoglucemia y otras comorbilidades [8, 18].

Hipoglucemia: un evento adverso del control glucémico

La hipoglucemia afecta a la mayoría de los pacientes con diabetes y puede ser desencadenada cuando el paciente no se alimenta, realiza ejercicio en exceso o administra demasiada insulina. Por lo tanto, la hipoglucemia puede entenderse como un evento adverso relacionado con la administración de insulina exógena.

En el caso de la DT1, se estima que ocurren dos episodios de hipoglucemia leve por semana, los cuales pueden resolverse sin intervención externa, y un episodio de hipoglucemia grave por año, con una prevalencia del 30 % [18, 21, 22]. El 25 % de los episodios de hipoglucemia grave están asociados con coma diabético, lo que compromete la conciencia y la vida del paciente [21].

Fisiológicamente, el organismo cuenta con mecanismos contrarregulatorios para prevenir la hipoglucemia. Estos mecanismos incluyen, en primer lugar, la disminución en la secreción de insulina y el aumento en la secreción de glucagón (una hormona que incrementa la glucemia).

Si estos mecanismos iniciales fallan, el organismo libera epinefrina, cortisol y hormona del crecimiento como una última respuesta para contrarrestar la hipoglucemia.

Sin embargo, debido a la proximidad, las células α del páncreas, encargadas de producir el glucagón, también se ven afectadas durante el proceso de destrucción de las células β . Por lo tanto, la primera respuesta del organismo para enfrentar los episodios de hipoglucemia se vuelve disfuncional.

En casos de hipoglucemia recurrente, el organismo desarrolla una falla autonómica asociada a la hipoglucemia (FAAH), la cual atenúa los mecanismos contrarregulatorios del organismo. Esto conduce al fallo de la última respuesta contrarregulatoria para evitar la hipoglucemia. Además, el 50 % de estos eventos ocurre durante el sueño, momento en el cual el sistema parasimpático adrenal pierde eficacia en la liberación de epinefrina y la persona no es consciente de los síntomas para contrarrestarlos ingiriendo carbohidratos [19–21].

La principal consecuencia de cualquier episodio de hipoglucemia es la hipoglucemia asintomática, lo cual favorece la aparición de hipoglucemia recurrente y la FAAH. Este fenómeno aumenta hasta 25 veces el riesgo de sufrir hipoglucemia grave en el futuro. Además, debido a que las células α y β se ven más afectadas en la DT1 que en la DT2, la frecuencia de hipoglucemia es mayor en la DT1.

Es importante destacar que evitar episodios de hipoglucemia durante dos semanas revierte los efectos de la FAAH. En la DT2, el riesgo de hipoglucemia grave aumenta gradualmente del 7 % al 25 %, hasta alcanzar una incidencia similar a la de la DT1. Por lo tanto, es crucial prevenir cualquier episodio de hipoglucemia para evitar complicaciones agudas y crónicas causadas por la hipoglucemia [18–22].

2.2. Métodos para el control glucémico

2.2.1. Tratamientos para la diabetes

Una terapia para tratar la diabetes debería recuperar o emular el proceso de regulación glucémica que es realizado naturalmente por el páncreas endocrino. El tratamiento inicial consiste en regular los hábitos de vida, lo cual incluye la realización de actividad física frecuente y el mantenimiento de una alimentación saludable en la cual no se abusen de las grasas y se tenga un consumo regulado de carbohidratos.

Además, es fundamental la aplicación de insulina exógena para disminuir la hiperglucemia causada por la ingesta de alimentos, así como también se requiere monitorear la glucemia o aplicar medidas que permitan regular la glucemia mediante el consumo de carbohidratos o la administración de glucagón para enfrentar la hipoglucemia [7, 8].

Dado que la aplicación de insulina exógena aún no ha alcanzado la misma precisión que las células β , se han investigado y aplicado otros tratamientos, tales como [51]:

- Trasplante de páncreas o islotes de células β para reactivar el control fisiológico.

- Inmunosupresión para evitar la destrucción de las células β y permitir su proliferación.
- Diferenciación de células madre en células β para sintetizar y trasplantar este tejido.

Trasplante de páncreas o células beta pancreáticas

Los trasplantes de páncreas o de islotes β pancreáticos, realizados en el hígado, han tenido éxito al lograr la restauración de la euglucemia y reducir la HbA1c hasta aproximadamente un 6%. Sin embargo, la principal limitación de estos enfoques es la disponibilidad de donantes. Por un lado, los trasplantes de páncreas son procedimientos altamente invasivos que se limitan a pacientes con complicaciones avanzadas y que requieren una inmunosupresión constante como resultado de otro procedimiento quirúrgico. Normalmente, este tratamiento se realiza en conjunto con un trasplante de riñón o posteriormente a este [52].

Por otro lado, se ha demostrado que para lograr la independencia de la insulina se requiere trasplantar islotes β pancreáticos de hasta tres donantes, incluyendo el autotrasplante. En el 46% de los trasplantes alogénicos y el 66% de los autotrasplantes, los pacientes no logran la independencia de la insulina y pueden experimentar efectos adversos tales como:

- Hemorragias hepáticas.
- Hemobilia.
- Neutropenia grave.
- Trombosis portal de rama.
- Ulceración bucal.
- Diarrea.
- Niveles elevados de colesterol.
- Hipoglucemia.
- Deterioro renal.
- Pérdida progresiva de los islotes.

Estos efectos adversos son causados por la baja tensión de oxígeno, el esfuerzo cortante y la inducción de inflamación en el hígado [53–56].

Debido a estos efectos adversos y a las limitaciones en la implementación de estas alternativas terapéuticas, se ha preferido investigar otros enfoques para detener la agresión inmune, preservar las células β y/o proporcionar un reemplazo del control glucémico [57,58].

Inmunosupresión para preservación de células beta pancreáticas

Con el objetivo de detener la agresión inmune hacia el páncreas endocrino, promover la proliferación celular y aumentar la funcionalidad de las células β , se ha optado por utilizar agentes inmunosupresores como medio terapéutico en las etapas iniciales de la DT1. Aunque los resultados de este enfoque han sido positivos, los efectos no persisten una vez que se suspende la inmunosupresión [59].

Por otro lado, el uso de medicamentos en esta técnica ha mostrado efectos tóxicos relacionados con la desregulación de genes implicados en la señalización y secreción de insulina.

Además, los riesgos asociados con la inmunosupresión prolongada han limitado su uso, especialmente en pacientes jóvenes o pediátricos [60].

Trasplante de células madre

Se ha investigado el uso de diversos tipos de células madre (CM) para diferenciar y cultivar tejido β pancreático con el objetivo de trasplantarlo y lograr la recuperación de la normogluemia en pacientes con DT1.

Las CM seleccionadas debido a su potencial prometedor son las CM pancreáticas, hematopoyéticas (HSC) y mesenquimales (MSC). También se ha considerado el uso de CM hepáticas y CM del cordón umbilical. El trasplante puede ser autólogo (utilizando CM del propio paciente) o alogénico (utilizando CM de donantes) y generalmente requiere el uso de inmunosupresores. Se han obtenido resultados positivos pero también se han observado diversas limitaciones al aplicar este enfoque.

El uso de adenovirus ha demostrado que es posible lograr la transdiferenciación in-vitro de tejido hepático a tejido β pancreático. Sin embargo, todavía se necesita comprender cómo reintroducir de manera segura el tejido expandido in-vitro o cómo realizar la transdiferenciación in-vivo. Además, aún se están investigando los métodos para determinar las CM pancreáticas en pacientes y cómo estimularlas in-vivo para promover la proliferación de células β .

Estos enfoques requieren de una extensa investigación, incluyendo estudios preclínicos y clínicos, para obtener conclusiones sólidas [51].

El uso de MSC y HSC ha demostrado efectos potenciales sobre la regulación glucémica en estudios clínicos. El uso de HSC alogénicas ha logrado que aproximadamente el 50 % de los pacientes intervenidos no requieran insulina exógena de forma permanente durante al menos 4 años, aunque esto requiere el uso de inmunosupresores que generan un ambiente tóxico en el organismo [61]. El uso de MSC autólogas no requiere inmunosupresión y ha resultado en una disminución del requerimiento de insulina diaria del paciente de aproximadamente el 29 % debido a un aumento en la producción de insulina de aproximadamente el 50 % [62].

También se ha probado el uso de CM de sangre de cordón umbilical como estrategia de trasplante autólogo, y se ha encontrado que es factible y seguro. Sin embargo, se ha observado una pérdida de la preservación de los niveles de producción de insulina un año después del trasplante [63, 64].

Aunque el uso de CM puede tener beneficios potenciales según la técnica de trasplante utilizada, el objetivo de curar la diabetes aún parece estar lejos de alcanzarse, ya que los pacientes pueden experimentar efectos adversos. Además, existe poca evidencia científica enfocada en pacientes pediátricos con DT1.

Por tanto, se requiere de ensayos clínicos más controlados, aleatorizados y con un mayor número de pacientes para validar los resultados positivos observados hasta ahora. También es necesario considerar parámetros como la dosis celular adecuada, el tipo de CM y el modo

de administración, con el objetivo de descubrir el mejor protocolo para tratar adecuadamente la diabetes utilizando CM [65].

2.2.2. Terapia intensiva de insulina

A falta de una cura, la terapia con insulina sigue siendo el enfoque más apropiado para controlar la diabetes y prevenir las CCID relacionadas. Sin embargo, se requieren mejoras que permitan emular la fisiología de la regulación glucémica para lograr un control adecuado. Por lo tanto, es importante comprender el sistema fisiológico involucrado para emular eficazmente el control glucémico [66, 67].

Fisiología de la insulina

La insulina tiene una vida media de 5 a 8 minutos, se secreta en aproximadamente 30 segundos como respuesta al aumento de la glucemia después de las comidas, y se presenta en la sangre en forma de monómeros. Es capaz de regular la glucemia en aproximadamente 2 horas al promover la translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 en adipocitos y miocitos mediante la activación de sus receptores de insulina. Además, promueve la glucogenogénesis en el tejido hepático, lo que consume aproximadamente el 50 % de la insulina secretada [68–72].

El control de la producción, secreción y función de la insulina es vital, ya que la hiperinsulinemia crónica puede promover hipoglucemia e insulinoresistencia en los adipocitos y miocitos. La insulinoresistencia afecta la función de esta hormona en las células diana, lo que lleva al organismo a experimentar hiperglucemia y, finalmente, diabetes [66, 67].

La insulina se secreta de manera pulsátil con un período de 3 a 6 minutos [66], siguiendo un patrón bifásico. Consiste en un pico de liberación de aproximadamente $60 \mu\text{U}/\text{mL}$, alcanzado alrededor de 30 minutos después de la ingesta de alimentos, seguido de una fase de liberación regular que disminuye con el tiempo, manteniendo una concentración constante de aproximadamente $30 \mu\text{U}/\text{mL}$ entre los 90 y 120 minutos después de la ingesta (ver Figura 2-1) [1, 73].

Esta concentración de insulina muestra un comportamiento casi paralelo a la glucemia y vuelve a niveles basales en un período de entre 3 a 4 horas [1, 74]. Es vital destacar que la insulina también desempeña un papel importante en el organismo como factor de crecimiento y por su función antiapoptótica [68–71].

En la Figura 2-1 también se observa el comportamiento consecuente de la glucemia, donde se evidencia que el nivel medio basal es de aproximadamente 95 mg/dL. Esta concentración aumenta a un pico de aproximadamente 150 mg/dL después de 30 minutos (para una ingesta de 75 g de carbohidratos) y luego disminuye progresivamente durante 60 minutos después del pico, hasta alcanzar niveles cercanos a los basales (aproximadamente 100 mg/dL) [1]. De esta manera, el control glucémico proporcionado por las células β permite que la glucemia regrese a su nivel basal aproximadamente 2.5 horas después de la ingesta [74].

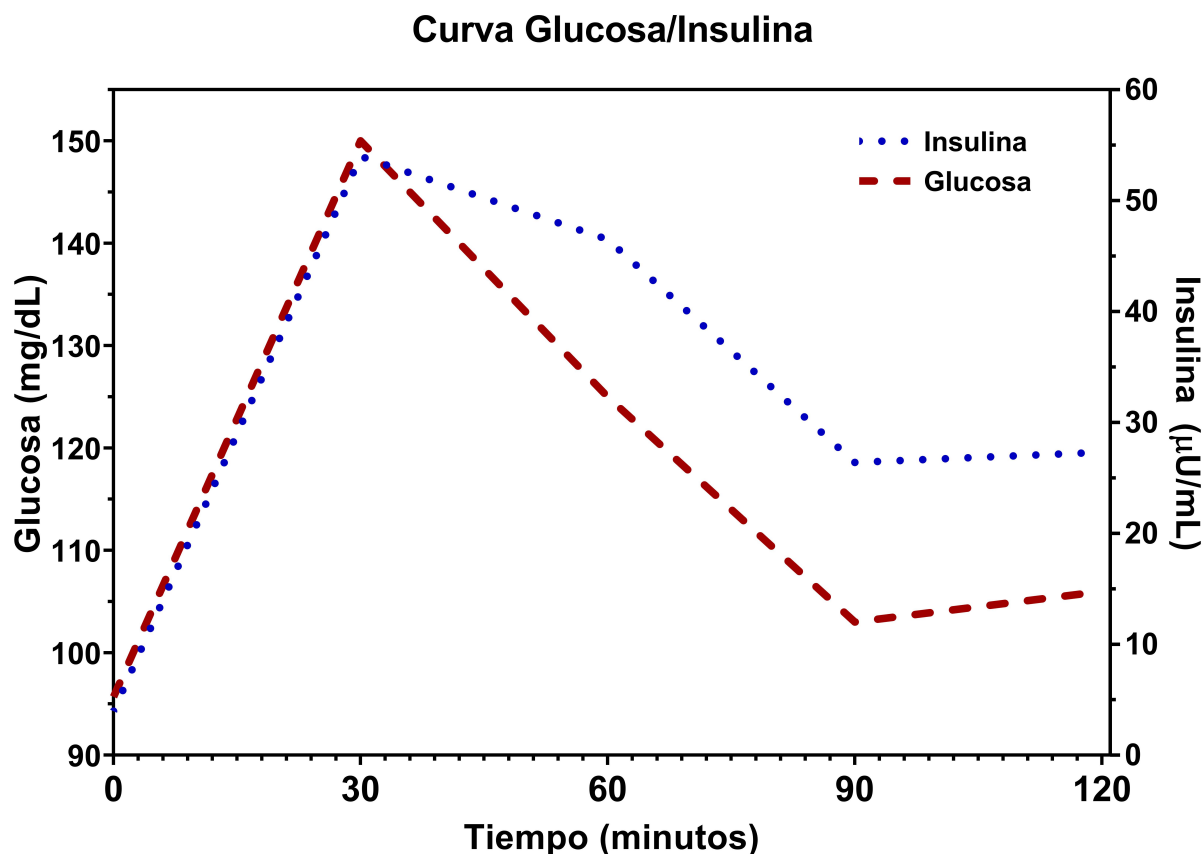


Figura 2-1.: Relación promedio entre la secreción de insulina y la glucemia, tras la ingestión de una carga de glucosa oral de 75 g en pacientes sanos con baja grasa visceral y alta sensibilidad muscular a la insulina. Se evidencia un patrón bifásico compuesto por un pico y una consecuente disminución en la concentración de ambas biomoléculas con el tiempo. Adaptado de [1].

Principio de la insulinoterapia

La insulinoterapia tiene como objetivo mantener la normoglucemia en ayunas y después de las comidas, evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia aguda y crónica, y asegurar valores de HbA1c entre el 6% y el 7%.

Con el fin de imitar el comportamiento fisiológico de la insulina, se han propuesto dosis basales y prandiales en esquemas personalizados, que incluyen el uso de inyecciones diarias múltiples (IDM) con jeringas o cartuchos que contienen concentraciones de algún tipo de análogo de insulina, ya sea preestablecidas o calculadas por el usuario [66, 67, 75, 76].

En la insulinoterapia se prescriben diferentes tipos de análogos de insulina, que son biomoléculas similares a la insulina pero con algunos cambios estructurales, y se clasifican según su duración de acción en ultrarrápidos, rápidos, intermedios, lentos y ultralentos. Estos análogos de insulina se utilizan de acuerdo con el régimen establecido para cada paciente y pueden

combinarse para lograr efectos mixtos.

Los análogos de insulina ultrarrápidos como Aspart, Lispro y Glulisina tienen un funcionamiento similar a la insulina fisiológica. Comienzan a actuar en menos de media hora, tienen una duración de aproximadamente 4 horas y alcanzan su pico de acción entre 0,5 y 1,5 horas [67, 77]. Aspart genera menos reacciones inmunitarias que Lispro, ya que esta última aumenta la síntesis de anticuerpos en pacientes sin experiencia previa en insulino-terapia. Aspart también ha demostrado una mayor estabilidad química y física, así como una menor incidencia de oclusiones. Durante el uso de Glulisina, se han descrito reacciones alérgicas locales como eritema, dolor y edema, pero se han reportado pocos casos de reacciones sistémicas graves [78, 79].

Dado que ningún régimen ni análogo de insulina ha logrado brindar seguridad contra la hipoglucemia ni reducir la HbA1c lo suficiente, el desarrollo tecnológico ha generado diversas estrategias como los bolígrafos de insulina, la infusión continua de insulina subcutánea, el monitoreo continuo de glucosa y los sistemas de administración automática de insulina.

Estas estrategias tecnológicas han mejorado la insulino-terapia al reducir la HbA1c mediante el control efectivo de la hiperglucemia, al tiempo que se limitan los episodios de hipoglucemia [77, 80].

Bolígrafo de insulina

Este dispositivo permite la administración de insulina en el tejido subcutáneo mediante una aguja desechable y se utiliza como parte de la terapia de IDM desde 1981.

En 2017, se introdujo el primer bolígrafo de insulina inteligente con conectividad Bluetooth, lo que permitió registrar la información sobre las dosis de insulina y transmitirla a una aplicación móvil dedicada. La aplicación proporciona recomendaciones de dosificación y comparte los datos con el equipo médico a través de la nube [67, 77].

Monitor continuo de glucosa

El monitoreo regular de la glucemia ha permitido a las personas con diabetes ajustar su terapia con insulina y evaluar si están alcanzando sus objetivos glucémicos de manera segura. Inicialmente, la glucemia se evaluaba mediante la orina utilizando reactivo de cobre, y luego se desarrollaron tiras reactivas a base de glucosa oxidasa, que detectaban la glucemia solo cuando alcanzaba el umbral renal de glucosa.

En la actualidad, la glucemia se puede medir en la sangre capilar utilizando un glucómetro o en el líquido intersticial mediante un monitor continuo de glucosa (CGM, de acuerdo a las siglas en inglés de *Continuous Glucose Monitor*) [77, 80].

El CGM es una tecnología cada vez más utilizada para el autocontrol de la glucemia en pacientes que requieren insulina. Proporciona información sobre las fluctuaciones glucémicas, como las tendencias de glucosa, la velocidad de cambio y las alertas de eventos glucémicos no deseados.

De esta manera, los pacientes pueden tener un mejor control de su diabetes a través de ajustes en su estilo de vida y medicamentos, en comparación con las posibilidades brindadas por el glucómetro, que no puede proporcionar información en tiempo real sobre posibles episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. Actualmente, el CGM se considera una herramienta vital en el tratamiento efectivo de esta enfermedad [76,81].

Además, debido a que se ha demostrado una mejora en la adherencia al tratamiento de la diabetes con la implementación del CGM [5, 14, 32, 33], en 2017 el Congreso de Tecnologías Avanzadas y Tratamientos para la diabetes (ATTD, de acuerdo a las siglas en inglés de *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*) llegó a un consenso sobre el manejo de los datos del CGM como una forma de abordar muchas de las limitaciones de la prueba de HbA1c y el autocontrol de la glucemia, como la variabilidad glucémica intra e interdiarias que puede dar lugar a eventos agudos [82].

El CGM consta de un sensor desechable que mide periódicamente (cada 5 minutos) la concentración de glucosa en el líquido intersticial, comprendida como glucemia estimada, y de un transmisor que envía los datos a un receptor específico o a otros dispositivos móviles.

Los datos del CGM se correlacionan con la glucemia, pero con un retraso que puede ser inferior a 5 minutos. Sin embargo, durante cambios rápidos en la glucemia, este intervalo puede superar los 10 minutos, lo que significa que la diferencia entre la GES y la glucemia puede ser igual o superior al 15 % [77, 79].

A pesar de esta desventaja, el CGM ha demostrado ser eficaz en la reducción de los niveles de HbA1c y los eventos de hipoglucemia debido a la precisión del sensor. La precisión del sensor se mide comúnmente mediante la diferencia media o mediana relativa absoluta, conocida como MARD, entre las lecturas del sensor y una concentración de glucosa de referencia. En general, se considera que un sensor con una $MARD \leq 10\%$ es lo suficientemente preciso para permitir la toma de decisiones sobre la dosis de insulina [75].

A través del CGM, las personas con diabetes pueden monitorear su glucemia durante todo el día y responder a las alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia. Sin embargo, las personas a menudo no reaccionan ante el 71 % de las alarmas nocturnas. La aparición y prolongación de este fenómeno puede llevar al síndrome de muerte en la cama debido a las reacciones fisiológicas del organismo frente a la hipoglucemia, como se menciona en la Sección 2.1.3.

Recientemente, se han presentado alternativas al CGM en forma de sensores implantables que han demostrado su potencial para un uso continuo a largo plazo (hasta 6 meses) [80]. Además, la tecnología del CGM debe mejorar para proporcionar una conectividad más robusta y evitar la pérdida de la señal del sensor [75].

Infusión continua de insulina subcutánea

Para satisfacer las necesidades del organismo del paciente con DT1, la infusión continua de insulina subcutánea (CSII) administra de manera pulsátil un análogo de insulina de acción rápida o ultrarrápida en el tejido subcutáneo a tasas basales lentas y variables. La

CSII también infunde bolos de insulina para cubrir las comidas y corregir la hiperglucemia. Esta técnica se realiza mediante la bomba de infusión de insulina, una tecnología que está disponible desde hace aproximadamente 40 años [75, 76].

La bomba de insulina está compuesta por un reservorio de insulina, un motor alimentado por batería, un sistema de infusión subcutánea y un algoritmo de control (controlador o regulador glucémico) que opera la infusión de manera automática. Recientemente, se ha introducido un sistema inalámbrico de bomba-parche, el cual tiene una unidad de depósito que se adhiere directamente a la piel y alberga un conjunto de infusión integrado y automatizado [79].

El controlador de la bomba de insulina es programable y cuenta con múltiples configuraciones adaptativas, las cuales se ajustan según las condiciones únicas del usuario, incluyendo el periodo de sueño, la vigilia, la realización de actividad física y el tiempo de acción de la insulina. Se ha demostrado que, en comparación con el manejo intensificado convencional, la CSII está asociada con un mejor control glucémico, tasas más bajas de hipoglucemia severa y cetoacidosis diabética, además de reducir la mortalidad por eventos cardiovasculares [75, 77].

La CSII se ha utilizado en aproximadamente el 25 % de las personas con DT1 durante más de 35 años, y en hasta el 5 % de la población con DT2. En pacientes con DT1, solo el 17 % de los niños y adolescentes logran mantener una HbA1c por debajo del 7.5 % [83]. En pacientes con DT2, esta metodología ha sido aplicable en aquellos con historial de hipoglucemia severa, fracaso al tratamiento con antidiabéticos orales o que hayan requerido hospitalización.

Hasta un tercio de la población con DT2 no ha logrado alcanzar una HbA1c por debajo del 7 % utilizando el manejo intensificado convencional, mientras que en estudios clínicos se ha evidenciado que el uso de CSII permite mejorar el control glucémico posprandial y, en algunos casos, una mayor reducción de la HbA1c [79]. Además, se ha demostrado la costo-efectividad de este tratamiento, al disminuir el uso de hipoglucemiantes orales, la dosis de insulina y las visitas a urgencias [79, 84].

2.3. Control automático de la glucemia

El uso de la sinergia entre Bomba-CGM-Controlador permite la adaptación automática de la CSII a los requerimientos glucémicos, los cuales se basan en la glucemia estimada. Esta metodología brinda los beneficios de la CSII en el control de la hiperglucemia, al mismo tiempo que aumenta la seguridad frente a la hipoglucemia.

Los sistemas de control automático de glucemia, también conocidos como sistemas de infusión automática de insulina, tienen como objetivo mejorar la eficacia y seguridad de la terapia con insulina.

Estos sistemas pueden hacer uso de hormonas adicionales a la insulina, como el glucagón y la amilina, para imitar de manera más precisa la función endocrina del páncreas. Por esta razón, a lo largo de su desarrollo, se les ha denominado como sistemas de páncreas endocrino artificial o, más comúnmente, "sistemas de Páncreas Artificial" [2, 75, 77, 80, 83, 85, 86]. Sin embargo, en los últimos años ha sido más aceptado denominarlos como "sistemas de

administración automática de insulina” o sistemas AID, de acuerdo a las siglas en inglés de *Automated Insulin Delivery*. Es importante resaltar que estos sistemas utilizan únicamente insulina como hormona de control glucémico [87].

Los sistemas AID se pueden entender a través del diagrama de bloques mostrado en la Figura 2-2, donde el controlador modifica la respuesta de la bomba de insulina (actuador) con base en los datos del CGM (sensor), en busca de alcanzar el objetivo glucémico. El CGM proporciona retroalimentación al sistema al alimentar al controlador con la diferencia (error) entre el objetivo glucémico y la glucemia estimada, permitiendo al controlador ajustar la CSII de acuerdo a dicho error. El objetivo glucémico puede ser establecido de acuerdo al diseño del controlador como un rango, un valor específico o una serie de reglas, y representa la glucemia que el controlador busca mantener.

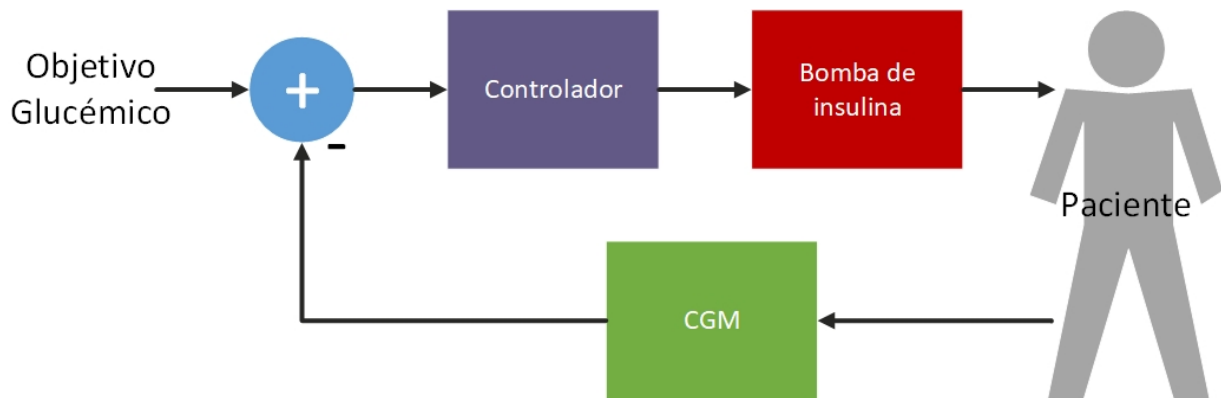


Figura 2-2.: Esquema del sistema de administración automática de insulina. [Realización propia]

El primer sistema AID se implementó hace aproximadamente 50 años, pero su uso fue limitado debido a la simplicidad del controlador, el tamaño considerable del dispositivo y la necesidad de acceso intravenoso. Sin embargo, este enfoque resurgió con la iniciativa del Proyecto de Páncreas Artificial impulsada por la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) en 2006 [77, 79, 80, 85, 88]. La JDRF estableció una ruta de seis fases organizadas en tres generaciones, que se describen de la siguiente manera:

- Primera generación: Control glucémico de tipo encendido/apagado.
 1. Minimización de hipoglucemia mediante suspensión de CSII ante glucemia baja.
 2. Aumento de seguridad con suspensión de CSII ante predicción de glucemia baja.
 3. Minimización de hiperglucemia a la vez que de hipoglucemia.
- Segunda generación: Control glucémico mediante modificación en tiempo real de CSII.
 4. Administración semiautomática de insulina (AID de tipo híbrido).
 5. Automatización completa de CSII (AID totalmente automático).

- Tercera generación: Páncreas endocrino artificial multihormona.
6. Infusión multihormona adaptable en tiempo real, usando insulina, glucagón y amilina como hormonas de control para emular completamente el funcionamiento perdido por la enfermedad.

2.3.1. Control de encendido y apagado

Como estrategia para minimizar los episodios de hipoglucemia, especialmente durante el sueño en pacientes con DT1, en la Fase 1 se implementó un sistema con suspensión de CSII cuando la glucemia es baja. De esta manera, se interrumpe reactivamente la administración de insulina en respuesta a la detección de hipoglucemia.

Bajo el mismo enfoque, en la Fase 2 se presentó un sistema con suspensión de CSII ante la predicción de una glucemia baja. Este sistema suspende de forma preventiva la infusión de insulina cuando se predice una hipoglucemia en los próximos 30 minutos.

En ambos casos, la CSII se reanuda una vez que el riesgo de hipoglucemia ha pasado. Este beneficio conduce a un aumento del tiempo en hiperglucemia moderada, pero sin riesgo de hiperglucemia grave o cetoacidosis diabética [77, 85]. Se ha evidenciado una disminución de aproximadamente el 38 % en los episodios de hipoglucemia nocturna sin aumento en la HbA1c con los sistema con suspensión de CSII cuando la glucemia es baja, y una disminución de hasta aproximadamente el 70 % con los sistemas con suspensión de CSII ante la predicción de una glucemia baja, con aumentos leves de hiperglucemia pero sin incrementos en la HbA1c.

A diferencia de las Fases 1 y 2, los sistemas de la Fase 3 permiten la liberación de bolos adicionales para minimizar la hiperglucemia.

El enfoque de la Generación 1 es seguro y efectivo para reducir la frecuencia y duración de los episodios de hipoglucemia, incluso en individuos con FAAH, durante la actividad física e incluso en casos de comidas omitidas. Sin embargo, no logra abordar los picos de hiperglucemia posprandial, que pueden incrementar significativamente el riesgo de hipoglucemia [75, 80].

En general, los sistemas de la Generación 1 enfrentan un gran desafío en el control glucémico, ya que no son capaces de adaptar la tasa de infusión de insulina en tiempo real, lo cual es necesario para adaptarse a las diferentes intensidades de la actividad física que realiza el paciente, las diferentes cargas de glucosa provenientes de la alimentación y la variabilidad glucémica proporcionada por las características únicas de cada persona.

Cabe destacar que la intensidad de la actividad física tiene diferentes consecuencias glucémicas. Por un lado, durante el ejercicio de baja intensidad, la glucemia disminuye, mientras que durante el ejercicio de alta intensidad, la glucemia tiende a aumentar debido a la dinámica de las catecolaminas liberadas [72].

2.3.2. Control mediante modificación en tiempo real de CSII

Los sistemas híbridos propuestos en la Fase 4 (disponibles comercialmente en la actualidad) se diseñan con el objetivo de minimizar los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia mediante un sistema en lazo cerrado que modifica regularmente los bolos de CSII. Sin embargo, el usuario debe intervenir para controlar la hiperglucemia posprandial. De esta manera, el sistema se encarga de modular la CSII, incluyendo un sistema con suspensión de CSII cuando la glucemia es baja o un sistema con suspensión de CSII ante la predicción de una glucemia baja en algunos casos, mientras que el paciente administra los bolos de insulina para regular el evento posprandial.

El enfoque híbrido mitiga los retrasos en la absorción y acción de la insulina, así como el retraso en el transporte de glucosa entre la sangre y el espacio intersticial (ver Figura 2-3). Estos factores varían según las condiciones propias de cada paciente, como la sensibilidad a la insulina, la masa corporal, el género, la actividad física, el tabaquismo, los ciclos circadianos, el fenómeno del alba, enfermedades agudas, el estrés, los efectos del ejercicio y el consumo de alcohol [75, 77, 79, 85].

Aunque el enfoque híbrido ha brindado mejores resultados en términos de seguridad en el tratamiento con insulina, este sistema aún no es completamente autónomo y requiere del esfuerzo por parte del paciente para lograr los resultados deseados.

No obstante, los sistemas completamente automáticos propuestos para la Fase 5 todavía se encuentran en investigación y requieren de controladores glucémicos más eficaces para lograr un tratamiento sin riesgos y con mejores resultados que el enfoque híbrido.

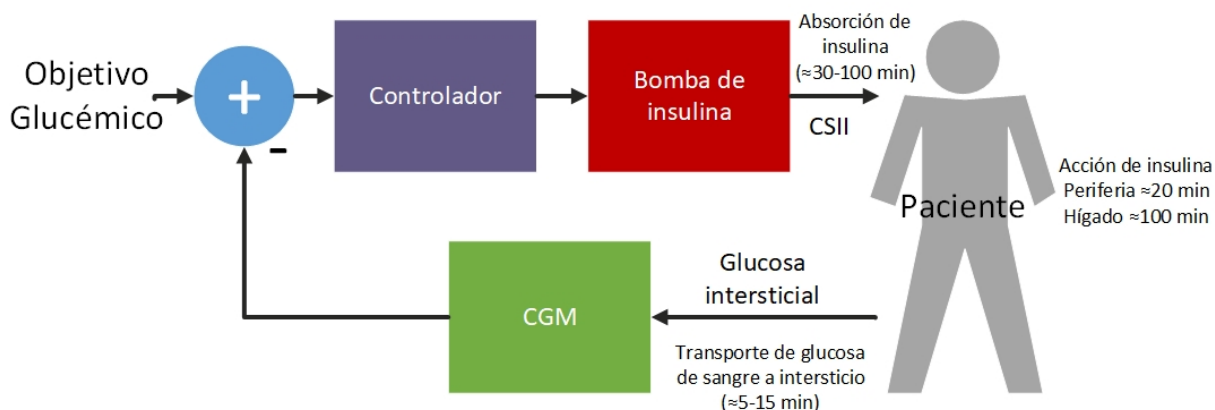


Figura 2-3.: Retardos existentes en el sistema de administración automática de insulina. Adaptado de [2].

2.3.3. Control multihormonal

Los sistemas que utilizan glucagón como hormona adicional a la insulina pueden mitigar el riesgo de hipoglucemia, que se ve afectado por la acumulación de insulina, la variabilidad

glucémica y la sensibilidad a la insulina de cada paciente. De esta manera, el uso de glucagón como barrera de seguridad contra la hipoglucemia permite una terapia de insulina más estricta para minimizar la hiperglucemia posprandial. Hasta la fecha, se ha demostrado la seguridad y eficacia del enfoque multihormonal en múltiples investigaciones [11, 79, 80, 85, 86, 89].

El sistema de doble hormona ha mostrado resultados significativos en comparación con la terapia con CSII y las terapias convencionales, al evitar la hipoglucemia recurrente. Este enfoque ha logrado superar el enfoque de suspensión de CSII al prevenir mejor la hipoglucemia durante el ejercicio y mantener una euglucemia más prolongada durante la noche [90]. Sin embargo, también se ha evidenciado que el uso de sistemas de doble hormona no proporciona resultados concluyentes a lo largo del día en comparación con los sistemas de suspensión de insulina [90, 91].

El uso de glucagón aumenta el costo y la complejidad del sistema de administración automática de insulina, sin eliminar por completo los eventos de hipoglucemia. Además, algunos pacientes pueden experimentar eventos adversos leves como náuseas y corren el riesgo de agotar su glucógeno en situaciones de alimentación desregulada, lo que aún no justifica la implementación de este sistema. Además, la formulación estable de glucagón todavía se encuentra en desarrollo o en proceso de aprobación comercial, lo que dificulta su uso en sistemas multihormonales [90].

También se ha investigado el uso de Pramlintide, un análogo de la amilina, como soporte a la insulina. El uso de esta hormona ha demostrado reducir los picos posprandiales de glucemia mejor que la insulina sola, por lo que se considera un medio adicional para el control glucémico en la implementación del sistema de administración automática de insulina. Sin embargo, aún falta consenso para su implementación [75, 77].

En el Capítulo 3 se presenta una revisión bibliográfica de los sistemas AID, haciendo hincapié en los esfuerzos realizados en investigación y desarrollo de aquellos sistemas que han recibido aprobación para su comercialización.

2.4. Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica (VG) se refiere a la fluctuación de los niveles de glucemia durante el día. Es decir, se trata de la cantidad de cambios que experimenta la glucemia en un corto periodo de tiempo. La glucemia normalmente varía a lo largo del día en respuesta a las comidas, la actividad física, la medicación y otros factores. Sin embargo, se habla de variabilidad glucémica cuando la glucemia experimenta cambios abruptos y frecuentes [92]. La VG se ha convertido en un concepto cada vez más importante en el manejo de la diabetes, ya que esta es una medida importante de la estabilidad glucémica en pacientes con diabetes, al tener un impacto significativo en las CCID crónicas, comportándose incluso como un predictor [93, 94]. Además, la VG puede estar asociada con hipoglucemia, lo que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con diabetes [95].

Para evaluar la efectividad de las metodologías de control glucémico, como la inyección múltiple diaria o la infusión automática de insulina, es necesario utilizar criterios de evaluación clínicamente validados. Estos criterios de evaluación deben proporcionar información relevante sobre los efectos del tratamiento en pacientes con diabetes, como aquellos relacionados con la hipoglucemia o la VG [96].

Estudios teóricos y preclínicos sugieren que la VG puede contribuir al riesgo de CCID, como la hipoglucemia [97]. Por tanto, la medición de la VG sirve para comprender la calidad del control glucémico [98] e incluso para diferenciar entre pacientes sanos y pacientes con diabetes [99]. De este modo, evaluar la calidad del control glucémico ha sido la razón para desarrollar métodos para cuantificar la VG a partir de diversos parámetros clínicos que sirven como criterios de evaluación [98].

Estos parámetros clínicos de VG (PCVG) son herramientas fundamentales para el manejo de la diabetes y la prevención de sus complicaciones, pues permiten medir adecuadamente la calidad del control glucémico. Además, estos parámetros han podido ser aplicados y estudiados ampliamente gracias al uso extendido del CGM. Los PCVG pueden ser índices, métricas o estadísticas descriptivas de relevancia clínica.

También se ha hecho relevante implementar la medición de PCVG durante la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes. De esta manera, se puede comprender el impacto del tratamiento estudiado, antes de aplicarse en la población.

Los datos del CGM se pueden aprovechar, mediante el cálculo de todas las medidas elegidas en el consenso del uso de datos de CGM de la ATTD e incluso otras propuestas en la literatura científica para el análisis de VG [82].

2.4.1. Medición de la calidad del control glucémico

La calidad del control glucémico es un aspecto fundamental en el manejo de los pacientes con diabetes. Se refiere al grado en que los niveles de glucemia se mantienen dentro de los rangos óptimos para prevenir o retrasar las CCID.

Para medir la calidad del control glucémico se utilizan diferentes medidas clínicas, como la HbA1c, la glucemia basal, la glucemia postprandial y la VG. Estas medidas permiten evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas y educativas sobre el control metabólico de los pacientes y ajustar el tratamiento según las necesidades individuales [96].

Más recientemente, junto con el consenso de la ATTD y el uso del CGM, se ha planteado el uso de los datos de glucemia que se tienen disponibles periódicamente, en intervalos de 5 minutos, para calcular una serie de PCVG. Estos cálculos permiten conocer con mayor precisión la calidad del control glucémico y superar las limitaciones de indicadores como la HbA1c.

Por ejemplo, la HbA1c es un examen que proporciona información general, reflejando el impacto del tratamiento durante los últimos 3 meses [82]. En contraste, mediante los datos del CGM, es posible obtener información relevante a corto plazo e incluso en tiempo real.

La mayor ventaja radica en que se dispone de información sobre el desarrollo de la VG a lo largo del día, todos los días.

2.4.2. Métricas de evaluación de variabilidad glucémica

Debido a la diversidad de formas que puede adquirir la curva de la glucemia, no se puede asegurar que esta tenga una distribución Gaussiana para usar directamente estrategias como el promedio y la desviación estándar (SD). La distribución de la glucemia y de los PCVG están normalmente inclinados a la derecha hacia valores de hiperglucemia, con una relación directa con el aumento de la edad, una relación inversa con el consumo del alcohol e independiente de glucemia en ayunas, índice de masa corporal, consumo de tabaco y realización de actividad física [99].

En este sentido, se han propuesto varias estrategias de estadística descriptiva para distribuciones no gaussianas, como la mediana y el rango intercuartil (IQR). Sin embargo, debido a la forma consistente que tiene la distribución de los datos de glucosa, es posible transformar la escala de glucosa para que sea casi simétrica y casi gaussiana, lo que sirve de base para calcular la glucemia media (GM) y la desviación estándar (SD, de acuerdo a las siglas en inglés de *Standard Deviation*) de la glucemia, el índice de glucemia baja (LBGI, de acuerdo a las siglas en inglés de *Low Blood Glucose Index*) y el índice de glucemia alta (HBGI, de acuerdo a las siglas en inglés de *High Blood Glucose Index*). A su vez, el LBGI y el HBGI permiten calcular el rango de riesgo diario promedio (ADRR, de acuerdo a las siglas en inglés de *Average Daily Risk Range*) y el índice de riesgo de glucosa en sangre (BGRI, de acuerdo a las siglas en inglés de *Blood Glucose Risk Index*).

Otra forma de comprender la VG es su comprensión según porcentajes de tiempo en rango (TIR), por debajo del rango (TBR) y por encima del rango (TAR). Sin embargo, existen otras metodologías que pueden ser superiores, como el LBGI, el HBGI, el ADRR y el BGRI, así como los índices de control glucémico, hipo e hiperglucemia y las ecuaciones de evaluación de riesgo glucémico en diabetes (GRADE) para hipo e hiperglucemia [98].

Por otro lado, al obtener el promedio y la SD de diversas PCVG a partir de varias muestras de datos (total, entre días, diario y en tiempos específicos del día) de un mismo paciente, se puede obtener un índice de variabilidad glucémica (IGV) global. La SD de las puntuaciones de los cinco percentiles proporciona una medida de la concordancia de los componentes individuales de este índice.

Otros PCVG que se pueden incluir en el IGV son la acción glucémica neta superpuesta continua (CONGA), la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), el estimador M del índice agregado de variabilidad glucémica (MAG), la media de las diferencias diarias (MOOD), el índice J, entre otras [98].

Los PCVG más utilizadas y mencionadas en la literatura científica se presentan en la Tabla 2-1, diferenciando entre aquellas que fueron incluidas en el consenso de la ATTD y las que no lo fueron. De los 33 PCVG encontrados, solo se incluyen 17 en dicho consenso [82]. Para

una comprensión más detallada de cómo se realiza el cálculo de cada uno de los PCVG mencionados, se invita al lector a consultar la literatura científica.

Tabla 2-1.: Parámetros clínicos para evaluar la variabilidad glucémica evidenciados en la literatura

#	Parámetro dentro del consenso		#	Parámetro fuera del consenso	
1	Promedio [100]		18	Media de las diferencias diarias (MODD) [100]	
2	Desviación estándar [100]		19	Índice J [100]	
3	Mediana [100]		20	Índice de labilidad glucémica (GLI) [101]	
4	Rango intercuartil (IQR)		21	Rango promedio de riesgo diario (ADDR) [101]	
5	Índice de glucosa baja (LBGI) [100]		22	Valores de glucosa mínimos y máximos	
6	Índice de glucosa baja (HBGI) [100]		23	Media de las diferencias absolutas (MAD)	
7	Coeficiente de Variación (CV) [100]		24	Cantidad de excursiones	
8	HbA1c estimado (eA1c) o Índice de glucemia media (GMI) [100]		25	Estimador M del índice agregado de variabilidad glucémica (MAG)	
9	Área bajo la curva (AUC) [100]		26	Amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE) [100]	
10	Porcentaje de tiempo debajo del rango (TBR)	<54 mg/dL	27	Acción glucémica neta superpuesta continua (CONGA) [100]	
11		<70 mg/dL	28	Entropía de muestra multiescala (MSE) [102]	
12	Porcentaje de tiempo sobre el rango (TAR)	>180 mg/dL	29	Tiempo postprandial hasta el pico	
13		>250 mg/dL	30	Valor M [100]	
14	Porcentaje de tiempo en el rango (TIR)	(70 a 180) mg/dL	31	Ecuación de Evaluación del Riesgo Glucémico en la Diabetes (GRADE) [100]	
15		(70 a 140) mg/dL	32	Media de los 6 valores consecutivos más bajos de glucosa durante la noche	
16	Cantidad de eventos de Hipoglicemia		33	Porcentaje de variabilidad glucémica estandarizada	
17	Cantidad de eventos de Hiperglicemia				

2.5. Resumen

En este capítulo se realizó una investigación que aportó al cumplimiento del primer objetivo de esta tesis doctoral, mediante la generación de un amplio contexto sobre la diabetes, su control glucémico efectivo y la importancia de su medición.

Por un lado, se destacó que la diabetes es una enfermedad no transmisible que se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para regular los niveles de glucosa en la sangre. Esta patología se clasifica principalmente en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 y su tratamiento implica un estricto control glucémico para evitar complicaciones crónicas y agudas.

Por otro lado, se detalló que la terapia con insulina es el método más común para controlar la diabetes, pero aún no se ha logrado desarrollar un régimen o análogo de insulina que garantice seguridad ante hipoglucemia y reduzca suficientemente la HbA1c. Por lo tanto, se han desarrollado avances tecnológicos como los bolígrafos de insulina, la infusión continua de insulina subcutánea, el monitoreo continuo de glucosa y los sistemas de administración automática de insulina.

Por último, se resaltó que los sistemas de infusión automática de insulina buscan mejorar la efectividad y la seguridad de la insulino terapia. Para evaluar el control glucémico, actualmente se utilizan diferentes medidas clínicas como la HbA1c, la glucemia basal, la glucemia postprandial y la variabilidad glucémica, que se refiere a las fluctuaciones en los niveles de glucosa durante el día. Además de introducir el concepto de variabilidad glucémica, se destacó la importancia clínica de implementar estrategias para medirla de manera precisa y completa.

3. Sistemas comerciales de páncreas artificial

En orden a cumplir el primer objetivo de este trabajo de investigación, este capítulo presenta un contexto amplio y sólido que permite comprender las problemáticas latentes en el estado del desarrollo tecnológico de los sistemas AID. Primero se presenta una breve introducción al desarrollo de los algoritmos de control para sistemas AID (Sección 3.1), que incluye los avances destacados hacia la comercialización de estos sistemas. Luego, en la Sección 3.2, se introducen las técnicas de control más usadas para el desarrollo de sistemas AID, según lo encontrado en la literatura científica. Finalmente, en la Sección 3.3, se presenta una revisión sistemática sobre los sistemas AID que han sido aprobados para su comercialización hasta el año 2021. Aquí se resaltan los desarrollos futuros que son necesarios para el avance de esta tecnología, además de los desarrollos tecnológicos no comerciales que ya se encuentran en uso.

3.1. Introducción

3.1.1. Desarrollo inicial de algoritmos de control glucémico

En el año 1963, se identificó la posibilidad de automatizar la infusión de insulina, implementando un autoanizador para medir la glucemia, mediante un algoritmo de control con dos condiciones basadas en el rango de 50 mg/dL a 150 mg/dL [103]. Si la glucemia estaba por encima, una bomba de insulina aplicaba insulina, y si el nivel estaba por debajo, otra bomba inyectaba glucagón. Aunque se demostró que la automatización de la insulino terapia era posible, esta tecnología tendría que ser mejorada para su implementación clínica. Los reguladores glucémicos requerían más información sobre la relación glucosa/insulina en el organismo y a su vez ser aplicados computacionalmente, lo que impulsó una fuerte corriente de modelamiento matemático de esta dinámica biológica [2]. En 1974, se implementó un controlador proporcional para mantener la estabilidad glucémica, prediciendo un valor de glucemia para evitar los retrasos del sistema [104].

En 1980, se comenzó a investigar en controladores glucémicos basados en modelo, para lo cual se requería modelar el metabolismo del sistema glucosa/insulina [2]. De este modo, el primer controlador basado en modelo y llegó en la década de 1990 [88]. En esa misma década, se presentaron: (1) un algoritmo de control semicerrado basado en un modelo minimal

del metabolismo glucémico [105]; (2) un modelo de la dinámica de las concentraciones de glucagón, cortisol y catecolamina para un regulador robusto de variabilidad glucémica con variaciones paramétricas en su modelo matemático [106]; y (3) el primer controlador glucémico de tipo MPC. Este MPC se obtuvo a partir del modelo de la dinámica glucosa-insulina de un paciente con DT1 y se linealizó antes de finalizar esta década [107].

Algunos algoritmos de control glucémico se desarrollaron a principios del siglo XXI [88], pero no fue hasta 2008 que su investigación, desarrollo e implementación se impulsaron. La razón de esto fue la aprobación, por parte de la FDA, de un simulador computacional de pacientes con DT1 denominado UVA/Padova. Este simulador se basó en 30 años de estudios de modelado metabólico y contiene réplicas *in-silico* de hasta 300 pacientes con DT1. De este modo, UVA/Padova permitió validar algoritmos de control y sustituir los estudios en animales [2, 80].

Arquitectura modular

En los avances de la segunda década del siglo XXI, se desarrolló el concepto de arquitectura modular para el diseño de sistemas AID como un sistema jerárquico secuencial que integra diferentes subsistemas (ver Figura 3-1). La principal ventaja de este concepto es que cada uno de los subsistemas puede ser probado y validado de forma independiente. Cada uno de estos subsistemas tiene objetivos específicos, como evitar la hipoglucemia, actuar frente a la hiperglucemia posprandial y controlar la CSII [2].

El objetivo de la arquitectura modular del sistema AID es que cada uno de sus subsistemas lleve a cabo una tarea específica de manera independiente y en diferentes escalas de tiempo. Los subsistemas propuestos, ordenados de más rápido a más lento en términos de sus escalas de tiempo, son:

1. **Capa de seguridad:** Este subsistema debería cumplir con todos los requisitos de seguridad ante la hipoglucemia. Los algoritmos de control que pueden implementarse aquí son: 1) suspensión de la CSII, 2) cálculo de la insulina a bordo y 3) atenuación de la CSII.
2. **Capa de control en tiempo real:** Esta capa fundamental contiene el algoritmo de control que opera la CSII. Se basa en los datos más recientes del CGM y otra información relacionada con la alimentación y variables de control.
3. **Capa de ajuste:** Este módulo está pensado para operar de forma esporádica para sugerir cambios en la tasa basal de la CSII, la administración de bolos preprandiales o el ajuste de la capa de control, basándose en el aprendizaje obtenido de la dinámica del paciente, utilizando parámetros clínicos y datos históricos.

Cada capa procesa los datos disponibles del CGM o las entradas proporcionadas por el paciente, los cuales se convierten en información con la cual la capa siguiente toma decisiones.

Además, esta información puede ser reemplazada por nuevos datos en la capa siguiente. Por ejemplo, la capa de seguridad puede descartar los datos provenientes de la capa de control para ajustar la CSII en caso de, por ejemplo, un evento de hipoglucemia durante la noche [2].

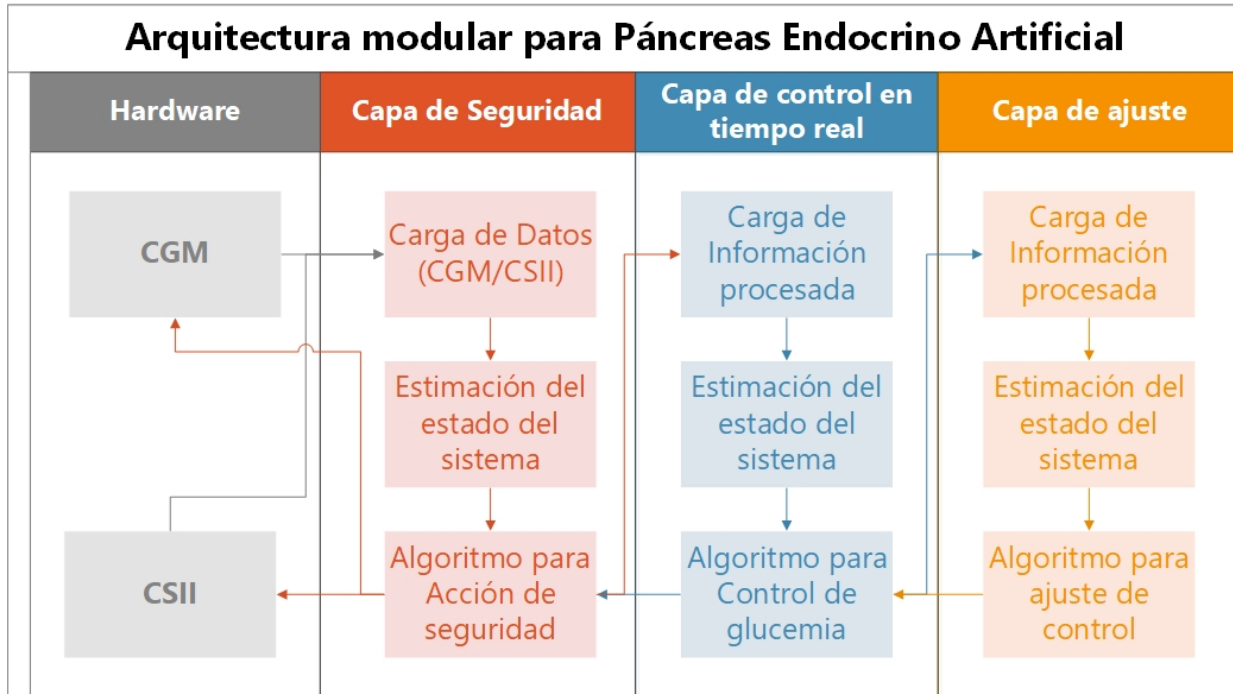


Figura 3-1.: Arquitectura modular del sistema de AID, donde se propone la función y jerarquía de cada uno de los subsistemas propuestos para su desarrollo. Adaptado de [2].

UVA/Padova: Simulador de pacientes con diabetes tipo 1

UVA/Padova fue desarrollado por The Epsilon Group, de las universidades de Padova y Virginia, y es capaz de simular diversas poblaciones con DT1, incluyendo 100 adultos (>18 años), 100 adolescentes (13-18 años) y 100 niños (2-12 años). Estos pacientes virtuales son representados por un vector de parámetros modelo, el cual es seleccionado aleatoriamente de una distribución de parámetros.

En 2013, se realizó una actualización del simulador, lo que permitió mejorar su precisión y funcionalidad, mostrando un mejor desempeño en la descripción de eventos de hipoglucemia. Además, la actualización de los sujetos virtuales logró abarcar de manera más precisa la población real de DT1. Esto se logró mediante la inclusión de nuevas reglas para determinar la proporción de insulina con respecto a los carbohidratos y el factor de corrección de los pacientes virtuales, de manera que se ajustaran mejor a las definiciones clínicas. También se incorporó la cinética del glucagón y su modelo de secreción y acción. Además, se adoptó una estrategia estadística para la generación de pacientes virtuales.

De este modo, UVA/Padova proporciona un marco más confiable para realizar ensayos *in-silico*, permitiendo probar sensores de glucosa y métodos de predicción de la infusión basal de insulina. Asimismo, ha facilitado el diseño, prueba y validación de reguladores glucémicos para sistemas AID.

UVA/Padova ha sido aceptado por la FDA para un solo escenario de comida y ha sido utilizado exitosamente por más de 32 grupos de investigación y empresas. Los resultados de estas investigaciones se han publicado en más de 63 artículos en revistas revisadas por pares. Cabe destacar que, aunque es posible simular múltiples escenarios de comidas, los resultados obtenidos no son realistas, ya que no se tienen en cuenta los parámetros que varían con el tiempo [108].

UVA/Padova fue desarrollado en Matlab & Simulink, donde se pueden implementar dos conjuntos de 300 pacientes: uno para realizar estudios de validación iterativa y otro para someter los estudios finales a la FDA. Después de ejecutar una simulación, se pueden obtener los valores de glucemia y los datos del CGM, la tasa de infusión de insulina, la tasa de aparición de glucosa en sangre, esto durante todo el tiempo de simulación que se presenta en intervalos de 1 minuto.

Para validar el control glucémico, el simulador permite obtener datos relevantes por paciente, como la GM, la GM preprandial, la GM posprandial, el TBR, el TIR, el TAR, el LBGI, el HBGI, el BGRI y la SD de la tasa de cambio de la glucemia, como medida de la VG [109].

3.1.2. Avances hacia la comercialización

Hasta el año 2016, la necesidad de contar con un algoritmo de control óptimo que permitiera la implementación comercial impulsó el desarrollo de 18 controladores glucémicos con potencial para alcanzar este objetivo [110]. Al analizar estos algoritmos, se puede observar que la mayoría: (1) utilizan únicamente insulina como hormona de control, (2) implementan controladores PID y MPC, (3) buscan alcanzar un objetivo glucémico puntual y (4) se encuentran en la fase 5 del desarrollo de los sistemas AID, como se puede evidenciar a continuación (todos los porcentajes hacen referencia a la proporción respecto al total de algoritmos discutidos en este párrafo):

- Hormonas utilizadas:
 - El 67 % se enfoca en el uso de insulina.
 - El 33 % se desarrolla en torno al concepto de bihormona (insulina/glucagón).
- Tipo de algoritmo de control:
 - El 33 % implementa controladores PID.
 - El 28 % utiliza MPC.
 - El 17 % investiga el uso de controladores FLC.

- El 6 % combina MPC con PD (Proporcional Derivativo).
 - El 6 % utiliza un enfoque específico de MPC, denominado control predictivo generalizado.
 - El 6 % combina los tres tipos de controladores (MPC/PID/FLC).
 - El 6 % prueba un algoritmo bioinspirado en las células β .
- Tipo de objetivo glucémico:
 - El 61 % se enfoca en alcanzar un objetivo glucémico puntual.
 - El 22 % busca mantenerse dentro de un rango glucémico.
 - El 17 % trabaja con un enfoque de control glucémico basado en rango y objetivo.
 - Generación y fase de desarrollo:
 - El 67 % se encuentra en la Generación 2.
 - El 39 % se desarrolla en la fase 5 (sistemas totalmente automáticos).
 - El 28 % investiga la fase 4 (sistemas híbridos).
 - El 33 % se encuentra en la fase 6: sistemas multihormonales totalmente automáticos.

Gracias a las técnicas de simulación, se han desarrollado y probado otros algoritmos de control, aunque pocos han pasado a la etapa de estudio clínico. En este sentido, desde 2009 se han presentado 31 algoritmos de control diferentes, de los cuales 22 se basan en modelos y datos, 4 han sido sometidos a ensayos clínicos, 15 han sido evaluados mediante simulaciones numéricas y 13 han sido validados con UVA/Padova [88].

Por otro lado, se ha llevado a cabo el desarrollo de sistemas AID *Do-It-Yourself* (DIY) por parte de pacientes y desarrolladores de tecnología motivados por ayudar. En los sistemas AID-DIY, el usuario es responsable de construir el sistema por sí mismo, utilizando su propio CGM y bomba de insulina. El algoritmo de control es proporcionado por los desarrolladores, junto con documentación y guías que permiten al usuario llevar a cabo el proceso de la mejor manera posible, así como comprender los riesgos, las posibilidades y las limitaciones del sistema [77, 83, 85, 111].

Los sistemas AID-DIY han surgido como respuesta a la necesidad de evitar o controlar lo más pronto posible las complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes, ya que muchos sistemas comerciales aún se encuentran en desarrollo y algunos solo están disponibles en determinados países, lo que dificulta el acceso a esta tecnología para muchos pacientes [83].

3.2. Principales controladores implementados

3.2.1. Controlador Proporcional-Integral-Derivativo (PID)

El PID es un algoritmo de control básico y reactivo que evalúa el error ($e(t)$) entre la medición de la glucemia estimada y el objetivo glucémico, para suministrar la cantidad de insulina ($u(t)$) correspondiente. Con el fin de reducir el $e(t)$, el valor de $u(t)$ se calcula mediante la suma de tres términos (ver Ecuación 3-1): 1) el producto de $e(t)$ con una ganancia, 2) la integral acumulativa de $e(t)$ por encima o por debajo del objetivo, proporcionando memoria de la acción previa del controlador, y 3) la tasa de cambio en el tiempo de $e(t)$, anticipando la trayectoria de la VG [2, 75]. Estos tres términos están ponderados por medio de ganancias determinadas o ajustables: la ganancia proporcional (K_p), el tiempo integral (τ_I) y el tiempo derivativo (τ_D) [112].

$$u(t) = K_p \cdot \left[e(t) + \frac{1}{\tau_I} \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau + \tau_D \cdot \frac{de(t)}{dt} \right] \quad (3-1)$$

La principal ventaja del PID es su fácil implementación, no requiere información sobre la ingesta de alimentos y se ajusta adecuadamente al comportamiento de secreción de las células β , acorde a la sensibilidad glucémica [112]. Sin embargo, en estados de inestabilidad de la VG, esta estrategia tiene un rendimiento inferior en comparación con el MPC [2]. Comercialmente, el PID se ha combinado con una estimación de la insulina a bordo (IoB), para restringir el suministro de insulina y limitar la hipoglucemia [75].

3.2.2. Control Predictivo por Modelo (MPC)

Esta estrategia se basa en el modelado dinámico multicompartimental de un sistema para predecir un resultado después de un período de tiempo fijo, donde la glucemia es el resultado dependiente que se está modelando y que se ve afectado por la ingesta de carbohidratos, la producción endógena de glucosa y la IoB [2, 75]. Las predicciones se realizan para algún momento futuro, el cual se actualiza cada 5 a 15 minutos con una nueva medición del CGM y nueva información sobre la IoB, la ingesta de carbohidratos u otros datos disponibles. Algunos MPC modelan variaciones diurnas, del ejercicio y aceptan entradas adicionales, como las de un acelerómetro o monitor de frecuencia cardíaca [2, 75].

Se ha demostrado que el MPC mantiene la glucemia durante un mayor TIR (74.4%) en comparación con el PID (63.7%); sin embargo, este sistema presenta una mayor dificultad de implementación y el modelo utilizado es genérico, lo que limita su aplicabilidad a todos los usuarios debido a la variabilidad de sus condiciones individuales [75, 80, 111].

3.2.3. Control Basado en Lógica Difusa (FLC)

El FLC utiliza un conjunto de entradas, como la glucemia estimada, su velocidad de aumento o disminución y/o su aceleración, para administrar insulina aplicando lógica condicional y producir una salida de control basada frecuentemente en la opinión del experto clínico.

El FLC puede aumentar el TIR proporcionando bolos de corrección en tiempo real. Además, permite agregar otras fuentes de datos o realizar operaciones sobre los datos existentes. Por otro lado, puede permitir posibles optimizaciones mediante teorías de aprendizaje de máquinas y, por lo tanto, de inteligencia artificial o aprendizaje computacional profundo. Sin embargo, este sistema depende del nivel de experiencia del experto clínico [75,112].

Uno de los FLC más populares es el MDLAP, que fue diseñado para seguir los principios tradicionales de tratamiento llevados a cabo por los cuidadores de pacientes con diabetes, de modo que se asemeja a su razonamiento. MDLAP se centra en personalizar el tratamiento mediante la inclusión de las características físicas del paciente, el régimen de insulina y sus parámetros farmacodinámicos [113].

3.3. Revisión sistemática

Tras años de investigación en cada una de las fases del desarrollo incremental del sistema AID, para septiembre de 2021, se han logrado consolidar cinco sistemas AID comerciales, los cuales se encuentran en la Fase 4 (segunda generación) [77]. Estos sistemas han sido denominados por sus desarrolladores como CamAPS FX de CamDiab [114], MiniMed 670G de Medtronic Diabetes [115] y Control-IQ de Tandem Diabetes Care [116].

Por otro lado, la JDRF anunció la intención de realizar una importante inversión para efectuar la aprobación de LOOP, uno de los AID-DIY, de modo que, se desarrolle profesionalmente de la mano de Tidepool, una marca de OmniPod. El algoritmo de control actualmente se ejecuta en plataforma iPhone, por lo que, para un futuro, la aplicación se encontrará en la AppStore funcionando con una gama de diferentes dispositivos, entre los cuales primarían los de las empresas OmniPod y MedTronic [117].

La evolución de los sistemas AID puede ser verificada, a través de artículos de revisión enfocados en avances tecnológicos para el tratamiento de la diabetes, comparativas técnicas de prototipos, o en la discusión de los principales retos que atañen estos sistemas [77,88,110,118]. En [110] y [88] se presentan revisiones sistemáticas de numerosos diseños de sistemas AID, haciendo énfasis en cuatro diseños validados mediante estudios clínicos y aspectos técnicos comunes como, por ejemplo, el uso de la insulina como única hormona o la implementación de algoritmos de control como el PID y el MPC. Otros trabajos realizan revisiones históricas cuya finalidad es resaltar los avances conseguidos y discutir los retos a superar por estos sistemas, tales como el control glucémico ante ejercicio, ingestas de comida y alcohol, o ante fallas técnicas [118].

En 2020, Dovic y Battelino presentaron una revisión sobre las alternativas tecnológicas que

existen para el tratamiento de la diabetes, destacando al MiniMed 670G como único sistema AID comercial, y mencionando otros próximos a su comercialización, como el Control-IQ, el CamAPS-FX, el Diabeloop, y el Omnipod Horizon [77].

A diferencia de los estudios de revisión mencionados anteriormente, durante el desarrollo de esta tesis doctoral, se realizó una revisión detallada acerca de la evolución de los sistemas de AID comerciales existentes hasta septiembre de 2021. Esta revisión fue publicada en la revista *Expert Review of Medical Devices*, bajo el nombre "Artificial pancreas systems experiences from concept to commercialisation" [119]. Dicho estudio incluyó una perspectiva tecnológica y clínica, donde se destacaron los progresos relevantes desde la conceptualización hasta la comercialización de los sistemas AID comerciales.

3.3.1. Metodología

En la búsqueda inicial no estructurada de los sistemas AID comerciales se encontraron múltiples desarrollos liderados por empresas como Beta Bionics (EE. UU.) [120], Bigfoot Biomedical (EE. UU.) [121], Omnipod (EE. UU.) [122], DreaMed Diabetes (EE. UU.) [123], Inreda (Países Bajos) [124], DoseSafety (EE. UU.) [125] y Dexcom (EE. UU.) [126].

Sin embargo, a septiembre de 2021, únicamente cinco sistemas han recibido el permiso de comercialización: MiniMed 670G (M670G) de Medtronic Diabetes (EE. UU.), CamAPS-FX (CFX) de CamDiab (Reino Unido), Control-IQ (CIQ) de Tandem Diabetes Care (EE. UU.), DBLG1/DBL-hu (DBL) de Diabeloop (Francia) y Minimed 780G (M780G) de Medtronic y DreaMed Diabetes. La metodología de esta investigación y los resultados generales de su aplicación puede observarse en la Figura 3-2.

Los estudios clínicos pivotaes de estos sistemas comerciales fueron usados para identificar como autores principales a Garry Steil (M670G), Roman Hovorka (CFX) y Boris Kovatchev (CIQ). De la búsqueda estructurada en Scopus se obtuvieron 311 artículos. Sin embargo, dado que Garry Steil aparece vinculado al M670G sólo hasta 2013 y a que Moshe Phillip no aparece como autor del estudio pivotal, se incluyeron adicionalmente siete artículos citados en su estudio pivotal, para un total de 318 en esta fase de búsqueda. En las Figuras 3-3 y 3-4 se muestra la evolución cronológica de cada sistema AID considerando los 113 artículos que resultaron tras aplicar el primer filtro. Mientras que, en las Tablas 3-1, 3-2, 3-3, 3-4 y 3-5, se presentan los resultados clínicos más relevantes del recorrido histórico de cada sistema a partir de los 57 artículos resultantes del segundo filtro.

Teniendo en cuenta las características de los estudios realizados para cada sistema AID, los artículos obtenidos del primer filtro se clasificaron en tres tipos de investigación: exploratoria, pragmática y pivotal.

Los estudios exploratorios comprenden aquellos experimentos controlados, donde se analiza el desempeño del sistema AID (variable independiente) y su efecto sobre la glucemia (variable dependiente), a la vez que se eliminan otros factores que puedan afectar a la glucemia. Algunos de estos factores son la actividad física y la libre ingesta de alcohol o de comida.

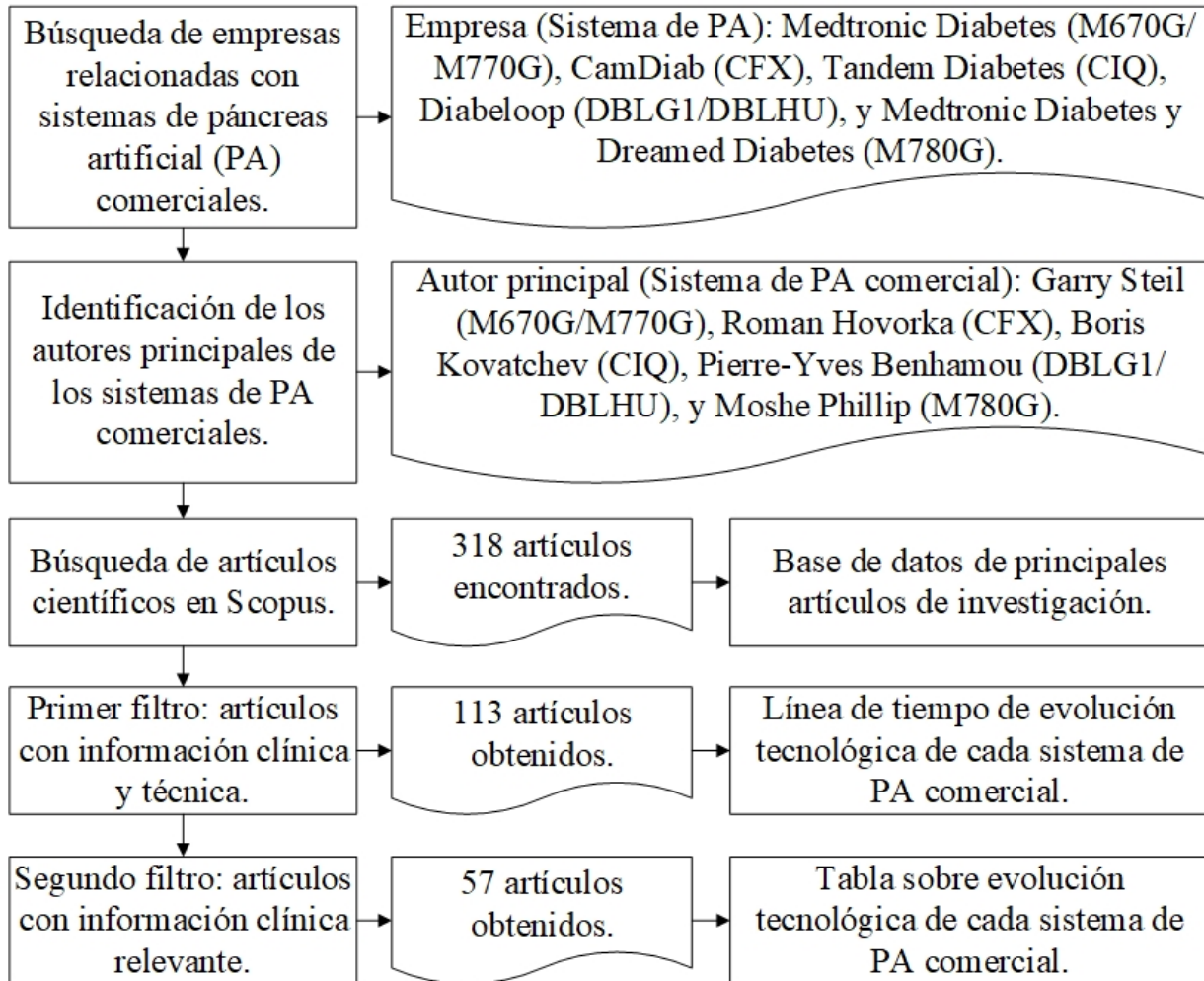
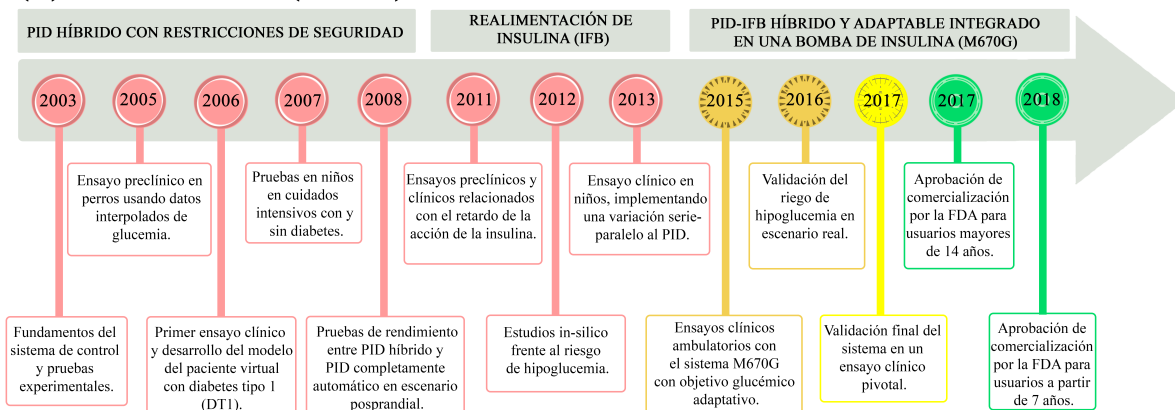


Figura 3-2.: Metodología de investigación adoptada para la realización de revisión sistemática de literatura para conocer el desarrollo evolutivo de los sistemas de páncreas artificial comerciales hasta septiembre de 2021. [Realización propia]

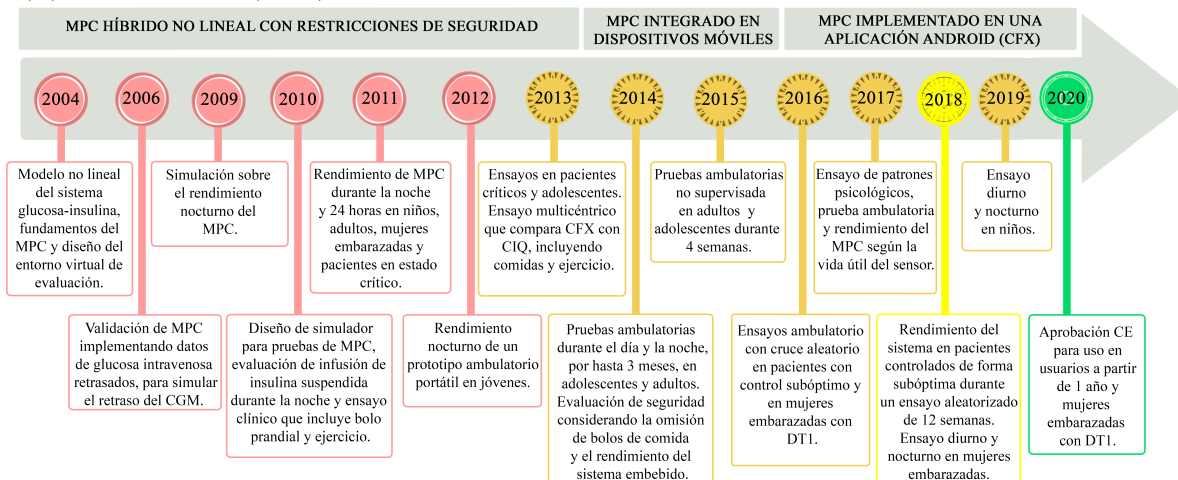
Los estudios pragmáticos por su parte, corresponden a experimentos en condiciones realistas, donde se permite la incorporación de variables no controladas que pueden afectar el comportamiento glucémico y el desempeño del sistema. Finalmente, el estudio pivotal corresponde a la prueba de mayor realismo posible a través del cual se evalúa la efectividad y seguridad del sistema AID, y en donde el tamaño de muestra y la duración de la intervención son significativamente representativos, para que la entidad reguladora de dispositivos biomédicos otorgue el permiso de comercialización correspondiente.

A continuación, se presenta la evolución de cada sistema AID comercial.

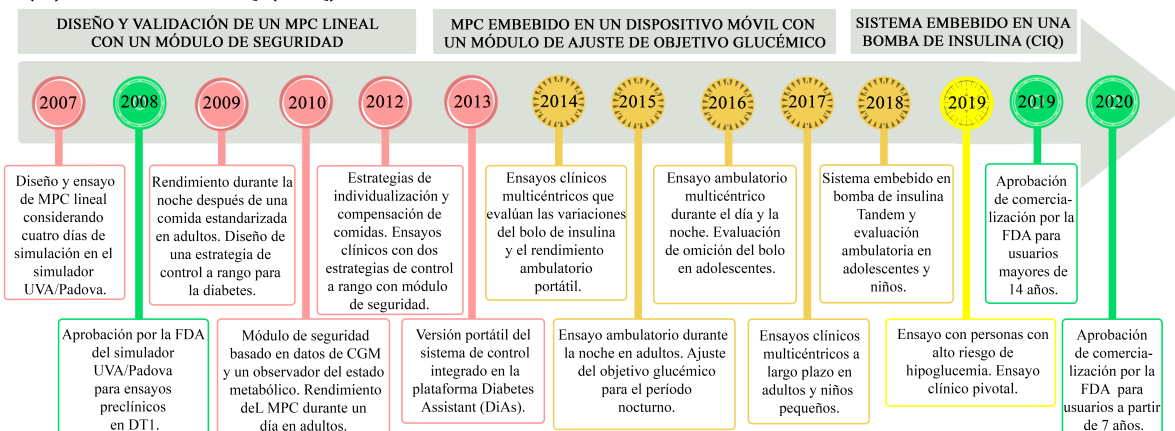
(A) MINIMED 670G (M670G)



(B) CAMAPS FX (CFX)



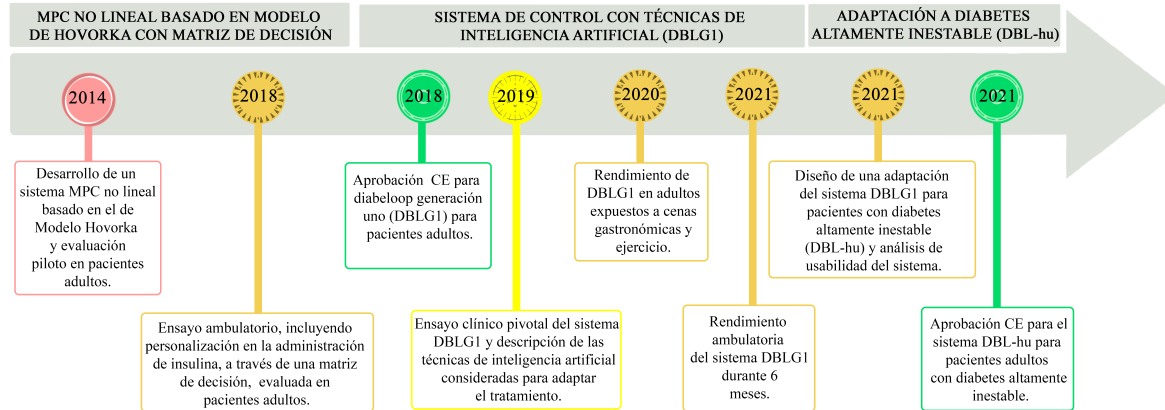
(C) CONTROL-IQ (CIQ)



- Estudios exploratorios.
- Estudios pragmáticos.
- Estudio pivotal.
- Comercialización.

Figura 3-3.: Evolución cronológica de los sistemas AID. A) M670G. B) CFX. C) CIQ. [Realización propia]

(A) DBLG1/DBL-hu



(B) MINIMED 780G (M780G)

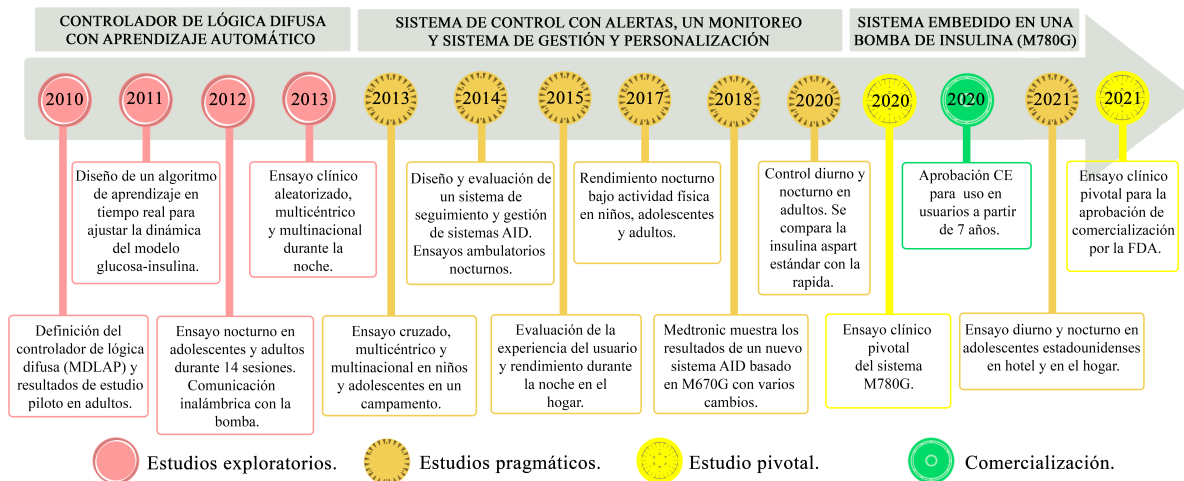


Figura 3-4.: Evolución cronológica de los sistemas AID. A) DBLG1/DBL-hu. B) Minimed 780G. [Realización propia]

3.3.2. M670G: El primer sistema AID

La evolución del M670G se visualiza en la Figura 3-3(A), con estudios exploratorios del sistema entre 2003 y 2013 durante dos desarrollos principales. En el primero, entre 2003 y 2008, se consideró un control PID híbrido con restricciones de seguridad, mientras que, en el segundo, entre 2011 y 2013, se mejoró el desempeño del controlador al integrar un concepto conocido como retroalimentación de insulina (IFB, de acuerdo a las siglas en inglés de *Insulin FeedBack*). Tanto el controlador PID original como su versión con IFB (PID-IFB) fueron validados inicialmente en perros [127–129] y posteriormente en humanos [130–136].

El controlador PID-IFB logró un mayor TIR y un menor TBR en comparación al PID original, mejorando la respuesta posprandial de la glucemia al compensar los retrasos de la acción de la insulina. En ambos casos se utilizaron simuladores de pacientes virtuales con

Tabla 3-1.: Evolución de los resultados clínicos del sistema M670G

Año	Aporte	Grupo etario ^a	n (d)	GM (mg/dL)	%TEu (%)	%THipo (%)	SD (mg/dL)
Estudios exploratorios							
2008	PID híbrido vs automático [132].	AD	18 (24 horas)	135	85	3	-
2011	Algoritmo PID-IFB [135].	AD	8 (16 noches)	-	84.5	0.9	-
2013	Control nocturno con PI-PD en serie y diurno con PI-PD en paralelo [136].	NP	10 (2 noches)	178	64.3	1.7	-
Estudios pragmáticos							
2015	PID-IFB ambulatorio con restricción de seguridad [140].	AD y >18	8 (48 horas)	148	67.6	1.5	-
	Desempeño de PID-IFB genérico vs personalizado [141].	>18	9 (7 días)	145	80	0.79	43
2016	PID-IFB en campamento [139].	AD	16 (6 noches)	132	79.9	5.4	27
	PID-IFB ambulatorio como sistema híbrido integrado [143].	>18	15 (5 días)	152	71.8	2	50
		AD	9 (5 días)	153	69.8	2.5	56
Estudio pivotal							
2017	Estudio para comercialización [144].	>18	94 (3 meses)	148.3	73.8	3.4	45.2
		AD	30 (3 meses)	158.5	67.2	2.8	51.4

^aInformación incluida: Año, Grupo etario, cantidad de pacientes (n), duración (d), glucemia media (GM), desviación estándar (SD) y porcentajes de tiempo en rango (TIR) y debajo del rango (TBR). Grupos etarios: Niños pequeños (NP), Adolescentes (AD) y Adultos (>18).

DT1 para mejorar su desempeño [137, 138]. También se realizaron estudios *in-silico* con el simulador UVA/Padova, cuyo desarrollo fue realizado por el consorcio del sistema CIQ [139]. En los estudios pragmáticos, realizados entre 2015 y 2017, el controlador PID-IFB fue embebido en una bomba de insulina de Medtronic para ser validado en campamentos de niños [140, 141], y pruebas en hoteles para adultos y adolescentes [142, 143]. La seguridad del sistema fue puesta a prueba ante olvidos en la administración de bolos de insulina prandial, ante datos del CGM mal calibrados, y ante errores en la inicialización del sistema [144, 145]. En 2017 se publicaron los resultados del estudio pivotal, demostrando que el sistema M670G ofrecía un control de glucemia efectivo [146], incluso en pacientes sin experiencia previa con CGM [147], lanzando el sistema al mercado en el mismo año [148]. En la Tabla 3-1 se relacionan los principales resultados clínicos de este sistema.

3.3.3. CFX: La aplicación móvil para sistema AID

La evolución del CFX se presenta en la Figura 3-3(B), junto con los ensayos clínicos de la Tabla 3-2. Su funcionamiento está basado en un controlador MPC no lineal, en el cual se consideró el retardo característico de la medición de glucemia mediante monitorización continua de glucosa, siendo refinado inicialmente a través de estudios *in-silico* con un simulador desarrollado por el mismo grupo de investigación. Los primeros estudios exploratorios del sistema se presentaron entre 2004 y 2010, en donde se evidenció la factibilidad en el desempe-

ño del controlador ante retardos asociados a la medición de glucemia [149–154]. Además, se encontró que la suspensión de insulina, usada para reducir el riesgo de hipoglucemia, debía ser realizada con 60 minutos de antelación [155]. También se observó un menor riesgo de hipoglucemia y un aumento del TIR respecto al tratamiento convencional en escenarios con ejercicio físico [156].

Tabla 3-2.: Evolución de los resultados clínicos del sistema CFX

Año	Aporte	Grupo etario ^a	n (d)	GM (mg/dL)	%TEu (%)	%THipo (%)	SD (mg/dL)
Estudios exploratorios							
2011	Prueba en mujeres embarazadas [157].	ME	12 (48 horas)	108	92.9	6.9	25.2
Estudios pragmáticos							
2012	Prototipo portátil [158].	AD	8 (2 noches)	121	87	0	32
	Ejercicio no anunciado y comidas regulares [159].	AD	12 (72 horas)	128	84	4.5	36
2013	Control en pacientes críticos [160].	>18	24 (48 horas)	142	93.3	0	23.42
	CFX vs CIQ [161]. Datos de CFX en fila superior y de CIQ en la inferior.	>18	48 (23 horas)	149 147	58.3 59.2	2.03 2.1	- -
	Implementación inalámbrica [162].	>18	8 (1 noche)	137	84.4	0	41.4
	Evaluación del control nocturno [163].	AD	16 (6 semanas)	137	85	1.4	-
2014	Omisión o reducción de bolo [164].	AD	12 (48 horas)	-	74	1	-
	Evaluación del control nocturno [165].	>18	25 (8 semanas)	148	73.2	1.8	36
	Evaluación de la seguridad del sistema en día entero [166].	>18	17 (7 días)	146	75.3	3.7	52.2
	Prueba nocturna sin supervisión [167].	AD y >18	40 (6-8 semanas)	142	77.4	1.9	36
2015	Efectividad del sistema integrado en dispositivo móvil en el hogar [168].	>18 N y AD	33 (3 meses) 25 (3 meses)	157 172	67.7 61.2	2.9 3.1	61 77
	Bolo prandial reducido un 25% [169].	AD	8 (72 horas)	151	74	0	37.8
	Control desde el ingreso prenatal hasta el parto [170].	ME	16 (4 semanas)	128	85.5	1.9	-
2016	Días completos sin supervisión [171].	AD	12 (14 días)	157	72	2.9	63
	Sin supervisión en pacientes con HbA1c \geq 7.5% [172]	AD	12 (42 días)	157	66.6	4.3	66.6
	Sin supervisión en población con HbA1c < 7.5% [173].	>18	29 (8 semanas)	142	76.2	2.9	50.4
2019	Control en menores de 7 años [174].	NP	24 (42 días)	148	70	4.7	57.6
Estudio pivotal							
2018	Validación para comercialización del sistema [175].	AD y >18	46 (3 meses)	160.34	65	2.6	63.06

^aInformación incluida: Año, Grupo etario, cantidad de pacientes (n), duración (d), glucemia media (GM), desviación estándar (SD) y porcentajes de tiempo en rango (TIR) y debajo del rango (TBR). Grupos etarios: Niños pequeños (NP), Niños (N), Adolescentes (AD), Adultos (>18) y Mujeres Embarazadas (ME).

Entre 2011 y 2013, el sistema pasó por una etapa de validación clínica en enfermos críticos [160,176], niños [177], adultos [178] y mujeres embarazadas [157], mejorando continuamente su rendimiento. Los estudios exploratorios culminaron en 2012 evaluando el desempeño de una versión portable del sistema durante el periodo nocturno [158]. En 2013 se iniciaron los estudios pragmáticos, probando el sistema ante ejercicio no anunciado y comidas regulares. Su desempeño fue evaluado ante escenarios de riesgo de hipoglucemia [159] y en comparación

con el sistema CIQ, encontrando un desempeño similar en ambos [161].

Entre 2014 y 2015, el sistema fue embebido en distintos dispositivos móviles (computador portátil, microcontrolador, teléfono inteligente y tableta), evaluando su desempeño en ambientes ambulatorios. En comparación con la terapia en lazo abierto, el CFX redujo la GM y aumentó el TIR sin incrementar el riesgo de hipoglucemia en adolescentes [163], adultos con diabetes bien controlada [165,166] y adultos con $HbA1c \geq 7.5\%$ [179]. Además, el sistema respondió de forma segura ante situaciones de omisión, subestimación o sobreestimación del bolo prandial [164]. No obstante, en dicho periodo de tiempo se evidenció la necesidad de un sistema menos invasivo y más pequeño para una mayor comodidad del usuario [162]. Finalmente, se evaluó su desempeño ambulatorio en ensayos de uno a tres meses [167,168], encontrando que una reducción del 25% en el bolo prandial, presenta un control glucémico similar respecto al bolo estándar [169].

Entre 2016 y 2017 se evaluó el desempeño del sistema sin supervisión [171–173]. En mujeres embarazadas se obtuvo un buen desempeño general desde su ingreso prenatal hasta el parto [170]. Además, se validó la experiencia de los pacientes [180], sus hábitos alimenticios [181] y la imprecisión en las medidas del CGM [182].

Aunque en 2018 se realizó el estudio pivotal en adolescentes y adultos [175], se realizaron estudios adicionales en otros grupos etarios antes de lanzar el sistema al mercado en 2020 [183]. En mujeres embarazadas se analizó el efecto de la variabilidad glucémica en distintas etapas del embarazo, incluyendo el periodo posparto [184]. En 2019, se validó el sistema en niños entre 1 y 7 años de edad [174], encontrando que tanto el TIR y la SD son similares en distintas edades de niños, e incluso adolescentes, aún ante la alta variabilidad en la insulina requerida [185]. Por último, un estudio psicosocial sobre el uso del CFX en niños de hasta 7 años de edad, destacó una reducción de la carga de trabajo que trae la diabetes en padres/cuidadores y una mejor calidad del sueño de los niños [186].

3.3.4. CIQ: El sistema AID modular

El sistema CIQ consta de un controlador MPC lineal [187], un módulo de seguridad ante hipoglucemia [188] y un módulo que ajusta automáticamente el objetivo glucémico del controlador. Inicialmente su diseño fue evaluado extensamente en el simulador UVA/Padova, el cual fue aprobado por la FDA de Estados Unidos, como sustituto de pruebas preclínicas en animales [108].

En 2009 se iniciaron los ensayos clínicos del sistema, encontrando limitaciones en el desempeño ante eventos de hiperglucemia posprandial [189]. El sistema incorporó modelos autorregresivos para mejorar la predicción de la respuesta del MPC [190] y posteriormente integró el denominado módulo de seguridad ante hipoglucemia [191], para reducir el riesgo asociado. En versiones más recientes se implementaron alternativas de personalización del modelo matemático usado en la predicción del MPC, incluyendo información de la insulina a bordo del paciente [192,193]. La Figura 3-3(C) resume los desarrollos mencionados de este

sistema.

En 2013 se realizó el último estudio exploratorio, dando inicio a la segunda fase de desarrollo del sistema. En este ensayo se implementó una interfaz gráfica de usuario, denominada Diabetes Assistant (DiAs), para dispositivos móviles Android, a través de la cual se proporciona al usuario información de seguridad y desempeño del sistema a fin de prevenir posibles eventos de hipo- e hiperglucemia [194]. Este fue el primer estudio en demostrar la factibilidad de los dispositivos móviles para un uso ambulatorio de sistemas AID.

En 2014 se iniciaron los estudios pragmáticos, en donde el sistema DiAs incluyó versiones mejoradas de su módulo de seguridad ante hipoglucemia e implementó el módulo de ajuste del objetivo glucémico del controlador en tiempo real. En los primeros estudios se evaluó la efectividad de control posprandial incluyendo tres comidas diarias [195, 196]. También se evaluaron distintos escenarios de aplicación de bolo de insulina: bolo estándar prandial, bolo estándar preprandial, sobre-bolo prandial del 30 %, y omisión de bolo. Aunque el desempeño del sistema brindó seguridad en los cuatro casos, se mantuvo una glucemia posprandial elevada [197].

Un desempeño más realista del sistema se obtuvo en campamentos para niños y adolescentes [198] y en cenas en restaurantes sin restricciones alimenticias que incluían la ingesta de alcohol para la población adulta [199]. Posteriormente, se implementó el algoritmo que ajusta el objetivo glucémico del sistema después de la cena [200], validando su seguridad nocturna [201, 202] y su efectividad en días completos [203].

En 2016 se realizó la última mejora del módulo de seguridad ante hipoglucemia [204], se evaluó el envío remoto de datos [205] y se comprobó el rendimiento del sistema ante la omisión del bolo prandial [206]. En 2017, el sistema fue evaluado en niños en escenarios de ejercicio físico y ocio [207], y en adultos durante seis meses [208] (ver Tabla 3-3).

En 2018 se integró el algoritmo CIQ a una bomba de insulina comercial de la empresa Tandem Diabetes, evaluando el sistema en adultos [209], adolescentes y niños [210]. En 2019, se probó su efectividad en población de alto riesgo de hipoglucemia, incluyendo un algoritmo que permite el cálculo y aplicación del bolo prandial tras la aprobación del paciente [211]. Finalmente, en 2019 se presentó su ensayo pivotal [212] y se inició su comercialización [213].

3.3.5. DBLG1/DBL-hu: El sistema AID híbrido inteligente

El sistema DBL (DBLG1/DBL-hu) implementa un MPC basado en el modelo glucosa-insulina de Hovorka utilizado en el sistema CFX. Sin embargo, este algoritmo de control adapta la administración de insulina al tratamiento habitual del paciente en lugar de efectuar un control total. La trayectoria de desarrollo de este sistema se muestra en la Figura 3-4(A), junto con un resumen detallado de los principales ensayos clínicos realizados en la Tabla 3-4.

En 2014 se llevó a cabo un estudio exploratorio de DBL en 12 pacientes adultos, en el que los usuarios proporcionaron información sobre la cantidad de alimentos en su comida a través

Tabla 3-3.: Evolución de los resultados clínicos del sistema CIQ

Año	Aporte	Grupo etario ^a	n (d)	GM (mg/dL)	%TEu (%)	%THipo (%)	SD (mg/dL)
Estudios exploratorios							
2010	Control nocturno [72].	>18	20 (24 horas)	121.6	90.2	2.3	24.32
2013	Control en hospital-hotel [75]. Datos: día (fila superior) y noche (fila inferior).	>18	20 (42 horas)	-	68	1.74	-
				-	72	0.69	-
2014	Control nocturno en hotel [76].	>18	6 (42 horas)	-	89.4	0	-
Estudios pragmáticos							
2014	Sin restricciones dietéticas, con caminatas y alcohol [80].	>18	20 (80 horas)	161.3	66.1	0.7	44.9
	Control nocturno con cena [84].	>18	13 (24 horas)	140	79.6	1.44	37.6
2015	Cambio nocturno de objetivo glucémico [81].	>18	10 (5 noches)	139	85.4	0.55	28
		>18	32 (2 meses)	162	66.7	1.7	55.85
	Seguridad en noche real [82].	>18	20 (1 mes)	160.3	64.7	1.9	55.85
2016	Seguridad en condiciones reales durante todo el día [85].	>18	20 (1 mes)	160.3	64.7	1.9	55.85
		>18	30 (6 semanas)	153	73	1.7	51
	Efectividad en el hogar durante todo el día [86].	>18	30 (6 semanas)	153	73	1.7	51
	Estudio en hotel, desarrollando actividades varias [88].	N	12 (136 horas)	152	73.1	1.1	-
2017	Cambios de objetivo glucémico del MPC [83].	>18	44 (10 días)	142	78.3	2.5	-
		>18	14 (6 meses)	149.5	77	1.3	-
	Estudio de larga duración [89].	>18	14 (6 meses)	149.5	77	1.3	-
2018	Prueba ambulatoria [90].	>18	5 (37 horas)	129	87	2.9	-
		AD	24 (48 horas)	144.5	73.5	3.3	-
	Control en campamento de esquí [91].	N	24 (48 horas)	175.9	59.9	0.8	-
2019	Control en pacientes con riesgo de hipoglucemia [92].	>18	44 (4 semanas)	143.8	78.2	2	-
Estudio pivotal							
2019	Estudio de gran escala para comercialización [93].	AD y >18	112 (6 meses)	156	71	1.58	53

^aInformación incluida: Año, Grupo etario, cantidad de pacientes (n), duración (d), glucemia media (GM), desviación estándar (SD) y porcentajes de tiempo en rango (TIR) y debajo del rango (TBR). Grupos etarios: Niños (N), Adolescentes (AD) y Adultos (>18).

de una escala semicualitativa: baja, habitual o aumentada [214]. Este estudio evaluó dos cantidades diferentes de bolo prandial: 50% y 75%, revelando un mejor rendimiento con respecto a la terapia convencional, sin diferencias entre las cantidades de bolo prandial.

El estudio pragmático del sistema DBL se realizó en 2018 [215]. En este ensayo clínico se implementó una matriz de decisión basada en los criterios de los diabetólogos y una plataforma de monitorización denominada MyDiabeloop. Además, se implementaron nuevos ajustes para modular la reactividad del sistema a través de 11 parámetros para personalizar la respuesta a diferentes perfiles metabólicos, junto con un módulo de seguridad contra la hipoglucemia.

El sistema DBL integró técnicas de aprendizaje automático y aprendizaje reforzado en su algoritmo y fue evaluado en un estudio pivotal realizado en 2019 [216]. Este estudio se realizó

Tabla 3-4.: El bucle cerrado híbrido inteligente DBL.

Año	Aporte	Grupo etario ^a	n (d)	GM (mg/dL)	%TEu (%)	%THipo (%)	SD (mg/dL)
Estudios exploratorios							
2014	Primera prueba del algoritmo DBL basado en el MPC [214].	>18	12 (10 horas)	127.5	84.5	0.2	-
Estudios pragmáticos							
2018	Personalización de los ajustes para las necesidades individuales y la monitorización remota en casa. Algoritmo de control que incluye una matriz de decisiones. Presentación de MyDiabeloop [215].	AD & >18	8 (3 semanas)	146.9	70.2	2.9	-
2020	Prueba DBLG1 en situaciones reales y desafiantes [218].	>18	38 (72 horas)	138.7	79.4	2.7	-
2021	Estudio previo al lanzamiento de DBGL1 [219].	>18	25 (6 meses)	-	69.7	1.3	-
2021	Presentación de DBL-hu para pacientes con diabetes tipo 1 altamente inestable. Primera prueba [220].	>18	7 (4 semanas)	-	73.3	0.9	-
Estudio pivotal							
2019	Validación del DBLG1 para su comercialización. Algoritmo de control basado en MPC, matriz de decisión y aprendizaje automático [216].	>18	63 (3 meses)	156.7	68.5	2	-

^aInformación incluida: Año, Grupo etario, cantidad de pacientes (n), duración (d), glucemia media (GM), desviación estándar (SD) y porcentajes de tiempo en rango (TIR) y debajo del rango (TBR). Grupos etarios: Adolescentes (AD) y Adultos (>18).

en 63 pacientes adultos durante tres meses utilizando una versión integrada del algoritmo DBL en un smartphone. El sistema se denominó DBLG1 (Generación 1) y recibió la marca CE para su comercialización en Europa. Sin embargo, se realizaron más investigaciones antes de que el sistema saliera al mercado [217].

En 2020 y 2021 se llevó a cabo una amplia validación del sistema DBLG1, que demostró su rendimiento en condiciones reales en las que los pacientes fueron expuestos a cenas gastronómicas y ejercicio físico [218] y fueron monitorizados durante seis meses [219].

En 2021, Diabeloop también presentó un nuevo algoritmo llamado DBL-hu para tratar a pacientes con DT1 muy inestable. Este algoritmo incluía 35 nuevos parámetros, entre ellos un minimizador de hipoglucemia más reactivo, varios modos de liberación de insulina para un evento prandial, duración ajustable de la acción de la insulina y tasa de digestión.

El DBL-hu fue validado durante un mes en siete pacientes [220], y también se realizó un estudio cualitativo para evaluar la satisfacción de los pacientes con el sistema [221]. Debido a estas pruebas, el algoritmo DBL-hu también recibió la marca CE, y se espera que se comercialice al mismo tiempo que el DBLG1 [222].

[220]

3.3.6. MiniMed 780G: El sistema AID de lógica difusa

El sistema M780G se basa en el algoritmo MD-Logic for artificial pancreas (MDLAP) descrito inicialmente en su primer estudio exploratorio en 2010, en el que se probó en siete adultos

[113]. El algoritmo MDLAP se basa en una estrategia de control de lógica difusa que imita el razonamiento de los diabetólogos que utilizan los principios tradicionales de tratamiento para operar el sistema.

El algoritmo requiere información del paciente, como las características físicas, la tasa de insulina basal, el factor de corrección de la insulina, los parámetros farmacodinámicos de la insulina, los datos anteriores de las lecturas del CGM, el tratamiento con insulina y las actividades diarias. El MDLAP extrae las tendencias de las lecturas del CGM e implementa una combinación de módulo de control a rango con un control a objetivo.

Este sistema pretende mantener los niveles de glucosa estables en el rango de 80-120 mg/dL, al tiempo que detecta dinámicas especiales y ajusta la dosis de insulina en consecuencia. También se integró en este sistema una restricción de seguridad basada en una estimación de la cantidad de IoB para evitar la sobredosis de insulina. La ruta de desarrollo de este sistema se muestra en la Figura 3-4(B), junto con un resumen detallado de los principales ensayos clínicos realizados en la Tabla 3-5.

En 2011, MDLAP mejoró el rendimiento del tratamiento frente al comportamiento imprevisible de la dinámica glucosa-insulina, implementando un algoritmo de aprendizaje automático que fue validado en el simulador UVA/Padova [223].

En 2012, se desarrolló la plataforma AP-Link para permitir la comunicación inalámbrica entre el MDLAP, la bomba de insulina y la interfaz gráfica de usuario. Esta versión se evaluó en siete pacientes adultos para validar el rendimiento del sistema durante la noche, incluyendo los períodos de cena y sueño [224].

En 2013, se realizó un último estudio exploratorio con 12 pacientes para validar el rendimiento y la seguridad de una nueva versión del MDLAP denominada Glucositer [225]. Este año también se iniciaron los estudios pragmáticos con la realización de un ensayo clínico en 56 adolescentes durante dos noches en un campamento de diabetes. En este estudio, Glucositer incluía un sistema de personalización, un sistema de monitorización remota en tiempo real y un módulo que alertaba al usuario cuando se producía una hipoglucemia, mientras cambiaba el objetivo del controlador [226].

En 2014, se implementó una capa de seguridad adicional para Glucositer, conocida como sistema de gestión de la diabetes y de monitorización remota, y se probó durante 13 noches en 37 pacientes, entre los que había adolescentes y adultos [227].

A continuación, el sistema se validó en un entorno doméstico durante seis semanas en 24 pacientes [228, 229]. Los últimos estudios pragmáticos se realizaron entre 2015 y 2020, validando el sistema en niños, adolescentes y adultos en entornos domiciliarios [230, 231] y en actividades físicas no anunciadas [232]. Glucositer se ajustó mejor a la insulina Aspart estándar que a la más rápida [233].

Entre 2018 y 2019, Medtronic mostró los resultados de un sistema AID actualizado basado en el M670G, que incluía la sugerencia de un bolo de corrección más agresivo, bolos de insulina de comida a partir del valor del CGM y parámetros de acomodación adicionales, para aumentar el tiempo en el modo automático, así como para disminuir la frecuencia de

las alarmas. Estos cambios se obtuvieron modificando las ganancias del controlador PID del M670G para mantener la seguridad y eficacia esperadas del sistema [234, 235].

En 2020, Glucositer se incorporó a una bomba de insulina de Medtronic para mejorar el sistema M670G. Este nuevo sistema recibió el nombre de MiniMed 780G o sistema híbrido avanzado de circuito cerrado. El M780G fue validado en un estudio pivotal realizado durante 45 días en 39 adolescentes y 118 adultos [236]. Se comparó con las terapias aprobadas anteriormente, incluyendo el sistema M670G y la terapia convencional, demostrando que es más seguro y eficaz, reduciendo la HbA1c en un 0,5 % en comparación con los otros tratamientos. Ese mismo año, el sistema recibió el correspondiente marcado CE [237].

En 2021, el sistema M780G fue validado en otro par de estudios, uno pragmático y otro pivotal, que incluyeron a la población estadounidense para obtener la aprobación de la FDA. En el estudio pragmático, el M780G se evaluó en 12 pacientes durante seis días en un hotel y luego durante tres semanas en casa. Este estudio incluyó a pacientes con bolos de insulina prandiales mal estimados y con actividad física [238].

En el estudio pivotal, el sistema fue utilizado por 73 adolescentes y 40 adultos durante seis meses. El sistema recibió una actualización técnica que incluía una acción integral modificada, nuevas ganancias de control, una sólida personalización, un módulo de detección de comidas para proporcionar más agresividad durante las mismas y el módulo IFB del sistema M670G. La comparación entre el M780G y el M670G ha mostrado una mejora en el rendimiento y la seguridad, concretamente en la reducción de la hiperglucemia, la hipoglucemia grave y los niveles de HbA1c [239].

3.3.7. Limitaciones de los sistemas AID comerciales

Las principales limitaciones de los sistemas AID comerciales en la actualidad, están relacionadas con las acciones manuales requeridas por parte del usuario: calibraciones del CGM (en el caso del M670G), cálculo del bolo de insulina para contrarrestar el efecto de cada comida, o ajustes en la configuración del sistema; así como con las dificultades para hacer frente a los rápidos cambios en las necesidades de insulina que no pueden abordarse correctamente debido a las limitaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas de la administración subcutánea y los correspondientes retrasos en la absorción y la acción de la insulina.

Otros factores limitantes son el tamaño y la invasividad del dispositivo para el paciente [240], la resistencia de los profesionales sanitarios a su uso [241–243], los elevados costes que dificultan el acceso [216] y la disponibilidad de este tratamiento fuera de Estados Unidos y Europa.

El uso generalizado de esta tecnología en los países de ingresos bajos y medios, donde hay una alta prevalencia de diabetes, podría ser beneficioso para reducir la tasa de muertes prematuras y comorbilidades, así como para aumentar la calidad de vida de esta población [8]. Sin embargo, todavía no hay pruebas del desarrollo de sistemas de AID en estos países considerados próximos a la comercialización después de más de dos décadas de investigación

Tabla 3-5.: Evolución de los resultados clínicos del sistema CIQ

Año	Aporte	Grupo etario ^a	n (d)	GM (mg/dL)	%TEu (%)	%THipo (%)	SD (mg/dL)
Estudios exploratorios							
2017	Prueba del algoritmo Glucositer con ejercicio no anunciado [232].	N & AD	28 (22 horas)	142.2	84.1	0.8	41.1
2020	Prueba de glucosa con insulina estándar Aspart. AID totalmente automática. Tres comidas al día y ejercicio [233].	>18	20 (27 horas)	174	58.6	0	53.1
Estudios pragmáticos							
2014	Glucositer en casa desde la cena hasta la hora de levantarse con aprendizaje automático y AP-link [229].	AD & >18	24 (6 semanas)	147.7	72.8	2.5	33.8
2015	Prueba nocturna de Glucositer en casa [230].	AD & >18	75 (4 noches)	131.9	88.3	2.1	28.5
2018	M670G actualizado y probado en un entorno de campamento no estructurado [234].	AD	12 (1 semana)	148.1	74.32	2.16	3.04
2019	Sistema M670G mejorado probado en un entorno de convivencia supervisado [235].	>18	11 (1 semana)	151.3	74	1.2	-
2021	Estudio pre-pivotal de M780G para su aprobación por la FDA en el ámbito hotelero y domiciliario [238].	AD & >18	12 (4 semanas)	-	74	2.6	-
Estudio pivotal							
2020	Validación del algoritmo M780G para su comercialización en Europa [236].	AD & >18	157 (45 días)	154	74.5	2.3	-
2021	Validación del algoritmo M780G para su comercialización en EE.UU. [239].	AD & >18	113 (6 meses)	159	67	2.1	-

^aInformación incluida: Año, Grupo etario, cantidad de pacientes (n), duración (d), glucemia media (GM), desviación estándar (SD) y porcentajes de tiempo en rango (TIR) y debajo del rango (TBR). Grupos etarios: Niños (N), Adolescentes (AD) y Adultos (>18).

en el área [244].

3.3.8. Discusión

En esta revisión se observa que cada sistema comercial de AID ha optado por diferentes alternativas tecnológicas que le han permitido obtener la aprobación regulatoria para su comercialización. Dos componentes clave de los sistemas de AID fueron fundamentales en su camino hacia la viabilidad comercial: por un lado, el desarrollo y la mejora de la precisión de los sistemas de CGM mínimamente invasivos para el autocontrol de la diabetes [245] y, por otro lado, las bombas de insulina que promueven un mejor control glucémico de la DT1 [246]. En cuanto a la teoría del control, se observaron tres enfoques principales para tratar la VG típica de la DT1. El sistema M670G se basa en un controlador PID, cuya acción de control se determina a partir del valor actual de glucosa estimada. Los sistemas CFX, CIQ y DBL se basan en un controlador MPC, cuya acción depende de la predicción del valor futuro de glucemia a partir de un modelo matemático del paciente. El sistema M780G implementa un algoritmo de lógica difusa cuya acción de control se basa en criterios de expertos clínicos. Tanto el sistema DBL como el M780G fueron mejorados mediante técnicas de inteligencia artificial.

Los primeros sistemas comerciales de AID (M670G, CFX y CIQ) han sido ampliamente

probados desde principios del siglo XXI y han pasado por más de 15 años de desarrollo y validación clínica antes de obtener la aprobación para su comercialización. Sin embargo, los sistemas más recientes, como el DBL y el M780G, comenzaron su proceso de desarrollo años más tarde y lograron la aprobación sin someterse a numerosas validaciones técnicas y clínicas, como los anteriores. Una posible explicación de esta diferencia radica en el hecho de que los primeros sistemas AID comerciales tuvieron que cumplir con rigurosos procesos de validación que garantizaban la integración segura del algoritmo de control con el CGM y las bombas de infusión de insulina.

En cualquier caso, todos los sistemas AID siguieron una trayectoria de investigación común, dada por las directrices de aprobación de las tecnologías biomédicas, donde su desarrollo incluyó estudios exploratorios, pragmáticos y pivotaes. Durante los estudios exploratorios, la mayoría de los sistemas AID fueron evaluados y rediseñados repetidamente con pequeñas cohortes de pacientes hasta que finalmente se definió una estrategia de control central viable y segura para iniciar estudios pragmáticos centrados en demostrar el rendimiento y la seguridad en escenarios realistas. En el último paso, un ensayo pivotal proporcionó resultados estadísticamente significativos, demostrando valores de TIR cercanos al 70 % y un TBR inferior al 4 %.

3.4. Desarrollos futuros

3.4.1. Extensión poblacional

Entre 2017 y 2019, se validó el sistema CFX en pacientes con DT2 (población que representa el 90 % de los pacientes con diabetes a nivel mundial [8]), evidenciando un mayor requerimiento de insulina para lograr un control glucémico adecuado [247–250].

Teniendo en cuenta que no todos los actuales sistemas AID comerciales fueron aprobados para todos los grupos etarios de personas con DT1, se espera que su alcance futuro sea dirigido a todas las personas con diabetes, incluyendo aquellas con DT2. Al respecto, en agosto de 2020, Medtronic desarrolló una nueva generación del M670G, la cual obtuvo permiso de comercialización para niños entre dos y seis años de edad con DT1 [251]. Por su parte, la compañía Tandem Diabetes busca la aprobación comercial del CIQ para su uso en menores de 7 años [252].

3.4.2. Sistemas totalmente automáticos

Una característica común de los sistemas AID comerciales es que todos son de tipo híbrido, es decir, requieren de la intervención del paciente en la determinación del bolo de insulina prandial. Sin embargo, durante el desarrollo de algunos de ellos se han evaluado versiones del sistema que funcionan de forma totalmente automática.

No obstante, aun es necesario seguir investigando para conseguir que los sistemas de control automático sean capaces de proporcionar tasas óptimas de administración de insulina en respuesta a las características individuales del paciente y a escenarios exigentes, como el ejercicio físico, el estrés u otras fuentes de variabilidad glucémica [253].

Este tipo de desarrollo podría lograrse utilizando esquemas multihormonales (amilina, glucagón y dapagliflozina) [254–258], algoritmos avanzados que permitan un mejor control de la glucemia [259–261], el uso de bioseñales que faciliten la adaptación del sistema al usuario [262–264], o novedosas estrategias de control que adapten el controlador periódicamente [190, 265, 266], incluyendo novedosas técnicas de inteligencia artificial [267].

El interés por la implementación multihormona es compartido por empresas como Beta Bionics e Inreda, por lo que se proyecta una consolidación de los sistemas AID multihormona en el futuro.

3.4.3. DIY-AID

Las personas con DT1 han esperado varias décadas para acceder al primer sistema AID comercial híbrido. Sin embargo, durante este largo proceso, surgieron otros desarrollos relacionados con esta tecnología con enfoques no comerciales conocidos como sistemas AID-DIY. La principal motivación de los desarrolladores de sistemas AID-DIY era acelerar y democratizar el acceso a tratamientos avanzados para la diabetes.

El primer sistema AID-DIY, conocido como OpenAPS, se lanzó a principios de 2015, seguido de otras versiones como Android APS o Loop. Estos sistemas incluyen configuraciones de hardware y software que permiten a un individuo decidir completamente cómo el sistema ajusta la administración de insulina, eligiendo qué bomba de insulina, sistema CGM y algoritmo de control utilizar, junto con hardware adicional (si se necesita un conector para una bomba particular) o software (si la bomba puede comunicarse a través de un dispositivo móvil).

Los sistemas AID-DIY aprovechan las bombas de insulina y los sistemas CGM ya aprobados, añadiendo los componentes tecnológicos necesarios para que el sistema sea interoperable [111], consiguiendo más de un 80 % de TIR sin necesidad de anunciar las comidas con regularidad ni de contar con precisión los hidratos de carbono, y previniendo la hipoglucemia [268].

En los próximos 20 años, los sistemas de ayuda de código abierto llegarán a partes del mundo donde los sistemas comerciales tardan en llegar. Debido a los largos tiempos de validación clínica y tecnológica, es posible que los sistemas AID-DIY puedan llegar más rápidamente a la comunidad diabética. Sin embargo, los sistemas comerciales de AID con un fuerte apoyo financiero podrían lograr avances tecnológicos que superen numerosas limitaciones en la adopción, implementación y mejora de esta tecnología. Por ejemplo, los sistemas de AID totalmente automatizados convierten la interacción del paciente con su enfermedad en un proceso mucho más amigable, reducen las complicaciones cotidianas y le permiten disfrutar

de su vida al máximo.

3.4.4. Consideraciones finales

La terapia con insulina ha sido una herramienta terapéutica esencial para el control glucémico de la DT1 y ha mejorado continuamente gracias a los diversos avances tecnológicos que se han conseguido durante las últimas décadas. En el siglo XXI, el desarrollo de los primeros sistemas de AID ha proporcionado el acceso a una terapia más segura y eficaz para tratar la DT1, debido a los ajustes automáticos de la insulina, al tiempo que ha proporcionado una mayor confianza en el control de la diabetes tanto a los pacientes como a los cuidadores.

En este estudio solamente se consideraron artículos de investigación indexados en la base de datos Scopus, descartando, entre otros, a las patentes, lo que pudo haber limitado el acceso a documentos relevantes del área. Por otra parte, es bueno aclarar que no se realizó una comparación de los resultados clínicos entre sistemas AID debido a la diferencia de las condiciones experimentales y cohortes de prueba entre sí.

La categorización por tipo de estudio, exploratorio o pragmático, se fundamentó en la teoría del diseño experimental. Sin embargo, en algunos casos no es claro si se trata de un estudio exploratorio o pragmático, ya que cuentan con propiedades de ambos tipos de estudio, lo que podría verse finalmente como una categorización subjetiva.

El criterio de búsqueda estructurada usado se vio afectado en el caso del sistema M670G, debido a que su investigador principal, Garry Steil, estuvo vinculado al proyecto hasta el año 2013. También es posible que en esta revisión no se incluyeran algunas publicaciones relacionadas con los sistemas CFX y CIQ, pues sólo se consideraron aquellas donde aparecieron sus investigadores principales. No obstante, se recolectó y sintetizó un gran volumen de datos relacionados con cada sistema.

3.5. Resumen

En este capítulo se presentó el desarrollo histórico de los sistemas AID, haciendo especial hincapié en aquellos a los que se les ha otorgado el permiso de comercialización. Los sistemas AID comerciales se denominaron Minimed 670G, CamAPS-FX, Control-IQ, MiniMed 780G y Diabeloop. Estos utilizaron estrategias como PID, MPC, lógica difusa y técnicas de inteligencia artificial para la construcción de sus algoritmos de control.

Aunque han transcurrido más de dos décadas de investigación para el desarrollo de los primeros cinco sistemas AID hasta el año 2021, el desarrollo y la aprobación de un simulador de pacientes con diabetes tipo 1, conocido como UVA/Padova, impulsó en gran medida el avance de estos sistemas mediante la validación preclínica.

Se consideraron aspectos especiales para tratar adecuadamente la diabetes tipo 1 con los sistemas AID. En primer lugar, estos sistemas deben contar con un subsistema de seguridad ante hipoglucemia. En segundo lugar, el diseño del algoritmo de control que regula la

glucemia debe tener en cuenta todas las variabilidades presentes entre pacientes y dentro de un mismo paciente a lo largo del día. En tercer lugar, el sistema AID podría contemplar un subsistema que permita modificar el algoritmo de control en función de la evolución del tratamiento una vez iniciado.

Además de los avances comerciales, también existen los sistemas AID-DIY, que son desarrollos creados por la propia comunidad. Estos desarrollos surgieron como respuesta a la necesidad imperante de los pacientes con diabetes tipo 1 y la falta de avances comerciales, que no son accesibles para toda la población, especialmente en países de ingresos medios y bajos, donde la prevalencia de la diabetes es más alta.

Dado que tanto los sistemas comerciales como los DIY son de tipo híbrido, la investigación en sistemas AID se dirige hacia el desarrollo de dispositivos totalmente automáticos. Estos sistemas deben ser capaces de administrar bolos prandiales de insulina automáticamente sin intervención del usuario, responder adecuadamente a las variabilidades entre pacientes y dentro del mismo paciente, y ser diseñados con estrategias avanzadas de control que logren igualar o superar los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha con los sistemas híbridos. Se destaca que, en la realización de la investigación que permitió la escritura de este Capítulo se aportó al cumplimiento del primer objetivo de la tesis doctoral. Además, los hallazgos identificados permitieron publicar la revisión sistemática bajo el nombre "Artificial pancreas systems experiences from concept to commercialisation" [119].

4. GICOMP: aplicación web para el análisis de variabilidad de glucosa

En este capítulo se aborda el cuarto objetivo de la tesis doctoral, el cual está centrado en desarrollar (ver Sección 4.2) y validar (ver Sección 4.3) una herramienta computacional para analizar la variabilidad glucémica (VG) de personas con diabetes a partir de datos de monitorización continua de glucosa. La herramienta desarrollada, conocida como GICOMP (ver Sección 4.1), se fundamenta en el cálculo de métricas clínicas para el análisis de la VG establecidas por el consenso para el manejo de los datos del CGM, presentado en una conferencia de Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD), así como en otras métricas clínicas relevantes encontradas en la literatura científica. GICOMP ha sido previamente descrito en [269].

4.1. Introducción

Para realizar de manera automática, óptima y sencilla el cálculo de diversas métricas clínicas, se han propuesto distintas herramientas computacionales de análisis. Sin embargo, muchas de estas se encuentran todavía en fase de investigación y desarrollo, por lo que aún presentan limitaciones o requieren una validación completa. Algunas de las herramientas más conocidas son EasyGV [270] y Glyculator [271]. La primera está soportada en Microsoft Excel y la segunda es un servicio web.

Por su parte, GICOMP se ha diseñado como un servicio web que facilita el acceso global y su utilización al automatizar la mayoría de los procesos complicados con los que puede encontrarse un usuario que desee calcular diversas métricas clínicas para múltiples pacientes. Esta herramienta implementa innovaciones tecnológicas para superar algunas de las limitaciones vistas en las herramientas presentadas en la literatura tales como:

- Reconocimiento automático del formato y codificación de ficheros que alojan datos de glucemia.
- Inclusión de métricas clínicas consideradas por el consenso de la ATTD.
- Automatización de todo el proceso. Así, el usuario solo tiene que hacer clic un par de veces para obtener sus resultados.

- Análisis de múltiples archivos de estudios clínicos al mismo tiempo.

En las siguientes secciones, se profundizan los conceptos de medición de la calidad del control glucémico, se presentan las métricas clínicas consideradas y se detalla la herramienta GICOMP junto con su validación. Dicha validación incluye una comparación frente a todas las herramientas de análisis de VG disponibles para el autor y el cálculo de las métricas clínicas estudiadas sin uso de herramientas especializadas.

4.2. Desarrollo de GICOMP

Con un enfoque similar al de GICOMP, múltiples grupos de investigación han desarrollado herramientas computacionales, para calcular las métricas clínicas de grandes cantidades de datos de CGM. Entre estas herramientas se encuentran Glyculator [100, 271, 272], EasyGV [273, 274], GVAP [275], GLU [102] y CGMAnalyzer [276], como las principales herramientas publicadas en la literatura científica, entre otras, como CGM GUIDE [277] y una herramienta para calcular específicamente el MAGE [278]. La Tabla 4-1 presenta estas herramientas, junto con GICOMP, en términos de su enfoque y requisitos tecnológicos para el desarrollo y la ejecución. Se puede hacer uso de esta herramienta mediante el enlace compartido en el repositorio en línea (Ir al Anexo A).

Para el diseño del software de GICOMP, se utilizó la metodología ilustrada en la Figura 4-1. Esta metodología es explicada brevemente a continuación.

En primer lugar, se desarrolló un sitio web dinámico utilizando PHP como lenguaje de programación para diseñar una Interfaz de Puerta Común (CGI, de acuerdo a las siglas en inglés de *Common Gateway Interface*) y HTML como lenguaje de marcado para la interfaz web. La CGI creada permite la interacción del usuario con el servidor web, permitiendo el envío y recepción de archivos en el cliente web.

La CGI habilita la carga de múltiples archivos en formato .CSV que contienen datos crudos de CGM, así como la descarga de los resultados para su visualización en el equipo del usuario. Una vez que los archivos se alojan en el servidor, la CGI los prepara para su procesamiento y los envía a la parte analítica de datos, que también se encuentra en el servidor. La Tabla 4-2 muestra una comparación entre los archivos de entrada que GICOMP permite procesar y los admitidos por otras herramientas.

Dicha analítica de datos se ejecuta una vez que el usuario presiona el botón de envío después de recibir la confirmación de que los archivos se han cargado correctamente (ver Figura 4-2). El procesamiento automático de los archivos se realiza utilizando el lenguaje de programación MATLAB®. Este código, compilado como .CTF, se ejecuta mediante el MATLAB® Compiler Runtime (MCR), que se ha instalado previamente en el servidor web.

En el análisis de datos, se extrae automáticamente la información de fecha, hora y valor de glucosa, reconociendo el tipo de codificación propio del archivo y transformándolo a codificación ASCII en caso de que se haya codificado como UNICODE®. Este preprocesamiento

Tabla 4-1.: Presentación de GICOMP y las herramientas computacionales para el cálculo de métricas clínicas encontradas en la literatura. Se presentan en términos de su enfoque y requisitos tecnológicos de desarrollo y ejecución.

Software	Enfoque	Requisitos tecnológicos de desarrollo y ejecución		
		Lenguaje de programación	Plataforma de ejecución	Herramientas necesarias
GICOMP	VG sobre pacientes individuales durante el día completo y durante el tiempo total de estudio	PHP y MATLAB	Cliente Web	Cliente web, internet, visor de .xlsx y .csv, aplicación ZIP
Glyculator	VG sobre pacientes individuales para el estudio completo, el día y la noche	Microsoft .Net 4.0	Cliente Web	Cliente web, internet, visor de .xlsx
GVAP	VG por paciente para el estudio completo	MATLAB® 2010b	Interfaz gráfica de usuario (GUI) en MATLAB® 2010b	MATLAB® 2010b con licencia y editor de .xlsx
EasyGV	VG por paciente para el estudio completo	Visual Basic para Aplicaciones y Microsoft Excel	Microsoft Excel	Microsoft Excel 2007 o superior
CGM Analyzer	VG por cohorte de pacientes e individualmente para el estudio completo	R	R	R
GLU	VG por cohorte de pacientes e individualmente para el estudio completo, el día y la noche	R	R	R

se lleva a cabo para estandarizar el formato de los archivos y permitir su lectura mediante un código único, optimizando así la extracción de datos.

Luego, se calculan las métricas clínicas para evaluación del control glucémico, incluidos con el desarrollo de GICOMP. Una vez terminado el procesamiento, los resultados del análisis de datos se almacenan en un único archivo en formato .xlsx en el servidor web. Se eligió este formato para facilitar la lectura de parte del usuario. La Figura 4-3 muestra un diagrama de flujo general de GICOMP.

Dentro del archivo .xlsx se encuentran los resultados de las 34 métricas clínicas calculadas para cada archivo o paciente, tanto para cada día de estudio relacionado con los datos como para el tiempo total. Las métricas clínicas calculadas por GICOMP se presentan en la Tabla 4-3. Sin embargo, este archivo se acompaña de otros ficheros que proporcionan información relevante sobre la organización de los datos resultantes. Todos estos se comprimen en un único archivo .ZIP, el cual es descargado por el usuario.

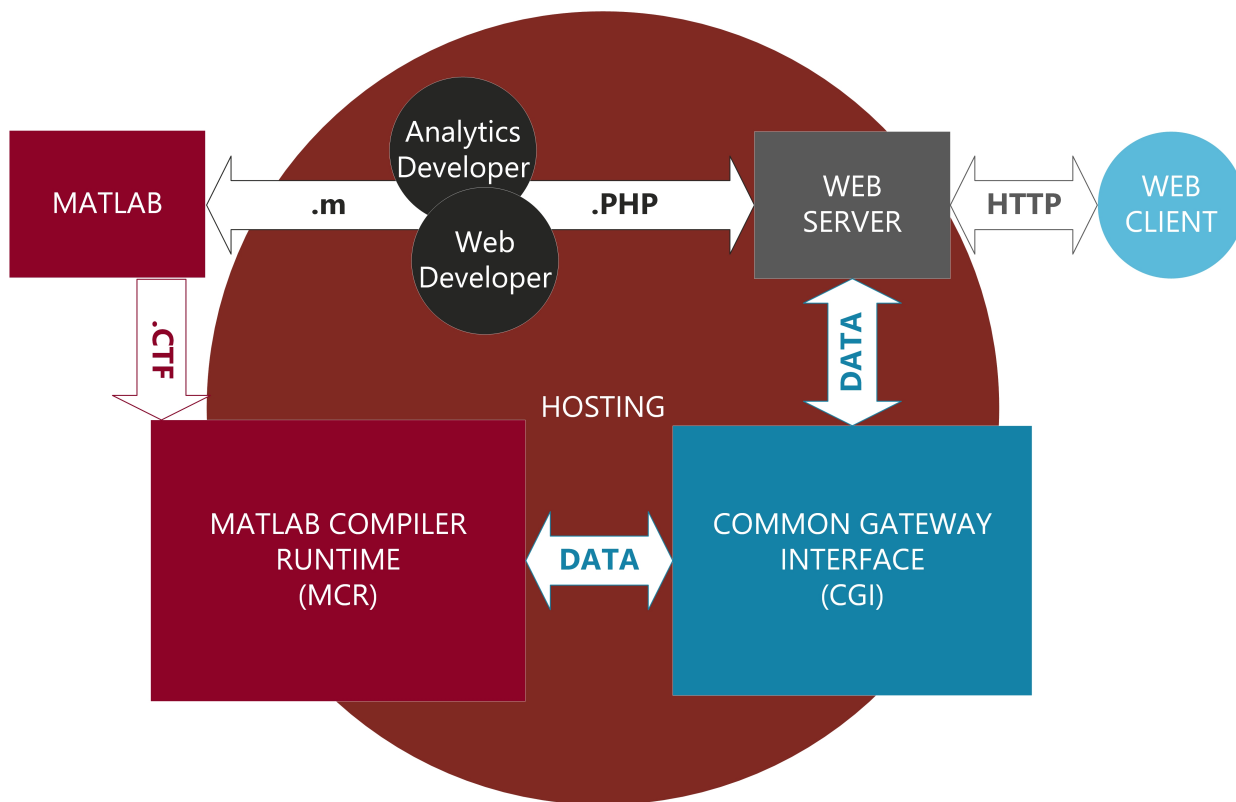


Figura 4-1.: Diagrama que sintetiza el desarrollo de GICOMP. [Realización propia]

La descarga del fichero .ZIP se realiza a través de una petición HTTP entre el servidor web y el cliente web automáticamente tras terminar la analítica de datos. Así, el usuario obtiene los resultados de 34 métricas clínicas para cada paciente estudiado, por cada día y para todos los días, en cuestión de segundos.

Tabla 4-3.: Métricas clínicas de variabilidad glucémica incluidas en la analítica de datos de GICOMP

CV	
Media	Desviación estándar
LBGI	HBGI
MODD	MAG
J	IQR
M-Value	M90
	>180 mg/dL

AUC

	>250 mg/dL
	<140 mg/dL
	<63 mg/dL
	<54mg/dL
	<70 mg/dL
MAGE	Completo
	Diario
CONGA	1h
	2h
	4h
% Hypo	<54 mg/dL
	<63 mg/dL
	<70 mg/dL
% Hyper	>140 mg/dL
	>180 mg/dL
	>250 mg/dL
% Eu	Entre 180 mg/dL y 140 mg/dL
	Entre 100 mg/dL y 140 mg/dL
Cantidad de eventos de hipoglucemia	<70 mg/dL
	<54 mg/dL
Cantidad de eventos de hiperglucemia	>180 mg/dL
	>250 mg/dL
	>400 mg/dL

A modo de contexto, se menciona que un fichero almacena los datos de un paciente estudiado durante días o incluso semanas con registro de nuevos datos de glucemia normalmente cada 5 minutos. No obstante, estos ficheros también anexan información que no es relevante para la analítica de datos y que se consideran ruido.

Algunos de estos datos incluyen información personal del paciente y detalles de la bomba de insulina, como las suspensiones de insulina, entre otros, que se consideran y tratan como ruido. Además, se procesan de manera especial los datos que pueden ser considerados como

Tabla 4-2.: Comparación entre los ficheros de entrada que permite GICOMP para su procesamiento y aquellos que permiten las otras herramientas consultadas en la literatura.

Software	Restricciones de los ficheros de entrada									
	Tipo	Extencion	Límite de ficheros a procesar	Unidades de glucosa		Dispositivos compatibles automáticamente				
GICOMP	En bruto	.csv	Múltiples dentro de los formatos soportados	Unidades del sistema métrico internacional (SI)	4	Paradigm Veo - 754	MiniMed 640G, MMT-1512/1712	MiniMed Paradigm 722	Medtronic iPro 2	Generico
Glyculator	En bruto	.xls, .xlsx, .csv, .txt	Múltiples con el mismo formato	SI y sistema inglés	0	Aunque lee los archivos nativos, no es capaz de soportar automáticamente ninguno				
GVAP	Preprocesado manual	.xlsx	Uno a la vez	SI	0	Generico				
EasyGV	Preprocesado manual	N/A	Uno a la vez	Sistema inglés	0	Generico				
CGM Analyzer	En bruto	.csv, .txt	Multiple	Sistema inglés	4	Abbott Freestyle Libre	Dexcom G6	Medtronic iPro 2	Glotalor	
GLU	En bruto	.csv, .txt	Multiple	Sistema inglés	3	Abbott Freestyle Libre	Dexcom G6	Medtronic iPro 2	Generico	

ceros o inválidos y que se encuentran dentro del arreglo de datos de glucemia. En este procesamiento, se determina si deben ser interpolados o si todo el día debe ser eliminado, basándose en si hay 50 posiciones vacías continuas en el arreglo.

Por último, con el fin de proteger completamente la privacidad de los pacientes y gestionar de manera adecuada el almacenamiento masivo en el servidor web, todos los archivos se eliminan automáticamente del servidor al finalizar el proceso.

Welcome to GICOMP

Through this website you can upload several .CSV files, by pressing the "Upload File" button, they'll be analyzed with our glucose variability analysis tool after clicking on the "Analyze" button. As a result, you'll get a .xlsx file with all the results inside.

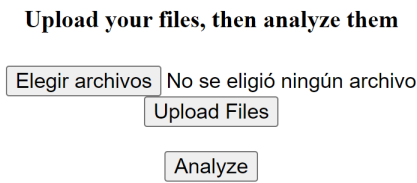


Figura 4-2.: Interfaz gráfica de la aplicación web de GICOMP. [Captura de pantalla tomada de GICOMP]

4.3. Validación de GICOMP

Durante el desarrollo de esta herramienta, GICOMP ha sido validado en múltiples ocasiones. El proceso de validación se llevó a cabo de la siguiente manera:

1. **Ejecución completamente offline:** El algoritmo de GICOMP se implementó como un script de Matlab (.M) para el procesamiento de datos de prueba.
2. **Ejecución en servidor web local:** GICOMP se testeó como un software de servidor web en una versión local, para realizar pruebas de lógica en términos de comunicación entre los distintos subsistemas. En esta etapa, se implementó la CGI en PHP, la interfaz web en HTML y el ejecutable .CTF de GICOMP.
3. **Generación de versión de producción en servidor web global:** GICOMP se implementó en servidores web en sistemas operativos Windows y Linux para realizar pruebas de implementación y rendimiento. Las pruebas se realizaron con múltiples archivos a procesar, obteniendo buenos resultados.

4.3.1. Ficheros para importación

Es importante destacar que, durante este proceso de validación, se desarrolló e incrementó gradualmente la lógica necesaria para realizar la importación automática de ficheros provenientes de dispositivos específicos, como los dispositivos Paradigm Veo - 754, MiniMed 640G MMT-1512/1712, MiniMed Paradigm 722 y Medtronic iPro 2. Aunque este proceso fue exitoso, se realizó una observación importante: cada dispositivo puede guardar los datos en

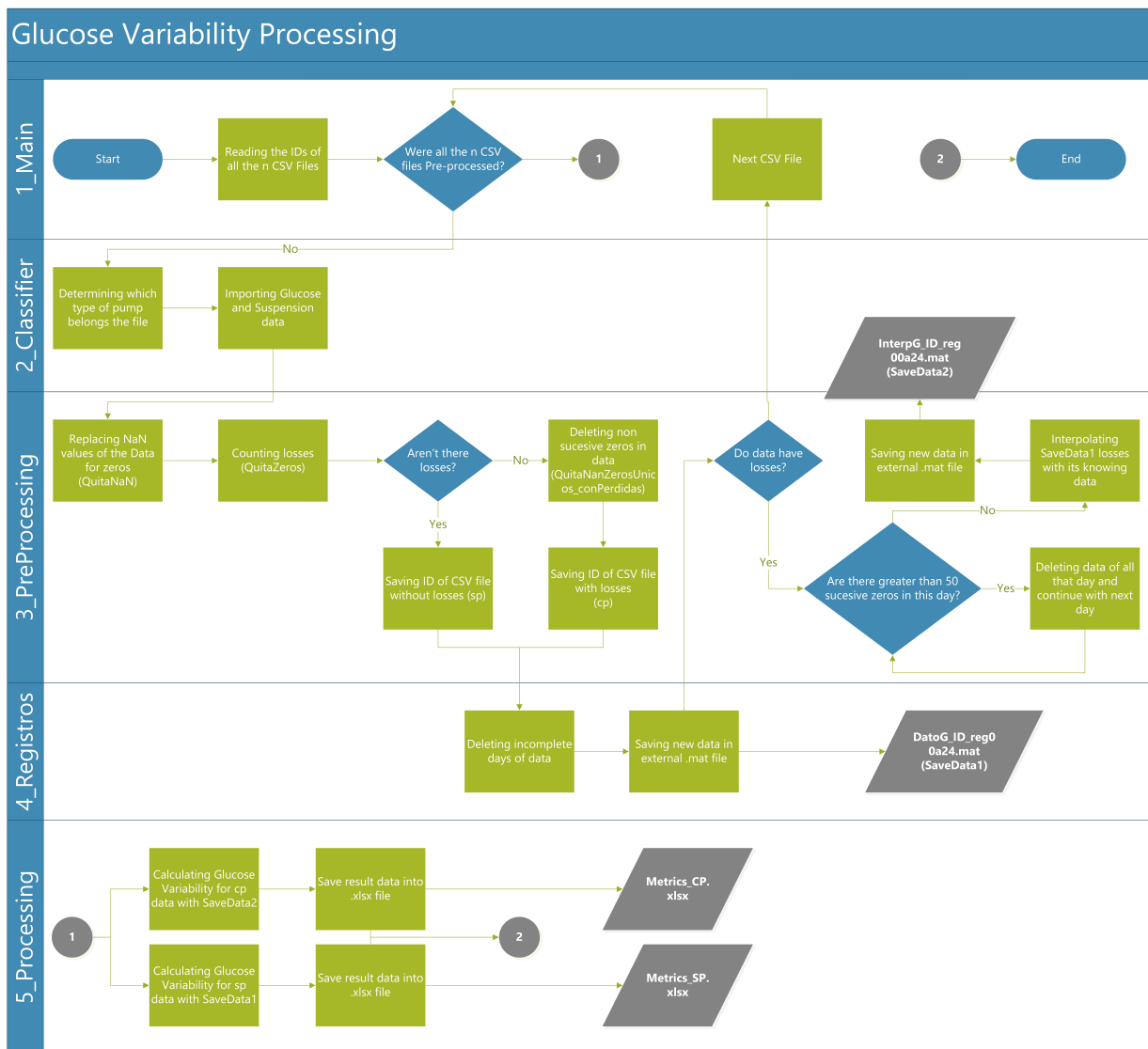


Figura 4-3.: Diagrama de flujo de GICOMP. [Realización propia]

formatos CSV distintos y con codificaciones diferentes. Incluso un mismo tipo de dispositivo puede generar ficheros con diferencias significativas.

Los ficheros CSV contienen datos que pueden estar separados por diversos delimitadores, como la coma, el punto, la tabulación o el punto y coma, entre otros menos comunes. Este delimitador indica a qué categoría o columna pertenece cada dato. Además, al variar el delimitador, también puede cambiar el signo de puntuación decimal y otros signos menos relevantes. Además, el fichero puede tener una codificación ASCII o Unicode.

Todo esto, junto con la amplia variedad de dispositivos disponibles en el mercado, crea numerosas condiciones a tener en cuenta para la importación automática de ficheros que contienen este tipo de datos. Por esta razón, se decidió crear un fichero genérico que pudiera

abarcar cualquier caso que no cumpliera con los lineamientos de importación automática diseñados para GICOMP hasta la fecha.

Este fichero genérico es un CSV delimitado por comas que contiene los tres campos esenciales que GICOMP necesita para procesar los datos de glucosa: los valores de glucosa, la hora y la fecha. Sin embargo, estos últimos deben ser cargados manualmente por el usuario antes de la carga del fichero en el software. Esto se logra mediante un "copy-paste" de los datos desde el fichero original al fichero genérico.

Si el lector desea ver un ejemplo de los archivos de importación, puede dirigirse al repositorio en línea (Ir al Anexo A).

4.3.2. Ficheros de exportación

Los ficheros que contienen los resultados también han experimentado mejoras significativas a lo largo del desarrollo. Inicialmente, los resultados se guardaban en dos ficheros .xlsx, cada uno almacenando los resultados provenientes de las categorías creadas por GICOMP: "Con pérdidas" y "Sin pérdidas" (ver Figura 4-3). Internamente, el software realiza esta categorización para tener en cuenta la eliminación de días o la interpolación de datos.

Sin embargo, como resultado final, se decidió que era mejor entregar un único archivo al usuario con todos los datos (El archivo fue denominado Analysis_Results.xlsx). Dentro del fichero, los datos se separan en dos hojas. La primera muestra los resultados globales del estudio, y en la segunda se presentan los resultados diarios, ambos por cada paciente.

Como se indicó en la sección anterior, este archivo se comprime junto con otros ficheros que permiten relacionar los datos resultantes. El primero, llamado IDs_FileName.csv, contiene los nombres originales de los ficheros y los nombres con los cuales GICOMP los renombró (lo cual es necesario para estandarizar el procesamiento de los ficheros). Esto se proporciona al usuario para que comprenda completamente la relación entre los datos proporcionados y sus ficheros de entrada. El segundo fichero, llamado PumpTypes.xlsx, relaciona cada fichero de entrada con el tipo de dispositivo que GICOMP detectó automáticamente. Esto permite al usuario identificar si la detección de los datos se realizó correctamente.

Si el lector desea ver un ejemplo de los archivos de exportación, puede dirigirse al repositorio en línea (Ir al Anexo A).

4.3.3. Cumplimiento respecto al consenso

Para obtener un índice de calidad de diseño, se decidió evaluar en qué medida GICOMP cumple con el consenso de la ATTD [82], en comparación con otras herramientas disponibles en la literatura científica que permiten realizar cálculos sobre la VG. Esta evaluación se llevó a cabo analizando si, tanto GICOMP como las herramientas encontradas en la literatura, cumplen con los lineamientos establecidos por el consenso.

En este sentido, se examinó si cada herramienta incluye las métricas especificadas en el

consenso. Además, se consideraron los criterios establecidos en el consenso, como el período de análisis de los datos (completo diario, completo nocturno, completo diurno) y la suficiencia de datos (disponibilidad de al menos el 70 % de los datos y datos correspondientes a al menos 15 días).

La Figura 4-4 muestra los resultados obtenidos para este análisis, donde las medidas de cumplimiento de GICOMP (13) son de las más altas entre las herramientas evaluadas, siendo superadas únicamente por Glyculator (18).

Medición de cumplimiento respecto al criterio del consenso						
	GICOMP	Glyculator	GVAP	EasyGV	CGM Analyzer	GLU
Cumple	13	18	4	5	3	7
No Cumple	11	6	20	19	21	17
Extra	24	22	9	12	8	7
N/A	31	33	46	43	47	48
Total Métricas	37	40	13	17	11	14
% Cumplimiento	62%	86%	19%	24%	14%	33%
% No Cumplido	38%	14%	81%	76%	86%	67%

Figura 4-4.: Cumplimiento del consenso de GICOMP vs otras herramientas de análisis de variabilidad glucémica. [Realización propia]

En la actualidad, GICOMP no cumple con 11 criterios que podrían implementarse en futuras versiones. Algunas de las métricas más relevantes que no se cumplen son: AUC completo, TIR de 70 mg/dL a 180 mg/dL y de 70 mg/dL a 140 mg/dL, la mediana y el Índice de glucemia media (GMI). Otros criterios que no se cumplen son: el periodo de análisis de toda la noche y todo el día, la validación de suficiencia de datos durante al menos dos semanas y la evaluación del requisito de que al menos el 70 % de los datos de CGM estén disponibles. No obstante, GICOMP implementa 24 métricas adicionales que, aunque no son consideradas por el consenso, son muy importantes para conocer información precisa sobre la VG. Algunas de estas medidas adicionales son: el reporte diario de todas las métricas, el MODD, el MAG, el índice J, el valor M, el MAGE, el CONGA, la cantidad de eventos de hipoglucemia por debajo a 54 mg/dL y la cantidad de eventos de hiperglucemia por encima de 250 mg/dL y 400 mg/dL.

También existe el caso en que, aunque se considera un no cumplimiento, técnicamente GICOMP si cumple con el criterio. Este es el caso del AUC. El consenso indica que esta métrica debe ser tomada completamente. GICOMP lo toma diferido en diferentes rangos para aportar mayor información. Estos rangos son: >250 mg/dL, >180 mg/dL, <140 mg/dL, <70 mg/dL, <63 mg/dL y <54 mg/dL.

En la Figura 4-4 también se indica un resultado reportado como **N/A**. Esto hace referencia a todos los criterios que no se encuentran en la herramienta evaluada ni en el consenso, pero que existen en la literatura científica o son utilizados por otra herramienta involucrada en el estudio. La Figura 4-5 presenta una evaluación detallada del cumplimiento de los criterios de las diferentes herramientas de medición de la variabilidad glucémica en comparación con el consenso de la ATTD. En esta Figura, también se presenta uno de los criterios más novedosos de GICOMP, el análisis de las suspensiones de insulina. Aunque GICOMP cuenta con un módulo para realizar este análisis, este no es presentado en esta tesis, pues requiere de mayor validación para su amplia implementación. No obstante, se evidencia que este tipo de métrica no ha sido implementada por ninguna otra herramienta hasta la fecha.

4.3.4. Análisis de variabilidad glucémica con pacientes

GICOMP ha sido utilizado en múltiples ocasiones para realizar el análisis de la VG en cohortes de pacientes reales participantes de estudios clínicos. Esto ha evidenciado su buen funcionamiento, rendimiento, velocidad y capacidad. Invitamos al lector a consultar los resultados de un ejemplo de caso de uso en el repositorio en línea (véase el Anexo A).

Sin embargo, dado que los resultados obtenidos con GICOMP son determinantes en la evaluación de las terapias para la diabetes estudiadas, en esta tesis doctoral se planteó una nueva pregunta de investigación: ¿Cuál es la precisión de cálculo de GICOMP y otras herramientas de análisis de la VG encontradas en la literatura, en comparación con los resultados reales que deberían proporcionar las métricas calculadas?

Esta pregunta de investigación va más allá del alcance de esta tesis doctoral, por lo tanto, no será respondida en este libro. Sin embargo, con el fin de contribuir al desarrollo de esta investigación y responder a dicha pregunta, se planteó el diseño de una investigación y se brindó apoyo a una tesis de grado para que pueda abordarla en su desarrollo. Los resultados se compartirán en el repositorio en línea del Anexo A una vez que estén disponibles.

4.4. Resumen

En este capítulo, se presentó una herramienta computacional en forma de servicio web llamada GICOMP. Esta incorpora diversas métricas y criterios para evaluar un importante criterio que permite conocer el rendimiento y seguridad de las terapias para la diabetes: la variabilidad glucémica.

Además, se llevó a cabo un estudio para determinar el nivel de desarrollo de GICOMP en comparación con otras herramientas similares mencionadas en la literatura. Los resultados de este estudio han demostrado que GICOMP posee ventajas significativas en comparación con la mayoría de las herramientas existentes para la medición de la variabilidad glucémica. No obstante, GICOMP aún tiene margen de mejora en cuanto a la implementación de más métricas y criterios de análisis, especialmente aquellos que están alineados con el consenso de

la ATTD para el manejo de los datos del monitoreo continuo de glucosa. Además, podría ser necesario ajustar el cálculo de una o varias métricas en función de los resultados obtenidos en el estudio sobre la precisión de GICOMP, aspecto que queda abierto en esta tesis doctoral.

Comparacion entre Software de variabilidad de glucosa							
Metrics/Tools	Consensus	GICOMP	Glyculator	GVAP	EasyGV	CGM Analyzer	GLU
Total de criterios aplicados	6	2	3	1	1	0	4
Analysis Period	Whole Wake (Wake)	x		x			x
	Whole Night (Sleep)	x		x			x
	Whole (24 h)	x	x	x	x		x
	Daily Wake (Wake)						
	Daily (24 h)		x				x
Data sufficiency	2 weeks of data as requirement	x					
	possible CGM readings 70%-80%	x					
Tiempos determinados	Sleep (00:00 - 6:00)	x					
	Wake (6:00 - 00:00)	x					
Total de Metricas Soportadas	17	35	37	12	16	7	10
Insulin Suspensions		x					
% of complete records			x				
Mean	x	x	x	x	x	x	
SD	x	x	x	x	x	x	
Median	x		x			x	
CV	x	x	x				
MODD		x	x	x	x	x	
LBGI	x	x	x		x		
HBGI	x	x	x		x		
IQR	x	x					
eA1c / GMI	x		x				
J		x	x		x		
Lablity					x		
ADDR					x		
MAG		x			x		
MAD							x
# Excursions				x		x	
Post-prandial time to peak							x
Standardised glycaemic variability percentage							x
Mean of the 6 lowest consecutive glucose values during							x
Multiscale Sample Entropy (MSE)						x	
minimal and maximal values of glucose						x	
M-Value	M90		x				
	M100			x			
	M120					x	
AUC	Whole	x		x			x
	1-hr and 2-hr post-event						x
	AUC > 140			x	x		
	AUC > 180		x	x			
	AUC > 250		x	x			
	AUC < 140		x				
	AUC < 63		x				
AUC < 54		x	x				
AUC < 70		x	x	x			
MAGE	Whole			x		x	
	+				x		
	-				x		
	Mean_SD Whole		x		x		
Mean_SD Day		x					
CONGA	CONGA 1h		x	x	x	x	x
	CONGA 2h		x	x			
	CONGA 3h			x			
	CONGA 4h		x	x			
	CONGA 6h			x			
% Hypo	%time < 54	x	x	x			
	%time < 63		x				
	%time < 70	x	x	x	x		x
	%time > 140		x	x	x		
% Hyper	%time > 180	x	x	x			x
	%time > 250	x	x	x			
	180 < %time < 70	x		x			x
% Eu	180 < %time < 140		x				
	140 < %time < 100		x				
	140 < %time < 70	x		x			
	Whole			x		x	
GRADE	GRADE Hypo			x		x	
	GRADE Eu			x		x	
	GRADE Hyper			x		x	
	# Hypo < 70	x	x	x			
Hypoglycemic Events (Hypo)	# Hypo < 54		x				
	Mean duration Hypo			x			
	# Hypo > 120min			x			
	# Hyper > 180	x	x				
Hyperglycemic Events (Hyper)	# Hyper > 250		x				
	# Hyper > 400		x				
	mean difference					x	
Groups Comparison	confidence interval					x	
	strictly standard mean difference (SSMD)					x	
	p-value of t-test					x	

Figura 4-5.: Cumplimiento del consenso de la ATTD. [Realización propia]

5. Estrategia de sintonización para capa de seguridad de sistemas AID

En este capítulo se presenta una metodología práctica orientada a simplificar la implementación de un sistema de seguridad ante hipoglucemia que puede ser adaptado a cualquier estrategia de control de glucosa. El diseño de esta metodología va dirigido al cumplimiento del segundo objetivo de esta tesis doctoral.

En primer lugar, se realiza una introducción a los conceptos necesarios para comprender el sistema de seguridad ante hipoglucemia (ver Sección 5.1). Luego, se explica la metodología propuesta en la Sección 5.2. Finalmente, se realiza la validación in-silico de la metodología (ver Sección 5.3) y se presentan sus resultados en la Sección (5.4). Se destaca que la validación incluye una comparación de la metodología propuesta, frente a otros métodos, validados clínicamente. Además, la metodología es implementada en un regulador de glucosa en configuración híbrida y totalmente automática.

5.1. Introducción

Como se presentó en el Capítulo 2, debido a la destrucción de las células β del páncreas, los pacientes con DT1 no pueden reducir su glucemia a niveles normales, lo que conduce a una hiperglucemia crónica. Por tal razón, como se discutió en el Capítulo 3, se han desarrollado sistemas AID para administrar la cantidad necesaria de insulina en todo momento, reduciendo el riesgo de hiper e hipoglucemia. Estos sistemas pueden clasificarse como híbridos o totalmente automáticos. Se recuerda que, el sistema híbrido requiere información relacionada con las comidas que proporciona el paciente, mientras que el sistema totalmente automático actúa sin su intervención.

Como ya se ha mencionado, los sistemas AID incluyen un algoritmo de control que calcula la cantidad de insulina a infundir al paciente, en función de la glucemia estimada. Sin embargo, aun con los sistemas AID comerciales presentados en el Capítulo 3, siguen produciéndose sobredosis de insulina, lo que provoca eventos de hipoglucemia y fallos autonómicos asociados a la hipoglucemia en diabetes (ver 2.1.3).

Para evitar dicha sobredosis de insulina, se han incluido esquemas de seguridad a los sistemas AID, teniendo en cuenta una estimación de la insulina a bordo (IOB, de acuerdo a las siglas en inglés de *Insulin-On-Board*) [279], la cual estima la cantidad de insulina que se encuentra activa en el organismo del paciente.

La IOB se ha utilizado tanto en los sistemas AID híbridos como en los totalmente automáticos, y su valor depende de la duración de la acción de la insulina del paciente (DIA, de acuerdo a las siglas en inglés de *Duration of Insulin Action*), un parámetro comúnmente considerado en la configuración de las bombas de insulina [280]. En particular, un esquema de seguridad que implementa un modelo de IOB [281], conocido como elemento de retroalimentación auxiliar de seguridad (SAFE, de acuerdo a las siglas en inglés de *Safety Auxiliary Feedback Element*) [282], ha formado parte de varios sistemas de control glucémico validados clínicamente [283, 284]; ya que, la principal ventaja de esta capa de seguridad es su compatibilidad con cualquier sistema de control [285–288].

El funcionamiento de SAFE se basa en una restricción de la IOB (\overline{IOB}) que limita la infusión de insulina determinada por el controlador. Cuando se detecta una estimación de IOB que supera la \overline{IOB} , SAFE modula la acción de control en busca de obtener valores de IOB inferiores a la \overline{IOB} . Esta dinámica evita la sobredosis de insulina y, por tanto, reduce el riesgo de hipoglucemia [284].

Este algoritmo se basa en *sliding mode reference conditioning*, una estrategia de control avanzada para intervenir procesos con restricciones, como lo es el sistema glucosa-insulina, el cual está restringido por la inhabilidad de elevar la glucemia a partir del uso de insulina como única hormona de control glucémico [282, 289].

Hasta la fecha, se han propuesto varios métodos para definir una \overline{IOB} adecuada para SAFE. León-Vargas et al. propusieron una \overline{IOB} constante obtenida a partir de una prueba en lazo abierto y de reglas ad-hoc [290]. Sala-Mira et al. utilizaron una regresión lineal para calcular una \overline{IOB} a trozos, a partir del contenido de carbohidratos (CHO) de la comida ingerida, la relación insulina-carbohidratos (ICR) y la tasa de insulina basal del paciente [291]. Fushimi et al. propusieron dos métodos: una \overline{IOB} a trozos basada en la insulina basal y el bolo prandial, y una \overline{IOB} variable en el tiempo basada en un perfil de IOB postprandial obtenida en lazo abierto [292]. Bertachi et al. propusieron un algoritmo basado en la insulina basal, los CHO y la DIA del paciente para obtener una \overline{IOB} a trozos [288].

Independientemente del tipo de sistema AID (híbrido o totalmente automático), todos los métodos utilizados en los estudios anteriores requieren que, para estimar la \overline{IOB} que se utilizará en SAFE, el paciente proporcione información relacionada con la comida (CHO o insulina en bolo). Por lo tanto, los sistemas AID totalmente automáticos no lo serían realmente cuando se utiliza SAFE con dichos métodos, y la calidad de su rendimiento disminuye como resultado.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los parámetros, que se utilizan actualmente para estimar una \overline{IOB} , suelen basarse en datos que no pueden medirse con precisión y dependen, principalmente, de la experiencia del paciente. Por ejemplo, no existen métodos fiables para estimar el valor de CHO de una comida, por lo que el CHO es fácilmente subestimado o sobrestimado por el paciente. Otros parámetros, como el ICR, suelen considerarse como valores constantes, pero en realidad corresponden a variables fisiológicas que cambian constantemente.

La contribución de SAFE a la seguridad de los sistemas AID ya ha sido validada clínicamente, ya que previene los eventos de hipoglucemia e hiperglucemia grave en condiciones adversas. Sin embargo, para lograr un rendimiento más robusto, un método para determinar una \overline{IOB} debe depender lo menos posible de la información proporcionada por el paciente, especialmente la relacionada con la ingesta de alimentos. Este es uno de los principales inconvenientes de los sistemas AID que utilizan a SAFE.

A diferencia de los métodos anteriormente presentados (llamados a partir de aquí como métodos previos), este trabajo introduce un enfoque novedoso y práctico para obtener una \overline{IOB} constante, basada en datos clínicos fundamentales e independiente de la información proporcionada por el paciente o de pruebas previas en lazo abierto.

Este método plantea una regla principal basada únicamente en un parámetro de sintonía, conocido como la insulina diaria total del paciente. Además, también se presenta una regla opcional más completa que considera la DIA y la masa corporal del paciente, para hacer frente a las incertidumbres paramétricas, buscando mejorar la robustez del sistema; es decir: hacer frente a un modelo incierto para lograr en lo posible el rendimiento deseado [293].

El rendimiento potencial de ambas reglas se evaluó *in-silico* bajo escenarios de evaluación exigentes utilizando algoritmos de control glucémico híbridos y totalmente automáticos. El rendimiento se comparó con métodos previos, de los cuales algunos fueron validados preclínicamente y clínicamente.

Los resultados de este estudio fueron publicados en la revista *The International Journal of Artificial Organs* bajo el título "Practical constraint definition in safety schemes for artificial pancreas systems" [294].

5.1.1. Modelo de insulina a bordo

La estimación del IOB (IOB_f) se realiza mediante el modelo de la Ecuación [281]:

$$\begin{aligned} \dot{C}_1(t) &= u(t) - k_{dia} \cdot C_1(t) \\ \dot{C}_2(t) &= k_{dia}(C_1(t) - C_2(t)) \\ IOB_f &= C_1(t) + C_2(t) \end{aligned} \tag{5-1}$$

donde $C_1(t)$ y $C_2(t)$ son compartimentos, $u(t)$ es la acción de control y K_{dia} (min^{-1}) es el parámetro asociado a la DIA del paciente. La mayoría de las bombas de insulina incluyen la DIA como uno de los parámetros clínicos que debe ajustar el personal médico y su valor oscila entre 2 y 8 horas. Los valores correspondientes de K_{dia} utilizados para la Ecuación (5-1) han sido parametrizados por León-Vargas et al. [290]. En las validaciones clínicas, K_{dia} se ha establecido como un valor medio o global; sin embargo, también se podría establecer un valor específico para cada paciente [284].

5.1.2. Cálculo de la restricción de insulina a bordo

Hay diferentes maneras de implementar una \overline{IOB} con la capa SAFE: (i) un valor fijo no dependiente de la comida, (ii) una función a trozos dependiente de la comida, o (iii) un perfil variable en el tiempo, véase la Figura 5-1.

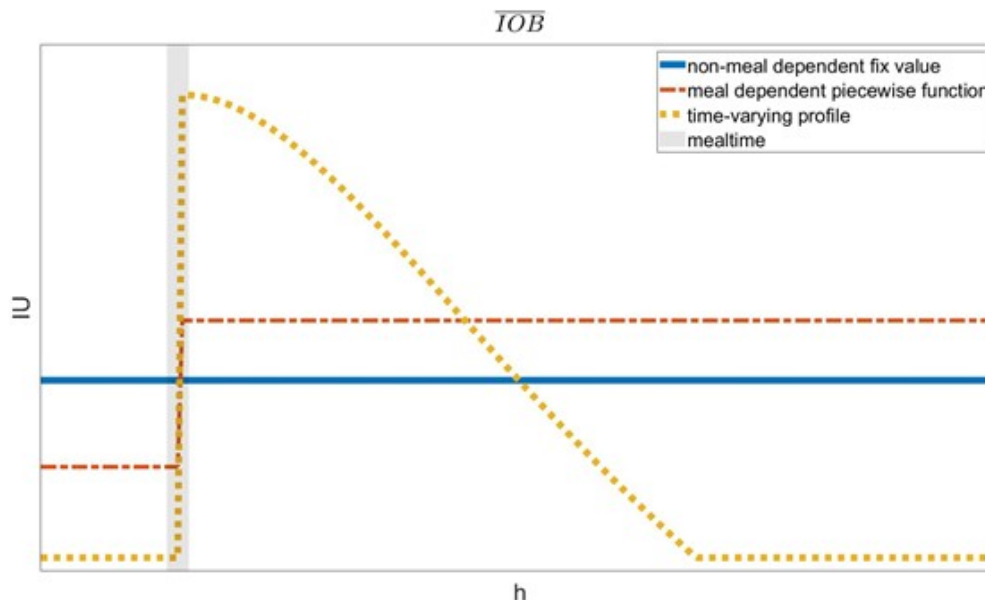


Figura 5-1.: Tipos de \overline{IOB} utilizados hasta ahora con SAFE: (i) valor fijo no dependiente de la comida (línea azul sólida), (ii) función a trozos dependiente de la comida (línea naranja discontinua), y (iii) variable en el tiempo basada en el perfil prandial de IOB de bucle abierto (línea amarilla discontinua). La zona gris indica la hora de la comida. [Realización propia]

Valor fijo

Una regla heurística (HR) fue la primera aproximación que definió una \overline{IOB} utilizado en SAFE [290]. La \overline{IOB} calculada corresponde a un valor de IOB fijo no dependiente de la comida (ver Figura 5-1).

Este método se basa en una prueba previa de bucle abierto que debe realizarse para cada paciente de la siguiente manera:

1. Comenzar con una glucemia preprandial entre 80 mg/dL y 120 mg/dL con un ayuno de 5 h.
2. Administrar una comida con un CHO entre 40 g y 100 g, y aplicar el bolo de insulina correspondiente.

3. Observar la evolución de la glucemia durante las 10 horas siguientes. La insulina en bolo debe ajustarse para obtener una glucemia mínima entre 75 mg/dL y 90 mg/dL.
4. Utilizar el valor de $IOB_f(t)$ en el tiempo T_{CHO} como la \overline{IOB} , donde T_{CHO} se calcula como sigue:

$$T_{CHO} = \frac{CHO + 80g}{60g/h} \quad (5-2)$$

Función a trozos

En esta función a trozos, el valor de \overline{IOB} cambia según el tamaño de la comida, la insulina basal y el ICR del paciente, es decir, la función a trozos dependiente de la comida de la Figura 5-1. Este método fue utilizado por Colmegna et al. [284]. Este fue nombrado Time Enable (TE) y fue implementado en su trabajo de la siguiente manera:

$$\overline{IOB} = IOB_{ss} + u_p(t) \quad (5-3)$$

$$u_p(t) = \begin{cases} \frac{40g}{ICR} & \text{if } CHO < 35 \text{ g} \\ \frac{55g}{ICR} & \text{if } 35 \text{ g} \leq CHO < 65 \text{ g} \\ \frac{40g}{ICR} & \text{if } CHO \geq 65 \text{ g.} \end{cases}$$

donde IOB_{ss} corresponde al valor de $IOB_f(t)$ en estado estacionario obtenido utilizando $u(t) = u_b(t)$ (insulina basal), $u_p(t)$ se refiere al bolo de insulina prandial según los CHO de la comida, y ICR es la relación insulina/carbohidratos del paciente.

Perfil variable en el tiempo

Este método fue introducido por Fushimi et al. [287,292] e implementa un perfil variable en el tiempo como \overline{IOB} , de acuerdo con los valores de IOB obtenidos de una prueba prandial de bucle abierto, es decir, el perfil variable en el tiempo de la Figura 5-1. El método, llamado Amplitud Enable (AE), exige valores de \overline{IOB} mayores que el doble del valor de IOB_{ss} y se calcula como sigue:

$$\begin{aligned} \overline{IOB} &= \beta \cdot IOB_{openloop} \\ IOB_{openloop} &= IOB_f(t) \text{ con } u(t) = u_b(t) + u_p(t) \\ \text{si } \overline{IOB} &< 2 \cdot IOB_{ss} \rightarrow \overline{IOB}(t) = 2 \cdot IOB_{ss} \end{aligned} \quad (5-4)$$

donde β es una ganancia utilizada para permitir una acción de holgura para el controlador principal. En estudios anteriores se ha utilizado un valor β de 1,15 [287]. Este perfil de \overline{IOB} debe calcularse previamente con información sobre el correspondiente bolo prandial $u_p(t)$ que se infundiría al paciente.

5.2. Método experimental para el calculo de la \overline{IOB}

Se diseñaron dos reglas novedosas para obtener un valor fijo en el tiempo para la \overline{IOB} , basada únicamente en datos clínicos del paciente. La primera regla se basa únicamente en el total de insulina diaria (TDI, de acuerdo a las siglas en inglés de *Total Daily Insulin*) del paciente, por lo que se le denominó Regla TDI, como se presenta a continuación:

$$\overline{IOB} = P \cdot TDI \quad (5-5)$$

donde P es un parámetro de sintonía que permite modificar el rendimiento del control glucémico. Cuanto mayor sea el valor de P , más agresivo será el rendimiento del control, pues habrá menor restricción de parte de SAFE.

La segunda regla incluye información adicional del paciente para calcular un valor para la \overline{IOB} más preciso, como sigue:

$$\begin{aligned} \overline{IOB} &= P \cdot TDI \cdot G_{DIA} \cdot G_{BM} \\ G_{DIA} &= 1 - P(DIA_s - DIA) \\ G_{BM} &= 1 - \frac{BM_s - BM}{100} \end{aligned} \quad (5-6)$$

donde G_{DIA} y G_{BM} corresponden a las ganancias relacionadas con la DIA y la masa corporal (BM, de acuerdo a las siglas en inglés de *Body Mass*) del paciente, respectivamente. DIA_s se refiere a un valor de DIA estándar de 5 horas [295], y BM_s se refiere a la BM media de la población con DT1. En este caso, $BM_s = 69,7$ kg, lo cual corresponde con la masa corporal correspondiente al adulto medio incluido en el simulador UVA/Padova [74].

A diferencia de los métodos previos, nombrados y explicados en la sección anterior, las reglas diseñadas en esta tesis no requieren pruebas previas, ni información sobre la comida o el ICR del paciente. Es importante señalar que la Ecuación (5-6), denominada aquí Regla TDI+, considera indirectamente la sensibilidad a la insulina del paciente debido a su estrecha relación con la DIA y la masa corporal [74, 295].

En este trabajo, se propone un valor P nominal del 15%. Dicho valor fue determinado a partir de pruebas *in-silico*, donde se evaluaron varios valores del parámetro P para definir una \overline{IOB} adecuada. Los resultados se muestran en la Tabla 5-1.

Brevemente, se encontró que cuando $P=10\%$, un paciente experimentó una hiperglucemia grave con ambas reglas (véase la fila CVGA de la Tabla 5-1), mientras que, el TAR aumentó considerablemente. Cuando $P=20\%$, el indicador LBGi presentó valores superiores a cero (aumento de riesgo de hipoglucemia). Cuando $P=25\%$, se produjo un valor de LBGi mayor para la regla TDI+. Por otro lado, $P=15\%$ no presenta un riesgo potencial de aumento de la hiperglucemia en ambas reglas TDI. Asimismo, $P=15\%$ evita la hipoglucemia en ambas reglas TDI.

Tabla 5-1.: Rendimiento de las reglas TDI para diferentes valores de P

	P	10 %	15 %	20 %	25 %
TDI rule	mG (mg/dL)	172,7 ±11,4	159,4 ±12,7	156,5 ±18,9	155,9 ±20,5
	TBR (%)	0	0	1.9 ±5.9	2,7 ±8,5
	TIR (%)	51,5 ±12,6	65,8 ±13,9	64,5 ±12,9	63,7 ±13,0
	TAR (%)	48,5 ±12,6	34,2 ±13,9	33,7 ±14,5	33,6 ±14,6
	LBGI	0	0.0004 ±0.001	0,474 ±1.49	0,94 ±2.98
	CVGA	0/9/1	0/10/0	1/9/0	1/9/0
TDI+ rule	mG (mg/dL)	174,9 ±18,6	162,0 ±11,3	159,2 ±13,1	157,0 ±17,5
	TBR (%)	0	0	0	1,2 ±3,7
	TIR (%)	52,3 ±14,7	64,2 ±12,8	65,9 ±14,0	65,1±13,2
	TAR (%)	47,7 ±14,7	35,8 ±12,8	34,1 ±14,0	33,8 ±14,4
	LBGI	0	0	0,001 ±0,004	0,27 ±0,86
	CVGA	0/9/1	0/10/0	0/10/0	1/9/0

5.3. Validación in-silico de la metodología propuesta

Para realizar la validación de las Reglas TDI y TDI+, se han diseñado una serie de experimentos, que evalúan su rendimiento y seguridad en un esquema de control que usa a SAFE. Esto se realiza en un escenario in-silico que permite evaluar diversos indicadores de rendimiento y compararlos frente a las metodologías previas.

5.3.1. Esquema de control con SAFE

La Figura 5-3A) presenta el sistema de control con SAFE [283,284]. Aquí, el algoritmo de control principal se basa en un controlador "proporcional-integral-derivado" (PID) introducido por Steil et al., pero sustituyendo el término integral por la tasa de insulina basal del sistema en lazo abierto, es decir, un controlador PD-basal. Este último se ha utilizado en varios ensayos preclínicos [288, 290, 292] y clínicos [283], y se define como:

$$u(t) = -K_p(e(t) + T_d \frac{e(t)}{dt}) + u_b(t) \quad (5-7)$$

Donde $e(t) = REF - G(t)$ y $K_p = \frac{TDI/BM}{135-60min}$; siendo REF , el objetivo glucémico o Target que se elige usar en la terapia. $u_b(t)$ es la tasa de insulina basal en lazo abierto, K_p (UI/min por Kg por mg/dL) es la ganancia calculada por Steil et al. [132], TDI (UI) es la dosis diaria total de insulina del paciente, BM (Kg) es la masa corporal del paciente, y el tiempo de derivación T_d corresponde a 90 min de acuerdo a Steil et al. [132]. Un modo híbrido de este controlador incluye un bolo de insulina prandial $u_p(t)$ a la acción de control, y se define como:

$$u(t) = -K_p(e(t) + T_d \frac{e(t)}{dt}) + u_b(t) + u_p(t) \quad (5-8)$$

En la Figura 5-3A) se aprecia como la acción de control $u(t)$ del controlador glucémico está modulada por la ganancia $\gamma(t)$. Los bloques principales que conforman SAFE incluyen un modelo IOB, una ley de conmutación y un filtro para suavizar la señal de salida $\omega(t)$. Una vez calculada $u(t)$, se estima un valor de IOB, denotado como IOB_f , y se compara con la \overline{IOB} para obtener $\sigma(t) = \overline{IOB} - IOB_f$, y, a continuación, se aplica una ley de conmutación basada en el valor $\sigma(t)$:

$$\omega(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \sigma \leq 0 \\ 1 & \text{si } \sigma > 0 \end{cases} \quad (5-9)$$

Aquí $\omega(t)$ es 0 si IOB_f es igual o mayor que \overline{IOB} en el tiempo t , y 1 en caso contrario. Teniendo en cuenta que la capa SAFE opera con un paso de tiempo de muestreo más corto (1 min) que el de la bomba de insulina (5 min), se obtiene una conmutación de alta frecuencia entre los valores de $\omega(t)$ y, por tanto, un efecto de chattering.

Para evitar este efecto, la señal $\omega(t)$ se filtra para obtener la ganancia $\gamma(t)$ mediante un filtro lineal de paso bajo de primer orden, con una constante tiempo de 10 minutos. Finalmente, la infusión de insulina a suministrar al paciente se obtiene como $I(t) = u(t) \cdot \gamma(t)$. Así, $I(t)$ puede suspenderse si $\gamma(t) = 0$, lo que depende principalmente del valor \overline{IOB} establecido [292].

5.3.2. Experimentos

A continuación, se presentan el conjunto de experimentos diseñados con el objetivo de comprobar el rendimiento del método propuesto y sus dos reglas:

- Exp. 1: Evaluación de las reglas propuestas con valores de TDI estimados erróneamente en $\pm 10\%$ y $\pm 20\%$, utilizando $P = 15\%$.
- Exp. 2: Evaluación de las nuevas reglas para los tiempos de DIA mal estimados (2 y 8 horas), utilizando $P = 15\%$.
- Exp. 3: Evaluación de los métodos previos: HR, TE, AE, y sin SAFE (No SL), comparados con las reglas novedosas, bajo el controlador principal de la Ecuación (5-7) con ganancias nominales y agresivas (K_p incrementado en 20% y 60%) usando $P = 15\%$, y DIA de los pacientes igual a 5 horas.
- Exp. 4: Evaluación de los métodos previos: HR, TE, AE, y sin SAFE (No SL), en comparación con las nuevas reglas, bajo el controlador híbrido principal de la Ecuación (5-8), utilizando $P = 15\%$, y DIA de los pacientes igual a 5 horas.

5.3.3. Escenario de evaluación

Para llevar a cabo evaluaciones *in-silico* en relación con el enfoque propuesto, se implementó un escenario estándar de simulación de 24 horas en el simulador UVA/Padova, utilizando comidas de 60 g, 70 g y 70 g, a las 7:00 H, 13:00 H y 19:00 H, respectivamente. Se utilizó un objetivo fijo de 120 mg/dL en el controlador glucémico.

La Tabla 5-2 presenta los principales parámetros clínicos de los 10 pacientes virtuales adultos incluidos en el simulador.

Tabla 5-2.: Parámetros clínicos de la cohorte virtual utilizada del simulador UVA/Padova.

Paciente (#)	Edad (años)	T1D (años)	DT1 (IU)	Masa corporal (Kg)	ICR (mg/dL/ IU)
1	32	21	40,14	80	19,16
2	22	12	42,08	80	22,48
3	42	38	49,20	71	14,55
4	24	19	32,74	67	19,70
5	47	35	37,37	67	13,47
6	23	12	66,45	73	9,00
7	47	3	40,88	46	18,14
8	56	3	49,51	99	8,79
9	24	14	32,00	68	19,76
10	31	19	42,84	81	13,77
\bar{x}	35	18	43,32	73	15,88
σ	12	12	10,01	13,5	4,70

5.3.4. Indicadores de rendimiento

Para evaluar el rendimiento obtenido en cada experimento, se consideraron los siguientes indicadores clínicos: GM, SD, TIR, TAR, TBR y LGBI.

También se usaron pares de valores glucémicos diarios máximos/mínimos dentro de las zonas de rendimiento de la métrica del análisis de cuadrícula para la variabilidad del control glucémico (CVGA, de acuerdo a las siglas en inglés de *Control Variability Grid Analysis*) (véase la Figura 5-2) [296]. Estos resultados se organizan como C inferior + D inferior (hipo), A + B (normo) y C superior + D superior (hiper), es decir, hipo/normo/hiper. Por ejemplo, un resultado de CVGA de 1/7/2 se interpreta como un paciente en la zona de hipoglucemia, siete en la zona de normoglucemia y dos en la zona de hiperglucemia.

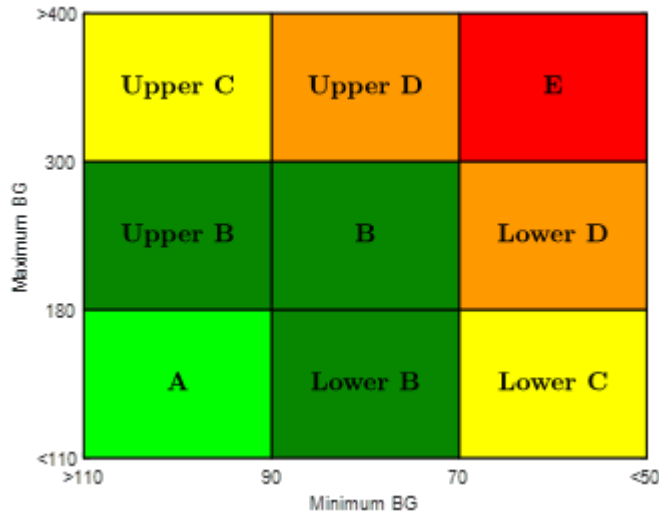


Figura 5-2.: Zonas de evaluación de la malla de análisis de control de variabilidad (CVGA). [Captura de pantalla del simulador UVA/Padova]

5.4. Resultados

5.4.1. Exp. 1: rendimiento ante valores TDI mal estimados

En la práctica, es común encontrar pacientes con valores de TDI mal calibrados debido a errores de tratamiento o porque a menudo se utilizan cantidades conservadoras de insulina para la seguridad de los pacientes. El Exp. 1 se diseñó para evaluar las dos reglas propuestas por esta tesis doctoral (Ecuación (5-5) y Ecuación (5-6)) bajo valores de TDI mal calibrados de los pacientes.

La Tabla 5-3 muestra los resultados de las nuevas reglas ante valores de TDI mal estimados. Cuando se utilizaron valores de TDI subestimados (-20 % y -10 %), la \overline{IOB} disminuyó proporcionalmente y, por lo tanto, SAFE restringió mayormente la infusión de insulina, al punto de provocar un evento de hiperglucemia (ver CVGA). Cuando se utilizaron valores de TDI sobreestimados (+20 % y +10 %), la \overline{IOB} se relajó, permitiendo una mayor infusión de insulina. En general, se observó un rendimiento seguro con ambas reglas TDI, destacando que el pequeño riesgo de hipoglucemia (valor de LBG1) obtenido con la regla TDI se redujo con la regla TDI+, evitando un evento de hipoglucemia.

5.4.2. Exp. 2: rendimiento del método propuesto ante valores de DIA extremos

En este experimento es importante tener en cuenta que el parámetro DIA afecta sólo a la estimación de la IOB (IOB_f) para la regla TDI, mientras que para la regla TDI+, DIA también afecta al cálculo de la \overline{IOB} . Ambas reglas, TDI y TDI+, fueron evaluadas bajo tiempos

Tabla 5-3.: Rendimiento de las reglas TDI bajo valores TDI del paciente mal estimados.

Regla	TDI	-20 %	-10 %	+10 %	+20 %
(Ecuación (5-5))	mG (mg/dL)	169,1±11,7	163,9±11,23	155,5±14,8	150,8±19,0
	TDI				
	TBR (%)	0	0	0	2,5±8,0
	TIR (%)	56,7±12,1	62,9±13,5	68,3±13,3	69,3±11,1
	TAR (%)	43,3±12,1	37,1±13,5	31,7±13,3	28,2±12,0
	LBGI	0	0	0,05±0,16	0,65±2,05
	CVGA	0/9/1	0/10/0	0/10/0	1/9/0
(Ecuación (5-6))	mG (mg/dL)	172,0±16,7	166,8±13,0	157,7±11,7	153,7±13,0
	TDI+				
	TBR (%)	0	0	0	0
	TIR (%)	54,7±14,6	58,9±14,8	67,9±12,8	71,4±11,4
	TAR (%)	45,3±14,6	41,1±14,8	32,1±12,8	28,6±11,4
	LBGI	0	0	0	0,004±0,01
	CVGA	0/9/1	0/9/1	0/10/0	0/10/0

de DIA erróneos de los pacientes en cada uno de los extremos normalmente aceptados, es decir de 2 horas y 8 horas.

Los resultados pueden verse en la Tabla 5-4. En el caso de la regla TDI, los valores de TIR y LBGI disminuyeron cuando se utilizó una DIA de 2 horas, respecto a una DIA de 8 horas. En el caso de la regla TDI+, los valores de TAR y GM aumentaron cuando se utilizó una DIA de 2 horas con respecto a una DIA de 8 horas. En general, no se encontraron eventos de hipoglucemia en ningún caso.

Tabla 5-4.: Rendimiento de las dos reglas TDI considerando tiempos erróneos para DIA

Rule	TDI+		TDI	
	2	8	2	8
mG (mg/dL)	163,5±11,3	161,1±11,2	161,5±11,1	158,3±14,6
TBR (%)	0	0	0	0
TIR (%)	62,5±13,1	65,4±13,4	65,1±13,3	66,0±14,2
TAR (%)	37,5±13,1	34,6±13,4	34,9±13,3	34,0±14,2
LBGI	0	0	0	0,03±0,94
HBGI	6,3±2,1	5,9±2,0	6,0±2,0	5,6±2,2
CVGA	0/10/0	0/10/0	0/10/0	0/10/0

5.4.3. Exp. 3: comparación de rendimiento en el control glucémico de los diferentes métodos que calculan una \overline{IOB}

Para estimar el alcance del método propuesto, se compara su rendimiento con el obtenido con los métodos previos, implementando el controlador principal de la Ecuación (5-7) en todos los casos. La Tabla 5-5 presenta los resultados obtenidos utilizando la ganancia nominal del controlador y aumentada en un 20 % y un 60 %. Los resultados destacados se resumen a continuación:

- Los eventos de hipoglucemia se presentan constantemente para todos los casos sin la capa SAFE. Estos eventos se asocian al paciente virtual #7, quien se considera un caso atípico y suele descartarse en las evaluaciones preclínicas de sistemas AID [297].
- En la mayoría de los casos, no se observan eventos de hipoglucemia; sin embargo, el método AE presenta eventos de hipoglucemia para las dos ganancias aumentadas (20 % y 60 %).
- Los métodos TDI y TE también presentan eventos de hipoglucemia para la ganancia más agresiva (60 %). En todos los casos, el riesgo de hipoglucemia (véanse los valores de LBGI) aumenta con ganancias de controlador más altas.
- El método HR presenta la mayor restricción de la infusión de insulina para todas las ganancias del controlador, de acuerdo a indicadores como el TAR o la GM.

Teniendo en cuenta que el mejor rendimiento se asocia a un TIR elevado sin eventos de hipoglucemia y a un bajo riesgo de hipoglucemia (valores bajos de LBGI), los mejores métodos para cada ganancia evaluada fueron:

- Ganancia nominal: TE y Regla TDI.
- Ganancia de +20 %: TE y regla TDI.
- Ganancia de +60 %: Regla TDI+.

La Figura 5-3B) muestra la glucemia resultante $G(t)$, la infusión de insulina $I(t)$ y la estimación de IOB obtenida del paciente virtual #7 para cada método evaluado, utilizando la ganancia más agresiva. La Figura 5-3C) muestra el IOB estimado y la \overline{IOB} calculado durante la segunda comida del Exp. 3.

El rendimiento de la regla TDI es similar al de los métodos AE y TE, mientras que la regla TDI+ presenta el mismo nivel de seguridad para todos los pacientes, incluso en condiciones muy agresivas. Estos resultados sugieren que la regla TDI+ contribuye a la robustez de la capa SAFE de una manera que no se observa con los otros métodos.

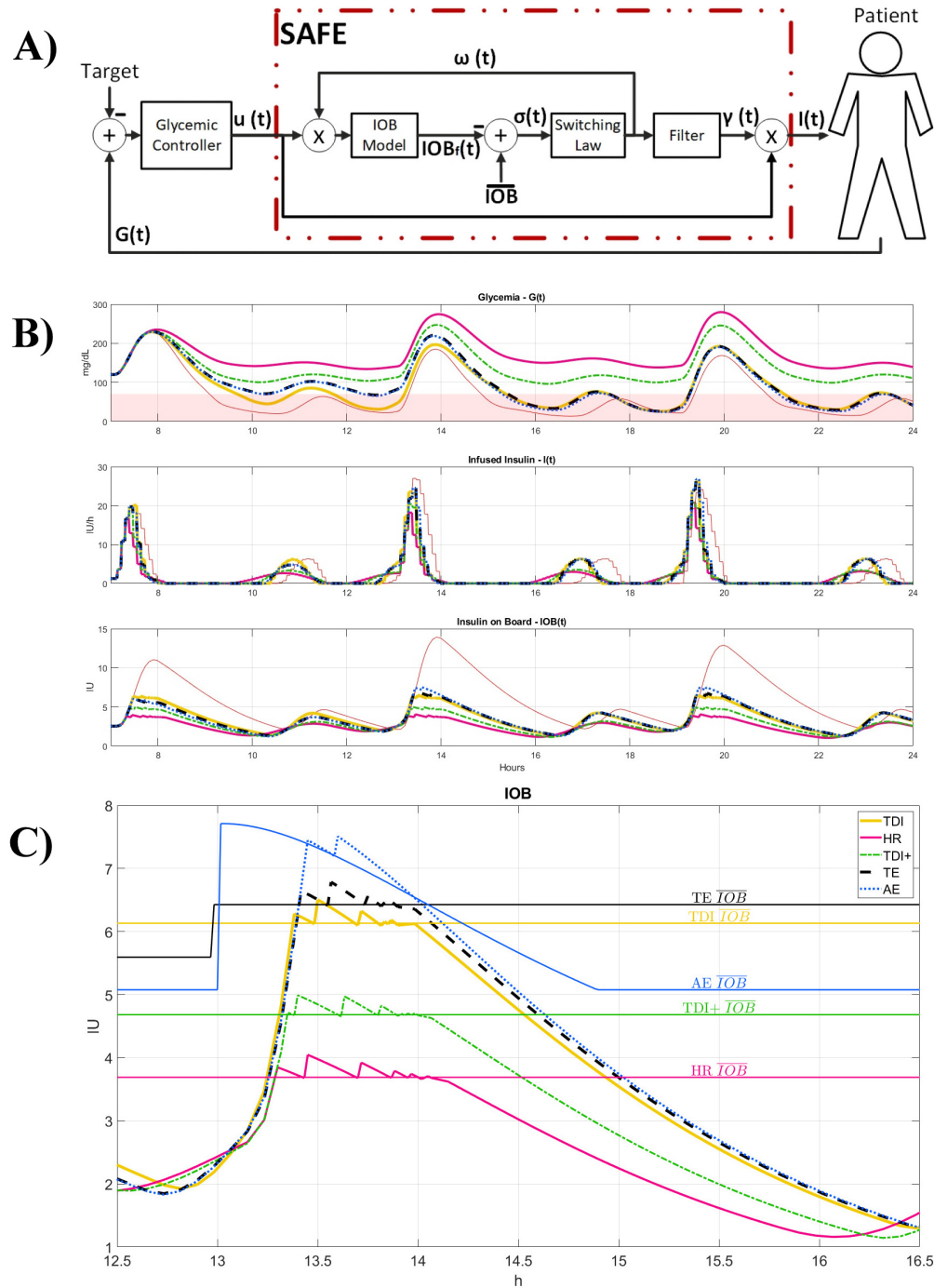


Figura 5-3.: A) Esquema de un controlador glucémico con SAFE. B) Rendimiento obtenido en el paciente virtual #7 con varios métodos que calculan la \overline{IOB} , considerando un aumento del 60% en la ganancia del controlador. C) IOB_f y \overline{IOB} para cada método durante la segunda comida del Exp. 4. Sin capa SAFE (SL): línea roja fina sólida. Regla TDI: línea amarilla sólida. Regla heurística (HR): línea rosa gruesa sólida. Regla TDI+: línea verde discontinua. Habilidad por tiempo (TE): línea negra discontinua. Habilidad por amplitud (AE): línea azul discontinua. [Realización propia]

Tabla 5-5.: Rendimiento de un sistema AID totalmente automático que implementa la capa SAFE con la \overline{IOB} sintonizada por varios métodos.

Incremento de la ganancia K_p	Indicador	No SL	Regla TDI	Regla TDI+	HR	TE	AE
0%	mG (mg/dL)	155,9±20,5	159,4±12,7	162,0±11,3	175,1±13,4	159,4±12,8	159,8±12,9
	TBR (%)	2,7±8,5	0	0	0	0	0
	TIR (%)	63,7±13,0	65,8±13,9	64,2±12,8	50,2 ±13,2	65,8±13,9	65,6±13,9
	TAR (%)	33,6±14,7	34,2±13,9	35,8±12,8	49,8 ±13,2	34,2±13,9	34,4±13,9
	LBGI	1,0±3,0	0,0004±0,001	0	0	0,002±0,007	0,006±0,017
	CVGA	1/9/0	0/10/0	0/10/0	0/9/1	0/10/0	0/10/0
+20%	mG (mg/dL)	149,4±22,7	153,9±13,7	156,3±11,8	172,3±11,6	153,4±13,7	154,2±14,7
	TBR (%)	4,3±13,6	0	0	0	0	0,6±2,0
	TIR (%)	67,8±13,1	71,2±11,5	70,3±11,6	52,2±13,9	71,4±11,5	70,2±11,2
	TAR (%)	27,9±12,3	28,8±11,5	29,7±11,6	47,8±13,9	28,6±11,5	29,2±11,8
	LBGI	1,9±5,9	0,03±0,09	0	0	0,04±0,11	0,2±0,5
	CVGA	1/9/0	0/10/0	0/10/0	0/9/1	0/10/0	1/9/0
+60%	mG (mg/dL)	135,1 ±30,7	141,1 ±26,9	147,0 ±12,5	166,2 ±11,6	139,9 ±26,0	141,4±27,7
	TBR (%)	8,1 ±25,6	6,5 ±20,7	0	0	6,5 ±20,7	6,9±21,8
	TIR (%)	71,6 ±20,7	71,1 ±16, 8	76,4 ±9,0	58,0 ±15,2	72,0 ±16,7	70,8±17,5
	TAR (%)	20,3 ±9,8	22,4 ±10,1	23,6 ±9,0	42,0 ±15,2	21,4 ±9,1	22,3±9,8
	LBGI	4,6 ±14,5	2,3 ±7,4	0,01 ±0,03	0	2,3 ±7,4	2,6±8,1
	CVGA	1/9/0	1/9/0	0/10/0	0/10/0	1/9/0	1/9/0

5.4.4. Exp 4: comparación con el enfoque híbrido

La Tabla 5-6 presenta los resultados obtenidos con el controlador híbrido definido en la Ecuación (5-8), utilizando una ganancia nominal, acoplado con SAFE, y sintonizado con las reglas TDI y los métodos previos: HR, TE y AE.

Se observa un bajo riesgo de hipoglucemia con todos los métodos, excepto cuando no se utiliza la capa SAFE, en cuyo caso aumenta el LBGI. La regla TDI permite un TIR más alto con un LBGI más bajo que la regla TDI+, lo que significa un mejor rendimiento. El HR tuvo el TIR más bajo y el TAR más alto de todos los métodos, lo que significa que la \overline{IOB} fue muy restrictiva. Por último, el AE tuvo el TIR más alto. Esta comparación muestra que, aunque los métodos TE y AE presentan un mejor rendimiento, ambas reglas TDI son seguras para todos los pacientes en la implementación híbrida.

5.5. Conclusiones

Se introdujo un método compuesto por dos reglas novedosas para estimar un \overline{IOB} adecuado, para ser utilizado en sistemas AID acoplados a SAFE. Estas reglas, denominadas aquí TDI y TDI+, se evaluaron y compararon con otros métodos previamente validados en varios ensayos clínicos.

Los resultados sugieren que las reglas aquí introducidas permiten definir una \overline{IOB} constan-

Tabla 5-6.: Rendimiento de un sistema AID híbrido que implementa la capa SAFE con \overline{IOB} sintonizada por varios métodos.

	No SL	TDI Rule	TDI+ Rule	HR	TE	AE
mG (mg/dL)	121,9±11,0	139,8±7,4	140,1±14,9	156,0±10,0	135,5±4,2	131,0±3,8
TBR (%)	3,6±11,3	0	0	0	0	0
TIR (%)	88,6±10,6	83,6±8,1	81,5±15,9	67,0±15,9	87,8±4,0	89,6±3,7
TAR (%)	7,8±3,4	16,4±8,1	18,5±15,9	33,0±15,9	12,2±4,0	10,4±3,7
LBG1	1,3±3,7	0,001±0,002	0,05±0,01	0	0,001±0,001	0,03±0,06
CVGA	1/9/0	0/10/0	0/10/0	0/10/0	0/10/0	0/10/0

te con una buena compensación entre rendimiento y seguridad, incluso en escenarios con valores de TDI mal calculados hasta en un 20%, incrementos peligrosos de la ganancia del controlador en un máximo del 60% y tiempos de DIA extremadamente sesgados (dos y ocho horas). En particular, la regla TDI+ contribuyó a aumentar la robustez, evitando el riesgo de hipoglucemia en todos los escenarios y pacientes virtuales evaluados (peor caso LBG1=0,05±0,01).

A diferencia de los métodos previos, que fueron diseñados para afinar la restricción de SAFE, el enfoque propuesto sólo requiere información fiable que se puede obtener fácilmente del paciente, como el TDI o la masa corporal. Al no depender de datos inciertos, como la cantidad de CHO en una comida, este enfoque evita que SAFE tenga un rendimiento inferior. Sin embargo, si es necesario, ambas reglas pueden ajustarse cambiando el valor P , a diferencia de los otros métodos que requieren varios pasos de cálculo y simulaciones.

Por último, es importante señalar que, aunque aquí se ha utilizado un controlador PD con fines demostrativos, el método propuesto para estimar el IOB puede utilizarse con cualquier otra estrategia de control en lazo cerrado, híbrida o totalmente automática, acoplada a la capa SAFE. Algunos ejemplos son el control lineal-cuadrático-gaussiano [284], el control lineal-paramétrico-variable [285], o el control por modelo predictivo [286].

En comparación con los métodos previos, las reglas TDI produjeron un mejor rendimiento con el enfoque de lazo cerrado totalmente automático. Las reglas TDI evitaron por completo los eventos hipoglucémicos y la hiperglucemia grave en todos los experimentos y sin ningún tipo de intervención del paciente.

Además, ambas reglas TDI demostraron un buen rendimiento ($TIR > 80\%$) con el enfoque híbrido, aunque con un rendimiento inferior al obtenido con los métodos TE y AE ($TIR > 87\%$), considerando que, en simulación, los parámetros usados por los métodos previos no fueron imprecisos.

Es necesario seguir investigando mediante pruebas *in-silico* realistas o ensayos clínicos para confirmar el rendimiento observado.

5.6. Resumen

En este capítulo se presentó un método sencillo que consta de dos reglas novedosas que permiten determinar la IOB basándose únicamente en parámetros clínicos comunes, sin requerir la intervención del paciente. El rendimiento del método se evaluó utilizando un sistema de control acoplado a una capa de seguridad bajo escenarios exigentes implementados en el simulador UVA/Padova.

El método demostró tener un rendimiento seguro, incluso ante la variabilidad entre pacientes, implementaciones híbridas y totalmente automáticas de un sistema AID, así como en escenarios inciertos. Las dos reglas propuestas funcionan con la misma eficacia, e incluso mejor, que otros métodos validados clínicamente, sin requerir la intervención del paciente.

En la investigación que se presentó en este capítulo, se demostró que el método propuesto puede utilizarse para definir una constante para la restricción de la IOB que garantice el rendimiento y la seguridad del sistema de control, incluso en escenarios con datos clínicos incorrectos. A diferencia de otros métodos, este enfoque solo requiere información fiable que se obtiene fácilmente del paciente, como su dosis diaria total de insulina o su masa corporal. Se resalta que, los resultados obtenidos en esta investigación, tras probar la metodología desarrollada, fueron publicados en un artículo llamado "Practical constraint definition in safety schemes for artificial pancreas systems" [294].

6. Regulador Markoviano

A fin de dar cumplimiento al tercer objetivo propuesto en la tesis, en este capítulo se presenta un algoritmo de control que puede ser implementado como sistema AID totalmente automático. Esta implementación busca superar los retos identificados en el Capítulo 3, relacionados con el desarrollo de un tratamiento totalmente automatizado, efectivo y seguro para la DT1.

Para desarrollar la temática, en la Sección 6.1 se da una breve introducción al contexto del algoritmo de control investigado, el cual se ha denominado Controlador Markoviano. Seguido a esto, se explica la estrategia de control (Sección 6.2) y el modelo del controlador (Sección 6.3). Posteriormente, en la Sección 6.4, se explica el diseño del Controlador Markoviano y se presentan los resultados de la validación in-silico realizada (ver Sección 6.5).

6.1. Introducción

Como ya se ha mencionado previamente en el Capítulo 2, entre los diferentes tratamientos para regular la glucemia en personas con DT1, los sistemas AID se han mostrado como la forma más efectiva y segura de maximizar el tiempo dentro del rango de normoglucemia [87]. Sin embargo, de acuerdo al Capítulo 3, actualmente existe una variedad de sistemas comerciales de AID basados principalmente en enfoques de control PID, MPC y lógica difusa [119]. Estos sistemas se consideran híbridos ya que requieren la participación activa del paciente [75], específicamente durante las comidas, donde generalmente es necesario un bolo de insulina previo a la comida, basado en la cantidad de carbohidratos ingresada por el usuario.

Los sistemas AID completamente automatizados (*f*AID, de acuerdo a las siglas en inglés de *Fully Automated Insulin Delivery*), todavía están en desarrollo debido a los desafíos que persisten en su diseño. Uno de estos desafíos es lidiar con las incertidumbres en el sistema glucosa-insulina, que incluyen variabilidades fisiológicas inter- e intrapaciente, retrasos en la absorción y acción de la insulina subcutánea, inexactitud del CGM debido al retraso fisiológico en el transporte de glucosa del espacio vascular al espacio intersticial, perturbaciones impredecibles de las comidas y hábitos del paciente [2].

Un sistema de *f*AID debe incluir estrategias de control para manejar la glucemia postprandial sin anuncio de comidas, ser robusto para evitar operar solo en una aproximación lineal alrededor del objetivo y mantener la eficiencia del controlador al trabajar con no linealidades no anticipadas del modelo del paciente [267]. Además, el enfoque de infusión de solo insulina

impone restricciones a la acción de control, ya que solo puede reducir los niveles de glucemia pero no aumentarlos.

Se ha considerado el uso de glucagón para aumentar los niveles de glucemia junto con la insulina con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia y mejorar los resultados glucémicos en las implementaciones de $fAID$ [253, 258]. Sin embargo, como ya se menciona en el Capítulo 3 un enfoque de doble hormona podría aumentar los costos en comparación con el enfoque de insulina única, limitando su aplicabilidad en varios contextos, como en los países de ingresos bajos y medios, donde existe una alta prevalencia de diabetes [298].

Para abordar la complejidad de los sistemas dinámicos sujetos a cambios abruptos aleatorios, Cerri y Terra desarrollaron un regulador robusto para sistema lineal en tiempo discreto sujeto a saltos Markovianos (RR-DMJLS, de acuerdo a las siglas en inglés de *Robust Regulator for Discrete Markovian Jump Linear System*) [299]. Este regulador basado en modelo asegura la estabilidad de su acción de control mediante la solución de la ecuación de Riccati recursiva y la optimización de una función de costo cuadrática utilizando una combinación de función de penalización y métodos robustos de mínimos cuadrados ponderados.

La principal ventaja del RR-DMJLS es su capacidad para comprender modelos no lineales como sistemas lineales multimodales sujetos a saltos [300]. Esto es particularmente beneficioso, ya que tiene en cuenta las incertidumbres del modelo, lo que permite considerar diferencias fisiológicas intra e interpersonales en DT1. Además, no requiere parámetros de ajuste para aplicaciones en línea [301].

El RR-DMJLS puede usar un sistema Markoviano de control filtrado, incorporando un Filtro de Kalman Robusto para DMJLS (RKF-DMJLS, de acuerdo a las siglas en inglés de *Robust Kalman Filter for Discrete Markovian Jump Linear System*) para suprimir el ruido y rechazar las perturbaciones [302].

Este enfoque Markoviano se emplea para modelar un sistema complejo como un conjunto de sistemas lineales en tiempo discreto con transiciones modales gobernadas por una cadena de Markov. Esta está definida por una matriz que contiene las probabilidades de salto entre los diferentes sistemas lineales, denominados estados Markovianos [303].

Aunque el enfoque Markoviano es relativamente novedoso, ha encontrado aplicación en algunos contextos biomédicos donde los sistemas experimentan cambios significativos debido a entradas exógenas y variaciones en parámetros asociados con el comportamiento humano dinámico. Por ejemplo, Jutinico et al. [304] y Escalante et al. [303] aplicaron este enfoque para desarrollar controladores para la interacción humano-robot en rehabilitación robótica. Además, las características del enfoque Markoviano lo hacen adecuado para abordar el problema de control glucémico, que implica un alto nivel de estocasticidad, incertidumbres paramétricas y desafíos en la calibración del controlador en un entorno ambulatorio.

Esta tesis doctoral ha desarrollado un sistema de $fAID$ basado en un controlador Markoviano que implementa un RR con RKF para DMJLS con una estrategia de anti-windup para abordar la restricción del enfoque de infusión de solo insulina. Este controlador Markoviano se basa en el modelo glucosa-insulina de Colmegna et al. [297] e incorpora cuatro estados Mar-

kovianos. Cada estado Markoviano está diseñado para operar dentro de una aproximación lineal diferente del modelo y cambia según un conjunto de condiciones de salto.

El rendimiento y la seguridad del controlador Markoviano se evaluaron en un escenario de prueba de 31 horas utilizando 10 sujetos adultos virtuales del simulador UVA/Padova.

El controlador Markoviano fue diseñado como un sistema f AID con objetivo glucémico variable, con uso de insulina como única hormona de control, y que sigue los pasos de la arquitectura modular presentada en la Sección 3.1.1 como un solo sistema integral. Cada estado Markoviano esta diseñado para alcanzar un objetivo de control glucémico específico: control de hiperglucemia, corrección del error, seguridad ante hipoglucemia, y control ante saturación de la acción de control.

6.2. Estrategia de control

El controlador Markoviano con cuatro estados Markovianos i_k se ilustra en la Figura 6-1. Este emplea un RR-DMJLS para estimar la acción de control $u_{i,k}$ en cada instante de tiempo k , de acuerdo a los estados predichos $x_{i,k}$ generados por un RKF-DMJLS. El estado $x_{int,i,k}$ se calcula como la integral del error entre el objetivo glucémico $r_{i,k}$ y la glucemia medida y_k . El estado $x_{aw,i,k}$ se determina integrando la diferencia entre $u_{i,k}$ y la acción de control saturada del actuador $sat(u_{i,k})$.

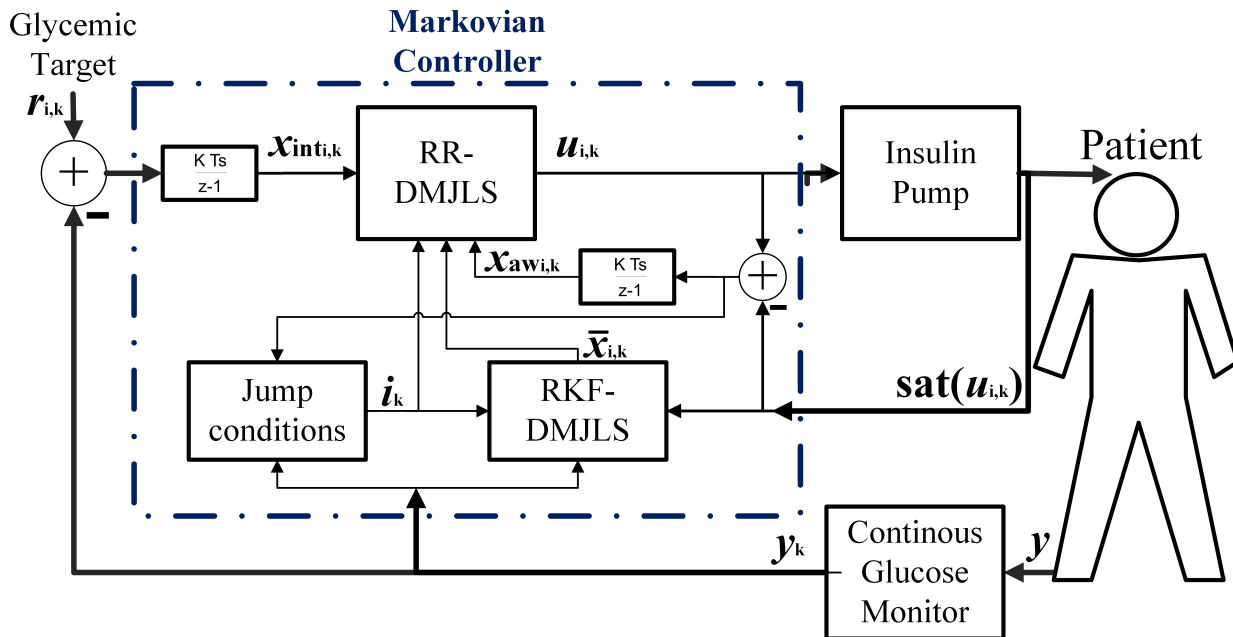


Figura 6-1.: Arquitectura del controlador Markoviano compuesta por un RR-DMJLS, un RKF-DMJLS, y un conjunto de condiciones de salto. [Realización propia]

El estado actual i_k se determina en función de un conjunto de condiciones de salto que

consideran la diferencia entre $u_{i,k}$ y $\text{sat}(u_{i,k})$, así como y_k . Es importante destacar que $y_{i,k}$ es una señal discreta derivada de la glucemia actual (y), teniendo en cuenta el ruido del CGM, retardo fisiológico y un tiempo de muestreo de cinco minutos.

Cuando un estado Markoviano i_k transita a otro estado i_{k+1} , el controlador Markoviano ajusta los puntos de operación tanto del RR-DMJLS como del RKF-DMJLS según el nuevo estado Markoviano i_k . Esta adaptación tiene como objetivo mejorar el rendimiento del control del sistema no lineal de glucosa-insulina.

Las siguientes secciones describirán en detalle el diseño de los subsistemas que componen el controlador Markoviano.

6.3. Modelo Markoviano para el control glucémico

6.3.1. Sistema lineal de salto Markoviano en tiempo discreto para el modelo glucosa-insulina

El modelo dinámico linealizado del sistema glucosa-insulina (6-1) fue introducido por Colmegna et. al [297]. Este modelo relaciona la glucosa plasmática y la insulina mediante la siguiente representación en espacio de estados,

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}} &= A\bar{x} + Bu, \\ y &= C\bar{x}, \\ A &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ a1 & a2 & a3 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ k \end{bmatrix}, C = \begin{bmatrix} z \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}^T \\ a1 &= -p_1 p_2 p_3, \quad a2 = -p_2 p_3 - p_1(p_2 + p_3), \quad a3 = -(p_2 + p_2 + p_3), \end{aligned} \quad (6-1)$$

Aquí, \bar{x} , u y y representan los estados del modelo, la insulina (IU/h) y la glucemia (mg/dL), respectivamente. $k = -1.6788 \times 10^{-5}$, $z = 0.1501$, $p_2 = 0.0138$ y $p_3 = 0.0143$. p_1 depende de la glucemia y se calcula utilizando las Ecuaciones (6-2) y (6-3) de acuerdo con la Tabla **6-1**.

$$p_1(y) = q_z y^3 + r_z y^2 + s_z y + t_z, \quad (6-2)$$

$$z = \begin{cases} 1 & 110 \leq y \\ 2 & 65 \leq y < 110 \\ 3 & 59 \leq y < 65. \end{cases} \quad (6-3)$$

Basado en la Ecuación (6-1), se define un DMJLS sujeto a incertidumbres de la siguiente manera:

Tabla 6-1.: Valores de los parámetros necesarios para calcular $p_1(y)$.

z	q_z	r_z	s_z	t_z
1	0	9.0580×10^{-8}	-5.3562×10^{-5}	1.1357×10^{-2}
2	-4.2382×10^{-8}	1.1402×10^{-5}	-9.1676×10^{-4}	2.5849×10^{-2}
3	0	1.7321×10^{-4}	-2.3080×10^{-2}	7.7121×10^{-1}

$$\begin{aligned} \bar{x}_{i,k+1} &= (\mathcal{F}_{i,k} + \delta\mathcal{F}_{i,k})\bar{x}_k + (\mathcal{B}_{i,k} + \delta\mathcal{B}_{i,k})u_{i,k}, \\ y_k &= C_k\bar{x}_{i,k}, \text{ for all } k = 0, \dots, N-1. \end{aligned} \quad (6-4)$$

donde $\mathcal{F}_{i,k}$, $\mathcal{B}_{i,k}$ y C_k son las matrices nominales del modelo, mientras que $\delta\mathcal{F}_{i,k}$ y $\delta\mathcal{B}_{i,k}$ son las matrices de incertidumbre con dimensiones apropiadas. Este modelo considera cuatro estados Markovianos denotados por i y un tiempo de muestra T_s de cinco minutos.

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \bar{x}_{i,k+1} \\ x_{int_{i,k+1}} \\ x_{aw_{i,k+1}} \end{bmatrix}}_{x_{i,k+1}} = \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{F}_{i,k} & 0 & 0 \\ -T_s C_{i,k} & I & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_{i,k} \end{bmatrix}}_{F_{i,k}} \underbrace{\begin{bmatrix} \bar{x}_{i,k} \\ x_{int_{i,k}} \\ x_{aw_{i,k}} \end{bmatrix}}_{x_{i,k}} + \underbrace{\begin{bmatrix} \mathcal{B}_{i,k} \\ 0 \\ T_s \end{bmatrix}}_{B_{i,k}} \text{sat}(u_{i,k}) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ T_s \end{bmatrix} u_{i,k} + \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ T_s \\ 0 \end{bmatrix}}_{B_r} r_{i,k}, \quad (6-5)$$

$$y_k = C_k\bar{x}_{i,k}.$$

6.3.2. Expansión del modelo para la estrategia anti-windup

El modelo del DMJLS de la Ecuación (6-4) se expande con una acción integral y una estrategia anti-windup, agregando los estados x_{int} y x_{aw} , respectivamente, como se presenta en la ecuación (6-5). La inclusión de x_{int} permite un seguimiento robusto del objetivo glucémico en condiciones de estado estacionario, mientras que x_{aw} mejora el rendimiento en casos de saturación de insulina, cuando la acción de control calculada es inferior a cero.

Por lo tanto, se considera el modelo expandido de la Ecuación (6-5) para realizar el control glucémico, donde I y γ representan la disponibilidad de las acciones integral y anti-windup, respectivamente. El valor de I es 1, mientras que γ se describe mediante la Ecuación (6-6). $\gamma = 1$ cuando la acción de control está saturada, lo que resulta en un salto Markoviano al cuarto estado Markoviano ($i = 4$), como se explica en la Sección 6.3.3. Por otro lado, $\gamma = 0$ cuando la infusión de insulina no está saturada.

Cabe destacar que $r_{i,k}$ puede tomar un valor diferente para cada estado Markoviano i_k . Esta estrategia se explicará en la Sección 6.3.4.

$$\gamma_{i,k} = \begin{cases} 0 & u_{i,k} - \text{sat}(u_{i,k}) = 0 \\ 1 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (6-6)$$

6.3.3. Condiciones de transición y probabilidad de transición

De acuerdo a pruebas *in-silico* y a las regiones definidas en la Ecuación (6-3), cada estado Markoviano i_k fue definido empíricamente a partir de un valor específico de y para resolver la Ecuación (6-2), como se muestra en la Tabla 6-2.

Estos estados se denominan de acuerdo a su objetivo de diseño como: estado para *afrentar el riesgo de hiperglucemia* (Estado Hiper), estado para *corrección del error objetivo* (Estado Correctivo), estado para *afrentar el riesgo de hipoglucemia* (Estado Hipo) y estado para *acción de control saturada* (Estado Saturado).

Tabla 6-2.: Los valores de glucemia y se seleccionan para resolver p_1 de acuerdo con el estado Markoviano i_k .

i_k	Markovian state	y (mg/dL)
1	Afrontar el riesgo de hiperglucemia	213
2	Corrección del error objetivo	99
3	Afrontar el riesgo de hipoglucemia	65
4	Acción de control saturada	99

Estos estados Markovianos transicionan entre sí de acuerdo con un conjunto de condiciones de salto definidas por (6-7). Las condiciones se presentan en orden de prioridad. Es importante destacar que y y Δy se miden en mg/dL y mg/dL/min, respectivamente, mientras que γ es adimensional y se puede interpretar como un valor booleano.

$$i_k = \begin{cases} 4 & \text{if } \gamma_{i,k} = 1 \\ 1 & \text{if } (y_{i,k} > 150) \text{ OR} \\ & \text{if } (y_{i,k} > 120 \text{ AND } \Delta y_{i,k} > 0.7) \\ 2 & \text{if } (150 \geq y_{i,k} > 105) \text{ OR} \\ & \text{if } (y_{i,k} < 130 \text{ AND } \Delta y_{i,k} < -1) \\ 3 & \text{if } y_{i,k} \leq 105 \end{cases} \quad (6-7)$$

Finalmente, la Ecuación (6-8) presenta la matriz de probabilidad \mathbb{P} que determina las transiciones entre los estados Markovianos definidos en la Ecuación (6-7).

$$\mathbb{P} = \begin{bmatrix} 0.4 & 0.1 & 0 & 0.5 \\ 0.05 & 0.4 & 0.05 & 0.5 \\ 0 & 0.1 & 0.4 & 0.5 \\ 0.17 & 0.17 & 0.16 & 0.5 \end{bmatrix}, \quad (6-8)$$

donde $\mathbb{P} = [p_{i,j}] \in \mathbb{R}^{s \times s}$ representa la probabilidad de transición del estado Markoviano actual, definido por la fila i , hacia el siguiente estado Markoviano, definido por la columna j , satisfaciendo la restricción: $\sum_{j=1}^{s=4} p_{i,j} = 1$, y $0 \leq p_{i,j} \leq 1$. Cada valor $p_{i,j}$ fue elegido en base a varios experimentos *in-silico* y la experiencia de los autores.

Para ejemplificar cómo funciona, supongamos que el estado Markoviano actual $i_k = 2$, por lo tanto, las probabilidades de transición hacia el siguiente estado Markoviano $j = i_{k+1}$ son: 0.05 para el estado Markoviano $j = 1$, 0.4 para mantenerse en el estado Markoviano $j = 2$, 0.05 para el estado Markoviano $j = 3$, y 0.5 para el estado Markoviano $j = 4$.

6.3.4. Estrategia de salto de objetivo glucémico

Es importante destacar que $r_{i,k}$, en la Ecuación (6-5), puede ser utilizado tanto como un valor constante o como una variable. Para aprovechar las transiciones entre los estados Markovianos, se implementó $r_{i,k}$ como un valor variable que depende del nivel de glucemia estimada y_k y su derivada $\Delta y_{i,k}$, como se describe en la Ecuación (6-9). La secuencia en la que se presentan las condiciones indica el orden de prioridad de estas condiciones.

$$r_{i,k} = \begin{cases} 40 & \text{if } (y_{i,k} > 120 \text{ AND } \Delta y_{i,k} > 0.7) \\ 360 & \text{if } (y_{i,k} < 130 \text{ AND } \Delta y_{i,k} < -1) \text{ OR} \\ & \text{if } (y_{i,k} > 150 \text{ AND } \Delta y_{i,k} \leq 0) \\ 125 & \text{if } (y_{i,k} > 150 \text{ AND } \Delta y_{i,k} > 0) \text{ OR} \\ & \text{if } (150 \geq y_{i,k} > 105 \text{ AND } \Delta y_{i,k} \leq 0) \\ & \text{OR if } (y_{i,k} \leq 105 \text{ AND } \Delta y_{i,k} \leq 0) \\ 90 & \text{if } (150 \geq y_{i,k} > 105 \text{ AND } \Delta y_{i,k} > 0) \\ 70 & \text{if } (y_{i,k} \leq 105 \text{ AND } \Delta y_{i,k} > 0) \end{cases} \quad (6-9)$$

Esta estrategia busca mejorar el rendimiento del controlador Markoviano, ya que implementa varios objetivos glucémicos teniendo en cuenta aspectos clínicos básicos, como evitar el rango de hipoglucemia o administrar una dosis de comida de manera oportuna. $r_{i,k}$ se mide en mg/dL y sus condiciones se ajustan para que sean compatibles con la Ecuación (6-7).

6.4. Controlador Markoviano

Las secciones anteriores han presentado el modelo del controlador Markoviano con restricciones para implementar un (*fAID*). En esta sección, describimos cómo este controlador tiene

en cuenta el ruido del CGM, las incertidumbres paramétricas aditivas y las perturbaciones exógenas mediante la incorporación de los enfoques RR-DMJLS y RKF-DMJLS.

6.4.1. Regulador Robusto para el Controlador Markoviano

El RR-DMJLS considerado en este trabajo fue reportado en [299] y se presenta en la Ecuación (6-10).

$$x_{i,k+1} = (F_{i,k} + \delta F_{i,k})x_{i,k} + (B_{i,k} + \delta B_{i,k})u_{i,k} + B_r r_{i,k} \quad (6-10)$$

$F_{i,k}$, $B_{i,k}$ y B_r son las matrices nominales del RR-DMJLS. Estas matrices nominales se definieron en la Ecuación (6-5), mientras que las matrices inciertas $\delta F_{i,k}$ y $\delta B_{i,k}$ se definen de la siguiente manera:

$$[\delta F_{i,k} \quad \delta B_{i,k}] = H_{i,k} \Delta_{i,k} [E_{F_{i,k}} \quad E_{B_{i,k}}] \quad (6-11)$$

$\Delta_{i,k} \in \mathbb{R}^{1 \times 1}$ es una contracción tal que $\|\Delta_{i,k}\| \leq 1$. $H_{i,k} \in \mathbb{R}^{5 \times 1}$, $E_{F_{i,k}} \in \mathbb{R}^{1 \times 5}$ y $E_{B_{i,k}} \in \mathbb{R}^{1 \times 1}$ son matrices de sintonización determinadas cuidadosamente a través de experimentos rigurosos que involucran múltiples escenarios de prueba, asegurando el ajuste fino del controlador Markoviano (consultar la Tabla **6-3**).

$$\min_{x_{k+1}, u_k} \max_{\delta F_{i,k}, \delta B_{i,k}} \{ \mathcal{J}_k^{\mu_c} \}, \quad (6-12)$$

$$\mathcal{J}_k^{\mu_c} = \begin{bmatrix} x_{k+1} \\ u_k \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \Psi_{i,k+1}^c & 0 \\ 0 & R_{i,k}^c \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{k+1} \\ u_k \end{bmatrix} + \left\{ \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ I & -B_{i,k}^\delta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_{k+1} \\ u_k \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -I \\ F_{i,k}^\delta \end{bmatrix} x_k \right\}^T \begin{bmatrix} Q_{i,k}^c & 0 \\ 0 & \mu I \end{bmatrix} \{ \bullet \}.$$

Donde $\Psi_{j,k+1}^c = \sum_{j=1}^s P_{j,k+1}^c p_{ij}$, $P_{j,k}^c \succ 0$, $Q_{j,k}^c \succ 0$ y $R_{i,k}^c \succ 0$ son matrices de ponderación. Para nuestros propósitos, el objetivo es minimizar los estados del modelo $x_{i,k+1}$ y la acción de control $u_{i,k}$ de la Ecuación (6-10), al mismo tiempo que se trata de maximizar las matrices de incertidumbre $\delta F_{i,k}$ y $\delta B_{i,k}$ usando la Ecuación (6-12). Estas incertidumbres abarcan las variaciones relacionadas con la variabilidad inter- e intrapaciente.

La Ecuación (6-13) permite obtener el resultado óptimo si todos los estados del sistema están disponibles y $\mu_c \rightarrow +\infty$, $\mathcal{W}_{i,k} \rightarrow 0$ (ver Ecuación (6-14)). Las constantes de control $K_{i,k}$, la matriz de lazo cerrado $L_{i,k}$, los estados óptimos del sistema de lazo cerrado $x_{i,k+1}$ y la acción de control $u_{i,k}$ se calculan utilizando el procedimiento mostrado en la Ecuación (6-14) y los parámetros enumerados en la Tabla **6-3**.

Tabla 6-3.: Parámetros de diseño del RR-DMJLS.

$$\begin{aligned}
E_{B_{1,k}} &= 80 \times 10^{-8}, E_{F_{1,k}} = [10^7 \ 9 \times 10^6 \ 1 \ 10^5 \ 0] \times 10^{-12}, \\
E_{B_{2,k}} &= 50 \times 10^{-8}, E_{F_{2,k}} = [1 \ 1 \ 1 \ 1.7 \times 10^5 \ 0] \times 10^{-12}, \\
E_{B_{3,k}} &= 70 \times 10^{-8}, E_{F_{3,k}} = [1 \ 1 \ 1 \ 1.0 \times 10^5 \ 0] \times 10^{-12}, \\
E_{B_{4,k}} &= 14 \times 10^{-8}, E_{F_{4,k}} = [1 \ 1 \ 1 \ 1.0 \times 10^5 \ 1] \times 10^{-15}, \\
Q_{i,k}^c &= I_5, \quad H_{i,k} = [1 \ 1 \ 1 \ 1 \ 1]^T, \\
R_{i,k}^c &= 1, \quad P_{c,i}(N) = I_5 \times 10^{15}, \\
\lambda_{i,k}^c &= 1 \times 10^{17} \quad \mu_c = 1 \times 10^{15}.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
L_{i,k} &= F_{i,k} + B_{i,k}K_{i,k} \\
E_{F_{i,k}} + E_{B_{i,k}}K_{i,k} &= 0.
\end{aligned} \tag{6-13}$$

Regulador robusto para DMJLS

Condiciones iniciales:

Inicializar $x_0, \theta_0, \mathbb{P}, P_i(N) \succ 0, \forall i \in \{1, \dots, s\}$.

Step 1: (*Backward*). Calcular, para todo $k = N - 1, \dots, 0$,

$$\begin{aligned}
\begin{bmatrix} L_{i,k} \\ K_{i,k} \\ P_{c,i,k} \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & I & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I \\ 0 & 0 & -I & \hat{F}_{i,k} & 0 & 0 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \Psi_{i,k+1}^{c-1} & 0 & 0 & 0 & I & 0 \\ 0 & R_{i,k}^{c-1} & 0 & 0 & 0 & I \\ 0 & 0 & Q_{i,k}^{c-1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathcal{W}_{i,k} & \hat{I} & -\hat{B}_{i,k} \\ I & 0 & 0 & \hat{I}^T & 0 & 0 \\ 0 & I & 0 & -\hat{B}_{i,k}^T & 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -I \\ \hat{F}_{i,k} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \\
\Psi_{i,k+1}^c &= \sum_{j=1}^s P_{j,k+1}^c p_{ij}, \quad \hat{\lambda}_{i,k}^c > \|\mu_c H_{i,k}^T H_{i,k}\|, \quad \hat{F}_{i,k} = \begin{bmatrix} F_{i,k} \\ E_{F_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad \hat{B}_{i,k} = \begin{bmatrix} B_{i,k} \\ E_{B_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad \hat{I} = \begin{bmatrix} I \\ 0 \end{bmatrix}, \\
\mathcal{W}_{i,k} &= \begin{bmatrix} \mu_c^{-1} I - \hat{\lambda}_{i,k}^{c-1} H_{i,k} H_{i,k}^T & 0 \\ 0 & \hat{\lambda}_{i,k}^{c-1} I \end{bmatrix},
\end{aligned}$$

Step 2: (*Forward*). Obtener para cada $k = 0, \dots, N - 1$,

$$\begin{bmatrix} x_{k+1}^* \\ u_k^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_{i,k} \\ K_{i,k} \end{bmatrix} x_k^*. \tag{6-14}$$

6.4.2. Filtro de Kalman Robusto para el controlador Markoviano

Con el fin de mejorar el rendimiento del controlador Markoviano, se estiman los estados $\bar{x}k$ del modelo de glucosa-insulina (6-1). Para este propósito, se utilizó el RKF-DMJLS

presentado en la Ecuación (6-15), y previamente en [302], para minimizar la influencia de la perturbación de entrada ωk y el ruido de medición v_k en la estimación de estado del modelo (6-15).

$$\begin{aligned} x_{i,k+1}^b &= \bar{F}_{i,k}^\delta x_k^b + \bar{B}_{i,k}^\delta u_{i,k} + \bar{G}_{i,k}^\delta \omega_k, \\ y_k &= C_k x_{i,k}^b + \bar{D}_k v_k, \quad k \geq 0, \end{aligned} \quad (6-15)$$

donde, $x_{i,k}^b = \bar{x}_{i,k}$, $\bar{F}_{i,k}^\delta = (\mathcal{F}_{i,k} + \delta\mathcal{F}_{i,k})$, $\bar{B}_{i,k}^\delta = (\mathcal{B}_{i,k} + \delta\mathcal{B}_{i,k})$, $\bar{G}_{i,k}^\delta = (\mathcal{G}_{i,k} + \delta\mathcal{G}_{i,k})$, y $\bar{D}_k = 1$ tienen las dimensiones apropiadas. $\mathcal{G}_{i,k}$ es una matriz nominal del modelo que considera ruido y $\delta\mathcal{G}_{i,k}$ es su correspondiente matriz incierta. Las matrices inciertas se definen como

$$[\delta\mathcal{F}_{i,k} \quad \delta\mathcal{B}_{i,k} \quad \delta\mathcal{G}_{i,k}] = M_{i,k} \Delta_{i,k} \begin{bmatrix} E_{\bar{F}_{i,k}} & E_{\bar{B}_{i,k}} & E_{\bar{G}_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad (6-16)$$

donde $M_{i,k}$ es una matriz no nula y $\|\Delta_{i,k}\| \leq 1$, y $E_{\bar{B}_{i,k}} = E_{B_{i,k}}$ y $E_{\bar{F}_{i,k}} = E_{F_{i,k}}(1:3)$ corresponden a los primeros tres valores relacionados con los estados $\bar{x}_{i,k}$ para cada i_k .

El RKF-DMJLS se deduce en base a la solución del problema de optimización presentado en la Ecuación (6-17). La matriz $P_{i,k+1|k}$ se calcula de acuerdo al procedimiento presentado en la Ecuación (6-18), donde $e_k = x_k^b - x_{k|k-1}^b$ y $E_{\bar{G}_{i,k}}$, $Q_{i,k}$, $R_{i,k}$, $P_{i,0|-1}$, μ , y α son parámetros de ajuste determinados experimentalmente, ver Tabla 6-4.

$$\min_{\omega_k, v_k, x_k^b, x_{k+1}^b} \max_{\delta_k} \{ \mathcal{J}_k^\mu \}, \quad (6-17)$$

$$\mathcal{J}_k^\mu := \begin{bmatrix} e_k \\ \omega \\ v \\ x_k^b \\ x_{k+1}^b \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \Psi_{i,k|k-1}^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & Q_{i,k}^{-1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & R_{i,k}^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e_k \\ \omega \\ v \\ x_k^b \\ x_{k+1}^b \end{bmatrix} + \left\{ \begin{bmatrix} -I & 0 & 0 & I & 0 \\ 0 & \bar{G}_{i,k}^\delta & 0 & \bar{F}_{i,k}^\delta & -I \\ 0 & 0 & \bar{D}_{i,k} & \bar{C}_{i,k} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e_k \\ \omega \\ v \\ x_k^b \\ x_{k+1}^b \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} x_{k|k-1}^b \\ -\bar{B}_{i,k}^\delta u_k \\ z_k \end{bmatrix} \right\}^T \mu_f \{ \bullet \}.$$

Tabla 6-4.: Parametros de diseño del RKF-DMJLS

$$\begin{aligned} \mathcal{G}_{i,k} &= [20 \quad 90 \quad 0]^T, \quad E_{\bar{G}_{i,k}} = 1, \quad P_{i,k} = I_3 * 10^{10}, \\ Q_{i,k} &= 100, \quad R_{i,k} = 0.01, \quad \mu_f = 10^{15}, \quad \alpha = 4. \end{aligned}$$

Filtro Robusto de Kalman para DMJLS: considere la Ecuación (6-17) con $\Pi_0 \succ 0$, $Q_{i,k} \succ 0$ y $R_{i,k} \succ 0$.

Condiciones iniciales: $P_{0|-1} = \Pi_0$ y $\hat{x}_{0|-1}^b = 0$.

Paso $k \geq 0$: Actualizar $\{\hat{x}_{k+1|k}^b; P_{i,k+1|k}\}$:

$$\begin{bmatrix} \hat{x}_{k+1|k}^b & P_{i,k+1|k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ I \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \Psi_{i,k|k-1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & Q_{i,k} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & R_{i,k} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu^{-1}I & 0 & 0 & I & 0 & 0 & -I & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mathcal{W}_{1,i,k} & 0 & 0 & \hat{G}_{i,k} & 0 & \hat{F}_{i,k} & -\hat{I} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu^{-1}I & 0 & 0 & \bar{D}_{i,k} & \bar{C}_{i,k} & 0 \\ 0 & I & 0 & 0 & I & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & I & 0 & 0 & \hat{G}_{i,k}^T & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & I & 0 & 0 & \bar{D}_{i,k}^T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -I & \hat{F}_{i,k}^T & \bar{C}_{i,k}^T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ I & 0 & 0 & 0 & 0 & -\hat{I}^T & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ -\hat{x}_{k|k-1}^b & 0 \\ -(\hat{B}_{i,k}u_k) & 0 \\ z_k & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & -I \end{bmatrix},$$

$$\Psi_{i,k+1|k} = \sum_{j=1}^s p_{ij} P_{i,k+1|k}, \quad \hat{F}_{i,k} = \begin{bmatrix} \bar{F}_{i,k} \\ E_{\bar{F}_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad \hat{B}_{i,k} = \begin{bmatrix} \bar{B}_{i,k} \\ E_{\bar{B}_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad \hat{G}_{i,k} = \begin{bmatrix} \bar{G}_{i,k} \\ E_{\bar{G}_{i,k}} \end{bmatrix}, \quad \hat{I} = \begin{bmatrix} I \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \alpha > 0,$$

$$\hat{\lambda}_{i,k} = (1 + \alpha) \left\| \begin{bmatrix} \mu M_{i,k}^T M_{i,k} & 0 \\ 0 & \mu I \end{bmatrix} \right\|, \quad \mathcal{W}_{1,i,k} = \begin{bmatrix} (\mu^{-1}I - \hat{\lambda}_{i,k}^{-1} M_{i,k} M_{i,k}^T) & 0 \\ 0 & \hat{\lambda}_{i,k}^{-1} I \end{bmatrix}. \quad (6-18)$$

6.5. Pruebas in silico

6.5.1. Escenario del estudio

Escenario de prueba

En este escenario se realiza una intervención de 31 horas (comenzando a las 00:00H) de control glucémico usando el controlador Markoviano como un *f*AID. Se incluye el consumo de 200 g de carbohidratos distribuidos en cuatro comidas de la siguiente manera: 50 g a las 07:00H, 70 g a las 13:00H, 20 g a las 16:00H y 60 g a las 19:00H. El periodo de tiempo del segundo día corresponde al periodo de ayuno durante el sueño.

Variabilidad interpaciente

Este estudio *in-silico* considera un conjunto de 10 sujetos virtuales adultos basados en el modelo de Dalla Man et al. [305] del simulador UVA/Padova [108]. Sin embargo, el Adulto #7 fue excluido debido al comportamiento anormal demostrado en [297].

Rendimiento del controlador frente al ruido del sensor

Con fines comparativos, se realizaron dos pruebas diferentes utilizando el mismo escenario de prueba. La primera prueba utilizó la glucosa plasmática (PG) como señal de control de retroalimentación (*PG-control*), mientras que la segunda prueba incorporó un modelo de CGM como parte de la señal de control de retroalimentación (*CGM-control*). En ambos casos, la señal de PG se utilizó para evaluar el rendimiento y la seguridad del Controlador Markoviano.

El modelo de CGM incluido en el simulador proporciona la concentración de glucosa en el espacio subcutáneo derivada de la glucemia, teniendo en cuenta el retraso de transporte y los errores del sensor [306]. Este modelo tiene en cuenta una MARD del 15 %, que caracteriza los errores típicos observados en los CGM comerciales (véase [307] y la Sección 2.2.2).

Indicadores glucémicos para evaluación

El rendimiento y la seguridad de esta primera prueba del controlador Markoviano se evaluaron utilizando los siguientes indicadores glucémicos medidos directamente en la sangre (véase la Sección 2.4):

- Glucemia media y desviación estándar ($\bar{y} \pm SD$)
- Porcentaje de tiempo por debajo del rango (TBR)
- Porcentaje de tiempo dentro del rango (TIR)
- Porcentaje de tiempo por encima del rango (TAR)
- Coeficiente de variación (CV)
- Índice de glucosa baja en sangre (LBGI)
- Número de eventos de hipoglucemia (#Hypos)

6.5.2. Resultados

La Tabla 6-5 presenta los indicadores glucémicos obtenidos tanto en las pruebas de *PG-Control* como en las de *CGM-Control*, junto con la diferencia relativa absoluta (ARD) entre los dos conjuntos de resultados. La TIR se mantuvo durante más del $(66.9 \pm 7.2) \%$ del tiempo con el Control-PG ($\bar{y} \pm SD = (158.1 \pm 9.9) \text{ mg/dL}$) y durante más del $(71.6 \pm 7.2) \%$ del tiempo con el *CGM-Control* ($\bar{y} \pm SD = (145.4 \pm 9.0) \text{ mg/dL}$), con una ARD de $(8.0 \pm 9.0) \%$. No se observaron eventos de hipoglucemia en este estudio.

Estos resultados cumplen con los objetivos propuestos en los estándares de atención médica [308], los cuales buscan mantener más del 70 % de TIR y menos del 4 % de TBR y una GM entre 126 y 154 mg/dL, relacionada con una HbA1c entre el 6 y el 7 %. De acuerdo con el

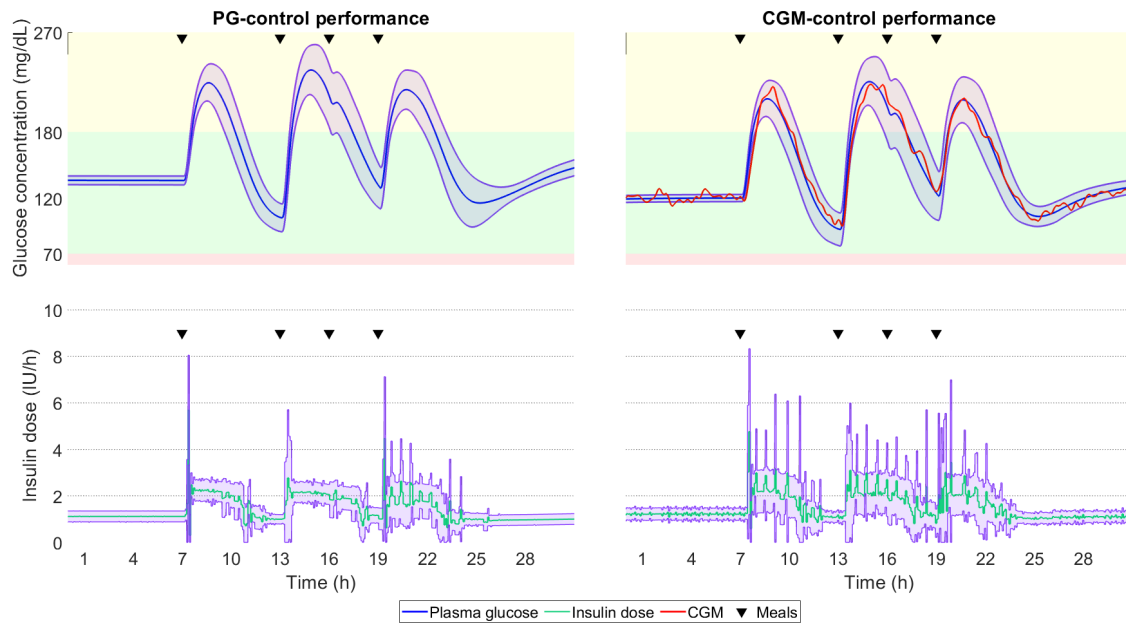


Figura 6-2.: *PG-Control* (lado izquierdo) vs. *CGM-Control* (lado derecho). Arriba: Glucemia media (azul). TAR, TIR y TBR se muestran como zonas de color amarillo, verde y rojo, respectivamente. Los datos CGM se muestran en línea roja. Abajo: Tasa media de infusión de insulina (verde). Se muestran la desviación estándar (áreas en color morado) y los eventos prandiales (triángulos negros). [Realización propia]

CV obtenido en el estudio y el consenso [82], los pacientes pueden considerarse estables (CV < 36 %). Además, la diferencia entre los casos estudiados es relativamente baja, considerando el impacto del ruido. Además, tanto en los casos de *PG-Control* como en los de *CGM-Control*, se observan valores muy bajos de LBGI, lo que indica un bajo riesgo de hipoglucemia e hipoglucemia severa en eventos futuros [309].

La Figura 6-2 muestra el rendimiento y la robustez del controlador Markoviano tanto en las pruebas de *PG-Control* como en las de *CGM-Control*. Incluye las señales de GM de cada prueba de control y la tasa media de infusión de insulina, cada una con su correspondiente SD. Además, se muestra la señal media de CGM para los resultados de la prueba de *CGM-Control*. Estos resultados proporcionan una visión general completa del rendimiento de todos los sujetos virtuales bajo intervención. Los eventos prandiales, TAR, TIR y TBR se representan mediante triángulos negros, áreas amarillas, áreas verdes y áreas rojas, respectivamente.

La Figura 6-3 ilustra el rendimiento y la estabilidad del controlador Markoviano con *CGM-Control* en el Paciente #2. Esta figura muestra la GM con la señal superpuesta de CGM, la tasa de infusión de insulina y la evolución temporal de la cadena de Markov, que representa la señal de transiciones entre los estados Markovianos, demostrando su funcionalidad en respuesta a cada posible evento. Por ejemplo, el *Estado Hypo* se activa bajo la condición

adecuada ($y \leq 105$), evitando la aparición de hipoglucemia y guiando los niveles de glucemia hacia el rango deseado. Además, se proporciona automáticamente una dosis de insulina prandial en el momento posterior a la comida.

Tabla 6-5.: Indicadores glucémicos del controlador Markoviano. *PG-Control* versus *CGM-Control*.

indicador glucémico	<i>PG-Control</i>	<i>CGM-Control</i>	ARD (%)
$\bar{y} \pm SD$ (mg/dL)	158.1 \pm 9.9	145.4 \pm 9.0	8.0 \pm 9.0
TBR (%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
TIR (%)	66.9 \pm 7.2	71.6 \pm 7.2	7.0 \pm 0.2
TAR (%)	33.1 \pm 7.2	28.4 \pm 7.2	14.1 \pm 0.2
CV (%)	6.3	6.2	1.4
LBG	0.03 \pm 0.02	0.14 \pm 0.13	394 \pm 434
#Hypos	0	0	0

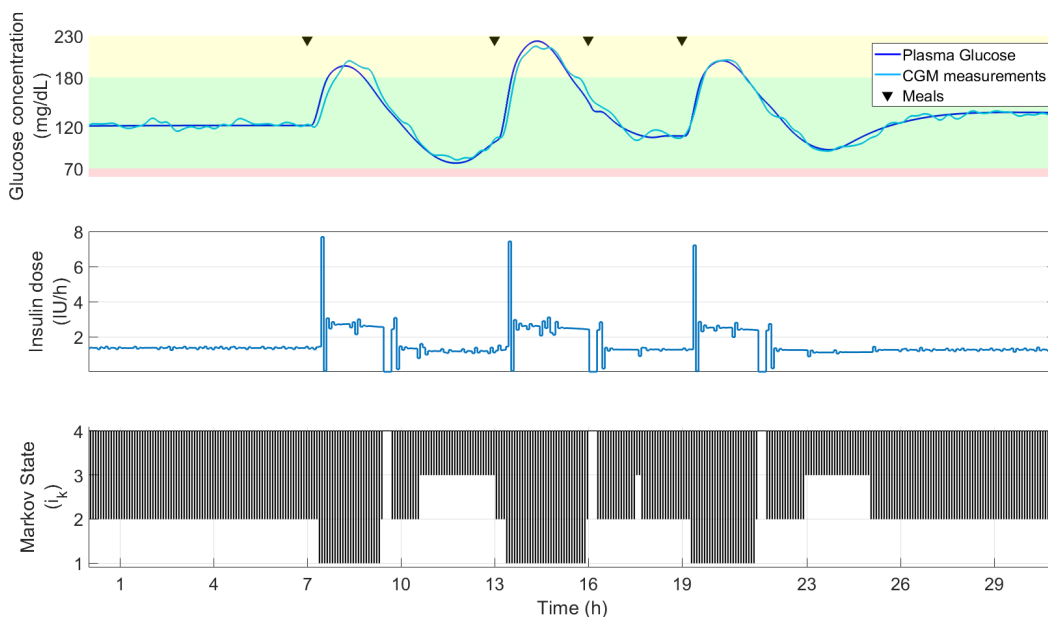


Figura 6-3.: Rendimiento del *CGM-Control* en el Paciente #2. Arriba: Glucemia. TAR, TIR y TBR se presentan en amarillo, verde y rojo, respectivamente. Los datos de CGM se muestran en color cian. En medio: Tasa de insulina infundida. Abajo: Cadena de Markov. [Realización propia]

6.6. Discusión

El controlador Markoviano desarrollado en este trabajo se basa en una metodología de control capaz de manejar incertidumbres paramétricas en el sistema y garantizar una estabilidad robusta de media cuadrática. Su rendimiento y seguridad fueron evaluados en un grupo de sujetos virtuales adultos con DT1 utilizando el simulador UVA-Padova, y los resultados indican su potencial como sistema *fAID*.

Uno de los beneficios notables del controlador Markoviano es su robustez frente al ruido del CGM y la variabilidad entre pacientes, como se muestra en la Figura 6-2 y la Tabla 6-5. Los resultados demuestran que el controlador Markoviano aprovecha el ruido para mejorar la regulación glucémica, lo que resulta en una reducción del $8\% \pm 9,0\%$ en \bar{y} y un aumento del $7,0\% \pm 0,2\%$ en TIR en comparación con el *PG-control*. Las pruebas indican un rendimiento satisfactorio tanto para el control glucémico postprandial como nocturno, como se muestra en la Figura 6-2 después de 22 horas.

Es importante destacar que la utilización del ruido del CGM como señal de retroalimentación introduce un retraso que afecta el rendimiento del control. Sin embargo, el controlador Markoviano garantiza que la señal controlada (glucemia) no se vea afectada por el ruido; en su lugar, el ruido se tiene en cuenta en la acción de control (infusión de insulina). Como se ilustra en la Figura 6-2 y 6-3, la infusión de insulina presenta ruido en el *CGM-control* en comparación con el *PG-control* para regular adecuadamente la glucemia.

Después de realizar varias pruebas con diferentes configuraciones, el controlador Markoviano se implementó finalmente utilizando cuatro estados Markovianos, como se presenta en este trabajo. También se consideraron configuraciones alternativas que van desde tres hasta seis estados Markovianos, incluida la presencia de dos estados Saturados. Sin embargo, el proceso de ajuste del controlador resultó ser una tarea laboriosa que requería la definición manual de las variables de ajuste: matriz de probabilidades y los parámetros mostrados en las Tablas 6-4 y 6-3. Desafortunadamente, actualmente no existe un método sistemático disponible para este propósito.

La estrategia de ajuste empleada abarca tres aspectos clave: intención de diseño, prueba y error, y observación. La intención de diseño establece el propósito y los objetivos de cada estado Markoviano, como se define en la Tabla 6-2, brindando orientación para el proceso de ajuste a través de un procedimiento de prueba y error que involucra numerosas combinaciones de las variables de ajuste. El proceso de observación desempeña un papel crucial en la determinación del enfoque apropiado para el ajuste. A continuación, se resaltan las observaciones más importantes.

En primer lugar, el *Estado Hiper*, que es responsable de manejar las perturbaciones causadas por las comidas y controlar el riesgo de hiperglucemia, tiene un impacto significativo en el rendimiento general de la regulación glucémica, especialmente en los dos primeros elementos de su vector E_F . Estos elementos están asociados con los estados \bar{x}_1 y \bar{x}_2 del modelo glucosa-insulina, que requieren un ajuste fino preciso. Por otro lado, los demás estados Markovianos

tienen una influencia menor en este aspecto particular.

En segundo lugar, el *Estado Correctivo*, responsable de regular la glucemia en estado estacionario, otorga una importancia significativa al impacto del estado integrador, lo que requiere un ajuste más preciso del cuarto elemento del arreglo $E_{F_{2,k}}$, que corresponde al estado integrador x_{int} de este estado Markoviano.

En tercer lugar, aunque los pesos de las constantes E_{B_i} desempeñan un papel crucial en la mejora del rendimiento, generalmente no requieren el mismo nivel de precisión en el ajuste que los casos mencionados anteriormente, excepto para el Estado Saturado.

Solo el *Estado Saturado* debe tener un valor distinto de cero para el quinto elemento del vector, ya que está asociado con el estado anti-windup x_{aw} . Para este estado Markoviano en particular, el parámetro de ajuste fino es E_{B_4} . Como se muestra en la Tabla **6-3**, los pesos del vector E_{F_4} son relativamente más pequeños en comparación con los otros estados Markovianos, mientras que E_{B_4} comparte el mismo peso y requiere una mayor precisión en su valor.

Otra observación crucial es que el *Estado Saturado* se activa cuando el integrador se satura, como se indica en la Ecuación (6-6). En este estado Markoviano, la infusión de insulina puede suspenderse temporalmente si la saturación persiste con el tiempo, como se ilustra en la Figura **6-3**. La activación del *Estado Saturado* sirve como una medida de seguridad para evitar una sobredosis de insulina y mitigar el riesgo de hipoglucemia. En consecuencia, este estado Markoviano desempeña un papel importante en garantizar la seguridad del paciente. Como se puede observar en la Figura **6-3**, el *Estado Saturado* está activo alternativamente con los demás estados la mayor parte del tiempo, excepto cuando se requiere la suspensión de la insulina. La observación de este comportamiento en los estudios preliminares en simulación permite diseñar la matriz de probabilidades 6-8, donde el estado Saturado tiene una probabilidad de transición del 50% en cada estado Markoviano.

Sin embargo, este estado Markoviano también ha sido configurado para responder rápidamente. Su ajuste fino garantiza una recuperación rápida de la acción integral, lo que permite una salida oportuna de la suspensión de insulina. A su vez, la respuesta transitoria del sistema depende en gran medida de este estado Markoviano, por lo tanto, la estabilidad y una respuesta transitoria adecuada del sistema se pueden garantizar ajustando el *Estado Saturado*.

Con respecto al *Estado Hipo*, aunque el controlador Markoviano ha demostrado un buen nivel de seguridad al evitar eventos de hipoglucemia (véase la Figura **6-3**), sería beneficioso incorporar una capa de seguridad adicional basada en información de la IoB para mejorar aún más el rendimiento general del sistema, como se presentó en el Capítulo 5. Esto podría permitir una estrategia de infusión de insulina más agresiva para reducir el TAR sin exponer al paciente a posibles eventos de hipoglucemia.

Es importante señalar que el controlador Markoviano se diseñó como un controlador de enfoque poblacional para aprovechar su robustez. Sin embargo, la individualización de este sistema podría mejorar su rendimiento y seguridad en función de las características de cada

individuo, como la masa corporal o incluso la TDI necesaria para el tratamiento.

Aunque el controlador Markoviano desarrollado ha demostrado estabilidad (como se demostró durante 31 horas de estudio *in-silico*), robustez (cuando se expone a la variabilidad entre pacientes y una señal con ruido considerable y retraso), y rendimiento (en el mantenimiento de los índices glucémicos deseados y garantía de seguridad al evitar eventos de hipoglucemia), se requieren estudios adicionales. Estas investigaciones futuras deben tener en cuenta la variabilidad intrapaciente, involucrar períodos de intervención más largos y abarcar diversos escenarios de alimentación que no fue posible explorar debido a limitaciones de la simulación.

Es importante destacar que también es necesario comparar el rendimiento del Controlador Markoviano con otras técnicas que, en contraste, sean más sencillas de sintonizar y sean personalizables. Esto se comenta porque la sintonización del Controlador Markoviano representa un importante reto debido a su alta complejidad y, hasta el momento, no tiene una metodología que permita su personalización. Estas son importantes desventajas para su implementación clínica.

Como hipótesis, se plantea que una técnica comparativamente más sencilla, como el controlador PD-Basal presentado en el Capítulo 5, con una técnica de sintonización novedosa y práctica, como la presentada para el cálculo de la \overline{IOB} , y que haga uso de las propiedades de robustez del Controlador Markoviano, tal como el RKF, podría presentar una mejora al sistema f AID presentado en la investigación relatada en este capítulo.

6.7. Resumen

Este capítulo presentó una nueva estrategia de control para sistemas f AID con el objetivo de tratar la DT1, considerando incertidumbres paramétricas en el modelo glucosa-insulina, ruido en el sensor y saturación en la acción de control debido a la incapacidad de aumentar la glucemia mediante la infusión de insulina.

De acuerdo a esto, se diseñó y validó en simulación un controlador Markoviano, como un sistema f AID, compuesto por un regulador robusto con restricciones para sistemas lineales de tiempo discreto sujeto a saltos Markovianos, incorporando un filtro de Kalman robusto. La intervención tuvo una duración de 31 horas e involucró a 10 pacientes adultos, cuatro comidas con un total de 200 g y la comparación de varios indicadores glucémicos con y sin ruido en la señal del sensor.

El controlador Markoviano demostró un alto rendimiento y seguridad incluso en presencia de ruido en la señal de control. En promedio, logró un 71.6 % de tiempo en normoglucemia para todos los pacientes, en comparación con el 66.9 % cuando no se consideró el ruido. No se produjeron episodios de hipoglucemia.

Este algoritmo de control reguló eficazmente la glucemia sin necesidad de anunciar las comidas y demostró una prevención rápida y efectiva de los picos hiperglucémicos postprandiales,

evitando la hipoglucemia. De esta manera, el Controlador Markoviano muestra un gran potencial para avanzar en investigaciones futuras como sistema f AID.

Es importante resaltar que, actualmente, los resultados de esta investigación están siendo sometidos para su publicación en una revista de alto impacto [310]. Además, la investigación aún continúa a pruebas con mayor realismo e incluso con otras estrategias de control que permitan mejorar los resultados obtenidos.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1. Conclusiones

A partir del trabajo realizado y presentado en este libro de tesis doctoral se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. Gracias a una exhaustiva revisión bibliográfica, se logró consolidar un contexto amplio y sólido sobre la diabetes, los sistemas de administración automática de insulina (AID, de acuerdo a las siglas en inglés de *Automated Insulin Delivery*) y herramientas de análisis de variabilidad glucémica. Este contexto permitió identificar la brecha de investigación donde la tesis doctoral hace su aporte, además de comprender ampliamente el problema de investigación y su impacto socioeconómico, el funcionamiento de los sistemas AID comerciales y la trascendencia de los avances tecnológicos y las evaluaciones clínicas que propiciaron su desarrollo.

Como producto de esta investigación, se publicó un artículo de revisión sistemática (Scopus Q2) [119], en el cual se analiza el desarrollo tecnológico y clínico de los primeros sistemas AID comerciales.

2. Se implementó un sistema de seguridad que permite prevenir los eventos de hipoglucemia, el cual se basa en el diseño de un método práctico para el cálculo de la restricción de la insulina a bordo, (IOB, de acuerdo a las siglas en inglés de *Insulin-On-Board*). El método fue utilizado en el elemento de retroalimentación auxiliar de seguridad (SAFE, de acuerdo a las siglas en inglés de *Safety Auxiliary Feedback Element*), el cual está diseñado para evitar los eventos de hipoglucemia durante el uso de sistemas AID, o incluso otras terapias con insulina.

La validación *in-silico* del método diseñado, demostró que este es funcional y comparable a otras estrategias presentadas previamente en la literatura. Su principal ventaja es su facilidad de aplicación en la práctica clínica. Esto se debe a que el método requiere parámetros clínicos de fácil obtención: la masa corporal y la insulina total diaria del paciente.

Los hallazgos encontrados en este estudio fueron publicados en un artículo científico (Scopus Q2) [294], donde se detallan los resultados obtenidos.

3. Se diseñó un Controlador Markoviano para sistema AID completamente automatizado. Este controlador presenta propiedades de robustez y optimización que tienen en cuenta las incertidumbres paramétricas, el ruido y la variabilidad inter- e intrapaciente.

La validación *in-silico* demostró la efectividad del Controlador Markoviano en la reducción del riesgo de hiperglucemia y su seguridad al prevenir la hipoglucemia. No obstante, es importante resaltar que la sintonización de este sistema es bastante compleja, ya que carece de un proceso metodológico y requiere de múltiples validaciones experimentales

Como producto de esta investigación, se redactó un artículo que presenta el diseño del Controlador Markoviano y los resultados de su validación *in-silico*. El artículo fue sometido en la revista IEEE Transactions on Biomedical Engineering (Scopus Q1).

4. En orden a la importancia de analizar la variabilidad glucémica para la evaluación y validación de la efectividad de terapias para la diabetes, se desarrolló un software llamado GICOMP para el cálculo en línea de múltiples métricas clínicas. Este software fue creado para que investigadores y médicos de todo el mundo analicen los datos de glucemia de sus estudios clínicos y validen sus tratamientos experimentales de manera rápida y precisa.

GICOMP se implementó exitosamente como un software accesible desde la web y calcula más de 30 métricas avaladas en la literatura científica. El software fue validado para su uso en línea, no obstante aún no tiene un dominio propio.

GICOMP fue presentado previamente en [269] y, una versión mejorada del sistema se prepara, junto con un estudio sobre sus capacidades, para su publicación en un artículo. El software también se dejará disponible al público para su uso a través de internet, el dominio es compartido por medio del repositorio en línea (véase el Anexo A).

5. De acuerdo a lo mencionado anteriormente, se destaca que esta tesis doctoral ha cumplido con su propósito. En primer lugar, gracias a la investigación realizada, se determinaron las contribuciones significativas que se podrían realizar al campo de estudio. Por lo tanto, se volvió relevante diseñar y validar dos algoritmos de control para sistemas AID, con el objetivo de mejorar el rendimiento y la robustez en la implementación completamente automática, y salvaguardar la vida del paciente al prevenir eventos de hipoglucemia. Por otro lado, se implementó un algoritmo como software funcional que permite a la comunidad científica realizar el análisis de desempeño de tratamientos para la diabetes.

En adición, este proyecto continua haciendo avances en busca de mejorar los resultados obtenidos y generar mayor conocimiento al campo de la tecnología para la diabetes.

7.2. Recomendaciones

1. GICOMP aún requiere de pequeñas mejoras y se deja abierta la siguiente pregunta de investigación para su solución en otro trabajo de investigación: ¿Cuál es la precisión de cálculo de GICOMP y otras herramientas de análisis de la variabilidad glucémica encontradas en la literatura, en comparación con los resultados reales que deberían proporcionar las métricas calculadas?
2. Los algoritmos de control aquí desarrollados fueron validados in-silico con una versión del simulador UVA/Padova que no incluye dinámicas realistas. Es necesario que en próximos estudios sea usado un simulador que implemente dinámicas realistas, para comprender con mayor precisión si la sintonización de los sistemas es realmente la adecuada.

La falta de precisión puede llevar a una sintonización muy agresiva para casos realistas, con lo cual se generen eventos adversos en la práctica clínica. También puede ocurrir lo contrario, por lo que el rendimiento y seguridad del controlador estudiado no estará completamente validada hasta realizar dichos estudios.

3. Se plantea la hipótesis de implementar más medidas de seguridad, como SAFE con la metodología para el cálculo de la restricción del IOB desarrollada en esta tesis doctoral, para mejorar la seguridad ante la hipoglucemia en cualquier situación, durante el uso del Controlador Markoviano.
4. Se comprende que la metodología desarrollada para calcular la restricción de la IOB en SAFE puede dar robustez a un controlador que carece de esta propiedad. Esto se evidenció con el controlador PD-Basal usado en los experimentos del Capítulo 5.

En este sentido, se propone usar el enfoque de la metodología desarrollada (para el cálculo de la restricción de la IOB) con el objetivo de sintonizar, con precisión y robustez, las constantes de control de un regulador PD-Basal-SAFE.

Esto se propone toda vez que, aunque el Controlador Markoviano alcanzó un rendimiento mejor que el esperado, su sintonización es bastante complicada. Además, no es personalizable aún. Estas desventajas pueden hacerlo inferior ante la simpleza de sintonización que pueda tener otro controlador con similar rendimiento.

No obstante, una de las ventajas del Controlador Markoviano es el filtrado robusto del ruido. Esto puede ser una desventaja clara para un controlador con una ganancia derivativa, que es susceptible a los cambios rápidos y de magnitud importante producidos por el ruido del CGM. Por tanto, el diseño de un controlador PD-Basal-SAFE podría considerar el filtrado robusto del ruido que se implementó en el Controlador Markoviano.

5. Durante una de las estancias de investigación realizadas en el desarrollo de esta tesis doctoral, se planteó la implementación de modelos de inteligencia artificial. Uno de estos modelos podría tener la facultad de predecir un valor futuro de glucemia para que el sistema *fAID* opere con valores menos retrasados y provea una cantidad de insulina anticipada. Otro de estos modelos podría inferir automáticamente el momento y el tamaño de la comida basándose en la serie temporal de la glucemia, con lo cual se calcule un bolo prandial adecuado con precisión y anticipación, para enfrentar el disturbio creado por la comida.

Se determinó que la arquitectura de red neuronal recurrente conocida como Long-Short Term Memory sería la más adecuada para alcanzar estos objetivos, debido a su capacidad de aprender sobre el contexto temporal de la señal. Al respecto, un pequeño avance fue realizado, sin embargo, como es común con estos desarrollos, aún se requiere de una gran cantidad de datos para el entrenamiento.

6. Para el autor es importante destacar que en el desarrollo de esta tesis doctoral se asesoró a un trabajo de grado enfocado en el diseño de un sistema de control para sistema AID, se apoyó a otro trabajo de grado que permitió avanzar el trabajo realizado sobre GICOMP y se codirigió una tesis de grado con el objetivo de mejorar el realismo del simulador de pacientes con diabetes tipo 1. Estos trabajos son compartidos por medio del repositorio en línea compartido en el Anexo A.

7.2.1. Trabajo futuro

Aunque este proyecto de investigación ha logrado su propósito, generando nuevo conocimiento y desarrollando nuevas metodologías y tecnologías en el área de la diabetes, se identifica que aún hay un amplio trabajo por seguir avanzando.

Parte del trabajo futuro, de esta tesis doctoral, es la validación de los algoritmos de control glucémico aquí desarrollados ante condiciones realistas. Esto es vital toda vez que se comprende que la versión del simulador UVA/Padova usada para testear los algoritmos de control no contaba con propiedades de variabilidad intrapaciente. Además, también es necesario probar estos sistemas en otros grupos etarios, para validar su rendimiento ante otras condiciones del modelo glucosa-insulina.

Por otro lado, el software de cálculo de métricas clínicas, GICOMP, aún podría requerir algunas mejoras, como implementar algunas métricas clínicas incluidas en el consenso de la ATTD y lanzarse oficialmente al público con un dominio web personalizado y una interfaz web renovada.

En adición a pulir el trabajo presentado, también se postula la validación de una serie de hipótesis que se han planteado a lo largo del desarrollo de este proyecto. Por ejemplo, realizar una validación profunda a GICOMP y otras herramientas similares, para medir la precisión que tienen en la realización de sus cálculos. También se ha planteado incluir estrategias

de inteligencia artificial para mejorar el rendimiento postprandial de los algoritmos de control glucémico y probar técnicas de control más sencillas con metodologías de sintonización clínicamente robustas.

Por último, se destaca que el desarrollo de los sistemas AID puede tener dos tipos de desarrollo, el comercial y el Do-It-Yourself (DIY). Este último busca generar soluciones a la población con diabetes, sin un enfoque comercial. Por tanto, en esta tesis también se plantea la posibilidad de continuar el trabajo realizado, desarrollando en un futuro un sistema AID-DIY. Dicho desarrollo tecnológico permitiría impactar positivamente, y de una manera más rápida que el enfoque comercial, a las personas que requieren de esta tecnología, especialmente en Latinoamérica, Colombia, y otros países de recursos bajos o medios.

En orden a los trabajos futuros identificados, ya se han logrado realizar algunos avances que se comentan a continuación.

1. En función de los hallazgos encontrados en esta tesis doctoral, se realizó un diseño preliminar de un método que permite sintonizar un sistema f AID basado en un regulador PD-Basal con SAFE.

En el Anexo B se presentan algunos de los resultados preliminares de este desarrollo. No obstante, se destaca que este aún requiere de la implementación del filtro de Kalman Robusto usado en el Controlador Markoviano como fue propuesto.

2. Los resultados preliminares del Regulador PD-Basal-SAFE también incluyen pruebas con el Controlador Markoviano con \overline{IOB} en escenarios realistas.
3. En busca de llevar algoritmos de control glucémico a la realidad, se adelantó una investigación para la implementación de un sistema de software para sistema AID-DIY. El lector puede dirigirse al repositorio en línea (Ir al Anexo A) para descargar la guía que se está desarrollando al respecto.
4. Aunque con pocos datos, se ha realizado la implementación de entrenamientos de redes neuronales recurrentes de tipo Long-Short Term Memory, evidenciando que son requeridos más datos clínicos. No obstante, un avance importante se ha realizado en términos de la metodología para extraer y formatear los datos en función de los objetivos planteados: Predicción de datos futuros y estimación de evento prandial y tamaño de la comida.

Bibliografía

- [1] Hideyoshi Kaga, Yoshifumi Tamura, Kageumi Takeno, Saori Kakehi, Yuki Someya, Takashi Funayama, Yasuhiko Furukawa, Ruriko Suzuki, Daisuke Sugimoto, Satoshi Kadowaki, et al. The shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test is associated with insulin clearance and muscle insulin sensitivity in healthy nonobese men. *Journal of Diabetes Investigation*, 2020.
- [2] Claudio Cobelli, Eric Renard, and Boris Kovatchev. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11):2672–2682, 2011.
- [3] Camila Céspedes Salazar, Lina Paola Montaña Jimenez, Pieralessandro Lasalvia, and Pablo Aschner Montoya. Cambios en la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en la ciudad de bogotá, colombia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(4):289–291, 2020.
- [4] ADA. 2. classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S14–S31, 2020.
- [5] ADA. 6. glycemic targets: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S66–S76, 2020.
- [6] Asamblea General de las Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la agenda 2030 para el desarrollo sostenible. *NU*, 2015.
- [7] World Health Organization. Global report on diabetes. *Ginebra*, (4), 2016.
- [8] Diabetes Atlas. International diabetes federation. idf diabetes atlas, 9th edn. brussels, belgium: International diabetes federation, 2019.
- [9] ADA. Introduction: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S1–S2, 2020.
- [10] Abu Saleh Md Moin and Alexandra E Butler. Alterations in beta cell identity in type 1 and type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9):83, 2019.
- [11] Juan Carlos Plata-Corona, Beatriz Lara-Solís, Ricardo Pérez-Fuentes, and Enrique Torres-Rasgado. El papel de la amilina en la función de la célula β pancreática en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*, 7:10–8, 2020.

- [12] Claudia Patricia Olvera-Granados, Guillermo Enrique Leo-Amador, and Hebert Luis Hernández-Montiel. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina.¿ regeneración? *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 65(4):306–324, 2008.
- [13] Katiana Mendoza, Ricardo Márquez, Angela Donado, Olga Echenique, Dary Luz Mendoza, Mónica Pérez, and Víctor Macias. Fundamentos biomoleculares de la diabetes mellitus. *Duazary*, 2(2):135–142, 2005.
- [14] ADA. 5. facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S48–S65, 2020.
- [15] ADA. 11. microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S135–S151, 2020.
- [16] ADA. 10. cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S111–S134, 2020.
- [17] Rodrigo Julio and I Galleguillos. Diabetes y enfermedad vascular periférica. *Rev Med Clin Condes*, 20(5):687–697, 2009.
- [18] Roberto Milton Di LorenziBruzzone, Lorena Bruno, Marcelo Pandolfi, Gerardo Javiel, and Mabel Goñi. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 2(3):51–60, 2017.
- [19] Philip E Cryer. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 350(22):2272–2279, 2004.
- [20] Philip E Cryer, Stephen N Davis, and Harry Shamon. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care*, 26(6):1902–1912, 2003.
- [21] Brian M Frier. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(12):711, 2014.
- [22] Miguel Ángel Nares-Torices, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso, and Manuel Orlando Morales-Fernández. Hipoglucemia: el tiempo es cerebro.¿ qué estamos haciendo mal? *Medicina interna de México*, 34(6):881–895, 2019.
- [23] Alexandra E Butler, Juliette Janson, Susan Bonner-Weir, Robert Ritzel, Robert A Rizza, and Peter C Butler. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(1):102–110, 2003.

- [24] Stefan J Marciniak and David Ron. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiological reviews*, 86(4):1133–1149, 2006.
- [25] María Pilar Valdecantos, Patricia Pérez-Matute, and José Alfredo Martínez. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Revista de investigación clínica*, 61(2):127–139, 2009.
- [26] Raul A Bastarrachea, Joanne E Curran, Victoria Eugenia Bolado, Jack Kent Jr, Juan Carlos López-Alvarenga, Jorge Téllez-Mendoza, John Blangero, and Anthony G Comuzzie. Vinculando la respuesta inflamatoria, la obesidad y la diabetes con la sobrecarga (estrés) del retículo endoplásmico a través de las acciones de la selenoproteína s. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(2):89–101, 2006.
- [27] Décio L Eizirik, Alessandra K Cardozo, and Miriam Cnop. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 29(1):42–61, 2008.
- [28] Hitomi Usui Kataoka and Hirofumi Noguchi. Er stress and β -cell pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes and islet transplantation. *Cell medicine*, 5(2-3):53–57, 2013.
- [29] Susana Rovira Llopis. Estudio de los mecanismos moleculares de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, estrés de retículo endoplasmático y autofagia en leucocitos de pacientes con diabetes tipo 2. *UNIVERSITAT DE VALÈNCIA*, 2015.
- [30] Giovanni Solinas and Barbara Becattini. Jnk at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular metabolism*, 6(2):174–184, 2017.
- [31] Axel H Schöonthal. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica*, 2012, 2012.
- [32] ADA. 7. diabetes technology: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S77–S88, 2020.
- [33] ADA. 12. older adults: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S152–S162, 2020.
- [34] ADA. 13. children and adolescents: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S163–S182, 2020.
- [35] ADA. 14. management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S183–S192, 2020.
- [36] The International Diabetes Federation (IDF). Type 1 diabetes. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>, 2020.
- [37] ADA. 4. comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S37–S47, 2020.

- [38] WHO. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. *Geneva: World Health Organization*, 2018.
- [39] WHO. *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals (SDGs)*. World Health Organization, 2016.
- [40] World Health Organization et al. *World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. World Health Organization, 2019.
- [41] Mariela Bracho-Nava, Victoria StepeNka-Alvarez, MariBel Sindas-VillaSMil, Yoleida Rivas de Casal, María Bozo de González, and ANYelo Duran-Mojica. Hemoglobina glicosilada o hemoglobina glicada, ¿cuál de las dos? *SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente*, 27(4):521–529, 2015.
- [42] ADA. 3. prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S32–S36, 2020.
- [43] ADA. 8. obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement 1):S89–S97, 2020.
- [44] Lei Fang, George Karakiulakis, and Michael Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for covid-19 infection? *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2020.
- [45] Rimesh Pal and Anil Bhansali. Covid-19, diabetes mellitus and ace2: The conundrum. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020.
- [46] Michael A Hill, Christos Mantzoros, and James R Sowers. Commentary: Covid-19 in patients with diabetes. *Metabolism*, 2020.
- [47] Ranganath Muniyappa and Sriram Gubbi. Covid-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus, 2020.
- [48] Ernesto Maddaloni and Raffaella Buzzetti. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2020.
- [49] Jun Zhou and Jie Tan. Diabetes patients with covid-19 need better care. *Metabolism*, 2020.
- [50] Sandro Gentile, Felice Strollo, and Antonio Ceriello. Covid-19 infection in italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020.

- [51] Carolina Henao Ochoa, Juan David Lasprilla Tovar, Andrés Felipe Escobar González, and Carolina Jaramillo Arango. Trasplante de células madre como terapia en diabetes mellitus tipo 1 stem cell transplantation as therapy in diabetes mellitus type. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 9(2):26–37, 2018.
- [52] Philip Raskin. Pancreas and islet cell transplantation in diabetes. *University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas*, 2003.
- [53] Sung Shin, Chang Hee Jung, Ji Yoon Choi, Hyun Wook Kwon, Joo Hee Jung, Young Hoon Kim, and Duck Jong Han. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function. *PLoS one*, 13(1), 2018.
- [54] Michael R Rickels and R Paul Robertson. Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocrine reviews*, 40(2):631–668, 2019.
- [55] Sai Bo Bo Tun, Minni Chua, Riasat Hasan, Martin Köhler, Xiaofeng Zheng, Yusuf Ali, Midhat H Abdulreda, Lisa Juntti-Berggren, Veluchamy A Barathi, and Per-Olof Berggren. Islet transplantation to the anterior chamber of the eye—a future treatment option for insulin-deficient type-2 diabetics? a case report from a nonhuman type-2 diabetic primate. *Cell Transplantation*, 29:0963689720913256, 2020.
- [56] Atsushi Miki, Camillo Ricordi, Yasunaru Sakuma, Toshiyuki Yamamoto, Ryosuke Misawa, Atsuyoshi Mita, Ruth D Molano, Nosratola D Vaziri, Antonello Pileggi, and Hirohito Ichii. Divergent antioxidant capacity of human islet cell subsets: A potential cause of beta-cell vulnerability in diabetes and islet transplantation. *PLoS one*, 13(5), 2018.
- [57] Yoo Jin Park, Garth L Warnock, Ziliang Ao, Nooshin Safikhan, Mark Meloche, Ali Asadi, Timothy J Kieffer, and Lucy Marzban. Dual role of interleukin-1 β in islet amyloid formation and its β -cell toxicity: I mplications for type 2 diabetes and islet transplantation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(5):682–694, 2017.
- [58] Michiel F Nijhoff and Eelco JP de Koning. Artificial pancreas or novel beta-cell replacement therapies: a race for optimal glycemic control? *Current diabetes reports*, 18(11):110, 2018.
- [59] Carlos EB Couri, Kelen CR Malmegrim, and Maria C Oliveira. New horizons in the treatment of type 1 diabetes: more intense immunosuppression and beta cell replacement. *Frontiers in immunology*, 9:1086, 2018.
- [60] Mamatha Bhat, Elisa Pasini, Aninditee Das, Cristina Baciú, Marc Angeli, Atul Humar, Kimberly D Watt, and Johane Allard. Diabetogenic effects of immunosuppression: An integrative analysis. *Transplantation*, 104(1):211–221, 2020.

- [61] Carlos EB Couri, Maria CB Oliveira, Ana BPL Stracieri, Daniela A Moraes, Fabiano Pieroni, George MN Barros, Maria Isabel A Madeira, Kelen CR Malmegrim, Maria C Foss-Freitas, Belinda P Simoes, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Jama*, 301(15):1573–1579, 2009.
- [62] Júlio C Voltarelli, Carlos EB Couri, Ana BPL Stracieri, Maria C Oliveira, Daniela A Moraes, Fabiano Pieroni, Marina Coutinho, Kelen CR Malmegrim, Maria C Foss-Freitas, Belinda P Simoes, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Jama*, 297(14):1568–1576, 2007.
- [63] Mohamed Mabed. The potential utility of bone marrow or umbilical cord blood transplantation for the treatment of type i diabetes mellitus. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(4):455–464, 2011.
- [64] Jinqun Cai, Zhixian Wu, Xiumin Xu, Lianming Liao, Jin Chen, Lianghu Huang, Weizhen Wu, Fang Luo, Chenguang Wu, Alberto Pugliese, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. *Diabetes care*, 39(1):149–157, 2016.
- [65] Anupama Kakkar, Ashima Sorout, Mahak Tiwari, Pallavi Shrivastava, Poonam Meena, Sumit Kumar Saraswat, Supriya Srivastava, Rajan Datt, and Siddharth Pandey. Current status of stem cell treatment for type i diabetes mellitus. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 15(6):699–709, 2018.
- [66] B Hellman, E Gylfe, E Grapengiesser, H Dansk, and A Salehi. Insulin oscillations—clinically important rhythm. antidiabetics should increase the pulsative component of the insulin release. *Lakartidningen*, 104(32-33):2236, 2007.
- [67] Rodríguez Lay et al. Insulinoterapia. *Revista Medica Herediana*, 14(3):140–144, 2003.
- [68] Diana Patricia Díaz Hernández and Luis Carlos Burgos Herrera. ¿ cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *Iatreia*, 15(3):179–189, 2002.
- [69] Jesús Alberto Olivares Reyes and Araceli Arellano Plancarte. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de educación bioquímica*, 27(1):9–18, 2008.
- [70] Valmore Bermúdez, Fernando Bermúdez, Nailet Arraiz, Elliuz Leal, Sergia Linares, Edgardo Mengual, Lisney Valdelamar, Moisés Rodríguez, Hamid Seyfi, Anilsa Amell, et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2):76–86, 2007.

- [71] Vicente Castrejón, Roxana Carbó, and Martín Martínez. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *Revista de Educación Bioquímica*, 26(2):49–57, 2007.
- [72] Sémah Tagougui, Nadine Taleb, Joséphine Molvau, Élisabeth Nguyen, Marie Raffray, and Rémi Rabasa-Lhoret. 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, 2019.
- [73] Sumiko Morimoto Martínez. Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González*, 3(3):118–120, 2000.
- [74] Andrea Tura, Umberto Morbiducci, Stefano Sbrignadello, Yvonne Winhofer, Giovanni Pacini, and Alexandra Kautzky-Willer. Shape of glucose, insulin, c-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(4):R941–R948, 2011.
- [75] Rayhan A Lal, Laya Ekhlaspour, Korey Hood, and Bruce Buckingham. Realizing a closed-loop (artificial pancreas) system for the treatment of type 1 diabetes. *Endocrine reviews*, 40(6):1521–1546, 2019.
- [76] Waseem Majeed and Hood Thabit. Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects. *Expert review of medical devices*, 15(8):579–590, 2018.
- [77] Klemen Dovc and Tadej Battelino. Evolution of diabetes technology. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 49(1):1–18, 2020.
- [78] Francisca Eyzaguirre and Ethel Codner. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Revista médica de Chile*, 134(2):239–250, 2006.
- [79] María Fernanda Álvarez, Andrés Palacio-Barrientos, José Fernando Botero-Arango, and Alex Ramírez-Rincón. Bombas de insulina en diabetes tipo 2, del fundamento a la práctica. *CES Medicina*, 31(1):70–76, 2017.
- [80] Boris Kovatchev. A century of diabetes technology: signals, models, and artificial pancreas control. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2019.
- [81] David C Klonoff, David Ahn, and Andjela Drincic. Continuous glucose monitoring: a review of the technology and clinical use. *Diabetes research and clinical practice*, 133:178–192, 2017.

- [82] Thomas Danne, Revital Nimri, Tadej Battelino, Richard M Bergenstal, Kelly L Close, J Hans DeVries, Satish Garg, Lutz Heinemann, Irl Hirsch, Stephanie A Amiel, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes care*, 40(12):1631–1640, 2017.
- [83] Katarina Braune, Shane O’Donnell, Bryan Cleal, Dana Lewis, Adrian Tappe, Ingrid Willaing, Bastian Hauck, and Klemens Raile. Real-world use of do-it-yourself artificial pancreas systems in children and adolescents with type 1 diabetes: online survey and analysis of self-reported clinical outcomes. *JMIR mHealth and uHealth*, 7(7):e14087, 2019.
- [84] Andrew A Bremer and Guillermo Arreaza-Rubín. Analysis of “artificial pancreas (ap) systems for people with type 2 diabetes: Conception and design of the european close project”. *Journal of diabetes science and technology*, 13(2):268–270, 2019.
- [85] Klemen Dovc and Tadej Battelino. Closed-loop insulin delivery systems in children and adolescents with type 1 diabetes. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(2):157–166, 2020.
- [86] CK Boughton and Roman Hovorka. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for type 1 diabetes effective? *Diabetic Medicine*, 36(3):279–286, 2019.
- [87] Moshe Phillip, Revital Nimri, Richard M Bergenstal, Katharine Barnard-Kelly, Thomas Danne, Roman Hovorka, Boris P Kovatchev, Laurel H Messer, Christopher G Parkin, Louise Ambler-Osborn, et al. Consensus recommendations for the use of automated insulin delivery (aid) technologies in clinical practice. *Endocrine reviews*, 2022.
- [88] Griselda Quiroz. The evolution of control algorithms in artificial pancreas: A historical perspective. *Annual Reviews in Control*, 2019.
- [89] TM Peters and A Haidar. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabetic Medicine*, 35(4):450–459, 2018.
- [90] Jessica R Castle, Joseph El Youssef, Leah M Wilson, Ravi Reddy, Navid Resalat, Deborah Branigan, Katrina Ramsey, Joseph Leitschuh, Uma Rajhbeharrysingh, Brian Senf, et al. Randomized outpatient trial of single-and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes care*, 41(7):1471–1477, 2018.
- [91] Steven J Russell, Firas H El-Khatib, David M Nathan, Kendra L Magyar, John Jiang, and Edward R Damiano. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes care*, 35(11):2148–2155, 2012.

- [92] Sunghwan Suh and Jae Hyeon Kim. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes & metabolism journal*, 39(4):273–282, 2015.
- [93] Louis Monnier and Claude Colette. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes care*, 31(Supplement_2):S150–S154, 2008.
- [94] James S Krinsley. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*, 36(11):3008–3013, 2008.
- [95] Soo Kyoung Kim, Sunghwan Suh, Mi Yeon Kim, Hye Soo Chung, Kyu Yeon Hur, Sun Wook Kim, Jae Hoon Chung, Myung-Shik Lee, Yong-Ki Min, Kwang-Won Kim, et al. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. *Endocrine journal*, 58(7):535–541, 2011.
- [96] Lalantha Leelarathna, Hood Thabit, Malgorzata E Wilinska, Lia Bally, Julia K Mader, Thomas R Pieber, Carsten Benesch, Sabine Arnolds, Terri Johnson, Lutz Heinemann, et al. Evaluating glucose control with a novel composite continuous glucose monitoring index. *Journal of diabetes science and technology*, 14(2):277–283, 2020.
- [97] ES Kilpatrick, AS Rigby, K Goode, and SL Atkin. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 50(12):2553–2561, 2007.
- [98] David Rodbard. Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research—one viewpoint, 2011.
- [99] Francisco Gude, Pablo Díaz-Vidal, Cintia Rúa-Pérez, Manuela Alonso-Sampedro, Carmen Fernández-Merino, Jesús Rey-García, Carmen Cadarso-Suárez, Marcos Pazos-Couselo, José Manuel García-López, and Arturo Gonzalez-Quintela. Glycemic variability and its association with demographics and lifestyles in a general adult population. *Journal of diabetes science and technology*, 11(4):780–790, 2017.
- [100] Konrad Pagacz, Konrad Stawiski, Agnieszka Szadkowska, Wojciech Mlynarski, and Wojciech Fendler. Glyculator2: an update on a web application for calculation of glycemic variability indices. *Acta diabetologica*, 55(8):877–880, 2018.
- [101] Edmond A Ryan, Tami Shandro, Kristy Green, Breay W Paty, Peter A Senior, David Bigam, AM James Shapiro, and Marie-Christine Vantyghem. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes*, 53(4):955–962, 2004.
- [102] Louise AC Millard, Nashita Patel, Kate Tilling, Melanie Lewcock, Peter A Flach, and Debbie A Lawlor. Glu, a software package for analysing continuously measured glucose levels in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 2020.

- [103] AH Kadish. Automation control of blood sugar. i. a servomechanism for glucose monitoring and control. *The American journal of medical electronics*, 3:82–86, 1964.
- [104] AM Albisser, BS Leibel, TG Ewart, Z Davidovac, CK Botz, and W Zingg. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, 23(5):389–396, 1974.
- [105] Michael E Fisher. A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 38(1):57–61, 1991.
- [106] Karl Heinz Kienitz and Takashi Yoneyama. A robust controller for insulin pumps based on h-infinity theory. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40(11):1133–1137, 1993.
- [107] Robert S Parker, Francis J Doyle, and Nicholas A Peppas. A model-based algorithm for blood glucose control in type i diabetic patients. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 46(2):148–157, 1999.
- [108] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26–34, 2014.
- [109] The Epsilon Group. A groundbreaking tool for type 1 diabetes treatment r&d. <https://tegvirginia.com/software/t1dms/#>, 2017.
- [110] Sara Trevitt, Sue Simpson, and Annette Wood. 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, 2016.
- [111] Dana M Lewis. Do-it-yourself artificial pancreas system and the openaps movement. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 49(1):203–213, 2020.
- [112] Fabian Mauricio León Vargas et al. Design and implementation of a closed-loop blood glucose control system in patients with type 1 diabetes. 2013.
- [113] Eran Atlas, Revital Nimri, Shahar Miller, Eli A Grunberg, and Moshe Phillip. Mdl-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 33(5):1072–1076, 2010.
- [114] CAMDIAB. Camaps fx. <https://camdiab.com/>, 2020.
- [115] MedtronicDiabetes. Minimed 670g insulin pump system. <https://www.medtronicdiabetes.com/products/minimed-670g-insulin-pump-system>, 2020.

- [116] Tandem Diabetes. Control-iq technology: The easy choice to help protect from highs and lows, to help increase time in range. <https://www.tandemdiabetes.com/products/t-slim-x2-insulin-pump/control-iq>, 2020.
- [117] Tidepool. Tidepool intends to deliver loop as a supported, fda-regulated mobile app in the app store. <https://www.tidepool.org/blog/tidepool-delivering-loop>, 2020.
- [118] Arthur Bertachi, Charrise M Ramkissoon, Jorge Bondia, and Josep Vehí. Automated blood glucose control in type 1 diabetes: a review of progress and challenges. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 65(3):172–181, 2018.
- [119] David L. Rodríguez-Sarmiento, Fabian León-Vargas, and Maira García-Jaramillo. Artificial pancreas systems: experiences from concept to commercialisation. *Expert Review of Medical Devices*, 0(ja):null, 2022. PMID: 36413539.
- [120] Zealand Pharma Beta Bionics. Beta bionics and zealand pharma announce superior glycemic control in phase 2 home-use clinical trial testing the ilet bionic pancreas using dasiglucagon. https://docs.wixstatic.com/ugd/f46be7_f9861f51b8c44ca58206703efbf41fe0.pdf, 2020.
- [121] Bigfoot Biomedical. Bigfoot biomedical: More than just a device. <https://www.bigfootbiomedical.com/>, 2020.
- [122] Omnipod. Omnipod horizon automated glucose control system. <https://www.myomnipod.com/healthcareproviders/about-omnipod/innovation>, 2020.
- [123] DreadMed. The mind behind the artificial pancreas. <https://dreamed-diabetes.com/>, 2020.
- [124] Inreda diabetic. We develop a bi-hormonal artificial pancreas our way. <https://inredadiabetic.nl/en/>, 2020.
- [125] Dose Safety. Working to improve the lives of those with diabetes. <https://www.dosesafety.com/>, 2020.
- [126] Business Wire. Dexcom acquires typezero technologies. <https://www.businesswire.com/news/home/20180822005550/en/>, 2018.
- [127] Garry M Steil, Antonios E Panteleon, and Kerstin Rebrin. Closed-loop insulin delivery—the path to physiological glucose control. *Advanced drug delivery reviews*, 56(2):125–144, 2004.

- [128] Antonios E Panteleon, Mikhail Loutseiko, Garry M Steil, and Kerstin Rebrin. Evaluation of the effect of gain on the meal response of an automated closed-loop insulin delivery system. *Diabetes*, 55(7):1995–2000, 2006.
- [129] Mikhail Loutseiko, Gayane Voskanyan, D Barry Keenan, and Garry M Steil. Closed-loop insulin delivery utilizing pole placement to compensate for delays in subcutaneous insulin delivery, 2011.
- [130] Garry M Steil, Kerstin Rebrin, Christine Darwin, Farzam Hariri, and Mohammed F Saad. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*, 55(12):3344–3350, 2006.
- [131] Kupper A Wintergerst, Dorothee Deiss, Bruce Buckingham, Martin Cantwell, Saraswati Kache, Swati Agarwal, Darrell M Wilson, and Garry Steil. Glucose control in pediatric intensive care unit patients using an insulin–glucose algorithm. *Diabetes technology & therapeutics*, 9(3):211–222, 2007.
- [132] Stuart A Weinzimer, Garry M Steil, Karena L Swan, Jim Dziura, Natalie Kurtz, and William V Tamborlane. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes care*, 31(5):934–939, 2008.
- [133] Garry M Steil, Cesar C Palerm, Natalie Kurtz, Gayane Voskanyan, Anirban Roy, Sachiko Paz, and Fouad R Kandeel. The effect of insulin feedback on closed loop glucose control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5):1402–1408, 2011.
- [134] Jessica L Ruiz, Jennifer L Sherr, Eda Cengiz, Lori Carria, Anirban Roy, Gayane Voskanyan, William V Tamborlane, and Stuart A Weinzimer. Effect of insulin feedback on closed-loop glucose control: a crossover study. *Journal of diabetes science and technology*, 6(5):1123–1130, 2012.
- [135] Michael J O’grady, Adam J Retterath, D Barry Keenan, Natalie Kurtz, Martin Cantwell, Glenn Spital, Michael N Kremliovsky, Anirban Roy, Elizabeth A Davis, Timothy W Jones, et al. The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 35(11):2182–2187, 2012.
- [136] Andrew Dauber, Liat Corcia, Jason Safer, Michael SD Agus, Sara Einis, and Garry M Steil. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged < 7 years: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 36(2):222–227, 2013.

- [137] MOHAMMED SAAD, KERSTIN REBRIN, GARRY STEIL, et al. Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery—implications for controller optimization: 416-p. *Diabetes*, 55, 2006.
- [138] Sami S Kanderian, Stuart A Weinzimer, and Garry M Steil. The identifiable virtual patient model: comparison of simulation and clinical closed-loop study results. *Journal of diabetes science and technology*, 6(2):371–379, 2012.
- [139] Srinivas Laxminarayan, Jaques Reifman, and Garry M Steil. Use of a food and drug administration-approved type 1 diabetes mellitus simulator to evaluate and optimize a proportional-integral-derivative controller. *Journal of diabetes science and technology*, 6(6):1401–1412, 2012.
- [140] Trang T Ly, Anirban Roy, Benyamin Grosman, John Shin, Alex Campbell, Salman Monirabbasi, Bradley Liang, Rie von Eyben, Satya Shanmugham, Paula Clinton, et al. Day and night closed-loop control using the integrated medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care*, 38(7):1205–1211, 2015.
- [141] Trang T Ly, D Barry Keenan, Anirban Roy, Jino Han, Benyamin Grosman, Martin Cantwell, Natalie Kurtz, Rie von Eyben, Paula Clinton, Darrell M Wilson, et al. Automated overnight closed-loop control using a proportional-integral-derivative algorithm with insulin feedback in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes technology & therapeutics*, 18(6):377–384, 2016.
- [142] Martin I de Bock, Anirban Roy, Matthew N Cooper, Julie A Dart, Carolyn L Berthold, Adam J Retterath, Kate E Freeman, Benyamin Grosman, Natalie Kurtz, Fran Kaufman, et al. Feasibility of outpatient 24-hour closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care*, 38(11):e186–e187, 2015.
- [143] Benyamin Grosman, Jacob Ilany, Anirban Roy, Natalie Kurtz, Di Wu, Neha Parikh, Gayane Voskanyan, Noa Konvalina, Chrystaleni Mylonas, Rebecca Gottlieb, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes during supervised outpatient conditions. *Journal of diabetes science and technology*, 10(3):708–713, 2016.
- [144] H Wolpert, M Kavanagh, A Atakov-Castillo, and GM Steil. The artificial pancreas: evaluating risk of hypoglycaemia following errors that can be expected with prolonged at-home use. *Diabetic Medicine*, 33(2):235–242, 2016.
- [145] Trang T Ly, Stuart A Weinzimer, David M Maahs, Jennifer L Sherr, Anirban Roy, Benyamin Grosman, Martin Cantwell, Natalie Kurtz, Lori Carria, Laurel Messer, et al. Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. *Pediatric diabetes*, 18(5):348–355, 2017.

- [146] Satish K Garg, Stuart A Weinzimer, William V Tamborlane, Bruce A Buckingham, Bruce W Bode, Timothy S Bailey, Ronald L Brazg, Jacob Ilany, Robert H Slover, Stacey M Anderson, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(3):155–163, 2017.
- [147] Toni L Cordero, Satish K Garg, Ronald Brazg, Timothy S Bailey, John Shin, Scott W Lee, and Francine R Kaufman. the effect of prior continuous glucose monitoring use on glycemic outcomes in the pivotal trial of the minimed™ 670g hybrid closed-loop system. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(12):749–752, 2017.
- [148] FDA-News. Fda approves automated insulin delivery and monitoring system for use in younger pediatric patients. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-automated-insulin-delivery-and-monitoring-system-use-younger-pediatric-patients>, 2018.
- [149] Ludovic J Chassin, Malgorzata E Wilinska, and Roman Hovorka. Evaluation of glucose controllers in virtual environment: methodology and sample application. *Artificial Intelligence in Medicine*, 32(3):171–181, 2004.
- [150] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905, 2004.
- [151] Roman Hovorka, Ludovic J Chassin, Malgorzata E Wilinska, Valentina Canonico, Joyce Akwe Akwi, Marco Orsini Federici, Massimo Massi-Benedetti, Ivo Hutzli, Claudio Zaugg, Heiner Kaufmann, et al. Closing the loop: the adicol experience. *Diabetes technology & therapeutics*, 6(3):307–318, 2004.
- [152] HC Schaller, L Schaupp, M Bodenlenz, ME Wilinska, LJ Chassin, Paul Wach, T Vering, R Hovorka, and TR Pieber. On-line adaptive algorithm with glucose prediction capacity for subcutaneous closed loop control of glucose: evaluation under fasting conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetic medicine*, 23(1):90–93, 2006.
- [153] Malgorzata E Wilinska, Erwin S Budiman, Marc B Taub, Daniela Elleri, Janet M Allen, Carlo Li Acerin, David B Dunger, and Roman Hovorka. Overnight closed-loop insulin delivery with model predictive control: assessment of hypoglycemia and hyperglycemia risk using simulation studies, 2009.
- [154] Malgorzata E Wilinska, Ludovic J Chassin, Carlo L Acerini, Janet M Allen, David B Dunger, and Roman Hovorka. Simulation environment to evaluate closed-loop insu-

- lin delivery systems in type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 4(1):132–144, 2010.
- [155] D Elleri, JM Allen, M Nodale, ME Wilinska, CL Acerini, DB Dunger, and R Hovorka. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 27(4):480–484, 2010.
- [156] Roman Hovorka, Janet M Allen, Daniela Elleri, Ludovic J Chassin, Julie Harris, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Tomas Hovorka, Anne Mette F Larsen, Marianna Nodale, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet*, 375(9716):743–751, 2010.
- [157] Helen R Murphy, Kavita Kumareswaran, Daniela Elleri, Janet M Allen, Karen Caldwell, Martina Biagioni, David Simmons, David B Dunger, Marianna Nodale, Malgorzata E Wilinska, et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. *Diabetes care*, 34(12):2527–2529, 2011.
- [158] Daniela Elleri, Janet M Allen, Martina Biagioni, Kavita Kumareswaran, Lalantha Leelarathna, Karen Caldwell, Marianna Nodale, Malgorzata E Wilinska, Carlo L Acerini, David B Dunger, et al. Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 13(6):449–453, 2012.
- [159] Daniela Elleri, Janet M Allen, Kavita Kumareswaran, Lalantha Leelarathna, Marianna Nodale, Karen Caldwell, Peiyao Cheng, Craig Kollman, Ahmad Haidar, Helen R Murphy, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes care*, 36(4):838–844, 2013.
- [160] Lalantha Leelarathna, Shane W English, Hood Thabit, Karen Caldwell, Janet M Allen, Kavita Kumareswaran, Malgorzata E Wilinska, Marianna Nodale, Jasdip Mangat, Mark L Evans, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. *Critical Care*, 17(4):R159, 2013.
- [161] Yoeri M Luijf, J Hans DeVries, Koos Zwinderman, Lalantha Leelarathna, Marianna Nodale, Karen Caldwell, Kavita Kumareswaran, Daniela Elleri, Janet M Allen, Malgorzata E Wilinska, et al. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. *Diabetes care*, 36(12):3882–3887, 2013.

- [162] Lalantha Leelarathna, Hood Thabit, Janet M Allen, Marianna Nodale, Malgorzata E Wilinska, Kevin Powell, Stephen Lane, Mark L Evans, and Roman Hovorka. Evaluating the performance of a novel embedded closed-loop system. *Journal of diabetes science and technology*, 8(2):267–272, 2014.
- [163] Roman Hovorka, Daniela Elleri, Hood Thabit, Janet M Allen, Lalantha Leelarathna, Ranna El-Khairi, Kavita Kumareswaran, Karen Caldwell, Peter Calhoun, Craig Kollman, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes care*, 37(5):1204–1211, 2014.
- [164] Daniela Elleri, Giulio Maltoni, Janet M Allen, Marianna Nodale, Kavita Kumareswaran, Lalantha Leelarathna, Hood Thabit, Karen Caldwell, Malgorzata E Wilinska, Peter Calhoun, et al. Safety of closed-loop therapy during reduction or omission of meal boluses in adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(11):1174–1178, 2014.
- [165] Hood Thabit, Alexandra Lubina-Solomon, Marietta Stadler, Lalantha Leelarathna, Emma Walkinshaw, Andrew Pernet, Janet M Allen, Ahmed Iqbal, Pratik Choudhary, Kavita Kumareswaran, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(9):701–709, 2014.
- [166] Lalantha Leelarathna, Sibylle Dellweg, Julia K Mader, Janet M Allen, Carsten Benesch, Werner Doll, Martin Ellmerer, Sara Hartnell, Lutz Heinemann, Harald Kojzar, et al. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care*, 37(7):1931–1937, 2014.
- [167] Hood Thabit, Daniela Elleri, Lalantha Leelarathna, JM Allen, Alexandra Lubina-Solomon, Marietta Stadler, Emma Walkinshaw, Ahmed Iqbal, Pratik Choudhary, ME Wilinska, et al. Unsupervised home use of an overnight closed-loop system over 3–4 weeks: a pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(5):452–458, 2015.
- [168] Hood Thabit, Martin Tauschmann, Janet M Allen, Lalantha Leelarathna, Sara Hartnell, Malgorzata E Wilinska, Carlo L Acerini, Sibylle Dellweg, Carsten Benesch, Lutz Heinemann, et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22):2129–2140, 2015.
- [169] Daniela Elleri, Martina Biagioni, Janet Macdonald Allen, Kavita Kumareswaran, Lalantha Leelarathna, Karen Caldwell, Marianna Nodale, Malgorzata E Wilinska, Ahmad Haidar, Peter Calhoun, et al. Safety, efficacy and glucose turnover of reduced prandial boluses during closed-loop therapy in adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(12):1173–1179, 2015.

- [170] Zoe A Stewart, Malgorzata E Wilinska, Sara Hartnell, Rosemary C Temple, Gerry Rayman, Katharine P Stanley, David Simmons, Graham R Law, Eleanor M Scott, Roman Hovorka, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(7):644–654, 2016.
- [171] Martin Tauschmann, Janet M Allen, Malgorzata E Wilinska, Hood Thabit, Zoë Stewart, Peiyao Cheng, Craig Kollman, Carlo L Acerini, David B Dunger, and Roman Hovorka. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 39(7):1168–1174, 2016.
- [172] Martin Tauschmann, Janet M Allen, Malgorzata E Wilinska, Hood Thabit, Carlo L Acerini, David B Dunger, and Roman Hovorka. Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled adolescents with type 1 diabetes: a 3-week, free-living, randomized crossover trial. *Diabetes Care*, 39(11):2019–2025, 2016.
- [173] Lia Bally, Hood Thabit, Harald Kojzar, Julia K Mader, Jehona Qerimi-Hyseni, Sara Hartnell, Martin Tauschmann, Janet M Allen, Malgorzata E Wilinska, Thomas R Pieber, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4):261–270, 2017.
- [174] Martin Tauschmann, Janet M Allen, Katrin Nagl, Maria Fritsch, James Yong, Emily Metcalfe, Dominique Schaeffer, Muriel Fichelle, Ulrike Schierloh, Alena G Thiele, et al. Home use of day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in very young children: a multicenter, 3-week, randomized trial. *Diabetes Care*, 42(4):594–600, 2019.
- [175] Martin Tauschmann, Hood Thabit, Lia Bally, Janet M Allen, Sara Hartnell, Malgorzata E Wilinska, Yue Ruan, Judy Sibayan, Craig Kollman, Peiyao Cheng, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet*, 392(10155):1321–1329, 2018.
- [176] Franz Feichtner, Julia K Mader, Roland Schaller, Lukas Schaupp, Martin Ellmerer, Stefan Korsatko, Venkata R Kondepoti, H Michael Heise, Malgorzata E Wilinska, Roman Hovorka, et al. A stepwise approach toward closed-loop blood glucose control for intensive care unit patients: results from a feasibility study in type 1 diabetic subjects using vascular microdialysis with infrared spectrometry and a model predictive control algorithm. *Journal of diabetes science and technology*, 5(4):901–905, 2011.
- [177] Daniela Elleri, Janet M Allen, Marianna Nodale, Malgorzata E Wilinska, Jasdip S Mangat, Anne Mette F Larsen, Carlo L Acerini, David B Dunger, and Roman Hovorka.

- ka. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 13(4):419–424, 2011.
- [178] Roman Hovorka, Kavita Kumareswaran, Julie Harris, Janet M Allen, Daniela Elleri, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Marianna Nodale, Helen R Murphy, David B Dunger, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *Bmj*, 342:d1855, 2011.
- [179] Lalantha Leelarathna, Sibylle Dellweg, Julia K Mader, Katharine Barnard, Carsten Benesch, Martin Ellmerer, Lutz Heinemann, Harald Kojzar, Hood Thabit, Malgorzata E Wilinska, et al. Assessing the effectiveness of 3 months day and night home closed-loop insulin delivery in adults with suboptimally controlled type 1 diabetes: a randomised crossover study protocol. *BMJ open*, 4(9):e006075, 2014.
- [180] Katharine D Barnard, Timothy Wysocki, Vanessa Ullly, Julia K Mader, Thomas R Pieber, Hood Thabit, Martin Tauschmann, Lalantha Leelarathna, Sara Hartnell, Carlo L Acerini, et al. Closing the loop in adults, children and adolescents with suboptimally controlled type 1 diabetes under free living conditions: a psychosocial substudy. *Journal of diabetes science and technology*, 11(6):1080–1088, 2017.
- [181] Ali Emami, Malgorzata E Willinska, Hood Thabit, Lalantha Leelarathna, Sara Hartnell, Sibylle Dellweg, Carsten Benesch, Julia K Mader, Manuel Holzer, Harald Kojzar, et al. Behavioral patterns and associations with glucose control during 12-week randomized free-living clinical trial of day and night hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(7):433–437, 2017.
- [182] Martin Tauschmann, Janet M Allen, Malgorzata E Wilinska, Yue Ruan, Hood Thabit, Carlo L Acerini, David B Dunger, and Roman Hovorka. Sensor life and overnight closed loop: A randomized clinical trial. *Journal of diabetes science and technology*, 11(3):513–521, 2017.
- [183] JDRF. World’s first artificial pancreas app licensed for people with type 1 diabetes in uk. <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/admin.camdiab.com/press.release/Press+release+-+launch+16+March+2020.pdf>, 2020.
- [184] Zoe A Stewart, Malgorzata E Wilinska, Sara Hartnell, Leanne K O’Neil, Gerry Rayman, Eleanor M Scott, Katharine Barnard, Conor Farrington, Roman Hovorka, and Helen R Murphy. Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care*, 41(7):1391–1399, 2018.

- [185] Klemen Dovc, Charlotte Boughton, Martin Tauschmann, Hood Thabit, Lia Bally, Janet M Allen, Carlo L Acerini, Sabine Arnolds, Carine de Beaufort, Richard M Bergens-tal, et al. Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care*, 42(7):1344–1347, 2019.
- [186] Gianluca Musolino, Klemen Dovc, Charlotte K Boughton, Martin Tauschmann, Janet M Allen, Katrin Nagl, Maria Fritsch, James Yong, Emily Metcalfe, Dominique Schaeffer, et al. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 20(6):794–799, 2019.
- [187] Lalo Magni, Davide M Raimondo, Luca Bossi, Chiara Dalla Man, Giuseppe De Nicolao, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial, 2007.
- [188] Colleen S Hughes, Stephen D Patek, Marc D Breton, and Boris P Kovatchev. Hypoglycemia prevention via pump attenuation and red-yellow-green “traffic” lights using continuous glucose monitoring and insulin pump data. *Journal of diabetes science and technology*, 4(5):1146–1155, 2010.
- [189] William L Clarke, Stacey Anderson, Marc Breton, Stephen Patek, Laurissa Kashmer, and Boris Kovatchev. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the virginia experience, 2009.
- [190] Lalo Magni, Marco Forgione, Chiara Toffanin, Chiara Dalla Man, Boris Kovatchev, Giuseppe De Nicolao, and Claudio Cobelli. Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial, 2009.
- [191] Boris Kovatchev, Claudio Cobelli, Eric Renard, Stacey Anderson, Marc Breton, Stephen Patek, William Clarke, Daniela Bruttomesso, Alberto Maran, Silvana Costa, et al. Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results. *Journal of diabetes science and technology*, 4(6):1374–1381, 2010.
- [192] Paola Soru, Giuseppe De Nicolao, Chiara Toffanin, Chiara Dalla Man, Claudio Cobelli, Lalo Magni, AP@ Home Consortium, et al. Mpc based artificial pancreas: strategies for individualization and meal compensation. *Annual Reviews in Control*, 36(1):118–128, 2012.
- [193] Marc Breton, Anne Farret, Daniela Bruttomesso, Stacey Anderson, Lalo Magni, Stephen Patek, Chiara Dalla Man, Jerome Place, Susan Demartini, Simone Del Favero, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*, 61(9):2230–2237, 2012.

- [194] Boris P Kovatchev, Eric Renard, Claudio Cobelli, Howard C Zisser, Patrick Keith-Hynes, Stacey M Anderson, Sue A Brown, Daniel R Chernavvsky, Marc D Breton, Anne Farret, et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes care*, 36(7):1851–1858, 2013.
- [195] Simone Del Favero, Daniela Bruttomesso, Federico Di Palma, Giordano Lanzola, Roberto Visentin, Alessio Filippi, Rachele Scotton, Chiara Toffanin, Mirko Messori, Stefania Scarpellini, et al. First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas. *Diabetes care*, 37(5):1212–1215, 2014.
- [196] Howard Zisser, Eric Renard, Boris Kovatchev, Claudio Cobelli, Angelo Avogaro, Revital Nimri, Lalo Magni, Bruce A Buckingham, H Peter Chase, Francis J Doyle III, et al. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(10):613–622, 2014.
- [197] H Peter Chase, Francis J Doyle III, Howard Zisser, Eric Renard, Revital Nimri, Claudio Cobelli, Bruce A Buckingham, David M Maahs, Stacey Anderson, Lalo Magni, et al. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(10):623–632, 2014.
- [198] Trang T Ly, Marc D Breton, Patrick Keith-Hynes, Daniel De Salvo, Paula Clinton, Kari Benassi, Benton Mize, Daniel Chernavvsky, Jérôme Place, Darrell M Wilson, et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes care*, 37(8):2310–2316, 2014.
- [199] Boris P Kovatchev, Eric Renard, Claudio Cobelli, Howard C Zisser, Patrick Keith-Hynes, Stacey M Anderson, Sue A Brown, Daniel R Chernavvsky, Marc D Breton, Lloyd B Mize, et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes care*, 37(7):1789–1796, 2014.
- [200] Sue A Brown, Boris P Kovatchev, Marc D Breton, Stacey M Anderson, Patrick Keith-Hynes, Stephen D Patek, Boyi Jiang, Najib Ben Brahim, Paul Vereshchetin, Daniela Bruttomesso, et al. Multinight “bedside” closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 17(3):203–209, 2015.
- [201] Jort Kropff, Simone Del Favero, Jerome Place, Chiara Toffanin, Roberto Visentin, Marco Monaro, Mirko Messori, Federico Di Palma, Giordano Lanzola, Anne Farret, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 3(12):939–947, 2015.

- [202] Sue A Brown, Marc D Breton, Stacey M Anderson, Laura Kollar, Patrick Keith-Hynes, Carol J Levy, David W Lam, Camilla Levister, Nihat Baysal, Yogish C Kudva, et al. Overnight closed-loop control improves glycemic control in a multicenter study of adults with type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(10):3674–3682, 2017.
- [203] S Del Favero, J Place, J Kropff, M Messori, P Keith-Hynes, R Visentin, M Monaro, S Galasso, F Boscari, C Toffanin, et al. Multicenter outpatient dinner/overnight reduction of hypoglycemia and increased time of glucose in target with a wearable artificial pancreas using modular model predictive control in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(5):468–476, 2015.
- [204] Eric Renard, Anne Farret, Jort Kropff, Daniela Bruttomesso, Mirko Messori, Jerome Place, Roberto Visentin, Roberta Calore, Chiara Toffanin, Federico Di Palma, et al. Day-and-night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: results of a single-arm 1-month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home. *Diabetes Care*, 39(7):1151–1160, 2016.
- [205] Stacey M Anderson, Dan Raghinaru, Jordan E Pinsker, Federico Boscari, Eric Renard, Bruce A Buckingham, Revital Nimri, Francis J Doyle, Sue A Brown, Patrick Keith-Hynes, et al. Multinational home use of closed-loop control is safe and effective. *Diabetes care*, 39(7):1143–1150, 2016.
- [206] Daniel R Chernavvsky, Mark D DeBoer, Patrick Keith-Hynes, Benton Mize, Molly McElwee, Susan Demartini, Spencer F Dunsmore, Christian Wakeman, Boris P Kovatchev, and Marc D Breton. Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatric diabetes*, 17(1):28–35, 2016.
- [207] Mark D DeBoer, Marc D Breton, Christian Wakeman, Elaine M Schertz, Emma G Emory, Jessica L Robic, Laura L Kollar, Boris P Kovatchev, and Daniel R Chernavvsky. Performance of an artificial pancreas system for young children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(5):293–298, 2017.
- [208] Boris Kovatchev, Peiyao Cheng, Stacey M Anderson, Jordan E Pinsker, Federico Boscari, Bruce A Buckingham, Francis J Doyle III, Corey K Hood, Sue A Brown, Marc D Breton, et al. Feasibility of long-term closed-loop control: a multicenter 6-month trial of 24/7 automated insulin delivery. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(1):18–24, 2017.

- [209] Sue Brown, Dan Raghinaru, Emma Emory, and Boris Kovatchev. First look at control-iq: a new-generation automated insulin delivery system. *Diabetes care*, 41(12):2634–2636, 2018.
- [210] Laya Ekhlaspour, Gregory P Forlenza, Daniel Chernavvsky, David M Maahs, R Paul Wadwa, Mark D Deboer, Laurel H Messer, Marissa Town, Jennifer Pinnata, Geoff Kruse, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the tandem control-iq ap system. *Pediatric diabetes*, 20(6):759–768, 2019.
- [211] Stacey M Anderson, Bruce A Buckingham, Marc D Breton, Jessica L Robic, Charlotte L Barnett, Christian A Wakeman, Mary C Oliveri, Sue A Brown, Trang T Ly, Paula K Clinton, et al. Hybrid closed-loop control is safe and effective for people with type 1 diabetes who are at moderate to high risk for hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*, 21(6):356–363, 2019.
- [212] Sue A Brown, Boris P Kovatchev, Dan Raghinaru, John W Lum, Bruce A Buckingham, Yogish C Kudva, Lori M Laffel, Carol J Levy, Jordan E Pinsker, R Paul Wadwa, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(18):1707–1717, 2019.
- [213] Tandem Diabetes Care. Tandem diabetes care announces commercial launch of the t:slim x2 insulin pump with control-iq technology in the united states. <http://investor.tandemdiabetes.com/news-releases/news-release-details/tandem-diabetes-care-announces-commercial-launch-tslim-x2-0>, 2020.
- [214] Marie Aude Quemerais, Maeva Doron, Florent Dutrech, Vincent Melki, Sylvia Franc, Michel Antonakios, Guillaume Charpentier, Helene Hanaire, Pierre Yves Benhamou, and Diabeloop Consortium. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the wp6. 0 diabeloop study. *Journal of diabetes science and technology*, 8(6):1177–1184, 2014.
- [215] Pierre Yves Benhamou, Erik Huneker, Sylvia Franc, Maeva Doron, and Guillaume Charpentier. Customization of home closed-loop insulin delivery in adult patients with type 1 diabetes, assisted with structured remote monitoring: the pilot wp7 diabeloop study. *Acta diabetologica*, 55(6):549–556, 2018.
- [216] Pierre-Yves Benhamou, Sylvia Franc, Yves Reznik, Charles Thivolet, Pauline Schaepleynck, Eric Renard, Bruno Guerci, Lucy Chaillous, Celine Lukas-Croisier, Nathalie Jeandidier, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital Health*, 1(1):e17–e25, 2019.

- [217] Diabeloop. Diabeloop obtains ce marking and launches new round of funding. <https://www.diabeloop.com/media-press/press-releases/diabeloop-obtains-ce-marking-and-launches-new-round-of-funding-2> , 2021.
- [218] Hélène Hanaire, Sylvia Franc, Sophie Borot, Alfred Penforis, Pierre-Yves Benhamou, Pauline Schaepelynck, Eric Renard, Bruno Guerci, Nathalie Jeandidier, Chantal Simon, et al. Efficacy of the diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(3):324–334, 2020.
- [219] Coralie Amadou, Sylvia Franc, Pierre-Yves Benhamou, Sandrine Lablanche, Erik Huneker, Guillaume Charpentier, and Alfred Penforis. Diabeloop dblg1 closed-loop system enables patients with type 1 diabetes to significantly improve their glycemic control in real-life situations without serious adverse events: 6-month follow-up. *Diabetes Care*, 44(3):844–846, 2021.
- [220] Pierre-Yves Benhamou, Sandrine Lablanche, Anne Vambergue, Maeva Doron, Sylvia Franc, and Guillaume Charpentier. Patients with highly unstable type 1 diabetes eligible for islet transplantation can be managed with a closed-loop insulin delivery system: a series of n-of-1 randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(1):186–194, 2021.
- [221] Johanna Delagenière, Christel Schwartz, Maeva Doron, Erik Huneker, Sylvia Franc, Guillaume Charpentier, Anne Vambergue, Pierre-Yves Benhamou, and Sandrine Lablanche. Prospective analysis of satisfaction and usability of closed-loop diabeloop dblhu treatment in patients with highly unstable type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*, 58(12):1709–1711, 2021.
- [222] Diabeloop. Diabeloop sa. and sfc fluidics inc. announce development agreement for the united states. <https://www.diabeloop.com/media-press/press-releases/diabeloop-sa-and-sfc-fluidics-inc-announce-the-development-agreement-for-the-united-states> , 2021.
- [223] Shahar Miller, Revital Nimri, Eran Atlas, Eli A Grunberg, and Moshe Phillip. Automatic learning algorithm for the md-logic artificial pancreas system. *Diabetes technology & therapeutics*, 13(10):983–990, 2011.
- [224] Revital Nimri, Eran Atlas, Michal Ajzensztejn, Shahar Miller, Tal Oron, and Moshe Phillip. Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under md-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the dream project. *Diabetes technology & therapeutics*, 14(8):728–735, 2012.
- [225] R Nimri, T Danne, O Kordonouri, E Atlas, N Bratina, T Biester, M Avbelj, S Miller, I Muller, M Phillip, et al. Overnight automated type 1 diabetes control under md-logic closed-loop system: a randomized crossover trial. *Pediatric diabetes*, 14:159–167, 2013.

- [226] Moshe Phillip, Tadej Battelino, Eran Atlas, Olga Kordonouri, Natasa Bratina, Shahar Miller, Torben Biester, Magdalena Avbelj Stefanija, Ido Muller, Revital Nimri, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *New England Journal of Medicine*, 368(9):824–833, 2013.
- [227] Tal Oron, Alon Farfel, Ido Muller, Shahar Miller, Eran Atlas, Revital Nimri, and Moshe Phillip. A remote monitoring system for artificial pancreas support is safe, reliable, and user friendly. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(11):699–705, 2014.
- [228] Revital Nimri, Ido Muller, Eran Atlas, Shahar Miller, Olga Kordonouri, Natasa Bratina, Christiana Tsioli, Magdalena A Stefanija, Thomas Danne, Tadej Battelino, et al. Night glucose control with md-logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial—interim analysis. *Pediatric diabetes*, 15(2):91–99, 2014.
- [229] Revital Nimri, Ido Muller, Eran Atlas, Shahar Miller, Aviel Fogel, Natasa Bratina, Olga Kordonouri, Tadej Battelino, Thomas Danne, and Moshe Phillip. Md-logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes care*, 37(11):3025–3032, 2014.
- [230] Claudia Ziegler, Alon Liberman, Revital Nimri, Ido Muller, Simona Klemenčič, Nataša Bratina, Sarah Bläsing, Kerstin Remus, Moshe Phillip, Tadej Battelino, et al. Reduced worries of hypoglycaemia, high satisfaction, and increased perceived ease of use after experiencing four nights of md-logic artificial pancreas at home (dream4). *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2015.
- [231] Revital Nimri, Natasa Bratina, Olga Kordonouri, Magdalena Avbelj Stefanija, Maryam Fath, Torben Biester, Ido Muller, Eran Atlas, Shahar Miller, Aviel Fogel, et al. Md-logic overnight type 1 diabetes control in home settings: A multicentre, multinational, single blind randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4):553–561, 2017.
- [232] Klemen Dovc, Maddalena Macedoni, Natasa Bratina, Dusanka Lepej, Revital Nimri, Eran Atlas, Ido Muller, Olga Kordonouri, Torben Biester, Thomas Danne, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*, 60(11):2157–2167, 2017.
- [233] Klemen Dovc, Claudia Piona, Gül Yeşiltepe Mutlu, Natasa Bratina, Barbara Jenko Bizjan, Dusanka Lepej, Revital Nimri, Eran Atlas, Ido Muller, Olga Kordonouri, et al. Faster compared with standard insulin aspart during day-and-night fully closed-loop insulin therapy in type 1 diabetes: a double-blind randomized crossover trial. *Diabetes care*, 43(1):29–36, 2020.

- [234] Martin de Bock, Julie Dart, Michael Hancock, Grant Smith, Elizabeth A Davis, and Timothy W Jones. Performance of medtronic hybrid closed-loop iterations: results from a randomized trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(10):693–697, 2018.
- [235] Barbora Paldus, Melissa H Lee, Hannah M Jones, Sybil A McAuley, Jodie C Horsburgh, Kerryn L Roem, Glenn M Ward, Richard J MacIsaac, Neale Cohen, Peter G Colman, et al. Glucose control using a standard versus an enhanced hybrid closed loop system: a randomized crossover study. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 21(1):56–58, 2019.
- [236] Anders L Carlson, Bruce W Bode, Ronald L Brazg, Mark P Christiansen, Satish K Garg, Kevin Kaiserman, Mark Kipnes, David R Liljenquist, Athena Philis-Tsimikas, Rodica Pop-Busui, et al. 97-lb: safety and glycemic outcomes of the minimed advanced hybrid closed-loop (ahcl) system in subjects with t1d. *Diabetes*, 69(Supplement_1), 2020.
- [237] Medtronic. Medtronic secures ce mark for minimedtm 780g advanced hybrid closed loop system designed to further simplify type 1 diabetes management. <https://news.medtronic.com/2020-06-11-Medtronic-Secures-CE-Mark-for-MiniMed-TM-780G-Advanced-Hybrid-Closed-Loop-System-Designed-to-Further-Simplify-Type-1-Diabetes-Management> , 2020.
- [238] Revital Nimri, Benyamin Grosman, Anirban Roy, Judith Nir, Naama Fisch Shvalb, Natali Kurtz, Neta Loewenthal, Michal Gillon-Keren, Ido Muller, Eran Atlas, et al. Feasibility study of a hybrid closed-loop system with automated insulin correction boluses. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23(4):268–276, 2021.
- [239] Richard M Bergenstal, Revital Nimri, Roy W Beck, Amy Criego, Lori Laffel, Desmond Schatz, Tadej Battelino, Thomas Danne, Stuart A Weinzimer, Judy Sibayan, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (flair): a multicentre, randomised, crossover trial. *The Lancet*, 397(10270):208–219, 2021.
- [240] Mathias Tschaikner, Kevin Powell, Miró Jungklaus, Martin Fritz, Martin Ellmerer, Roman Hovorka, Steve Lane, Thomas R Pieber, and Werner Regittnig. Novel single-site device for conjoined glucose sensing and insulin infusion: Performance evaluation in diabetes patients during home-use. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(1):323–332, 2019.
- [241] C Farrington, HR Murphy, and Roman Hovorka. A qualitative study of clinician attitudes towards closed-loop systems in mainstream diabetes care in england. *Diabetic Medicine*, 2019.

- [242] J Lawton, B Kimbell, D Rankin, NL Ashcroft, L Varghese, JM Allen, CK Boughton, F Campbell, T Randell, REJ Besser, et al. Health professionals' views about who would benefit from using a closed-loop system: qualitative study. 2019.
- [243] Conor Farrington, Roman Hovorka, and Helen Murphy. Who should access closed-loop technology? a qualitative study of clinician attitudes in england. *Diabetes Technology and Therapeutics*, (ja), 2020.
- [244] Fabian León-Vargas, Jineth Andrea Arango Oviedo, and Héctor Javier Luna Wandurraga. Two decades of research in artificial pancreas: Insights from a bibliometric analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 16(2):434–445, 2022.
- [245] Olesya Didyuk, Nicolas Econom, Angelica Guardia, Kelsey Livingston, and Ulrike Klueh. Continuous glucose monitoring devices: past, present, and future focus on the history and evolution of technological innovation. *Journal of diabetes science and technology*, 15(3):676–683, 2021.
- [246] Jothydev Kesavadev, Banshi Saboo, Meera B Krishna, and Gopika Krishnan. Evolution of insulin delivery devices: from syringes, pens, and pumps to diy artificial pancreas. *Diabetes Therapy*, 11(6):1251–1269, 2020.
- [247] Hood Thabit, Sara Hartnell, Janet M Allen, Andrea Lake, Malgorzata E Wilinska, Yue Ruan, Mark L Evans, Anthony P Coll, and Roman Hovorka. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(2):117–124, 2017.
- [248] Lia Bally, Hood Thabit, Sara Hartnell, Eveline Anderегgen, Yue Ruan, Malgorzata E Wilinska, Mark L Evans, Maria M Wertli, Anthony P Coll, Christoph Stettler, et al. Closed-loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *New England Journal of Medicine*, 379(6):547–556, 2018.
- [249] Lia Bally, Philipp Gubler, Hood Thabit, Sara Hartnell, Yue Ruan, Malgorzata E Wilinska, Mark L Evans, Mariam Semmo, Bruno Vogt, Anthony P Coll, et al. Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *Kidney international*, 96(3):593–596, 2019.
- [250] Lia Bally, David Herzig, Yue Ruan, Malgorzata E Wilinska, Mariam Semmo, Andreas Vogt, Maria M Wertli, Bruno Vogt, Christoph Stettler, and Roman Hovorka. Short-term fully closed-loop insulin delivery using faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(12):2718–2722, 2019.

- [251] FDA-News. Fda approves first-of-its-kind automated insulin delivery and monitoring system for use in young pediatric patients. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-automated-insulin-delivery-and-monitoring-system-use-young-pediatric>, 2020.
- [252] J. Dakin. Fda aprueba control-iq circuito híbrido cerrado de tandem. <https://es.beyondtype1.org/fda-aprueba-control-iq-circuito-hibrido-cerrado-de-tandem/>, 2020.
- [253] Charlotte K Boughton and Roman Hovorka. Advances in artificial pancreas systems. *Science translational medicine*, 11(484):eaaw4949, 2019.
- [254] Stuart A Weinzimer, Jennifer L Sherr, Eda Cengiz, Grace Kim, Jessica L Ruiz, Lori Carria, Gayane Voskanyan, Anirban Roy, and William V Tamborlane. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 35(10):1994–1999, 2012.
- [255] Venkat Sasidhar Renukuntla, Neesha Ramchandani, Jeniece Trast, Martin Cantwell, and Rubina A Heptulla. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with epid algorithm. *Journal of diabetes science and technology*, 8(5):1011–1017, 2014.
- [256] Francesco Micheletto, Chiara Dalla Man, Orville Kolterman, Elaine Chiquette, Kathrin Herrmann, Jörg Schirra, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. In silico design of optimal ratio for co-administration of pramlintide and insulin in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 15(10):802–809, 2013.
- [257] Torben Biester, Ido Muller, Thekla von dem Berge, Eran Atlas, Revital Nimri, Moshe Phillip, Tadej Battelino, Natasa Bratina, Klemen Dovc, Markus F Scheerer, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The dapadream study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(2):599–608, 2021.
- [258] Leah M Wilson, Peter G Jacobs, and Jessica R Castle. Role of glucagon in automated insulin delivery. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 49(1):179–202, 2020.
- [259] Daniel A Finan, Thomas W McCann Jr, Kathleen Rhein, Eyal Dassau, Marc D Breton, Stephen D Patek, Henry Anhalt, Boris P Kovatchev, Francis J Doyle III, Stacey M Anderson, et al. Effect of algorithm aggressiveness on the performance of the hypoglycemia-hyperglycemia minimizer (hhm) system. *Journal of diabetes science and technology*, 8(4):685–690, 2014.
- [260] Daniel A Finan, Eyal Dassau, Marc D Breton, Stephen D Patek, Thomas W McCann Jr, Boris P Kovatchev, Francis J Doyle III, Brian L Levy, and Ramakrishna

- Venugopalan. Sensitivity of the predictive hypoglycemia minimizer system to the algorithm aggressiveness factor. *Journal of diabetes science and technology*, 10(1):104–110, 2016.
- [261] Xiaoyu Sun, Mudassir Rashid, Nicole Hobbs, Rachel Brandt, Mohammad Reza Askari, and Ali Cinar. Incorporating prior information in adaptive model predictive control for multivariable artificial pancreas systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 16(1):19–28, 2022.
- [262] Marc D Breton, Sue A Brown, Colleen Hughes Karvetski, Laura Kollar, Katarina A Topchyan, Stacey M Anderson, and Boris P Kovatchev. Adding heart rate signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 16(8):506–511, 2014.
- [263] Mark D DeBoer, Daniel R Cherňavvsky, Katarina Topchyan, Boris P Kovatchev, Gary L Francis, and Marc D Breton. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with t1d. *Pediatric diabetes*, 18(7):540–546, 2017.
- [264] Marc D Breton, Daniel R Cherňavvsky, Gregory P Forlenza, Mark D DeBoer, Jessica Robic, R Paul Wadwa, Laurel H Messer, Boris P Kovatchev, and David M Maahs. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: the artificial pancreas ski study. *Diabetes care*, 40(12):1644–1650, 2017.
- [265] Mirko Messori, Jort Kropff, Simone Del Favero, Jerome Place, Roberto Visentin, Roberta Calore, Chiara Toffanin, Federico Di Palma, Giordano Lanzola, Anne Farret, et al. Individually adaptive artificial pancreas in subjects with type 1 diabetes: a one-month proof-of-concept trial in free-living conditions. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(10):560–571, 2017.
- [266] Eyal Dassau, Jordan E Pinsker, Yogish C Kudva, Sue A Brown, Ravi Gondhalekar, Chiara Dalla Man, Steve Patek, Michele Schiavon, Vikash Dadlani, Isuru Dasanayake, et al. Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: effect on hemoglobin a1c and hypoglycemia. *Diabetes Care*, 40(12):1719–1726, 2017.
- [267] Seunghyun Lee, Jiwon Kim, Sung Woon Park, Sang-Man Jin, and Sung-Min Park. Toward a fully automated artificial pancreas system using a bioinspired reinforcement learning design: In silico validation. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 25(2):536–546, 2020.

- [268] Dana Lewis. How it started, how it is going: The future of artificial pancreas systems (automated insulin delivery systems). *Journal of Diabetes Science and Technology*, 15(6):1258–1261, 2021.
- [269] M Garcia Jaramillo, F Leon-Vargas, AM Gomez, and D Rodriguez. Gicomp: web service for glucose variability and insulin suspension assessment. In *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*, volume 22, pages A154–A155. MARY ANN LIEBERT, INC 140 HUGUENOT STREET, 3RD FL, NEW ROCHELLE, NY 10801 USA, 2020.
- [270] Vanessa Moscardó, Marga Giménez, Nick Oliver, and Nathan R Hill. Updated software for automated assessment of glucose variability and quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 22(10):701–708, 2020.
- [271] Jędrzej Chrzanowski, Szymon Grabia, Arkadiusz Michalak, Anna Wielgus, Julia Wykrota, Beata Mianowska, Agnieszka Szadkowska, and Wojciech Fendler. Glyculator 3.0: A fast, easy-to-use analytical tool for cgm data analysis, aggregation, center benchmarking, and data sharing. *Diabetes Care*, 2023.
- [272] Dorota Czerwoniuk, Wojciech Fendler, Lukasz Walenciak, and Wojciech Mlynarski. Glyculator: a glycemic variability calculation tool for continuous glucose monitoring data. *Journal of diabetes science and technology*, 5(2):447–451, 2011.
- [273] Nathan R Hill, Nick S Oliver, Pratik Choudhary, Jonathan C Levy, Peter Hindmarsh, and David R Matthews. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes technology & therapeutics*, 13(9):921–928, 2011.
- [274] Nick Oliver, Vanessa Moscardó, Marga Giménez, and Nathan Hill. Updated software for automated assessment of glucose variability and quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*, (ja), 2020.
- [275] Gábor Marics, Zsófia Lendvai, Csaba Lódi, Levente Koncz, Dávid Zakariás, György Schuster, Borbála Mikos, Csaba Hermann, Attila J Szabó, and Péter Tóth-Hejn. Evaluation of an open access software for calculating glucose variability parameters of a continuous glucose monitoring system applied at pediatric intensive care unit. *Biomedical engineering online*, 14(1):37, 2015.
- [276] Xiaohua Douglas Zhang, Zhaozhi Zhang, and Dandan Wang. Cgmanalyzer: an r package for analyzing continuous glucose monitoring studies. *Bioinformatics*, 34(9):1609–1611, 2018.
- [277] Renata A Rawlings, Hang Shi, Lo-Hua Yuan, William Brehm, Rodica Pop-Busui, and Patrick W Nelson. Translating glucose variability metrics into the clinic via c

- ontinuous glucose monitoring: A graphical user interface for diabetes evaluation (cgm-guide©). *Diabetes technology & therapeutics*, 13(12):1241–1248, 2011.
- [278] Gert Fritzsche, Klaus-Dieter Kohnert, Peter Heinke, Lutz Vogt, and Eckhard Salzsieder. The use of a computer program to calculate the mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes technology & therapeutics*, 13(3):319–325, 2011.
- [279] Christian Ellingsen, Eyal Dassau, Howard Zisser, Benyamin Grosman, Matthew W Percival, Lois Jovanovič, and Francis J Doyle III. Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: an implementation of model predictive control with insulin on board. *Journal of diabetes science and technology*, 3(3):536–544, 2009.
- [280] Howard Zisser, Lauren Robinson, Wendy Bevier, Eyal Dassau, Christian Ellingsen, Francis J Doyle III, and Lois Jovanovic. Bolus calculator: a review of four “smart” insulin pumps. *Diabetes technology & therapeutics*, 10(6):441–444, 2008.
- [281] Malgorzata E Wilinska, Ludovic J Chassin, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas R Pieber, and Roman Hovorka. Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(1):3–12, 2004.
- [282] A Revert, Fabricio Garelli, Jesús Picó, Hernán De Battista, Paolo Rossetti, Josep Vehí, and Jorge Bondia. Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 60(8):2113–2122, 2013.
- [283] Paolo Rossetti, Carmen Quiros, Vanessa Moscardo, Anna Comas, Marga Giménez, F Javier Ampudia-Blasco, Fabián León, Eslam Montaser, Ignacio Conget, Jorge Bondia, et al. Closed-loop control of postprandial glycemia using an insulin-on-board limitation through continuous action on glucose target. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(6):355–362, 2017.
- [284] Patricio Colmegna, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, and Ricardo Sánchez-Peña. Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting. *Control Engineering Practice*, 74:22–32, 2018.
- [285] Patricio Hernán Colmegna, Fernando Daniel Bianchi, and Ricardo Salvador Sánchez-Peña. Automatic glucose control during meals and exercise in type 1 diabetes: Proof-of-concept in silico tests using a switched lpv approach. *IEEE Control Systems Letters*, 5(5):1489–1494, 2020.
- [286] María F Villa-Tamayo, Fabian León-Vargas, Maira García-Jaramillo, and Pablo S Rivadeneira. Glycemic control strategy based on an impulsive mpc with safety layer coupling for iob limitation. In *2021 American Control Conference (ACC)*, pages 3372–3377. IEEE, 2021.

- [287] Emilia Fushimi, María Cecilia Serafini, Hernán De Battista, and Fabricio Garelli. Automatic glyceemic regulation for the pediatric population based on switched control and time-varying iob constraints: an in silico study. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 58(10):2325–2337, 2020.
- [288] Arthur Bertachi, Lyvia Biagi, Aleix Beneyto, and Josep Vehi. Dynamic rule-based algorithm to tune insulin-on-board constraints for a hybrid artificial pancreas system. *Journal of Healthcare Engineering*, 2020, 2020.
- [289] Fabricio Garelli, Ricardo J Mantz, and Hernan de Battista. *Advanced control for constrained processes and systems*. The Institution of Engineering and Technology, 2011.
- [290] Fabian León-Vargas, Fabricio Garelli, Hernán De Battista, and Josep Vehí. Postprandial blood glucose control using a hybrid adaptive pd controller with insulin-on-board limitation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 8(6):724–732, 2013.
- [291] Iván Sala-Mira, José Luis Díez, and Jorge Bondia. Insulin limitation in the artificial pancreas by sliding mode reference conditioning and insulin feedback: an in silico comparison. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1):7743–7748, 2017.
- [292] Emilia Fushimi, Nicolás Rosales, Hernán De Battista, and Fabricio Garelli. Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints. *Biomedical Signal Processing and Control*, 45:1–9, 2018.
- [293] Amjad J Humaidi, Kadhim Yakoob Yousif, Akram Hashim Hameed, and Ibraheem Kasim Ibraheem. Optimal robust controller design for uncertain linear glucose system. In *2019 6th International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CoDIT)*, pages 663–668. IEEE, 2019.
- [294] David L Rodríguez-Sarmiento, Fabian León-Vargas, and Fabricio Garelli. Practical constraint definition in safety schemes for artificial pancreas systems. *The International Journal of Artificial Organs*, 45(6):535–542, 2022.
- [295] Chantal Mathieu, Pieter Gillard, and Katrien Benhalima. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(7):385–399, 2017.
- [296] Lalo Magni, Davide M Raimondo, Chiara Dalla Man, Marc Breton, Stephen Patek, Giuseppe De Nicolao, Claudio Cobelli, and Boris P Kovatchev. Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis. *Journal of diabetes science and technology*, 2(4):630–635, 2008.

- [297] Patricio Colmegna, Ricardo S Sánchez-Peña, and Ravi Gondhalekar. Linear parameter-varying model to design control laws for an artificial pancreas. *Biomedical Signal Processing and Control*, 40:204–213, 2018.
- [298] ID Federation. Idf diabetes atlas, 9th edn. brussels, belgium; 2019, 2021.
- [299] Joao P Cerri and Marco H Terra. Recursive robust regulator for discrete-time markovian jump linear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 62(11):6004–6011, 2017.
- [300] Marco H Terra, Joao P Cerri, and Joao Y Ishihara. Optimal robust linear quadratic regulator for systems subject to uncertainties. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 59(9):2586–2591, 2014.
- [301] Bao Wang and Quanxin Zhu. Stability analysis of discrete-time semi-markov jump linear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 65(12):5415–5421, 2020.
- [302] João Yoshiyuki Ishihara, Marco Henrique Terra, and João Paulo Cerri. Optimal robust filtering for systems subject to uncertainties. *Automatica*, 52:111–117, 2015.
- [303] Felix M Escalante, Andres L Jutinico, Jonathan C Jaimes, Marco H Terra, and Adriano AG Siqueira. Markovian robust filtering and control applied to rehabilitation robotics. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, 26(1):491–502, 2020.
- [304] Andres L Jutinico, Jonathan C Jaimes, Felix M Escalante, Juan C Perez-Ibarra, Marco H Terra, and Adriano AG Siqueira. Impedance control for robotic rehabilitation: A robust markovian approach. *Frontiers in neurorobotics*, 11:43, 2017.
- [305] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10):1740–1749, Oct 2007.
- [306] Roberto Visentin, Enrique Campos-Náñez, Michele Schiavon, Dayu Lv, Martina Vetoretto, Marc Breton, Boris P Kovatchev, Chiara Dalla Man, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day. *Journal of diabetes science and technology*, 12(2):273–281, 2018.
- [307] Lutz Heinemann, Michael Schoemaker, Günther Schmelzeisen-Redecker, Rolf Hinzmann, Adham Kassab, Guido Freckmann, Florian Reiterer, and Luigi Del Re. Benefits and limitations of mard as a performance parameter for continuous glucose monitoring in the interstitial space. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(1):135–150, 2020.
- [308] American Diabetes Association et al. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl 1):S73–S84, 2021.

-
- [309] Boris P Kovatchev, DANIEL J Cox, Linda A Gonder-Frederick, Deborah Young-Hyman, DAVID Schlundt, and WILLIAM Clarke. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with iddm: validation of the low blood glucose index. *Diabetes care*, 21(11):1870–1875, 1998.
- [310] David L Rodríguez-Sarmiento, Andrés L Jutinico, and Fabian León-Vargas. A constrained robust markovian control approach with kalman filter for fully automated insulin delivery systems. *Submitted in IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2023.
- [311] Yeferson Yovani Gamez Peña et al. Evaluación de controladores pid para el control de glucemia de pacientes con diabetes tipo 1 a partir de sincronizaciones mediante el método lambda. 2022.

A. Repositorio en línea

Algunos datos que no se incluyen en este libro se han cargado en un repositorio en línea para que el lector pueda acceder a ellos. A continuación se muestra el enlace:

<https://drive.google.com/drive/folders/1yrfPEgiRE2LDMd71t4c9MNBYYX-Bx4DH?usp=sharing>

En este repositorio se encuentran:

- Datos relacionados con GICOMP
 - Ejemplos de los archivos de carga y archivos resultantes relacionados con el uso de GICOMP.
 - Ejemplo de caso de uso.
 - Enlace de acceso web para usar GICOMP.
- Una guía de implementación y uso de la aplicación *Android Artificial Pancreas System*, desarrollada como resultado de una investigación enfocada en comprender este sistema de software. La guía todavía está en desarrollo y tiene dos objetivos principales. El primero es brindar soporte y orientación a las personas de habla hispana que deseen implementar este sistema de manera segura. El segundo es comprender completamente el software para utilizarlo en el futuro con controladores propios en pruebas preclínicas y clínicas.
- Los trabajos que recibieron apoyo de esta tesis doctoral para su realización. Estos trabajos estarán disponibles en cuanto estén publicados y fueron titulados como:
 - Evaluación de controladores PID para el control de glucemia de pacientes con diabetes tipo 1 a partir de sintonizaciones mediante el método lambda.
 - Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1.
 - Análisis del impacto en la precisión del cálculo de métricas de variabilidad glucémica en registros de glucosa que presentan pérdida de datos.

B. Resultados preliminares del Regulador PD-Basal-SAFE

En este anexo se presenta el diseño preliminar de un método de ajuste de un Regulador PD-Basal-SAFE para el sistema *f*AID. El objetivo de este diseño es lograr un enfoque clínicamente óptimo y robusto frente a la variabilidad entre pacientes.

Además, se considera la incorporación de un filtro robusto de Kalman que puede o no incluir saltos Markovianos. La adición de este filtro está actualmente en desarrollo y tiene como objetivo proporcionar robustez al regulador propuesto frente al ruido del CGM y la variabilidad intrapaciente.

El método de ajuste se basa en el modelo de primer orden más tiempo muerto (FOPDT, de acuerdo a las siglas en inglés de *First Order Plus Dead Time*) del sistema glucosa-insulina. Este ajuste se alinea con el cálculo de la \overline{IOB} que utiliza SAFE, utilizando la regla TDI+ presentada en el Capítulo 5 y el factor de corrección de insulina del paciente.

A continuación, se presenta una breve descripción del diseño del Regulador PD-Basal-SAFE (ver Sección B), seguida de algunos resultados preliminares que se comentan de manera concisa (ver Sección B). El propósito de este anexo es mostrar algunos avances, sin profundizar demasiado en el tema.

Diseño del Regulador PD-Basal-SAFE

Debido a la robustez lograda con el Regulador PD-Basal (ver Ecuación 5-7) utilizando la Regla TDI+ para la sintonización de SAFE (ver Ecuación 5-6), se decidió desarrollar una metodología basada en dicha regla para la sintonización óptima y robusta de un controlador PD-Basal-SAFE.

El punto de partida para el diseño de esta metodología se encontró en el modelo FOPDT, el cual se explica con más detalle en la tesis titulada "Evaluación de controladores PID para el control de glucemia en pacientes con diabetes tipo 1 mediante el método lambda" [311] (ver Anexo A), la cual fue asesorada por el autor de la presente tesis doctoral.

Utilizando el modelo FOPDT y el método lambda, se obtuvo una configuración inicial basada en el modelo de un paciente promedio. Esta configuración consta de una ganancia proporcional Kp_{FOPDT} agresiva de 2.14 (pmol/min)/(mg/dL), mientras que el tiempo derivativo Td_{FOPDT} se estableció en 47.57 minutos. Siguiendo el enfoque de la Regla TDI+, se propuso

utilizar los parámetros clínicos del paciente para personalizar las constantes de control K_p y T_d , como se muestra en la Ecuación B-1.

$$P_R = K_{p_{FOPDT}} \cdot \frac{CF_s}{CF}$$

$$K_p = P_R \cdot \frac{BM_s}{BM} / \frac{TDI_s}{TDI} \quad (B-1)$$

$$T_d = P_R \cdot T_{d_{FOPDT}}$$

Donde P_R es una ganancia de desviación que permite ajustar las ganancias K_p y T_d del Regulador PD-Basal. CF_s es el factor de corrección (CF, según las siglas en inglés de *Correction Factor*) del paciente promedio, mientras que CF es el factor de corrección del paciente para el cual se diseña el regulador. Como se mencionó previamente en el Capítulo 5, BM se refiere a la masa corporal del paciente y TDI representa su requerimiento total diario de insulina. Esta estrategia proporciona robustez al tener en cuenta las desviaciones de los parámetros clínicos que presenta cada paciente en comparación con el paciente promedio, permitiendo ajustar las ganancias encontradas inicialmente hacia valores más adecuados para cada paciente en particular. En este caso, los parámetros del paciente promedio se obtienen del simulador UVA/Padova.

La configuración inicial del regulador se considera agresiva, ya que el diseño cuenta con el SAFE sintonizado con TDI+, una regla que ha demostrado ser efectiva y robusta con ganancias agresivas en el controlador estudiado en el Capítulo 5.

A continuación, se presenta un breve estudio realizado para mostrar algunos resultados previos de esta estrategia.

Resultados preliminares

El estudio realizado tiene como objetivo alcanzar cuatro objetivos.

El primer objetivo es demostrar la efectividad y seguridad del Controlador Markoviano diseñado en el Capítulo 6, en comparación con una versión modificada de este mismo, incluyendo la restricción de IOB encontrada con la Regla TDI+.

El segundo objetivo es presentar los resultados preliminares del Regulador PD-Basal-SAFE diseñado en este estudio y compararlos con aquellos logrados con el Controlador Markoviano con y sin la restricción de IOB.

El tercer objetivo es comparar entre sí las técnicas de control estudiadas, incluyendo también una estrategia de control previamente probada en ensayos clínicos y el control en lazo abierto. El controlador seleccionado es el PD-Basal sintonizado con la Ecuación de Steil et al. [132], como se muestra en el Capítulo 5, teniendo en cuenta una amplificación de 4 veces sobre la ganancia K_p y el uso de SAFE con la Regla TDI+.

El cuarto objetivo es someter todas las estrategias de control a una simulación realista, para comprender con mayor precisión si estos controladores son capaces de enfrentar situaciones desafiantes y verdaderas. Esto en términos de variabilidad circadiana y absorción de carbohidratos de la alimentación.

Para lograr estos objetivos, se planteó un escenario de estudio *in-silico* de 3 días. El primer día consideró un escenario "demandante", en el cual se proporcionaron 3 comidas a los pacientes, cada una con una cantidad significativa de carbohidratos. La primera comida consta de 126 g (07:00 H), la segunda de 120 g (13:00 H) y la tercera de 87 g (19:00 H). El segundo día es un escenario completamente opuesto, ya que se proporcionan 4 comidas pequeñas de 15,50 g (07:00 H), 45 g (13:00 H), 10 g (16:00 H) y 27 g (19:00 H). Por último, el tercer día presenta un escenario de alimentación regular que intenta respetar los 200 g de carbohidratos diarios que se han utilizado en otros estudios, distribuidos de la siguiente manera: 50 g, 25 g, 75 g, 10 g y 50 g, cada 3 horas a partir de las 07:00 H.

El día 1 representa a una cohorte de pacientes que no tiene cuidado con las restricciones en su alimentación y excede la cantidad diaria de carbohidratos recomendada en cada comida, o en el día. Aquí se evalúa la eficacia de las estrategias de control implementadas como sistema *fAID* cuando se ingieren grandes cantidades de carbohidratos con la comida, lo que implica la administración de una gran cantidad de insulina. De igual forma, se evalúa la seguridad, en términos de hipoglucemia postprandial, en relación con la gran cantidad de insulina que se debe proporcionar al paciente.

El día 2 representa el caso en que los pacientes son muy cuidadosos con los carbohidratos en su alimentación. Este escenario se usa para evaluar si la agresividad usada para regular las grandes comidas del día anterior puede llegar a producir casos de hipoglucemia.

El día 3 representa un escenario de comida regular, que se toma como una muestra promedio para proporcionar una comparación cuantitativa, a partir de indicadores de control glucémico. Esto quiere decir que los indicadores de control glucémico solo son calculados en el día 3.

Es importante destacar que para este estudio *in-silico* se utilizó el simulador realista implementado en el trabajo de grado "Implementación de variabilidad paramétrica intrapaciente y una librería de comidas mixtas para la simulación realista de pacientes con diabetes tipo 1". Este simulador incluye perfiles de variabilidad circadiana que se aplican a cada uno de los pacientes virtuales, así como perfiles de la tasa de absorción de carbohidratos en la sangre para comidas reales. Para obtener más información sobre el simulador, consulte el Anexo A. A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

Primer objetivo: El Controlador Markoviano

Para lograr este primer objetivo, se estudió al Controlador Markoviano presentado en el Capítulo 6 con el escenario planteado anteriormente (vea la Figura **B-1**), frente a la nueva configuración para el Controlador Markoviano (vea la Figura **B-2**) que incluye la restricción

de la IOB, según la Regla TDI+, en busca de aumentar la seguridad ante hipoglucemia.

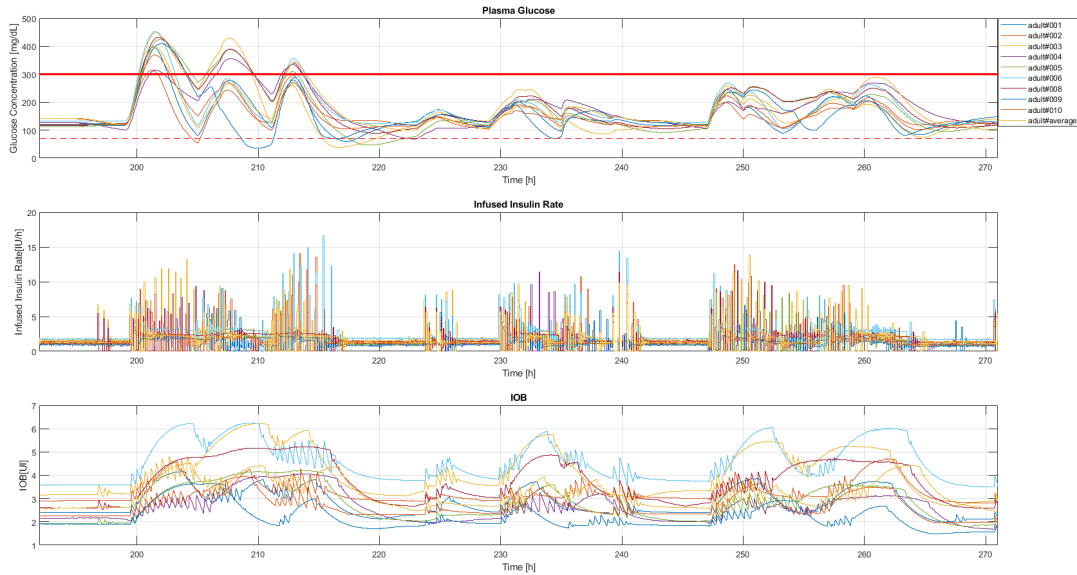


Figura B-1.: Resultados del Controlador Markoviano presentado en el Capítulo 6 al ser testeado en el presente estudio. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]

Segundo objetivo: El Regulador PD-Basal-SAFE

Con el fin de cumplir este segundo objetivo, se llevó a cabo el estudio con el Regulador PD-Basal-SAFE en el escenario de estudio, utilizando la Regla TDI+ y la metodología descrita en la Ecuación B-1 (consulte la Figura B-3). Esta configuración se comparó con el controlador PD-Basal sintonizado por Steil et al., utilizando una ganancia Kp amplificada cuatro veces (consulte la Figura B-4), en conjunto con la aplicación de SAFE y la Regla TDI+.

Tercer objetivo: Comparación de indicadores glucémicos entre las estrategias en lazo cerrado y el control en lazo abierto

Finalmente, para culminar la presentación de los resultados preliminares de esta investigación, en la Figura B-5 se presentan los resultados obtenidos con el control en lazo abierto y en la Tabla B-1 se presentan los indicadores glucémicos de todos los controladores investigados. Se recuerda que los indicadores glucémicos corresponden únicamente al último día del estudio, el cual representa un escenario de alimentación regular.

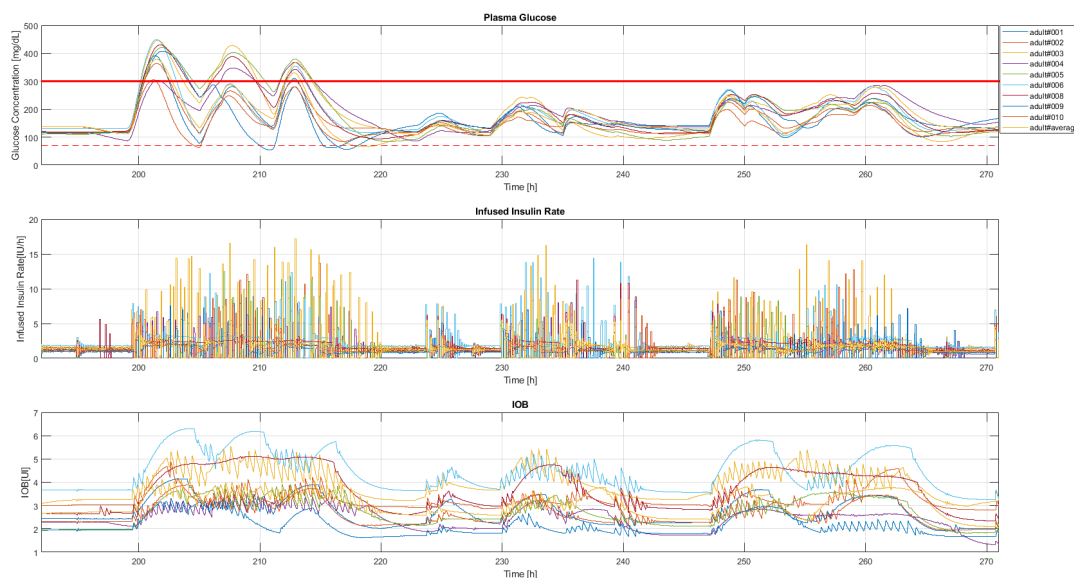


Figura B-2.: Resultados del Controlador Markoviano con la regla TDI+ implementada en su lógica al ser testeado en el presente estudio. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]

Tabla B-1.: Resultados de los indicadores glucémicos por cada una de las estrategias de control evaluadas

Técnica de control glucémico	Control en Lazo Abierto	Controlador Markoviano	Controlador Markoviano con IOB	Regulador PD-Basal-SAFE	Controlador PD-Basal con Kp Steil et al. x4 con SAFE
GM(SD) (mg/dL)	136.2(25.4)	158.6(11.65)	166.5(13.1)	147.5(12.2)	151.3(12.3)
TIR(SD) (%)	69.4(13.2)	61.3(9.6)	56.8(10.8)	74.7(13.7)	71.3(14.3)
TBR(SD) (%)	7.9(10.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
LBGI(SD)	2.04(3.04)	0.10(0.13)	0.06(0.11)	0.02(0.02)	0.01(0.01)
CV (%)	18.6	7.35	7.9	8.3	8.2

Aunque estos resultados preliminares no pretenden ser analizados ni discutidos a profundidad, es importante resaltar las observaciones más relevantes.

1. Todas las estrategias de control estudiadas permiten evitar la hipoglucemia (uno de los objetivos más importantes a alcanzar por un sistema AID), que de otra manera ocurriría en lazo abierto en el tercer día, como se muestra en la Tabla **B-1**.
2. De acuerdo a las Figuras correspondientes a los resultados del estudio de tres días, en el día 1, cuando los controladores son sometidos a comidas grandes: el controlador

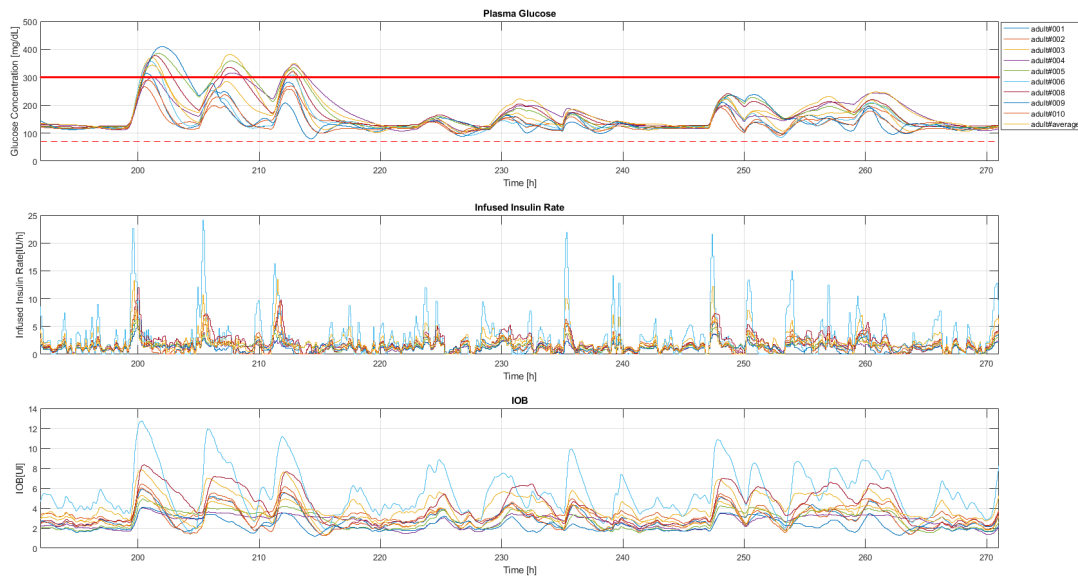


Figura B-3.: Resultados del Regulador PD-Basal-SAFE con la regla TDI+ y la metodología de la Ecuación B-1. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]

Markoviano permite eventos de hipoglucemia, el controlador Markoviano SAFE reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia, y las dos estrategias basadas en PD-Basal-SAFE logran evitar completamente la hipoglucemia con un rendimiento similar. En contraste, el control en lazo abierto permite una disglucemia significativa, así como varios eventos de hipoglucemia grave.

3. De acuerdo a lo observado en el día 2 con comidas pequeñas, el control glucémico es considerablemente mejor con el Regulador PD-Basal-SAFE. Esto se evidencia al ver cómo la mayoría de los pacientes no supera los 200 mg/dL en el pico post-prandial del almuerzo, lo que parece permitir un control más robusto que incluso el Controlador Markoviano, manteniendo a todos los pacientes con un nivel glucémico similar. El control PD-Basal se acerca a este buen rendimiento.
4. De acuerdo a las gráficas de infusión de insulina, se evidencia un comportamiento "ruidoso" en los controladores Markovianos, esto se debe al ruido del CGM que es "absorbido" por la acción de control y por los numerosos saltos al estado Markoviano 4, debido a la saturación de la acción integral del controlador. Por otro lado, en comparación, las dos metodologías PD-Basal-SAFE presentan una infusión de insulina más suavizada.

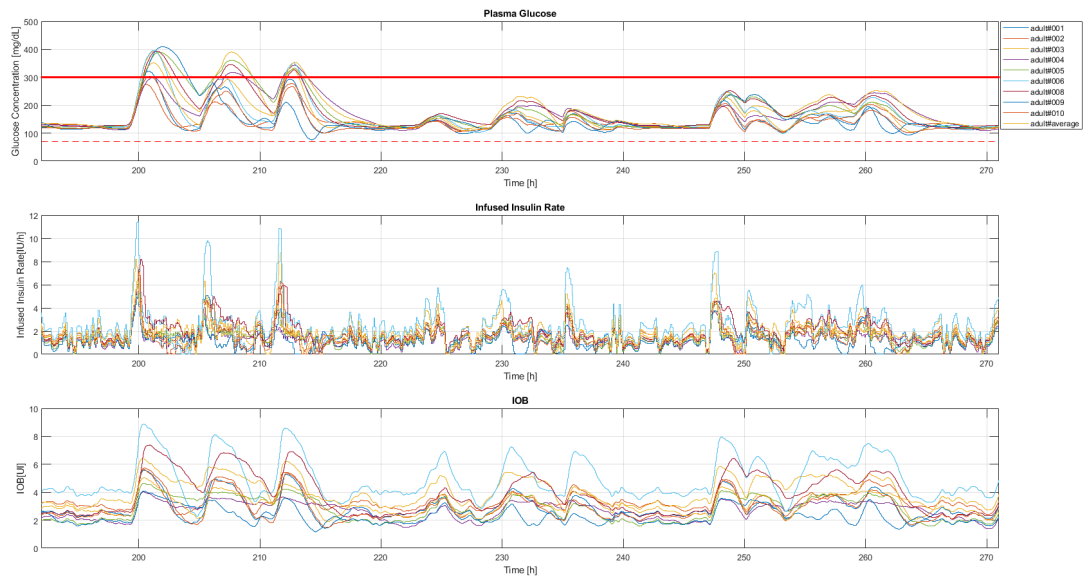


Figura B-4.: Resultados del controlador PD-Basal con ganancia Kp amplificada cuatro veces y SAFE con la regla TDI+. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]

5. Respecto a la acción de control entre los dos controladores PD-Basal, se evidencia que el Regulador PD-Basal-SAFE proporciona picos de insulina de hasta el doble en comparación con el controlador PD-Basal con su ganancia aumentada 4 veces. Esto se debe a que las ganancias de control se adaptaron a las condiciones de cada paciente. Por lo tanto, aquí se evidencia que si el paciente tiene una sensibilidad a la insulina mayor y requiere más insulina, el Regulador PD-Basal-SAFE se ajustará a sus condiciones fisiológicas para proporcionar una mayor cantidad de insulina sin presentar riesgos. Este efecto se refleja en la IOB del paciente.
6. De acuerdo a los indicadores glucémicos extraídos para el tercer día de estudio, se comprende que todos los controladores son seguros ante la hipoglucemia, en comparación con la terapia en lazo abierto. El Controlador Markoviano presenta una mayor robustez que los demás controladores, logrando la menor variabilidad glucémica según el coeficiente de variación (CV). Sin embargo, su TIR es bajo en comparación con lo deseado, aunque suficiente. Por su parte, el Controlador Markoviano con \overline{IOB} restringe la insulina de manera significativa, disminuyendo considerablemente el TIR. Por otro lado, las metodologías PD-Basal presentan un alto TIR con un LBGi bastante reducido, aunque con un CV superior al de los controladores Markovianos.

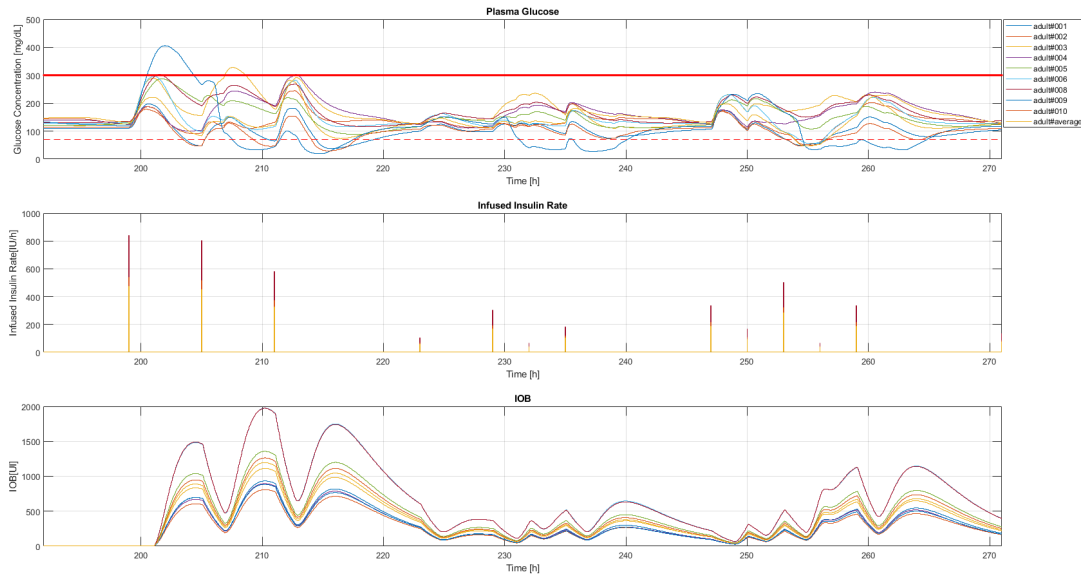


Figura B-5.: Resultados del control en lazo abierto. (Arriba) Se presenta la glucemia en el tiempo de estudio para cada paciente. (En medio) Se muestra la dosis de insulina administrada por el controlador. (Abajo) Se muestra la curva de la insulina a bordo. [Realización propia]

7. Se valida que la metodología general de sintonización del Regulador PD-Basal-SAFE para el sistema $fAID$ es superior a todos los demás controladores estudiados, teniendo en cuenta el ruido del CGM e incluso la variabilidad en la sensibilidad a la insulina y la tasa de aparición de glucosa en sangre realista. Esto se evidencia en cada momento de todo el estudio y en los indicadores glucémicos, mostrando el TIR más alto (75%) y la GM más baja (147.5%), sin presentar un riesgo considerable de hipoglucemia ni eventos de hipoglucemia.
8. Se destaca que la ganancia de Steil et al. usada en el controlador PD-Basal, usando SAFE, debe ser escalada por cuatro para lograr un rendimiento comparable al del Regulador PD-Basal-SAFE, el cual solo requiere ajustes basados en parámetros clínicos del paciente y no necesita ninguna modificación adicional.
9. Aún queda por probar el filtro de Kalman robusto con y sin saltos Markovianos, para evaluar si esto mejora el rendimiento del Regulador PD-Basal-SAFE. Aunque en el estudio no se presentó el caso, en las múltiples simulaciones realizadas se evidenció que debido a la acción derivativa, los controladores PID, en general, son muy susceptibles a los cambios bruscos producidos por el ruido del CGM, lo cual puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en periodos sin alimentación, como durante el sueño.

Esta investigación continuará a fin de obtener resultados más concluyentes hacia la implementación de algoritmos de control en ensayos preclínicos con pacientes reales. Es posible que estos algoritmos de control puedan ser utilizados en sistemas AID-DIY, como se evalúa en el estudio presentado en el Anexo A.