

**MODELO MATEMÁTICO DE UN PÁNCREAS CON DIABETES TIPO 1
INTEGRADO A UN SISTEMA DE REGULACIÓN DE INSULINA EN
LAZO CERRADO**



**Juliana Manrique Cordoba
Juan David Romero Ante**

Universidad del Cauca
**Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones
Departamento de Electrónica, Instrumentación y Control
Línea de Investigación en Robótica Médica
Popayán, Febrero 2019**

**MODELO MATEMÁTICO DE UN PÁNCREAS CON DIABETES TIPO 1
INTEGRADO A UN SISTEMA DE REGULACIÓN DE INSULINA EN
LAZO CERRADO**



**Trabajo de grado presentado como requisito para obtener el título de
Ingenieros en Automática Industrial**

**Juliana Manrique Cordoba
Juan David Romero Ante**

Director: PhD. Óscar Andrés Vivas Albán

Universidad del Cauca

Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones

Departamento de Electrónica, Instrumentación y Control

Línea de Investigación en Robótica Médica

Popayán, Febrero 2019

Nota de Aceptación:

Director: _____

PhD. Óscar Andrés Vivas Albán

Firma del jurado

Firma del jurado

Fecha:

“El amor de madre es el combustible que le permite
a un ser humano hacer lo imposible.”
- Marion C. Garretty-

A la memoria de *Deisy Francisca Ante Anaya*.

Agradecimientos

Damos gracias a Dios por brindarnos la oportunidad de vivir, por guiar cada paso de nuestras vidas, por acompañarnos y habernos permitido disfrutar de esta experiencia.

Gracias siempre a nuestras familias, por darnos la oportunidad de soñar, por apoyarnos incondicionalmente y creer en nosotros, por compartir nuestras alegrías y reconfortarnos en los momentos difíciles. También a nuestros compañeros, por haber sido parte de este proceso de formación y por todos los momentos compartidos, dentro y fuera de la Universidad.

Agradecemos a nuestro director PhD. Óscar Andrés Vivas Albán, por hacer posible la realización de esta investigación, por sus aportes oportunos, su disponibilidad y su paciencia que enriqueció el trabajo realizado. De igual forma, queremos agradecer a nuestro tutor PhD. José María Sabater Navarro, por su apoyo y capacidad de orientar nuestras ideas, guiando este estudio a resultados exitosos, y al grupo de investigación nBio de la Universidad Miguel Hernández de Elche, por acogernos y aportar durante este proceso.

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Universidad del Cauca y a nuestros maestros, por su apoyo, tiempo y dedicación, brindándonos las bases para convertirnos en ingenieros.

Finalmente, agradecemos a los evaluadores de este proyecto, quienes aportando su conocimiento y críticas constructivas, permitirán potencializar el alcance de esta investigación.

Resumen

La diabetes tipo 1 es una afección en cual el páncreas no produce insulina, hormona necesaria para llevar la glucosa del flujo sanguíneo a todas las células de cuerpo, desencadenando concentraciones anormales de glucosa en la sangre. Con el tiempo, los pacientes diabéticos pueden desarrollar problemas de salud tales como deficiencias renales, cardíacas, cerebrales, entre otras.

Esta investigación presenta el diseño de un modelo matemático de un páncreas con diabetes tipo 1, donde se contempla la dinámica glucosa-insulina en el organismo, el aporte a la concentración de azúcar en la sangre por parte de la ingesta de grasas y proteínas, adicionalmente, se considera la infusión de insulina exógena tanto por Múltiples Dosis de Insulina (MDI) como por Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI), teniendo en cuenta diferentes tipos de insulina, y la variación de la sensibilidad a la insulina durante el día, permitiendo evaluar la efectividad de los tratamientos insulínicos en la regulación de los niveles de glucosa.

A partir del modelo desarrollado, se realizaron simulaciones representando situaciones reales, con características específicas, que, al disponer de una base de datos, con la información correspondiente a los niveles de glucosa de pacientes anónimos, se logró validar que el comportamiento del modelo se aproxima de forma aceptable a la realidad.

Finalmente, se integró el modelo a un algoritmo en lazo cerrado de regulación de insulina, ampliamente aceptado por pacientes para el control de sus niveles de glucosa, en el cual fue posible evaluar el desempeño del modelo y la eficacia del tratamiento en lazo cerrado; demostrando que la disposición de un modelo matemático aporta al estudio de la diabetes, impulsando una alternativa para el desarrollo de herramientas educativas y de apoyo para pacientes y profesionales de la salud.

Abstract

Diabetes mellitus type 1 is a condition in which the pancreas does not produce insulin, the hormone needed to carry glucose from the bloodstream to all body cells, triggering abnormal levels of blood glucose. Over time, diabetic patients can develop health problems such as renal, cardiac and cerebral deficiencies, among others.

This research presents the design of a mathematical model of a pancreas with type 1 diabetes, which considers the glucose-insulin dynamics in the body, introducing the increment to blood sugar concentration as a result of fat and protein intake, additionally, the infusion of exogenous insulin through the different types of administration, several types of insulin, and the variation of insulin sensitivity during the day is considered, allowing to evaluate the effectiveness of insulin treatments in the regulation of insulin glucose levels.

Based on the developed model, simulations were performed representing real situations, with specific characteristics, having a database, with the information corresponding to glucose levels of anonymous patients, making possible to validate that the behavior of the model has a similarity, in an acceptable way, to reality.

Finally, the model was integrated into a closed loop algorithm for insulin regulation, widely accepted by patients for the control of their glucose levels, in which the performance of the model and the effectiveness of closed-loop treatment was evaluated; demonstrating that the providing a mathematical model contributes to the study of diabetes, promoting an alternative for the development of educational tools and support for patients and health professionals.

Tabla de Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	viii
1. Introducción	3
2. Conceptos preliminares	5
2.1. Páncreas	5
2.2. Insulina	6
2.3. Diabetes Mellitus	6
2.4. Tipos de diabetes	7
2.4.1. Diabetes tipo 1	7
2.4.2. Diabetes tipo 2	7
2.4.3. Diabetes gestacional	7
2.5. Tratamientos para la diabetes	8
2.5.1. Terapia insulínica	8
2.5.2. Dieta y ejercicio físico	11
2.6. Control glucémico	12
3. Estado del arte	13
3.1. Dispositivos para el cuidado de la diabetes	13
3.1.1. Primeras pruebas clínicas para la medición del nivel de glucosa	13
3.1.2. Medición de glicemia capilar	13
3.1.3. Sistemas de monitorización continua de glucosa	15
3.1.4. Otras herramientas	18
3.2. Modelado matemático de las dinámicas glucosa-insulina	19
3.2.1. Modelado matemático de las dinámicas de infusión de insulina	22
3.3. Control en lazo cerrado	23
3.4. Resumen y aprendizaje de la revisión bibliográfica	25
4. Desarrollo de la investigación	27
4.1. Modelo matemático del páncreas con diabetes tipo 1	28
4.1.1. Generador de alimentos	30
4.1.2. Adaptación del modelo matemático del páncreas con DM1	34

4.1.3.	Modelo para infusión de insulina subcutánea	36
4.1.4.	Sensibilidad a la insulina	47
4.1.5.	Valor inicial de glucosa en la sangre	50
4.1.6.	Subsistemas no modificados	53
4.2.	Validación del modelo matemático con datos reales	59
4.2.1.	Validación del subsistema de insulina exógena	59
4.2.2.	Validación de la dinámica glucosa-insulina	61
4.3.	Evaluación del modelo matemático integrado al sistema de regulación de insulina	70
4.3.1.	OpenAPS	70
4.3.2.	Experimentos y evaluación del modelo matemático en lazo cerrado	72
4.4.	Aplicación para educación diabetológica	80
4.5.	Simulación del modelo matemático en tiempo real	83
5.	Conclusiones	87
	Bibliografía	90
A.	Implementación del modelo matemático en simulink	100
B.	Acta del artículo de divulgación. XXIX Jornadas de Automática Badajoz, España	116
C.	Artículo de divulgación. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial.	128

Lista de Figuras

2-1. Anatomía del páncreas	5
2-2. Aplicador de insulina, lapicero o pluma	10
2-3. Jeringa desechable	10
2-4. Bomba de insulina	11
3-1. Tiras reactivas Dextrotrix	14
3-2. Medidor de glicemia capilar ExacTech	14
3-3. Sistemas de monitoreo capilar de glucosa en la sangre	15
3-4. Conexión entre el sensor y la bomba de insulina	16
3-5. Sistemas CGM	17
3-6. Visualización de niveles de glucosa en Nightscout	18
3-7. Computador análogo electrónico para ecuaciones de regulación de glucosa	19
3-8. Diagrama de bloques modelo de Dalla Man et al.	21
3-9. Fragmento de diagrama de bloques Berger, absorción de insulina inyectada.	22
3-10. Representación gráfica del sistema glucosa-insulina con páncreas artificial.	23
3-11. Primera bomba de insulina desarrollada por Arnold Kadish	24
4-1. Diagrama de bloques del desarrollo de la investigación.	27
4-2. Diagrama de bloques del modelo matemático de Dalla Man et al. con los aportes realizados en esta investigación.	28
4-3. Diagrama de bloques modelo propuesto del paciente T1D.	29
4-4. Diagrama de bloques del generador de alimentos.	30
4-5. Señal de la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas.	33
4-6. Comparación de única ingesta de carbohidratos e ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas	33
4-7. Diagrama en bloques del modelo del páncreas.	34
4-8. Respuesta del modelo ante cada tipo de paciente.	36
4-9. Diagrama en bloques del modelo de infusión de insulina subcutánea.	36
4-10. Perfil de insulina basal.	40
4-11. Comparación de la absorción de todos los tipos de insulina.	41
4-12. Regulación del nivel de glucosa con insulina ultrarrápida y rápida.	42
4-13. Evaluación del adelanto de la infusión de insulina antes de la ingesta de alimento.	43
4-14. Evaluación de la terapia insulínica por MDI e ISCI.	43
4-15. Comparación entre infusión de insulina por bolo normal y bolo dual.	45

4-16. Pérdida de absorción de insulina.	46
4-17. Variación del valor K_{m0} en el tiempo.	49
4-18. Contraste entre las terapias de infusión de insulina, a partir de la variación de sensibilidad a la misma.	50
4-19. Diagrama en bloques del modelo de hígado.	51
4-20. Variación del valor de glucosa basal.	53
4-21. Diagrama en bloques del modelo del tracto gastrointestinal.	54
4-22. Diagrama en bloques de la dinámica de la glucosa.	56
4-23. Diagrama en bloques de la dinámica de la insulina.	57
4-24. Diagrama en bloques del modelo de excreción renal.	59
4-25. Comparación de respuesta entre insulinas comerciales y modeladas.	60
4-26. Porcentaje de error relativo en el tiempo entre las insulinas comerciales y modeladas.	61
4-27. Dispositivo GlucoAngel y lector flash	61
4-28. Aplicación GlucoGuard	62
4-29. Datos del tramo nocturno seleccionado.	63
4-30. Tramo nocturno, comparación de datos reales y simulación.	64
4-31. Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo nocturno.	65
4-32. Datos del tramo con una única ingesta de alimentos seleccionado.	66
4-33. Única ingesta de alimentos, comparación de datos reales y simulación.	67
4-34. Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo única ingesta de alimentos.	67
4-35. Datos del tramo comprendido por tres ingestas de alimentos.	68
4-36. Tres ingestas de alimento, comparación de datos reales y simulación.	69
4-37. Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo tres ingestas de alimentos.	69
4-38. Diagrama de bloques del modelo matemático en lazo cerrado.	73
4-39. Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación MPC sin ingestas.	74
4-40. Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación “ingesta pequeña no anunciada”.	75
4-41. Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación “ingesta sin bolo de insulina”.	76
4-42. Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tratamientos.	78
4-43. Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tiempos de reacción.	79
4-44. Interfaz de usuario de la aplicación para educación diabetológica.	80
4-45. Especificaciones iniciales.	81
4-46. Datos correspondientes a las ingestas de alimentos.	81
4-47. Datos correspondientes a la insulina exógena.	82
4-48. Visualización de la concentración de glucosa e insulina.	83
4-49. Interfaz de la aplicación en las apps de Matlab.	83
4-50. Paquete de Simulink para comunicación con Raspberry Pi.	84

4-51.	Configuración en Simulink para ejecución de la simulación en modo externo. . . .	84
4-52.	Fotografía de conexión entre Simulink y Raspberry Pi.	85
4-53.	Driver de comunicación entre Matlab y MongoDB.	85
4-54.	Visualización del nivel de glucosa en Nightscout y Simulink.	86
A-1.	Esquema general del modelo matemático del páncreas con DM1.	101
A-2.	Esquema del generador de alimentos.	102
A-3.	Esquema del modelo de la dinámica glucosa - insulina.	103
A-4.	Esquema del modelo del tracto gastrointestinal.	104
A-5.	Esquema del modelo de la glucosa.	105
A-6.	Esquema del modelo de la insulina.	106
A-7.	Esquema del modelo del hígado.	107
A-8.	Esquema del modelo de excreción renal.	108
A-9.	Esquema del modelo de utilización de glucosa.	109
A-10.	Esquema del modelo del páncreas.	110
A-11.	Esquema del modelo de infusión de insulina por MDI.	111
A-12.	Esquema del modelo de infusión de insulina por ISCI.	112
A-13.	Esquema del subsistema $IIR(t)$ del modelo de infusión de insulina por ISCI. . . .	113
A-14.	Esquema del modelo de infusión de insulina basal.	114
A-15.	Esquema del modelo de infusión de insulina por bolo normal.	114
A-16.	Esquema del modelo de infusión de insulina por bolo cuadrado.	114
A-17.	Esquema del modelo de implementación de Oref0 (OpenAPS).	115

Lista de Tablas

2-1. Niveles de glucosa media	12
4-1. Parámetros del modelo del páncreas.	35
4-2. Valores de los parámetros definidos por Berger y Rodbard para diferentes tipos de insulina.	37
4-3. Parámetros de cinemática de la insulina subcutánea.	38
4-4. Insulina basal	40
4-5. Eventos de simulación, comparativa de terapia insulínica.	44
4-6. Parámetro P_{Kinf}	46
4-7. Parámetros del modelo de utilización de glucosa.	48
4-8. Sensibilidad del paciente en el día.	50
4-9. Parámetros del modelo del hígado.	52
4-10. Variación de los parámetros k_{p1} y k_{p2}	52
4-11. Parámetros del modelo del tracto gastrointestinal.	55
4-12. Parámetros del modelo de la dinámica de la glucosa.	56
4-13. Parámetros del modelo de la dinámica de la insulina.	58
4-14. Parámetros del modelo de excreción renal de glucosa.	59
4-15. Perfil basal tramo nocturno.	63
4-16. Sensibilidad a la insulina en el tramo nocturno.	65
4-17. Eventos registrados en el tramo de una única ingesta de alimentos.	66
4-18. Eventos registrados en el tramo de tres ingestas de alimento.	68
4-19. Perfil basal tramo de tres ingestas de alimento.	68
4-20. Eventos de simulación, comparativa de los diferentes tratamientos.	76
4-21. Perfil basal de insulina, tratamiento ISCI, simulación diferentes tratamientos.	77
4-22. Límites del nivel de glucosa en el tiempo, controlador MPC, simulación diferentes tratamientos.	77
4-23. Resultados de cada tiempo de reacción.	79

1. Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que genera alteraciones en el organismo, provocadas por un déficit en la producción y aprovechamiento de la insulina, dificultando la regulación de los niveles de glucosa en la sangre; se considera un nivel adecuado de glucosa, cuando este se encuentra entre 80 – 180 mg/dl [1]. Esta enfermedad ocasiona un deterioro en la calidad de vida de las personas, y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En Colombia, el 7.6% y 8.5% de la población, masculina y femenina respectivamente, padece diabetes [2], representando el 3% de las muertes en el país; en el mundo se estima que en el año 2035, 592 millones de personas padecerán diabetes [3].

Los pacientes hacen los esfuerzos necesarios para la normalización de la concentración de la glucosa en plasma, que llega desde el intestino tras la digestión de los alimentos ingeridos. La regulación de los niveles de azúcar en pacientes con diabetes, se realiza a través de rutinas de ejercicio, además de planes de alimentación saludables, aunque en algunos casos se hace necesario administrar insulina de forma exógena, como es el caso de la diabetes tipo 1, en la que el páncreas pierde la capacidad de secretar insulina.

En la actualidad, los pacientes utilizan métodos de monitorización de los niveles glucémicos, como las pruebas capilares; sin embargo, en los últimos años han aparecido en el mercado tecnologías capaces de brindarle a las personas la posibilidad de monitorizar los niveles de glucosa en tiempo real, a partir de las cuales, investigadores han desarrollado sistemas de almacenamiento de las lecturas, que a su vez, son capaces de generar alarmas ante la presencia de episodios de hiperglucemia o hipoglucemia [4, 5]. De igual forma, la integración de los sistemas de monitorización continua de glucosa con las bombas de infusión de insulina, ha demostrado ventajas en el tratamiento de la diabetes, especialmente en los lapsos de tiempo comprendidos entre las comidas y durante las noches, reduciendo las hipoglucemias. Las bombas de insulina administran la insulina de diferentes maneras, de acuerdo a la programación de cada usuario, que depende de las actividades propias del mismo [6].

Con el fin de analizar la diabetes, se han desarrollado modelos matemáticos, en su mayoría basados en ecuaciones diferenciales ordinarias, que describen la dinámica de la glucosa – insulina en el organismo; estas herramientas matemáticas han facilitado el desarrollo de ensayos clínicos del tratamiento propio de la enfermedad. Asimismo ha sido posible realizar el modelado matemático de las dinámicas de infusión subcutánea de insulina, lo que ha permitido analizar el comportamiento

en el tiempo de los diferentes tipos de insulina, y a partir de esto, realizar el ajuste de la terapia insulínica de cada paciente [7,8].

Actualmente, se trabaja en el desarrollo de técnicas, conocidas como páncreas artificiales, para la predicción del perfil glucémico de los pacientes, que permita el ajuste de la terapia de insulina. Los modelos matemáticos son importantes en este tipo de herramientas, dado que estos posibilitan la descripción de la dinámica glucosa – insulina presente en el organismo [9–11].

Por lo tanto, se hace necesario desarrollar un modelo matemático de un páncreas con diabetes tipo 1, que involucre además de la dinámica mencionada, información relacionada con la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas, y que adicionalmente permita evaluar el comportamiento del paciente a través del tiempo, una vez realizada la infusión de insulina de forma exógena. A su vez, este tipo de modelado les facilitará a las personas afectadas por esta enfermedad saber cómo ajustar la administración de insulina y mejorar los cuidados propios de la diabetes, de acuerdo a la ingesta de alimentos y sus actividades propias.

2. Conceptos preliminares

2.1. Páncreas

El páncreas es un órgano ubicado en el abdomen detrás del estómago; está rodeado de otros órganos como el intestino delgado, el hígado y el bazo. La cabeza del páncreas está hacia el centro del abdomen, se encuentra en la unión con la primera parte del intestino delgado. La sección central del páncreas se llama cuello o cuerpo y la cola se extiende hacia el lado izquierdo [12].

La figura (2-1), ilustra la anatomía del páncreas, el cual se encuentra rodeado de varios vasos sanguíneos, estos le suministran sangre, y otros órganos abdominales; entre ellos la arteria mesentérica superior, la vena mesentérica superior, la vena porta y el eje celíaco.

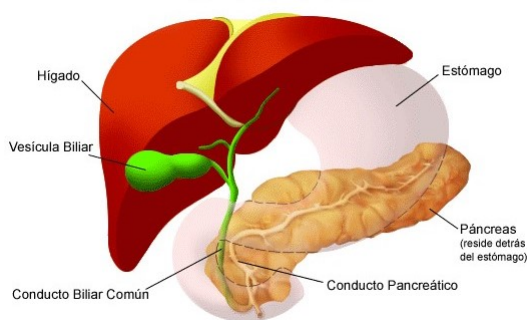


Figura 2-1.: Anatomía del páncreas [12].

El páncreas desempeña una función exocrina y otra endocrina. El 95 % del páncreas consiste en un tejido exocrino encargado de la producción de enzimas pancreáticas para la digestión y conversión de los alimentos ingeridos en energía para las células del cuerpo; estas enzimas incluyen tripsina y quimotripsina para digerir proteínas, amilasa para la digestión de carbohidratos y lipasa para descomponer las grasas [13].

La función endocrina del páncreas consiste en grupos de células denominados islotes de Langerhans, que crean y liberan hormonas directamente en el torrente sanguíneo. Estas células producen la insulina, para la regulación de los niveles de azúcar en la sangre y el glucagón, que eleva el azúcar en la sangre [13].

2.2. Insulina

La insulina es una hormona producida por el páncreas, que contribuye a regular los niveles de glucosa en la sangre. Es producida por las células beta del páncreas, que pertenecen a los islotes de Langerhans, y facilita la utilización de glucosa como fuente de energía para el organismo, permitiendo que la glucosa acceda a las células del cuerpo. Es esencial mantener los niveles adecuados de azúcar en la sangre para el correcto funcionamiento de órganos como el cerebro, el hígado y los riñones.

2.3. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que se ha incrementado en la población por la incidencia de diferentes factores, tales como los cambios en los hábitos alimenticios y el sedentarismo. La Diabetes Mellitus es el conjunto de alteraciones provocadas por un defecto en la cantidad de insulina secretada o por un aprovechamiento deficiente de la misma, para regular los niveles de glucosa en la sangre [1].

La glucosa llega a la sangre proveniente del intestino, tras la digestión de los alimentos ingeridos. El páncreas segrega insulina para regular el nivel glucémico, sin embargo, durante el ayuno o la realización de actividad física la concentración de azúcar en la sangre disminuye, provocando la disminución en la secreción de insulina y aumentando la segregación de glucagón, hormona secretada en las células alfa del páncreas, encargada de liberar en la sangre la glucosa almacenada en el hígado, evitando que el nivel de glucosa en la sangre se encuentre por debajo de lo normal, lo que se conoce como hipoglucemia. La glucosa no utilizada produce la alteración de los niveles normales de azúcar en la sangre, dando lugar a niveles por encima de los normales, a esto se le conoce como hiperglucemia, esto desencadena en síntomas como mareos que permiten detectar la diabetes [3].

Habitualmente no se diagnostica la DM porque muchos de sus síntomas parecen inofensivos para el organismo; algunas de las señales que permiten detectar esta enfermedad son la constante necesidad de orinar, sed inusual, hambre extrema, cansancio, infecciones frecuentes, visión borrosa, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies, infecciones recurrentes de la piel, encías o vejiga, entre otros. Estudios indican que la detección y el tratamiento temprano de los síntomas disminuyen la probabilidad de tener complicaciones [1].

Con el tiempo, la DM aumenta el riesgo de muchos problemas graves de salud. La diabetes es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, daños en el sistema nervioso y circulatorio, problemas bucales en las encías, infecciones y lesiones en la piel, y amputación de los miembros inferiores [1, 3].

Millones de personas en todo el mundo viven con diabetes o conocen a alguien que vive con diabetes. El número de personas con esta enfermedad ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2015, es decir, una de cada once personas en el mundo sufre de diabetes; se estima que en el año 2035 habitarán 592 millones de personas que padecen diabetes [3]. En 2013, en la región de América Central y Sur América se concentraron 24.1 millones de diabéticos y se cree que para el 2035 esta cifra ascienda en un 59.8%. En Colombia, la prevalencia de DM en la población de 20 a 79 años, se considera entre el 7% y 8%, además de ser la quinta causa de muerte [2].

2.4. Tipos de diabetes

2.4.1. Diabetes tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la que el páncreas pierde la capacidad de producción de insulina debido a una destrucción de las células beta; esta representa solo el 5% de los casos de diagnóstico [1, 3]. La DM1 ocurre con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, sin embargo, puede aparecer a cualquier edad.

La DM1 requiere tratamiento con insulina exógena para controlar la concentración de glucosa en la sangre. El tratamiento tradicional de la DM1 consiste en inyecciones diarias de insulina, donde el paciente es responsable de su medicación, de controlar los niveles de glucemia y administrar de manera adecuada la insulina.

2.4.2. Diabetes tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad no autoinmune, en la que el cuerpo sí produce insulina pero no hace uso apropiado de la misma, esto es conocido como resistencia de insulina, provocando una acumulación de glucosa en la sangre. La mayoría de personas con DM2 tienen sobrepeso, debido a malos hábitos alimenticios e inactividad física [1, 3].

A diferencia de la DM1, muchos de los casos de diagnóstico de DM2 pueden ser controlados con cambios en la dieta alimenticia, ejercicio físico y tratamiento farmacológico, sin necesidad de infusión de insulina exógena.

2.4.3. Diabetes gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una enfermedad caracterizada por la hiperglucemia que aparece durante el embarazo, alcanzando niveles de glucosa superiores a los normales, sin embargo, son inferiores a los establecidos para diagnosticar diabetes. El diagnóstico de DMG se

realiza mediante pruebas prenatales y no hace referencia a que la paciente haya tenido diabetes antes de concebir o que padecerá la enfermedad después del parto [1, 3].

2.5. Tratamientos para la diabetes

Actualmente no existe cura para la diabetes, el objetivo terapéutico de la diabetes se enfoca en controlar los niveles de glucemia, con el fin de minimizar los eventos de hiperglucemia e hipoglucemia, evitando la evolución de las complicaciones que conlleva la enfermedad [14]. Los tratamientos para diabetes se centran en dieta, ejercicio físico y farmacoterapia (terapia insulínica), además de la educación diabetológica del paciente. Los pacientes con DM1 deben llevar un control de glucosa en la sangre de forma diaria, inyectando insulina para compensar las subidas de glucosa causadas por la ingesta de alimentos.

2.5.1. Terapia insulínica

Los pacientes con DM1 precisan de terapia insulínica, deben llevar control de las medidas de glucosa en la sangre y dieta, calculando de forma aproximada la insulina necesaria para mantener los niveles de glucosa dentro de los límites recomendados, compensando así las subidas de azúcar en la sangre que se producen al ingerir alimentos durante el día. La insulina a administrar, depende de la sensibilidad de cada individuo, esta es la cantidad de insulina que el organismo necesita producir para contrarrestar cierta cantidad de glucosa, puede variar de acuerdo a la hora del día, la edad, actividad física o el estrés [15].

El cálculo de insulina se realiza teniendo en cuenta el valor actual de glicemia, el objetivo de nivel y el factor de sensibilidad en el momento a administrar, estos datos deben ser conocidos por el paciente. Es necesario que la administración de insulina sea de forma subcutánea, puesto que si la insulina es ingerida se descompone durante la digestión, al igual que la proteína en los alimentos; los tejidos adecuados para la infusión de insulina se encuentran en las zonas de los brazos, muslos, abdomen y glúteos [16].

a) Características y tipos de insulina

Las insulinas se pueden clasificar en función de la rapidez de absorción, la duración de acción en el cuerpo y el tiempo que necesita para alcanzar el pico de su acción.

- **Insulina de acción ultrarrápida:** Se caracterizan por la velocidad de absorción y eliminación, se administra inmediatamente antes de la ingesta de alimentos; su efecto es apreciable después de 15 minutos después de la infusión, tiene su máximo efecto al cabo de una hora y su acción dura entre dos y cuatro horas. Las más utilizadas son la lispro de Humalog® [17] y la insulina aspart de Novolog® [18].

- **Insulina de acción rápida:** Habitualmente llega al flujo sanguíneo 30 minutos después de la infusión, tiene su máximo efecto después de dos horas y es eficaz durante aproximadamente tres a seis horas. Tipos: Humulin R, Novolin R [19].
- **Insulina de acción intermedia:** Generalmente usada como insulina basal, llega al flujo sanguíneo aproximadamente dos a cuatro horas después de la infusión, su máximo efecto ocurre pasadas cuatro a diez horas y es eficaz alrededor de doce a dieciocho horas. Tipos: NPH (Humulin N, Novolin N) [19].
- **Insulina de acción prolongada:** Son insulinas con una duración de 24 horas y un pico de actividad poco marcado, su efecto inicia pasadas dos horas y también es usada como insulina basal. Tipos: Insulina detemir (Levemir) [20] e insulina glargina (Lasduna) [21].
La insulina se mide en unidades de insulina (UI). Todos los tipos de insulina vienen disueltos o suspendidos en líquidos. La potencia estándar y más usada actualmente es U-100, que significa que hay 100 unidades de insulina por mililitro de líquido [16].

b) Tipos de administración

La administración de insulina se puede clasificar en dos grupos en función del momento de la administración:

- **Administración basal:** La insulina basal es la que necesita el organismo en reposo, por tanto, es la insulina que se administra entre las comidas y durante la noche. La insulina basal es aproximadamente un 40 % de la necesidad diaria de insulina.
- **Administración de bolos:** Es la insulina administrada antes de una comida.
 - **Bolo normal o estándar:** Es la cantidad de insulina que se administra para cubrir una ingesta de alimentos, pretende imitar la secreción pancreática de insulina ante la ingesta.
 - **Bolo cuadrado o extendido:** Cantidad de insulina liberada a lo largo de un tiempo estipulado, ideal para ingestas de alimentos de digestión prolongada.
 - **Bolo corrector:** Insulina administrada con el fin de corregir una hiperglucemia en un momento dado.
 - **Bolo dual:** Reúne las características del bolo normal y el bolo cuadrado, administrando una cantidad de insulina de manera instantánea y otra cantidad a lo largo de un tiempo estipulado.

c) Múltiples dosis de insulina (MDI)

La terapia por MDI consiste en inyectar insulina de acción intermedia o prolongada, una o dos

veces al día, como dosis basal, y complementar con infusiones de insulina de acción ultrarrápida o rápida por cada ingesta de alimentos. Generalmente, este tipo de terapia involucra por lo menos cuatro inyecciones diarias. La administración de insulina se puede realizar con aplicadores, denominados lapiceros o plumas, los cuales suelen ser recargables y permiten una dosificación muy precisa, o con las tradicionales jeringas desechables, más utilizadas para mezclar diferentes tipos de insulina en la misma inyección o para tipos de insulina que no se encuentren disponibles en cartuchos para plumas.



Figura 2-2.: Ejemplo de aplicador de insulina, lapicero o pluma [22].



Figura 2-3.: Ejemplo de jeringa desechable [1].

d) **Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)**

Este tipo de tratamiento combina la liberación de insulina basal de forma continua y la administración de los bolos adicionales, necesarios antes de las comidas y como respuesta a valores elevados de glucosa en la sangre. La administración la realiza un dispositivo electrónico, denominado bomba de insulina, de forma subcutánea por medio de un catéter. El paciente programa su perfil basal, reduciendo la frecuencia de hipoglucemias, especialmente en horas nocturnas. El catéter debe cambiarse cada 2 o 3 días; cuanto más tiempo esté el catéter en una zona, habrá más riesgo de saturación de insulina de esa zona, la insulina se absorberá peor y los valores de glucosa subirán [23].



Figura 2-4.: Ejemplo de bomba de insulina [10].

2.5.2. Dieta y ejercicio físico

El tratamiento de la DM debe seguir un estilo de vida saludable acompañado por ejercicio físico moderado y una dieta alimentaria específica, que en su mayoría evite grandes cantidades de carbohidratos.

El plan de alimentación es uno de los pilares del tratamiento de la diabetes, sin esta es difícil lograr un control metabólico adecuado y depende de la edad, género, estado nutricional, actividad física, estados fisiológicos y patológicos [24]. El plan adecuado de alimentación también permite controlar la presión arterial y el colesterol, además de mantener el peso apropiado. Asimismo, las personas con diabetes deben asegurarse de que exista un equilibrio entre sus alimentos, insulina y medicamentos, y ejercicio para ayudar a controlar el nivel glucémico [1].

De acuerdo con la guía de alimentación para pacientes con DM elaborada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la alimentación debe incluir una gran variedad de alimentos como vegetales, frutas, productos lácteos sin grasa, carnes y granos integrales. Se deben escoger alimentos ricos en vitaminas, minerales y fibra [1]. Los pacientes diabéticos están obligados a evitar los azúcares refinados, las bebidas azucaradas, las gaseosas y refrescos; en cambio se recomienda siempre incluir agua acompañando las comidas [25].

En pacientes diabéticos, el consumo de alcohol puede conllevar al desarrollo de enfermedades como el cáncer en el tracto gastrointestinal y el hígado [25]. Sin embargo, estudios han descubierto que tomar moderadamente alcohol tiene poco efecto en el control de la glucosa en la sangre, aunque se debe acompañar mediante la ingesta de alimentos antes y durante el consumo de alcohol, para evitar la aparición de hipoglucemias [1, 26].

Por otra parte, cuando se hace ejercicio físico, las células del cuerpo son más sensibles a la insulina

y la aprovechan de mejor manera. Las células extraen glucosa de la sangre mediante un mecanismo independiente de la insulina, contribuyendo a la regulación del nivel de glucosa [1]. En pacientes con DM, es recomendable someterse a una evaluación médica previa para desarrollar un programa de ejercicios, con el fin de evitar complicaciones cardiovasculares. La rutina deportiva debe incluir periodos de calentamiento y enfriamiento muscular; esta debe introducirse de manera gradual hasta conseguir un ritmo de ejercicio aeróbico comprendido de 30 y 45 minutos, entre 3 y 5 días a la semana [27, 28].

Todo diabético debe mantener una hidratación adecuada, ya que la deshidratación puede afectar negativamente los niveles glucémicos; por esto, es recomendable ingerir líquidos antes, durante y después del ejercicio físico, en una cantidad suficiente y de forma frecuente, con el fin de evitar hipoglucemias [1, 28].

2.6. Control glucémico

La DM1 se caracteriza por la variación frecuente de los niveles de glucosa de los pacientes, la ADA [1] recomienda que se tengan en cuenta los valores mostrados en la tabla 2-1, como objetivos de control glucémico. Idealmente los objetivos de control deben ser individualizados, teniendo en cuenta las capacidades y características de cada paciente.

Control glucémico		
Situación	Paciente sano (mg/dl)	Paciente DM1 (mg/dl)
Antes de la ingesta de alimentos	<110	80 - 130
Máximo nivel después de ingesta de alimentos	<140	<180
Glucosa en plasma media	80 - 100	123 - 185

Tabla 2-1.: Niveles de glucosa media [29].

3. Estado del arte

En esta sección se presenta un estudio del estado del arte de las herramientas utilizadas para el control de la glucosa en la sangre, entre ellas, las pruebas de medición capilar de la glucemia, sensores de concentración de glucosa, sistemas de monitoreo continuo de glucosa (CGM), modelos matemáticos, entre otros.

3.1. Dispositivos para el cuidado de la diabetes

3.1.1. Primeras pruebas clínicas para la medición del nivel de glucosa

La primera prueba clínica para la medición del nivel glucémico se desarrolló en 1925, a través de la prueba casera de azúcar en la orina, que constaba de ocho gotas de orina del paciente, las cuales eran mezcladas en un tubo de ensayo con una concentración de 6cc de solución de Benedict, reactivo utilizado para la identificación de azúcares. La prueba consistía en colocar el tubo de ensayo en agua hirviendo y dependiendo del cambio de color observado en la orina, era posible saber el estado del azúcar del paciente. El color verde en la orina representaba baja concentración de azúcar, el amarillo significaba una concentración moderada de azúcar y el rojo o naranja simbolizaba una alta presencia de azúcar en el paciente [30].

Durante la década de 1940, Helen Free [31], desarrolló la prueba de orina conocida como Clinistix; esta era capaz de determinar el nivel de glucosa de forma casi instantánea. En esta prueba se usó una tira de papel con reactivos, los cuales mediante una reacción enzimática, permitían conocer el nivel de glucosa. Sin embargo, las pruebas de orina para la monitorización de diabetes tenían una serie de limitantes; uno de ellos era la concentración de la orina y la imposibilidad de reconocer la presencia de hipoglucemias o hiperglucemias, lo que demostraba una inconsistencia entre la glucosa presente en la orina y la glucosa presente en el plasma sanguíneo [32].

3.1.2. Medición de glicemia capilar

En 1970, se elaboraron las primeras herramientas para la estimación del nivel de glucosa en tiempo real a través de pruebas de capilaridad. Las pruebas Chemstrip de Boehringer Mannheim y Dextrostix de Laboratorios Ames [33] (figura 3-1), desarrolladas en 1975, eran tiras de reactivos a las que se les aplicaban gotas de sangre, durante un minuto, después se removían las gotas de las tiras

y el color de esta debía compararse con una tabla de colores impresa para conocer un valor aproximado del nivel de glucosa. Hasta el momento, la estimación de la glucosa a través de las tablas de colores había demostrado imprecisión, por esta razón, en 1970 se dio a conocer el reflectómetro Ames Reflectance Meter [34], este era capaz de convertir el color de las tiras Dextrostix en una cifra analógica de concentración glucémica. Estas pruebas fueron ampliamente utilizadas por médicos para la realización de estudios clínicos y para enseñar a los pacientes sobre el manejo y cuidado de la diabetes.



Figura 3-1.: Tiras reactivas Dextrostix [35].

En 1987 se lanzó el modelo OneTouch [36], considerado como un sistema de monitoreo de glucosa en la sangre de segunda generación, debido a que utilizaba un estilo de muestreo diferente, el cual permitía reducir el tiempo en el que se conocía el diagnóstico del nivel de glucosa.

El primer sistema biosensor para la medición de la glucosa en la sangre, el ExacTech (figura 3-2), fue presentado por MediSense en 1987 [37], este modelo fue el primero en implementar tecnología electroquímica, utilizaba un electrodo enzimático que permitía determinar la medida de la glucemia. El uso de este tipo de tecnología en estos sistemas fue anunciado como la tercera generación de los sistemas de monitoreo de glucosa en la sangre.



Figura 3-2.: Medidor de glicemia capilar ExacTech [37].

Desde la década de 1980, se han llevado a cabo investigaciones que han permitido la evolución de los medidores de glucemia capilar (figura 3-3), con el fin de que cada vez sean sistemas más seguros y fáciles de usar, de menor tamaño, mejores diseños y con menor tiempo de respuesta para obtener la medida glucémica (actualmente 5 segundos de respuesta). Los sistemas de monitoreo glucémicos a través de pruebas capilares continúan siendo parte del tratamiento de la DM y están al alcance de la gran mayoría de pacientes en el mundo [38]. Estas herramientas le han permitido a pacientes y médicos evaluar la respuesta de las terapias de insulina, reduciendo sucesos hipoglucémicos e hiperglucémicos, teniendo en cuenta además la actividad física y la dieta alimenticia, propia del tratamiento; de esta manera, estas herramientas han fomentado en los pacientes la autonomía para el manejo de su diabetes [1, 38].



Figura 3-3.: Sistemas de monitoreo capilar de glucosa en la sangre [39].

3.1.3. Sistemas de monitorización continua de glucosa

En 1999 inició la denominada nueva era del cuidado de la diabetes, en este año se aprobó por la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos y dispositivos médicos (Food and Drug Administration, FDA), el primer sistema de monitoreo continuo de glucosa (CGM). Esta nueva tecnología permitió a los pacientes diagnosticados con DM controlar el nivel de glucosa, mediante un dispositivo que mide la concentración de azúcar en la sangre a través de fluido intersticial, cada 5 minutos, a lo largo de todo el día. Actualmente, la mayoría de los dispositivos CGM envían señales de alarma a los pacientes cuando el nivel de glucosa está por fuera de los rangos aceptables, determinados por él mismo; así mismo, estos sistemas generan reportes semanales, que pueden ser revisados para realizar ajustes en el tratamiento. Estas herramientas permiten la detección de hipoglucemias e hiperglucemias, evitando la presencia de complicaciones propias de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de las personas [40]. Un

CGM, es un sistema constituido por un sensor de glicemia, un transmisor inalámbrico y un receptor que muestra las lecturas al usuario, generalmente una bomba de infusión continua de insulina.

La medida de la glucosa en el fluido intersticial fue aprobada por múltiples estudios [41, 42]. Esta lectura es realizada por dispositivos mínimamente invasivos, insertando pequeños elementos en el organismo mediante un catéter, durante aproximadamente 72 horas, generalmente en el abdomen o los brazos, para determinar la glucosa en el tejido subcutáneo y ser mostrada al paciente en un monitor.

Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina o bombas de insulina, son una alternativa eficiente de los niveles de glucosa en la sangre, ayudando a mejorar el control durante las noches, entre comidas y especialmente ayuda a la disminución de las hipoglucemias [6, 43]. Las bombas de insulina son elementos portables, generalmente se usan como un cinturón o en los brazos. Los ISCI deben ser utilizados durante las 24 horas del día, estos administran la insulina por medio de bolos, de igual forma a una infusión subcutánea por medio de inyecciones, los cuales son suministrados previo a la ingesta de alimentos, y a través de una dosis continua basal con el fin de que el paciente mantenga sus niveles de glucemia en rangos estables. La figura 3-4 ilustra la forma de conexión entre el sensor y la bomba de glucemia en el abdomen de un paciente.



Figura 3-4.: Conexión entre el sensor y la bomba de insulina [10].

Se han desarrollado múltiples dispositivos médicos para CGM, los principales competidores en esta industria han sido Abbott Laboratories, Medtronic y Dexcom Inc [44]. El primer CGM fue realizado por Medtronic MiniMed en 1999, la FDA afirmó que este sistema solo era capaz de proporcionar información complementaria del dispositivo de medición de glucosa capilar, y no podía ser utilizado todos los días. Este dispositivo solo fue clínicamente probado en adultos caucásicos con DM1, sin tener en cuenta pacientes con DM2, de otras etnias y niños. El sistema estaba constituido por un sensor de glucosa, un cable de conexión y un software compatible con Windows 95 que permitía el almacenamiento de datos correspondientes a la lectura de los niveles de glucosa [10, 45]. En 2006 la empresa Dexcom Inc [46] ingresa al mercado, presentando el sistema CGM

denominado STS (Short-Term Sensor), para personas con 18 años o más diagnosticadas con DM1 y DM2, el cual una vez insertado subcutáneamente requería de un periodo de inicio de aproximadamente 2 horas y una calibración cada 12 horas para garantizar su óptimo desempeño; al igual que el dispositivo de Medtronic su capacidad de monitoreo era de hasta 72 horas. En 2008, Abbott Laboratories [47] llevó al mercado el llamado Freestyle Navigator CGM, este presentaba una ventaja relevante frente a los dispositivos anteriores, podía ser utilizado hasta por 5 días; no obstante, requería de un periodo de activación de 10 horas, durante las cuales el paciente debía recurrir al método tradicional de infusión por medio de múltiples inyecciones de insulina, para el control de sus niveles de glucosa [48].

Durante los siguientes años, las empresas dominantes del mercado de CGM, mejoraron las características de durabilidad y capacidad de almacenamiento de información, conllevando a la discontinuidad de los antiguos sistemas. En el año 2016, fueron aprobados por la FDA los sistemas iPro2 y Freestyle Pro Flash CGM, elaborados por Medtronic y Abbott Laboratories respectivamente, estos se caracterizan por almacenar datos de hasta 14 días, permitiendo el análisis de los mismos para considerar ajustes en la terapia de los pacientes [4, 5].

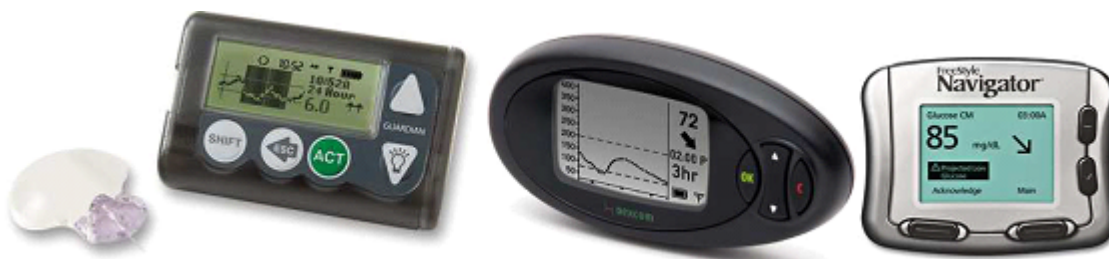


Figura 3-5.: Sistemas CGM [10, 46, 47].

Desde hace algunos años, se han desarrollado investigaciones para el desarrollo de parches adheridos a la piel, que realizan la medición del nivel de glucosa. Los sistemas desarrollados envían información de forma inalámbrica a las bombas y aplicaciones móviles, que permiten la monitorización de los niveles de glucosa en entornos más dinámicos y gráficos. Abbott Laboratories creó el nuevo sistema, FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System [49], este es un parche que contiene un pequeño sensor, que generalmente se coloca en el brazo y mide los niveles de glucosa en sangre, proporciona lecturas en tiempo real, tanto en el día como en la noche; a través de un dispositivo externo, se escanea el sensor para la lectura y reporte de los niveles de glucosa. Este sistema aún no ha sido aprobado por la FDA, sin embargo, ya es ampliamente utilizado por los pacientes en ciertas partes de Europa; actualmente se trabaja en el desarrollo de sistemas de transmisión de datos de forma inalámbrica, que puedan ser utilizados por aplicaciones móviles, en teléfonos y relojes inteligentes, como sistemas CGM [50].

Las empresas Dexcom y Google, actualmente trabajan en la creación de un sensor que pueda

transmitir y almacenar datos de los niveles de glucosa, directamente en la nube y en tiempo real, se calcula que el sistema estará disponible a los usuarios en aproximadamente tres años [51].

En la actualidad muchos de los pacientes con DM en el mundo, utilizan la plataforma de monitorización remota, Nightscout [52], esta le facilita al paciente o una tercera persona la visualización de los niveles de glucemia en tiempo real a través de un teléfono móvil, smartwatch, tablet o computador con conexión a internet. Esta aplicación es compatible con la mayoría de sistemas CGM desarrollados por Abbott Laboratories, Medtronic y Dexcom Inc., que actualmente se encuentran en el mercado. Adicionalmente, permite el análisis de los niveles de glucosa, que se almacenan en bases de datos, mediante reportes y alarmas. Investigadores interesados la conciben como una plataforma ideal para el inicio de nuevas tecnologías, enfocadas al desarrollo de sistemas en lazo cerrado de control para la regulación de insulina.

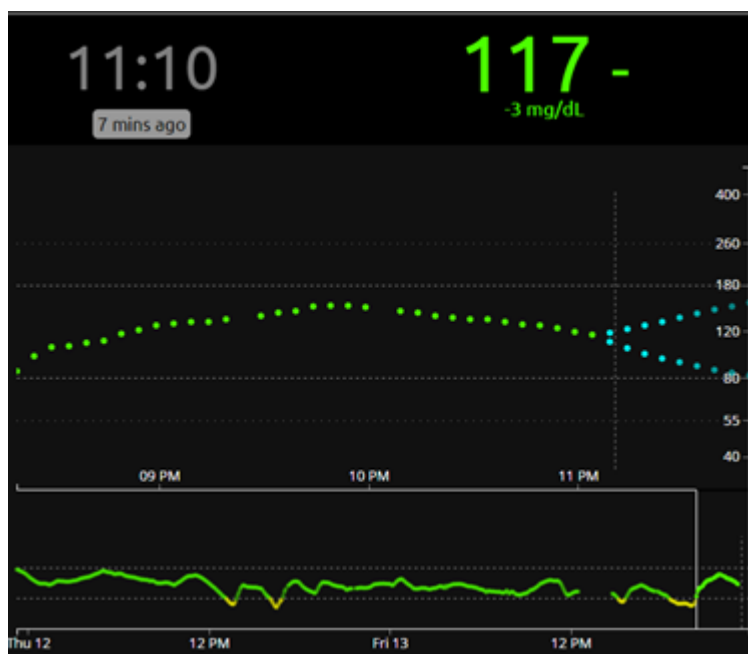


Figura 3-6.: Visualización de niveles de glucosa en Nightscout [52].

3.1.4. Otras herramientas

Muchos de los pacientes con diabetes cuentan con un teléfono móvil que les permite hacer uso de aplicaciones para almacenar información de su enfermedad. Los usuarios utilizan un calculador de insulina, teniendo en cuenta los alimentos a consumir y mediante gráficos analizar el comportamiento de su organismo. Asimismo existen aplicaciones para mejorar la dieta alimenticia y realizar una planificación de comidas saludables. Los profesionales en salud utilizan aplicaciones médicas para enseñar a sus pacientes sobre el comportamiento y cuidado de su diabetes [53].

3.2. Modelado matemático de las dinámicas glucosa-insulina

Los modelos matemáticos han sido usados para estimar las tasas de aparición y desaparición de la glucosa, así como la dinámica glucosa-insulina. Uno de los pioneros en este campo fue Boile, quien en 1961 [54] propuso un modelo usando ecuaciones diferenciales ordinarias que, con la ayuda de un computador análogo electrónico (figura 3-7) realizó correlaciones entre resultados teóricos y experimentales.

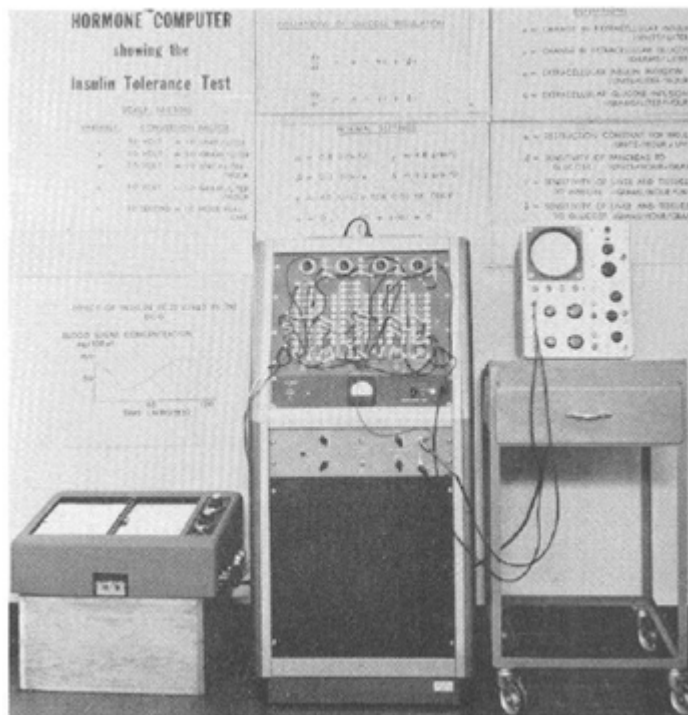


Figura 3-7.: Computador análogo electrónico para ecuaciones de regulación de glucosa [54].

A partir de esto, modelos más simples y complejos han sido desarrollados [55–63]. En 1964, Ackerman et al. [63] desarrollan una hipótesis de absorción intestinal, representando más detalladamente la dinámica de la glucosa en el sistema digestivo, aunque representaba un esquema aproximado. Della Corte et al. [59] logran realizar un análisis de curvas de tolerancia, validando dicha hipótesis.

En la década de 1970 aparecen los modelos compartimentales, los cuales han sido una de las aproximaciones más habituales en los últimos años. La idea se basa en el concepto de “compartimento”, representa un almacén “ideal” de sustancia, que se caracteriza por la concentración de dicha sustancia en su interior y el flujo de intercambio de masas con los compartimentos en su entorno; los compartimentos que suelen definirse son la glucosa e insulina en el plasma sanguíneo.

Segre et al. [60] exponen un modelo compuesto por dos compartimentos, analizando los mecanismos corporales del control de insulina y glucosa, suministrando un método para la investigación de los parámetros involucrados en el comportamiento de la glucosa en sangre, tanto para individuos diabéticos, sanos y obesos, con fines de diagnóstico. El final de esta década fue marcado por el desarrollo de diferentes modelos, que han sido usados para realizar una cantidad significativa de estudios de simulación, que permitieron conocer el comportamiento de variables, que se obtienen al estudiar las leyes físicas involucradas en el proceso [56–58].

Se considera que el verdadero inicio del modelado de las dinámicas glucosa-insulina fue con el llamado modelo mínimo [64], publicado por el equipo de Bergman y Cobelli en 1980 [55], usado en trabajos de investigación fisiológica para estimar los efectos de la glucosa y la sensibilidad de la insulina. El modelo contiene un número mínimo de parámetros, donde la cinemática de la glucosa es representada por dos compartimentos y las variables externas, tales como las comidas y la administración de glucosa, han sido añadidas en un modelo alterno de absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal, permitiendo distinguir la velocidad de absorción de carbohidratos; los mismos autores han publicado artículos, completando, probando y validando los resultados del modelo mínimo [65, 66]. De acuerdo a Bergman [61], hasta el año 2002, en la literatura se encontraban más de 500 estudios relacionados con el modelo mínimo.

Con el tiempo los modelos fueron ampliados, para así describir los eventos que ocurren diariamente a los pacientes. Un ejemplo de esto es el modelo presentado por Cobelli, Nucci y Del Prato en 1999 [62], el modelo describió los eventos fisiológicos que ocurren posterior a la ingesta de comidas en un lapso de 24 horas; el comportamiento de la insulina y la glucosa es descrito por un solo compartimento, dado que la concentración de estas exhibe una dinámica relativamente lenta durante las comidas.

Uno de los modelos que actualmente tiene mayor aceptación es el desarrollado por Dalla Man et al. [7] publicado en el año 2007, consta de una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias, que permiten describir el comportamiento de la dinámica glucosa – insulina en pacientes sanos y con DM2; este es un modelo de compartimientos (figura 3-8) en el que se divide el organismo en subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte del hígado, los riñones y el páncreas.

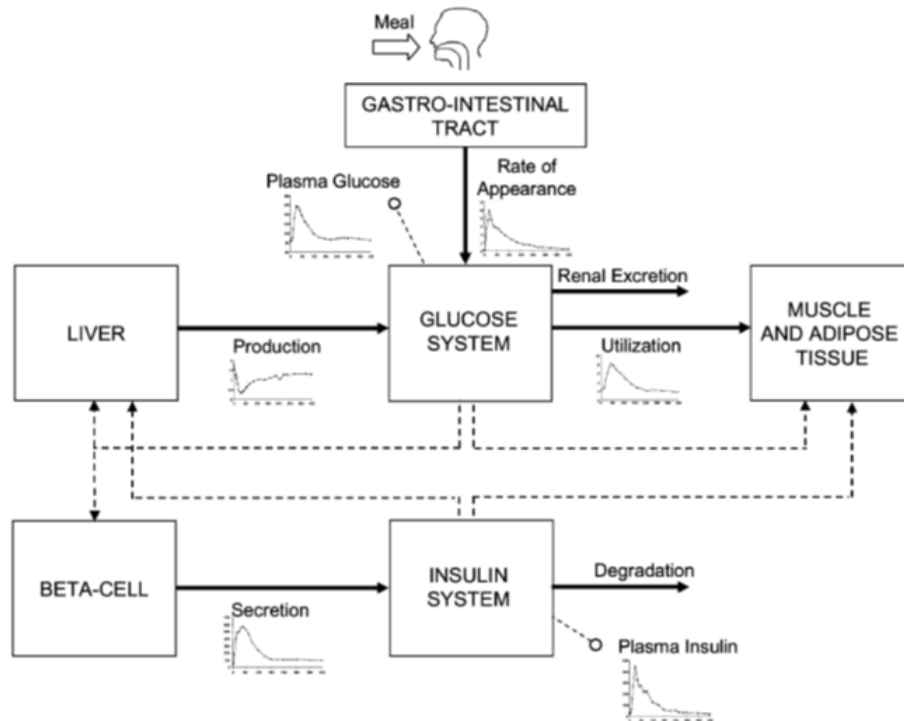


Figura 3-8.: Diagrama de bloques modelo de Dalla Man et al. [7].

El modelo de Dalla Man et al. ha demostrado ser un modelo muy exitoso hasta la fecha, se ha ajustado a una gran base de datos de sujetos normales y DM2, en el 2009 fue implementado en el simulador UVA/Padova [67], el cual fue aprobado por la FDA, como un sustituto de los ensayos preclínicos de ciertos tratamientos con insulina, incluidos algoritmos de lazo cerrado.

En la última década se han seguido implementando los modelos compartimentales y basados en el modelo mínimo. Lombarte et al. [68] plantean un modelo a partir de la observación del equilibrio glucémico en ratones saludables. Consta de tres ecuaciones diferenciales y ocho parámetros, describen la variación de la concentración de glucosa en la sangre y la cantidad de glucosa en el intestino; los parámetros fueron estimados al ajustar funciones a los valores de glucosa e insulina en sangre obtenidos después de la administración de glucosa vía oral.

En la actualidad ha aparecido el modelado ARX para representar las dinámicas glucosa-insulina. En 2017 [69] fue presentado un modelo que tiene en cuenta las variaciones de glucosa en la sangre de los pacientes a partir de los alimentos ingeridos, las dosis de insulina y valores recopilados de glucosa en la sangre. El modelo permite predecir el comportamiento de los niveles de glucosa por periodos de tiempo definidos; la simulación en lazo cerrado del modelo ARX reporta los mejores resultados cuando este es integrado en un sistema de control predictivo; sin embargo, la calidad de la predicción disminuye con el pasar del tiempo. Posteriormente, Yu et al. [70] publican un modelo híbrido mediante la combinación de diferentes tipos de modelo (lineales/no lineales o AR/ARX),

una estrategia de predicción impulsada por datos en línea, donde el enfoque es entrenar modelos personalizados usando datos almacenados y actuales tomados de un dispositivo CGM.

3.2.1. Modelado matemático de las dinámicas de infusión de insulina

Los primeros acercamientos al modelado de la cinética de la absorción de insulina subcutánea se dieron al final de la década de 1960, desde el trabajo destacado de Binder [71]. Es un concepto bien aceptado que la insulina subcutánea es un proceso complejo influenciado por muchos factores, incluido el estado asociado de la insulina, por lo tanto, la descripción cuantitativa de la absorción de la insulina es una tarea difícil; el objetivo del trabajo de Binder era encontrar un método efectivo para determinar la absorción de varias preparaciones farmacéuticas de insulina y aplicar el método para examinar la absorción posterior a la infusión subcutánea e intramuscular de dosis terapéuticas de dichas insulinas.

A partir de lo anterior, empezó formalmente el estudio de las dinámicas de absorción de insulina; Nucci y Cobelli publican un recuento de los modelos de absorción subcutánea de insulina del siglo XX [8], en él se exponen diferentes modelos macroscópicos, la mayoría empíricos y de arquitectura compartimental, los cuales incluyen una o más preparaciones comerciales de insulina. Los modelos presentados van desde el modelo de un compartimento de Kobayashi et al. [72] publicado en 1983, el cual describe la insulina de rápida acción, administrada de manera subcutánea, hasta la representación de parámetros distribuidos de Trajanoski et al. [73], donde se simula la absorción subcutánea de análogos de insulina soluble y monomérica, bajo condiciones específicas de volumen, concentración y profundidad de la inyección, el modelo divide el paso de la insulina en difusión, equilibrio y absorción, para posteriormente aparecer en plasma.

De los modelos propuestos hasta el año 2000, se destaca el modelo de Berger y Rodbard [74], fue ampliamente aceptado debido a su simplicidad, flexibilidad y capacidad de exponer la dinámica de diferentes tipos de insulina, en particular, fue el único modelo hasta la fecha que describía las insulinas de acción prolongada (intermedia, lenta y ultra-lenta), sin embargo, al haber sido desarrollado en la década de 1980, no cuenta con la acción de la insulina monomérica, ampliamente usada en la terapia de pacientes insulino-dependientes.

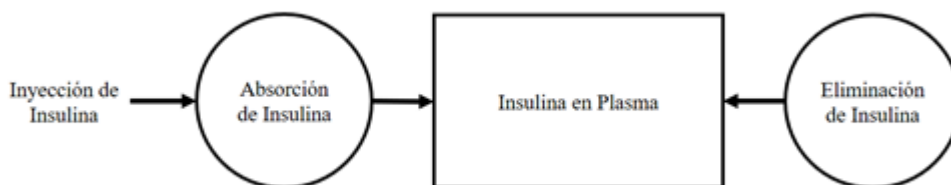


Figura 3-9.: Fragmento de diagrama de bloques Berger [74], absorción de insulina inyectada.

Más adelante, empiezan a surgir modelos que consideran la administración de insulina basal y

bolo [75]. En 2007, Dalla Man et al. [76] implementan una variación del modelo propuesto en [73], que describe los cambios en la concentración de insulina monomérica y no monomérica, representando la aparición de insulina en lazo abierto y en lazo cerrado, implementando un PID. Modelos recientes [77, 78] se basan en el trabajo expuesto en los últimos 50 años, para ajustarse a diferentes tipos de insulinas comerciales, ejemplo de esto, Wilinska et al. [79], toman un modelo de absorción de insulina de la literatura [80], lo modifican y lo reducen, para ajustarlo a datos tomados de las respuestas de dinámicas de insulinas de acción regular y rápida.

3.3. Control en lazo cerrado

Los sistemas de páncreas artificial (APS), son dispositivos portátiles encargados de regular los niveles de glucosa en la sangre de los pacientes y mantenerlos en rangos que reduzcan la probabilidad de episodios de hipoglucemias e hiperglicemias. Estos sistemas están compuestos por un sensor continuo de glucosa, un algoritmo de control y una bomba de infusión subcutánea de insulina (Figura 3-10). El algoritmo de control determina la insulina requerida por el paciente, de acuerdo a la lectura de los niveles de glucosa, y la dosificación de la insulina en la sangre se realiza por medio de la bomba [81].

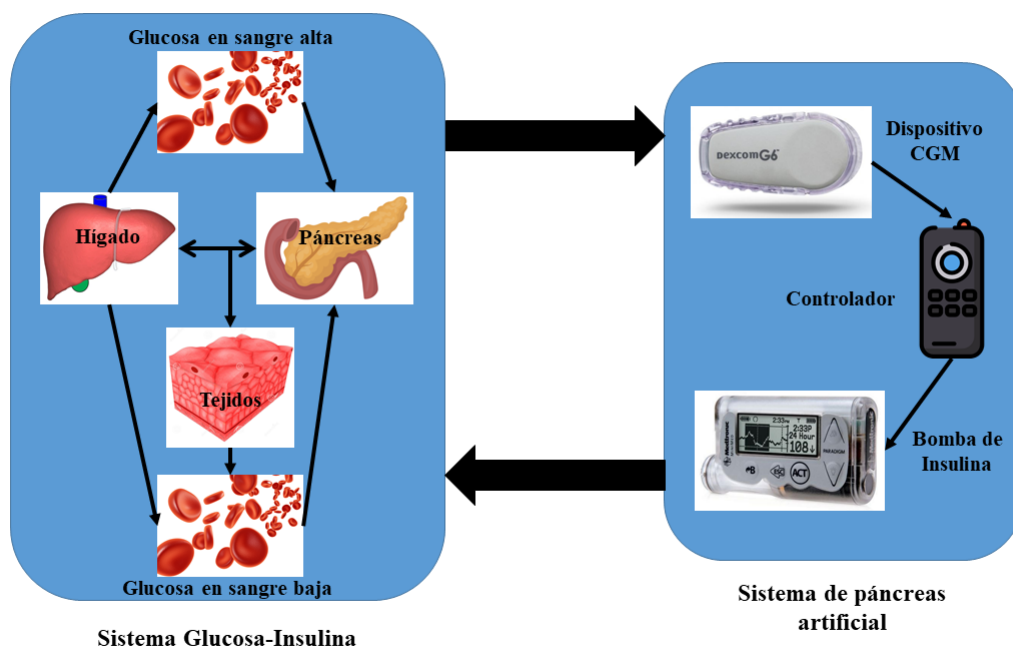


Figura 3-10.: Representación gráfica del sistema glucosa-insulina con páncreas artificial.

Arnold Kadish en 1963 [82], desarrolló el primer APS, después de haber construido una bomba de infusión de insulina que estaba conectada a un analizador de glucosa (figura 3-11). Sin embargo,

hasta ese momento no se habían construido sensores que determinaran el nivel de glucosa en la sangre, y el APS no fue adaptado en la práctica clínica. El sistema Biostator desarrollado en Estados Unidos, por Miles Laboratories en 1977 [83], fue el primer sistema comercial de lazo cerrado. La medición glucémica fue el gran desafío de investigación y se enfocó en el desarrollo de pruebas capilares y sistemas mínimamente invasivos para calcular el nivel de azúcar en la sangre, además de otros dispositivos de diagnóstico y monitorización de la diabetes.



Figura 3-11.: Primera bomba de insulina desarrollada por Arnold Kadish [82].

En los últimos años, después de ampliar las investigaciones alrededor de los dispositivos CGM, se impulsó el deseo de concebir un APS que contara con un algoritmo de control lo suficientemente robusto para actuar durante lapsos de tiempo prolongados autónomamente. Generalmente las variables que los algoritmos desarrollados tienen en cuenta son el valor de glucosa deseado, el cual puede ser un valor específico, o un intervalo, y la medida de glucosa actual, también se puede incluir información fisiológica del paciente, como la frecuencia cardíaca o la temperatura de la piel [84].

Las estrategias de control que han sido investigadas para los APS son el control proporcional integral derivado [85–87], control basado en modelo y predictivo de modelo (MPC) [11, 88, 89], control de lógica difusa [90, 91] y control adaptativo [92].

Al final de 2016, la FDA aprobó el dispositivo 670G de Medtronic, convirtiéndose en el primer sistema híbrido en lazo cerrado, capaz de ajustar automáticamente la dosis de insulina de acuerdo a las medidas de glucosa leídas por el CGM; los pacientes únicamente necesitan ingresar la información de los carbohidratos consumidos, revisar las recomendaciones de cambio de dosis y

calibrar periódicamente el sensor del CGM [93]. En la actualidad se han desarrollado métodos de apoyo para que los pacientes puedan fabricar sus propios páncreas artificiales, ejemplo de esto es la comunidad OpenAPS [9]; esta es una plataforma de código abierto, en la cual desarrolladores colaborativos trabajan en el diseño y programación de tecnologías seguras y de bajo costo para la estructuración de un sistema de regulación de insulina en lazo cerrado.

3.4. Resumen y aprendizaje de la revisión bibliográfica

A continuación se presenta un breve recuento de la recopilación bibliográfica desarrollada en esta investigación.

Los medidores de glucemia por medio de las pruebas capilares, continúan siendo parte de los tratamientos convencionales para el monitoreo de los niveles de glucosa en los pacientes. Después de determinar características de fiabilidad de estos dispositivos, las investigaciones se centraron en la implementación de sensores de glucosa, que le permitieran al paciente conocer los niveles de azúcar en la sangre en tiempo real. A partir de 1999, después de que la FDA aprobara el primer CMG, las industrias desarrolladoras de estas herramientas, han mejorado las características de durabilidad y capacidad de almacenamiento de información de los dispositivos. Este tipo de sistemas arrojó resultados favorables en el manejo de la diabetes por parte de los pacientes, reduciendo episodios de hipoglucemias e hiperglucemias y mejorando considerablemente la calidad de vida de las personas afectadas. Actualmente, muchos de los pacientes a nivel mundial han acogido la opción de monitorizar de forma remota los niveles de glucosa, a través de la plataforma Nightscout, la cual es compatible con la mayoría de sistemas CGM que se encuentran en el mercado; investigadores interesados consideran esta plataforma, como el inicio del desarrollo de los sistemas de lazo cerrado para la regulación de insulina o los llamados sistemas de páncreas artificial.

Los APS son sistemas compuestos por un sistema CGM y un algoritmo de control encargado de realizar el ajuste automático de la terapia de insulina a través de la bomba. Hasta el momento solo un APS ha sido aprobado por la FDA, por esto, las investigaciones se han centrado en el desarrollo de estas estrategias y ha sido posible identificar algunas de las variables a tener en cuenta para su diseño. De igual manera, en la actualidad muchos de los pacientes a nivel mundial utilizan la plataforma OpenAPS para construir sus propios páncreas artificiales, los desarrolladores de esta estrategia trabajan en la programación de tecnologías seguras para la estructuración del sistema.

Ahora bien, en el desarrollo de los sistemas APS, los modelos matemáticos son importantes para la construcción de los algoritmos de control, dado que estos permiten estimar la aparición y desaparición de glucosa, y realizar la descripción de la dinámica glucosa-insulina presente en el organismo humano. Se considera que el inicio del modelado matemático de estas dinámicas fue con el modelo mínimo presentado por Bergman y Cobelli en 1980, usado para estimar efectos de

la glucosa y la sensibilidad de la insulina. Actualmente, el modelo de mayor aceptación fue el desarrollado en 2007, por Dalla Man et al, este consta de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen el comportamiento glucosa-insulina, en pacientes sanos y con DM2, teniendo en cuenta subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina en el hígado, riñones y páncreas; este ha sido el único aprobado por la FDA en 2009. Las dinámicas de infusión de insulina han sido descritas en muchos modelos matemáticos, en el año 2000 Berger y Rodbard presentaron una propuesta que describía insulinas de acción prolongada. En 2007, Dalla Man et al, presentan una investigación que describe los cambios en la concentración de insulina monomérica y no monomérica, representando la aparición de insulina en lazo abierto y lazo cerrado.

De la revisión bibliográfica, surge la necesidad de desarrollar un modelo matemático de un paciente con DM1, que contemple información relacionada con la ingesta completa de carbohidratos, grasas y proteínas, infusión de insulina por medio de MDI e ISCI y que además tenga en cuenta la variación en la sensibilidad de la insulina por parte de los pacientes. En el futuro desarrollo de los APS, los modelos matemáticos permitirán experimentar y ajustar sobre sí mismos, estrategias de monitorización y control de los niveles de glucosa en tiempo real sin riesgo, antes de ser utilizados por pacientes.

4. Desarrollo de la investigación

La investigación se llevó a cabo entre los meses de Febrero y Julio de 2018, en el campus de la Universidad Miguel Hernández de Elche, España, en el marco del convenio de cooperación internacional existente entre esta y la Universidad del Cauca. La investigación fue realizada en el grupo de investigación en neuroingeniería biomédica (nBio), asesorada por el PhD. José María Sabater Navarro.

En el presente capítulo se ilustra lo correspondiente al desarrollo de la investigación del proyecto, de acuerdo a los objetivos, general y específicos, establecidos. La figura 4-1 ilustra el proceso de la investigación, inicialmente se realiza el diseño del modelo matemático de un páncreas con DM1, con el cual se ejecutan simulaciones que ilustran detalladamente los aportes realizados y situaciones específicas de la realidad de un paciente. Posteriormente, a partir de los datos reales de concentración de glucosa en la sangre de un paciente anónimo, suministrados por la Universidad Miguel Hernández de Elche, y los datos de las respuestas de concentración de insulina en la sangre, registradas por la empresa farmacéutica Novo Nordisk [22], se realiza la validación de los principales subsistemas que componen el modelo. La investigación finaliza con la evaluación del modelo matemático integrado a un lazo cerrado de control, que permite la regulación automática de insulina.

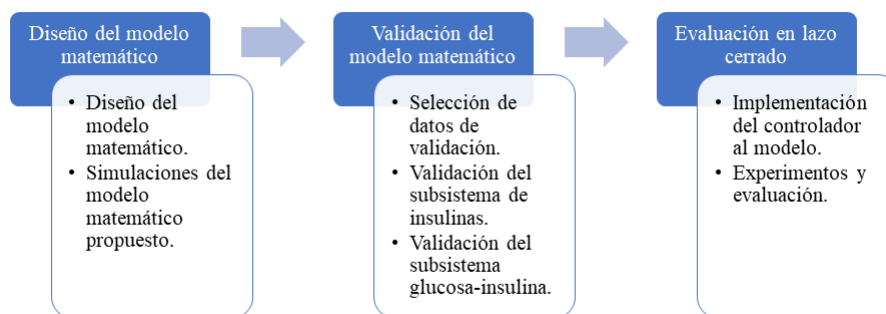


Figura 4-1.: Diagrama de bloques del desarrollo de la investigación.

4.1. Modelo matemático del páncreas con diabetes tipo 1

En esta sección se detalla el diseño del modelo matemático del páncreas con diabetes tipo 1; este se realizó modificando algunos de los parámetros del modelo desarrollado por Dalla Man et al [7] que describe la dinámica glucosa – insulina en el cuerpo para pacientes sanos, puesto que este tipo de diabetes no provoca efectos en la digestión de la glucosa, y se caracteriza por tener una deficiencia considerable en la producción de insulina, a diferencia de la DM2, en la que el cuerpo no hace uso apropiado de la insulina [1].

En la figura 4-2 se ilustra en color negro el esquema general del modelo original desarrollado por Dalla Man et al. La propuesta realizada en esta investigación se ilustra mediante los recuadros de color rojo que indican los nuevos subsistemas incluidos en el modelo, y las modificaciones hechas sobre algunos de los subsistemas del modelo original.

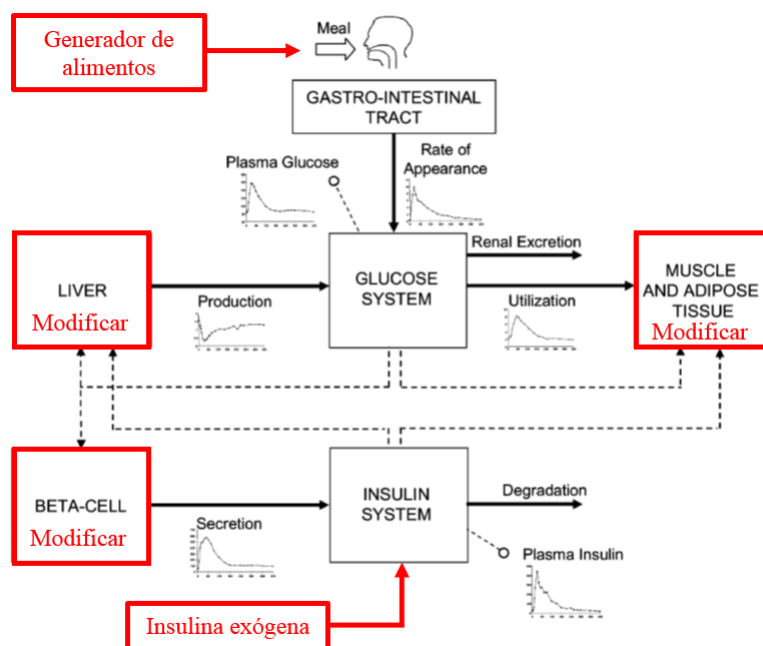


Figura 4-2.: Diagrama de bloques del modelo matemático de Dalla Man et al. [7] con los aportes realizados en esta investigación.

Los aportes realizados al modelo matemático son:

- **Generador de alimentos:** Se incluyeron alimentos de digestión prolongada.
- **Subsistema Beta-Cell:** Se modificó para realizar la adaptación del modelo de páncreas con DM1.
- **Insulina exógena:** Se incluyeron los dos tipos de terapia insulínica, por MDI e ISCI.

- **Pérdida de absorción de insulina:** Se simula la pérdida de absorción de insulina debida al uso de las bombas de infusión.
- **Subsistema de músculos y tejidos:** Se modificó para incluir el perfil de sensibilidad de los pacientes a lo largo del día.
- **Subsistema del hígado:** Se modificó para definir el valor inicial de concentración de glucosa en la sangre.

Las ecuaciones diferenciales que representan el sistema de la glucosa, el sistema de insulina y subsistema del tracto gastrointestinal, se encuentran en la sección 4.1.6.

En la figura 4-3 se ilustra el diagrama de bloques que representa los factores que afectan la dinámica glucosa-insulina en el cuerpo. El núcleo del sistema está representado con la línea punteada; en este se modela la interacción entre la glucosa y la insulina, además de otros elementos relevantes como el consumo y la producción de glucosa por parte del organismo.

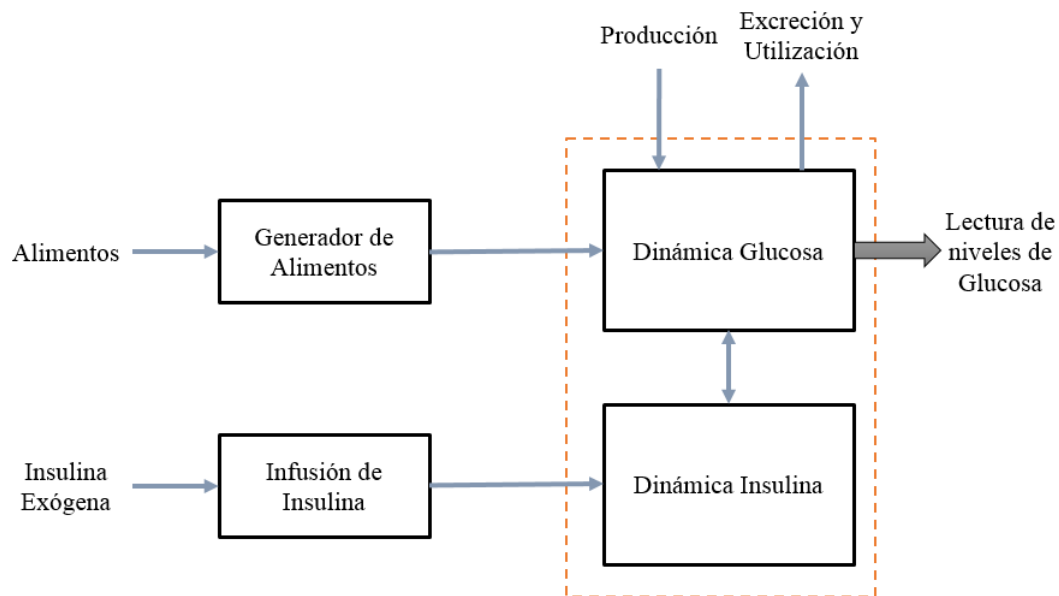


Figura 4-3.: Diagrama de bloques modelo propuesto del paciente T1D.

En la parte izquierda del diagrama, se encuentran las entradas del modelo. La primera de estas hace referencia a la ingesta de alimentos, que representa el paso de los alimentos ingeridos de forma sólida y líquida, a través del estómago y el intestino, hasta llegar al torrente sanguíneo. La segunda entrada del sistema es la infusión de insulina exógena, la cual llega hasta la sangre para la regulación de los niveles de glucosa. A continuación se detalla cada uno de los aportes realizados en el modelo matemático.

4.1.1. Generador de alimentos

El modelo para la ingesta de alimentos (figura 4-4) representa la glucosa ingerida en estado sólido y/o líquido, que pasa por el tracto gastrointestinal hasta llegar al torrente sanguíneo. Los alimentos están divididos en carbohidratos (C), grasas (G) y proteínas (P).

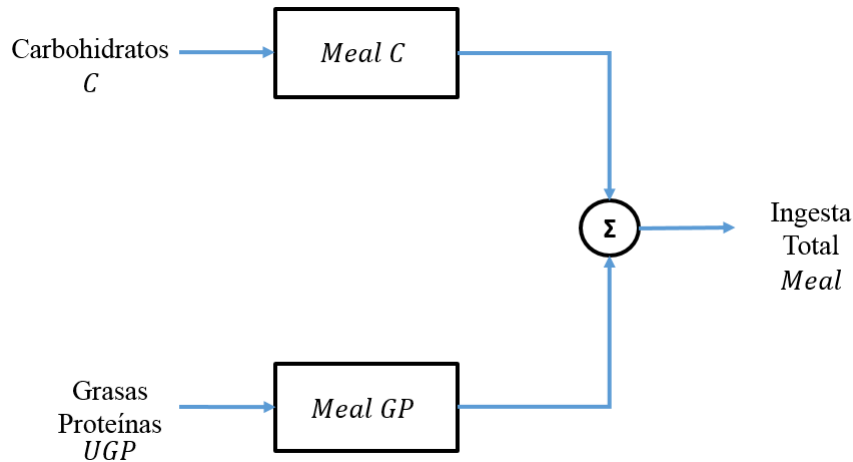


Figura 4-4.: Diagrama de bloques del generador de alimentos.

El modelo de absorción de alimentos propuesto por Dalla Man et al. [94], solo tiene en cuenta la ingesta de carbohidratos para la aparición de glucosa en sangre. En esta investigación se propone incluir en el modelo matemático, la concentración de glucosa producida por la ingesta de grasas y proteínas; la cual es diferente a la proporcionada por los carbohidratos, en concentración y velocidad de metabolización. La Sociedad Española de Diabetes [95] define a la Unidad Grasa-Proteína (UGP), como la cantidad de alimento que aportan 150 kilocalorías (kcal) de grasa y/o alimentos ricos en proteínas. A diferencia de los carbohidratos que son tomados en gramos o raciones, las UGP se miden en kcal. El cálculo de las UGP se realiza teniendo en cuenta lo definido en [95]:

$$\begin{aligned}
 1 \text{ gramo de grasa} &= 9 \text{ kcal} \\
 1 \text{ gramo de proteína} &= 4 \text{ kcal} \\
 \text{Kcal a Raciones} &= 150 \text{ kcal}
 \end{aligned}$$

De acuerdo a lo anterior, se determinan las unidades de grasa y proteína presentes en una ingesta de alimentos:

$$UGP \text{ de grasa} = \frac{\text{gramos de grasa} \cdot 9 \text{ kcal}}{150 \text{ kcal}} \quad (4-1)$$

$$UGP \text{ de proteína} = \frac{\text{gramos de proteína} \cdot 4 \text{ kcal}}{150 \text{ kcal}} \quad (4-2)$$

$$UGP \text{ total} = UGP \text{ de grasa} + UGP \text{ de proteína} \quad (4-3)$$

1 UGP = 1 Ración de grasa y/o proteína.

Para metabolizar 1 UGP se estima un periodo de 3 horas, después, por cada UGP adicional, se añade 1 hora adicional. Es decir, si para 1 UGP se contabilizan 3 horas, para 2 UGP, 4 horas; para 3 UGP, 5 horas; para más de 4 UGP, de 6 a 8 horas [15, 96].

De acuerdo con [7], en el modelo matemático la ingesta de carbohidratos se describe mediante una señal tipo escalón (ecuación 4-4) que representa la aparición instantánea de azúcar en la sangre. En esta investigación se propone incluir la ingesta de grasas y proteínas mediante una señal tipo rampa (ecuación 4-5) teniendo en cuenta el tiempo de metabolización de cada ingesta y la aparición progresiva de azúcar en la sangre debido a estas. En el modelo matemático propuesto la información relacionada con la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas es ingresada en gramos, sin embargo se multiplica por 1000 para hacer la equivalencia a miligramos y conservar las unidades del ratio de absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal.

La función escalón definida en [7] utilizada para ilustrar la ingesta de carbohidratos se define como:

$$Meal C(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ C \cdot 1000 & t \geq M_j \end{array} \right\} \quad (4-4)$$

Donde:

Meal C: Ingesta de carbohidratos (*gr*).

t: Tiempo (*min*).

M_j: Tiempo de cada ingesta de alimento (*min*).

N: Número total de ingestas.

La función rampa propuesta en esta investigación para ilustrar la ingesta de grasas y proteínas se define como:

$$Meal GP(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ \left(\frac{(UGP \cdot 1000) - 0}{t_{dig}} \right) (t - M_j) & M_j \leq t \leq t_{dig} + M_j \\ UGP \cdot 1000 & t > t_{dig} + M_j \end{array} \right\} \quad (4-5)$$

Donde:

Meal GP: Ingesta de grasas y proteínas (*gr*).

UGP: Ración de grasa y/o proteína (*UGP*).

t_{dig}: Tiempo de metabolización de las UGP consumidas (*min*).

Para determinar el consumo total de carbohidratos, grasas y proteínas en un tiempo determinado, se realiza la sumatoria de las señales teniendo en cuenta el tiempo de cada ingesta de alimento. La cantidad de insulina necesaria para metabolizar una comida que contiene grasas y proteínas, es igual a la cantidad de UGP multiplicada por la insulina necesaria para metabolizar 10 gramos de carbohidratos [15].

De acuerdo a lo anterior, 1 UGP aporta el equivalente a 10 gramos de carbohidratos, teniendo en cuenta el tiempo de metabolización de esta. Ahora bien, como se mencionó anteriormente, el modelo original de Dalla Man et al. [7] solo tiene en cuenta la ingesta de carbohidratos, en el presente modelo propuesto se debe multiplicar por 10 la señal que constituye la ingesta de grasas y proteínas (*Meal GP*), para representar el equivalente a la aparición de glucosa en sangre aportada por las UGP. La ingesta total (*Meal*) se define como la suma de la glucosa aportada por los carbohidratos y la glucosa aportada por las UGP.

$$Meal(t) = MealC(t) + 10 \cdot MealGP(t) \quad (4-6)$$

En el modelo matemático propuesto en esta investigación, el tiempo de ingesta de alimentos se determina aplicando la derivada sobre la señal correspondiente a la ingesta total de alimento (ecuación 4-6). La derivada permite obtener un pulso que representa la aparición de glucosa sólida en el estómago y el tiempo de ingesta de la misma, de acuerdo a la cantidad de los carbohidratos consumidos; mientras que la resultante de la derivada del total de UGP consumidas, es una señal cuadrada que representa la razón de cambio de la cantidad de UGP ingeridas a lo largo del tiempo de metabolización de estas, desde el momento de consumo de alimento.

La figura (4-5) ilustra un ejemplo de la forma como el modelo matemático propuesto incluye la ingesta de 100 gramos de carbohidratos, 8 gramos de grasas y 12 gramos de proteínas. La gráfica permite evidenciar la cantidad de grasas y proteínas consumidas, y su aparición en el estómago, representadas como una señal tipo rampa, que depende del tiempo de metabolización de los alimentos. Por otra parte, la aparición de glucosa, a través de carbohidratos es representada en el modelo como una señal escalón, al igual que el modelo inicial propuesto por Dalla Man et al [7].

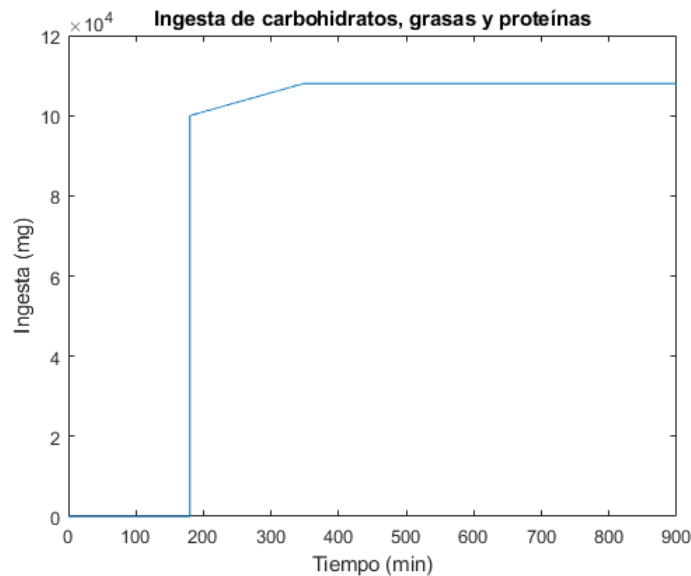


Figura 4-5.: Señal de la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas.

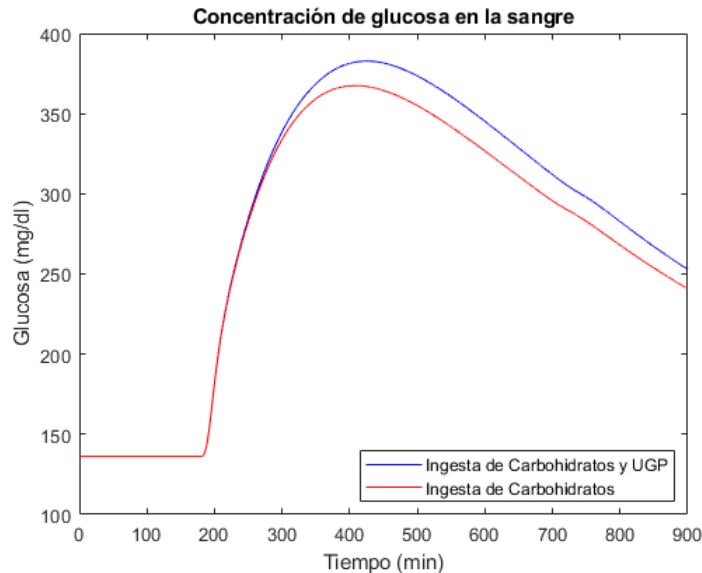


Figura 4-6.: Comparación de única ingesta de carbohidratos e ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas

La figura (4-6) ilustra el efecto adicional que tiene la ingesta de grasas y proteínas, en la aparición de glucosa en sangre en pacientes con DM1. Se simuló el consumo de 100 gramos de carbohidratos y una ingesta de igual proporción en carbohidratos con 8 gramos de grasas y 12 gramos de proteínas adicionales. De acuerdo al resultado de la simulación, el aporte de glucosa en la sangre de las grasas y proteínas es poco representativo con respecto al aporte de azúcar suministrado por

los carbohidratos; no obstante por su larga metabolización, las grasas y proteínas deben ser consideradas en el tratamiento de la DM, para el ajuste de la terapia insulínica y los cuidados propios del paciente.

4.1.2. Adaptación del modelo matemático del páncreas con DM1

En el modelo del páncreas (figura 4-7) se realiza la adaptación a un modelo con DM1, debido a que en este se lleva a cabo la secreción de insulina. En el funcionamiento del páncreas se establece la diferencia de un paciente sano, con DM2 o con DM1. Aunque el hecho de que las personas con diabetes tipo 1 no producen insulina está ampliamente aceptado, estudios recientes sugieren lo contrario. Alrededor de una tercera parte producen la hormona mucho tiempo después del diagnóstico [97].

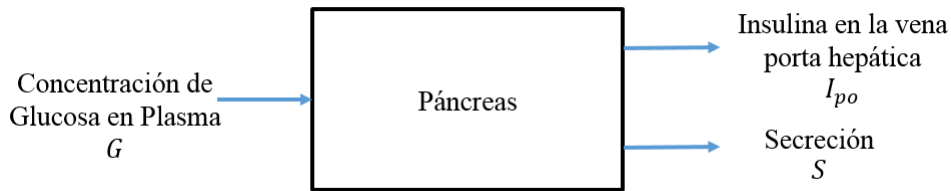


Figura 4-7.: Diagrama en bloques del modelo del páncreas.

De acuerdo a Dalla Man et al. [98,99] la secreción de insulina $S(t)$ es directamente proporcional a la cantidad de insulina en la vena porta hepática:

$$S(t) = \gamma I_{po}(t) \quad (4-7)$$

La producción de insulina está ligada a la concentración de glucosa en plasma $G(t)$ y la efectividad de producción de la misma, que está relacionado con la sensibilidad de las células β del cuerpo.

$$\dot{I}_{po}(t) = -\gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad (4-8)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot (Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha \cdot (Y(t) + S_b) & \text{si } (G(t) - h) < S_b \end{cases} \quad (4-9)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} (Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b) & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \quad (4-10)$$

Donde:

S_{po} : Secreción de insulina en la vena porta hepática ($pmol/Kg/min$).

Y : Producción de insulina por el páncreas ($pmol/Kg/min$).

h : Umbral de glucosa a partir del cual se comienza a producir insulina, para garantizar que vuelve al valor basal $h = G_b$.

Los parámetros β y K corresponden a la respuesta pancreática a la glucosa y al cambio de glucosa respectivamente; como se supone una respuesta pancreática nula, se alteran los valores de dichos parámetros, y de igual forma la secreción basal, la insulina en plasma basal y la insulina en el hígado basal se considera cero, como resultado se obtienen las siguientes condiciones iniciales del modelo del páncreas:

$$\begin{aligned} S_b &= 0 \\ I_{pb} &= 0 \\ I_{lb} &= 0 \\ \dot{Y}(t) &= -\alpha \cdot Y(t) \\ S_{po}(t) &= Y(t) \\ Y(0) &= 0 \end{aligned}$$

En la tabla 4-1 se indica la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo del páncreas.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
γ	Constante de velocidad	0.5	min^{-1}
K	Respuesta pancreática al cambio de glucosa	0	$(\text{pmol/Kg})/(\text{mg/dl})$
α	Parámetro de retraso	0.050	min^{-1}
β	Respuesta pancreática a la glucosa	0	$(\text{pmol/Kg/min})/(\text{mg/dl})$

Tabla 4-1.: Parámetros del modelo del páncreas.

De esta manera, la secreción: $S(t) = 0$; dada esta situación, se presenta la necesidad de administrarle al paciente insulina de forma externa o exógena, a través de inyecciones o infusiones continuas, utilizando una bomba de infusión subcutánea.

La figura 4-8 ilustra la concentración de glucosa e insulina en cada tipo de paciente. Los pacientes sano y con DM2 se simularon a partir del modelo presentado en [7], mientras que la respuesta del paciente con DM1 se obtuvo de las modificaciones mencionadas anteriormente en el subsistema del páncreas, que permitieron realizar la adaptación a este tipo de paciente con secreción nula de insulina. En la gráfica de la izquierda, se muestra la concentración de insulina en cada tipo de paciente, la cual es cero en el caso de DM1. Además, se presenta la respuesta de la dinámica de la glucosa para cada tipo de persona ante una ingesta de alimento.

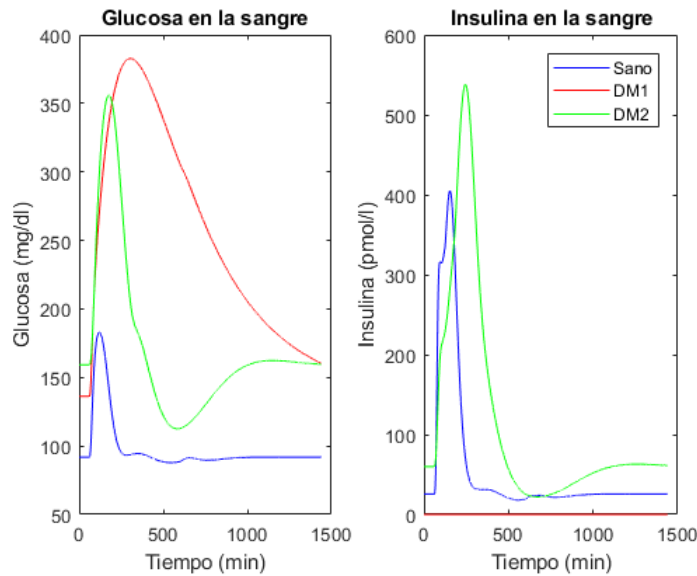


Figura 4-8.: Respuesta del modelo ante cada tipo de paciente.

4.1.3. Modelo para infusión de insulina subcutánea

En el modelo matemático propuesto en esta investigación, se integran las dos formas de administración de insulina, tanto por múltiples dosis como por infusión continua, y la manera en como es absorbida por el torrente sanguíneo (figura4-9). En el módulo de MDI se presenta la infusión de insulina por bolo normal, que generalmente se efectúa previo a la ingesta de alimentos; en ISCI se ilustran las tres formas de infusión continua, que actualmente implementan las bombas de infusión continua de insulina a lo largo de un día.

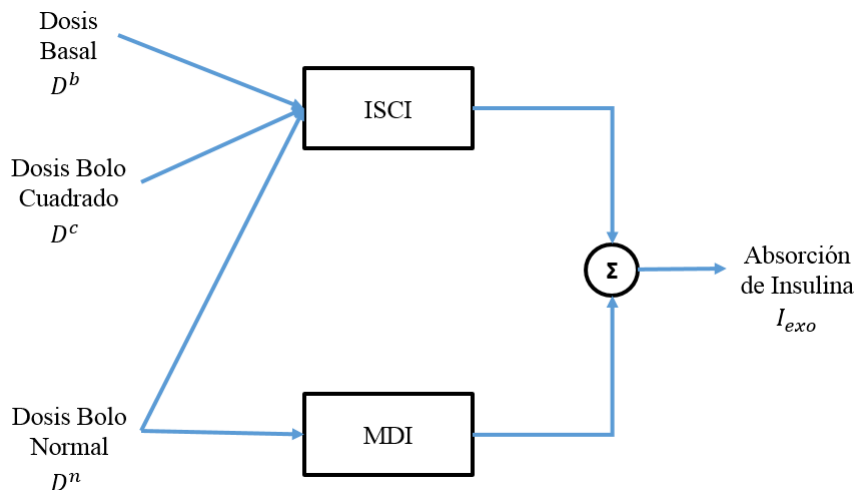


Figura 4-9.: Diagrama en bloques del modelo de infusión de insulina subcutánea.

Módulo de infusión por múltiples dosis de insulina (MDI)

En 1989 Berger y Rodbard [74] describen en su modelo la cinemática de diferentes tipos de insulinas (Regular, Intermedia, Lenta y Ultralenta) basados en una ecuación logística de absorción de insulina, derivada de estudios anteriores [8], donde $I_{abs}(t)$ es la tasa de absorción de insulina cutánea.

$$I_{abs}(t) = \sum_{j=1}^N z \cdot \frac{s \cdot t^s \cdot T_{50}^s \cdot D_j^n}{t[T_{50}^s + t^s]^2} \quad (4-11)$$

N es el número de infusiones de insulina, D^n es la cantidad de Unidades de Insulina (UI) inyectadas en el tejido subcutáneo, t el tiempo de infusión, s el parámetro que define el patrón de absorción de insulina dependiendo del tipo, y T_{50} es el lapso de tiempo necesario para alcanzar una absorción del 50% de la insulina inyectada, descrito por:

$$T_{50}(D^n) = a \cdot D^n + b$$

Siendo a y b parámetros definidos por Berger y Rodbard para caracterizar la dependencia del intervalo de tiempo en el que la insulina se absorbe en un 50%.

En la tabla 4-2 se muestran los valores de los parámetros definidos por Berger y Rodbard para diferentes tipos de insulina.

Tipos de insulina	s (adimensional)	a (min/UI)	b (min/UI)
Rápida	2	3	102
Intermedia	2	10.8	294
Lenta	2.4	9	372
Ultralenta	2.5	0	780

Tabla 4-2.: Valores de los parámetros definidos por Berger y Rodbard para diferentes tipos de insulina [74].

Las unidades de absorción de insulina $I_{abs}(t)$ son (UI/min) y la implementación en el modelo debe ser en (pmol/Kg/min); para esto es necesario realizar una conversión de unidades. Se propone el parámetro z , en la ecuación 4-13, que tiene en cuenta el peso molecular de la insulina (5831,648 gr/mol) y permite realizar el ajuste de unidades [100]:

$$1 \text{ (UI)} = \frac{1}{5831,648} \cdot (10^9) \left(\frac{\text{pmol}}{\text{Kg}} \text{ insulina} \right) \quad (4-12)$$

$$z = \frac{1}{5831,648} \cdot (10^9) \left(\frac{pmol/Kg}{UI} \right) \quad (4-13)$$

Módulo de Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

La administración de insulina de forma continua se implementó teniendo en cuenta el modelo de absorción de insulina descrito en [76], y el comportamiento de la insulina definida de acuerdo a los parámetros mostrados en la tabla 4-3, en la presente investigación esta insulina se denominó de tipo “Ultrarrápida”. En [76] la infusión de insulina, $IIR(t)$ ($pmol/kg/min$), puede ser modelada como un sistema de dos compartimientos, que representan las concentraciones subcutáneas de insulina monomérica, insulina biológicamente activa que llega directamente al plasma sanguíneo; y no monomérica, la cual se descompone en insulina monomérica, que posteriormente pasa al flujo sanguíneo.

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (4-14)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (4-15)$$

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (4-16)$$

$$I_{sc1}(0) = I_{sc1ss}$$

$$I_{sc2}(0) = I_{sc2ss}$$

Siendo:

IIR : Tasa de infusión de la insulina ($pmol/Kg/min$).

R_i : Tasa de aparición de insulina en plasma ($pmol/Kg/min$).

I_{sc1}, I_{sc2} : Cantidad de cada tipo de insulina ($pmol/Kg$).

K_d : Tasa de descomposición de la insulina inyectada (min^{-1}).

K_{a1}, k_{a2} : Parámetros de transmisión de insulina (min^{-1}).

En la tabla 4-3 se ilustran los valores de los parámetros que describen la cinemática de la insulina subcutánea.

Parámetro	Valor	Unidad
k_d	0.0164	min^{-1}
k_{a1}	0.0018	min^{-1}
k_{a2}	0.0182	min^{-1}

Tabla 4-3.: Parámetros de cinemática de la insulina subcutánea [76].

En el modelo matemático propuesto se integra la infusión continua de insulina por medio de bombas de insulina, esta se define como la suma de las tasas de infusión por bolo normal (IIR_n), bolo cuadrado (IIR_c) y basal (IIR_b). Se debe tener en cuenta que las dosis normal, cuadrada y basal son ingresadas al sistema en Unidades de Insulina (UI), por tanto deben ser multiplicadas por el parámetro z definido en la ecuación 4-13, para el cambio de unidades a ($pmol/Kg/min$).

$$IIR(t) = z \cdot (IIR_n(t) + IIR_c(t) + IIR_b(t)) \quad (4-17)$$

$$IIR_n(t) = \sum_{j=1}^{Nin} D_j^n \cdot \delta(t - t_j^n) \quad (4-18)$$

$$IIR_c(t) = \sum_{j=1}^{Nic} \left\{ \begin{array}{ll} D_j^c & t_j^n \leq t < (t_j^n + L_j^c) \\ 0 & t_j^n > t \geq (t_j^n + L_j^c) \end{array} \right\} \quad (4-19)$$

$$IIR_b(t) = \sum_{j=1}^{Nib-1} \left\{ \begin{array}{ll} D_j^b & t_j^b \leq t < t_{j+1}^b \\ 0 & t_j^b > t \geq t_{j+1}^b \end{array} \right\} \quad (4-20)$$

Siendo:

N_{ib}, N_{in}, N_{ic} : Número de infusiones de insulina basal, por bolo normal y bolo cuadrado respectivamente.

D_j^n, D_j^c, D_j^b : Dosis de insulina inyectada correspondientes al bolo normal, bolo cuadrado e insulina basal respectivamente (UI).

t^n : Instante de infusión de insulina por bolo normal (*min*).

t^b : Instante de infusión de insulina basal (*min*).

L^c : Duración de infusión del bolo cuadrado (*min*).

La figura 4-10 enseña el perfil de insulina basal administrado por un paciente a lo largo de un día; en la gráfica se pueden observar la cantidad de dosis de insulina administradas de forma basal en lapsos de tiempo determinados por el paciente. La tabla 4-4 muestra un ejemplo de la terapia de insulina basal programada por un paciente en la bomba de infusión. Cabe recordar, que esta insulina es la necesaria para mantener los niveles de glucosa en el intervalo de control glucémico entre las horas de ingesta de comida y las horas de descanso nocturno, con el fin de evitar situaciones de hipoglucemia e hiperglucemia.

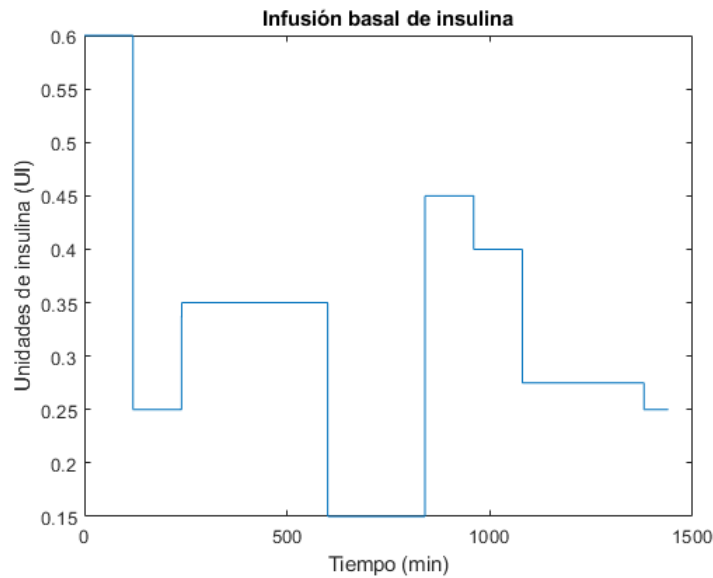


Figura 4-10.: Perfil de insulina basal.

Tiempo (horas)	UI/hr
0:00	0.6
2:00	0.25
4:00	0.350
10:00	0.150
14:00	0.450
16:00	0.4
18:00	0.275
23:00	0.250

Tabla 4-4.: Insulina basal

Tasa de Absorción de Insulina ($I_{exo}(t)$)

En la presente investigación, la tasa de absorción de insulina subcutánea en plasma $I_{exo}(t)$, se definió como la suma de las posibles administraciones de insulina subcutánea por MDI e ISCI en el tiempo. Así:

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot R_i(t) \quad (4-21)$$

Definiendo:

I_{abs} : Tasa de aparición de Insulina en plasma por MDI ($pmol/Kg/min$).

R_i : Tasa de aparición de Insulina en plasma por ISCI ($pmol/Kg/min$).

K_{inf} : Ratio de pérdida de absorción de insulina subcutánea (*adimensional*).

La figura 4-11 permite apreciar la absorción de insulina exógena, de acuerdo a los tipos de insulina definidos anteriormente, para esta simulación se realizó una infusión de 5UI para cada tipo de insulina. Las insulinas ultrarrápida y rápida permiten controlar el incremento de los niveles de glucosa debidos a la ingesta de alimento, la infusión de estas se hace generalmente momentos antes de consumir alimentos. Los otros tres tipos de insulinas, se utilizan para mantener los niveles de glucosa en rangos adecuados en las noches de sueño y en lapsos de tiempo entre las comidas. Todos los tipos de insulina pueden ser utilizados por los pacientes en cualquiera de los dos tipos de terapia, MDI o ISCI.

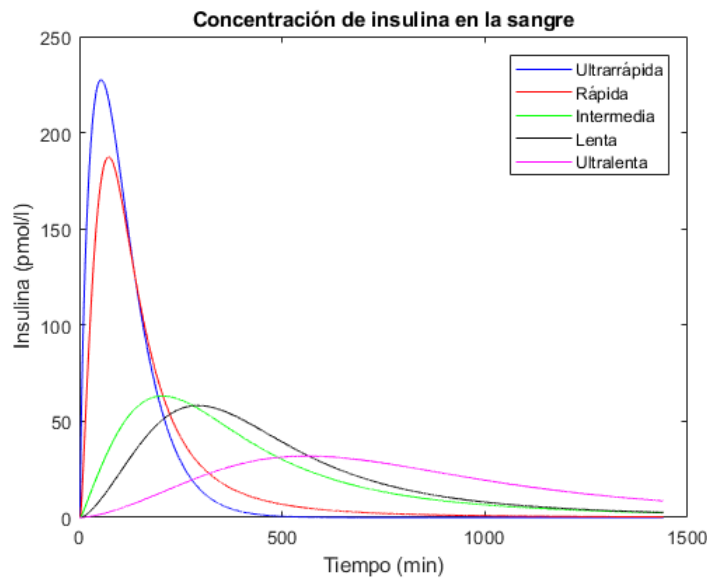


Figura 4-11.: Comparación de la absorción de todos los tipos de insulina.

En la figura 4-12 se ilustra el resultado de una situación en la que se evalúan las ventajas de la utilización de insulina ultrarrápida o rápida para compensar el incremento del nivel de glucosa, debido a la ingesta de alimento. En ambos casos la infusión de insulina fue de 7 UI, y se hizo 15 minutos antes de una ingesta de alimentos de 100 gramos de carbohidratos, 12 gramos de proteínas y 8 gramos de grasas. El resultado de este experimento hace posible determinar que la infusión de insulina ultrarrápida, además de controlar de forma más rápida el incremento del nivel de glucosa que se presenta posterior al consumo de alimento, permite regular de mejor manera el incremento del nivel de glucosa debido a la ingesta de grasas y proteínas, debido a que el consumo de estas, hace que el nivel de glucosa tome más tiempo en regresar a rangos normales, debido a su tiempo de metabolización.

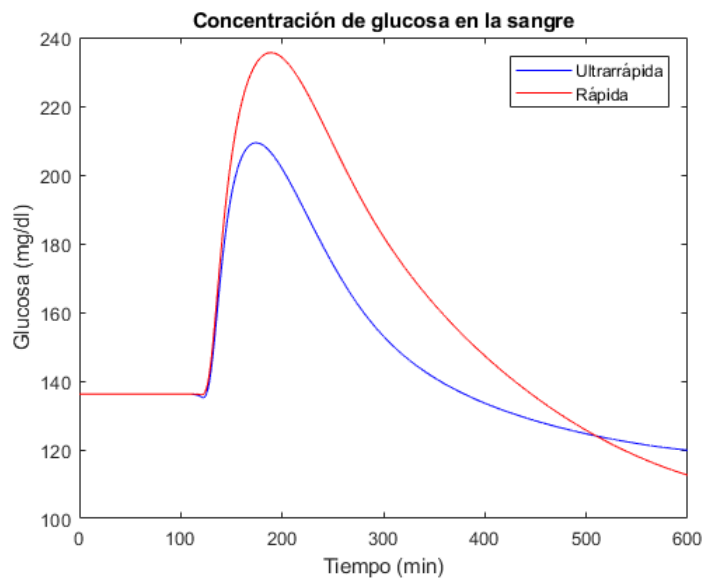


Figura 4-12.: Regulación del nivel de glucosa con insulina ultrarrápida y rápida.

En la figura 4-13 se presenta el resultado de una simulación con la que se desea avalar el efecto del adelanto de la infusión de insulina de tipo ultrarrápida, antes de la ingesta de alimento. En la gráfica, cada resultado mostrado hace referencia al tiempo de adelanto de infusión, y al efecto que este tiene sobre la regulación del nivel de glucosa después del consumo de alimento. Este experimento permite al paciente saber que la infusión de insulina 15 minutos previos a la ingesta de alimento, le posibilitará regular de forma más rápida sus niveles de glucosa, evitando un fuerte incremento de los niveles de azúcar en la sangre o la presencia de hiperglucemias, y regresando de forma controlada la glucosa a límites normales. La evaluación se realiza hasta 15 minutos previos a la ingesta de alimento, debido a que un tiempo superior puede ocasionar situaciones de hipoglucemia no deseados.

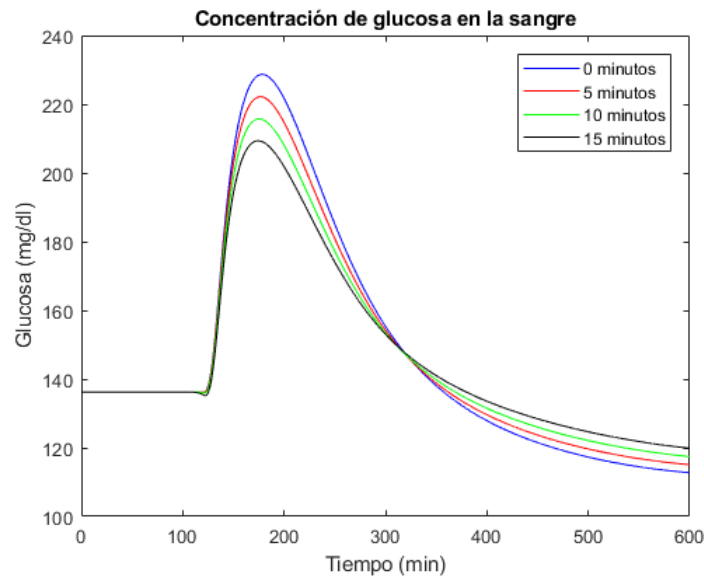


Figura 4-13.: Evaluación del adelanto de la infusión de insulina antes de la ingesta de alimento.

La figura 4-14 permite ilustrar una comparación entre los dos tipos de terapia, MDI e ISCI, para la regulación del nivel de glucosa. La simulación presenta ingestas continuas de alimento durante el día, comprendidas por el desayuno, almuerzo y cena, y se ajustó una misma cantidad de insulina de tipo ultrarrápida 15 minutos antes de cada ingesta de alimento.

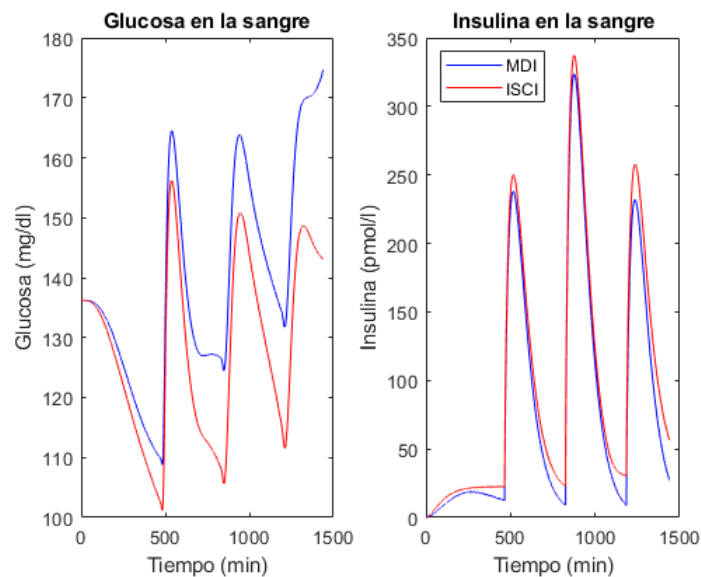


Figura 4-14.: Evaluación de la terapia insulínica por MDI e ISCI.

La tabla 4-5 da a conocer los tres eventos fijos de simulación con las cantidades de carbohidratos,

grasas y proteínas consumidas. Adicionalmente se definió una infusión de insulina basal para cada caso, correspondiente a 1.475 UI; se fijó una insulina de acción lenta para la terapia por MDI, mientras que para ISCI fue una insulina de tipo ultrarrápida, debido a que las bombas de infusión solo permiten utilizar un solo tipo de insulina. En la figura 4-14 se muestra el resultado de esta experimentación, que permite evidenciar las ventajas de la terapia insulínica por ISCI, representada con la gráfica de color rojo, en la regulación de los niveles de glucosa en plasma, frente al tratamiento convencional por MDI. El tratamiento por ISCI compensa de forma más rápida la subida del nivel de glucosa, evitando situaciones de hiperglucemia, las cuales se evidencian en la utilización del tratamiento por MDI, especialmente al final de la simulación. La gráfica de la concentración de insulina en el plasma sanguíneo, permite apreciar mayores niveles de insulina a través de ISCI, lo cual se ve reflejado en el mejoramiento del control de los niveles de glucosa a través de este tipo de tratamiento.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos después de iniciar la simulación)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	66	100	80
Proteínas (gr)	19	12	38
Grasas (gr)	21	8	44
Tiempo de infusión de insulina (minutos después de iniciar la simulación)	465	825	1185
Dosis para la simulación de MDI (UI)	5	7	5
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	5	7	5

Tabla 4-5.: Eventos de simulación, comparativa de terapia insulínica.

La simulación presentada en la figura 4-15 permite comparar dos formas diferentes de administrar insulina, cuando se utiliza una bomba de infusión, para controlar el nivel de glucosa en la sangre producto de la ingesta de una comida, que además de carbohidratos, tiene grasas y proteínas. Para este caso se simula la administración de insulina a través de infusión normal e infusión dual, recordando que esta última suministra una cantidad de insulina como bolo normal y el resto, de acuerdo a como sea programada, por bolo cuadrado, utilizando una bomba de insulina. Para esta simulación se ha realizado una ingesta de alimento de 88 gramos de carbohidratos, 44 gramos de grasas, 38 gramos de proteínas.

Se programó un total de 6 UI a través de infusión por bolo normal, mientras que para la infusión por bolo dual se determinaron 4 UI por bolo normal y por bolo cuadrado 0.5 UI por 4 horas, para un total de 6 UI de infusión dual. El resultado apreciado en la gráfica permite demostrar las ventajas de utilizar bolos duales para el control de comidas ricas en grasas y proteínas, debido a que este tipo de administración facilita la regulación del nivel de glucosa a través del tiempo que toma la metabolización del alimento. La gráfica de la concentración de insulina en plasma ilustra la manera en que la insulina llega al torrente sanguíneo de una forma más lenta permitiendo regular de mejor

forma el nivel de azúcar en sangre. No obstante, el resultado del control de glucemia mediante un bolo normal también es eficiente, aunque una ingesta mayor de grasas y proteínas en una comida puede ocasionar subidas en el nivel de glucosa, que en algunos casos hace necesario una nueva infusión de insulina.

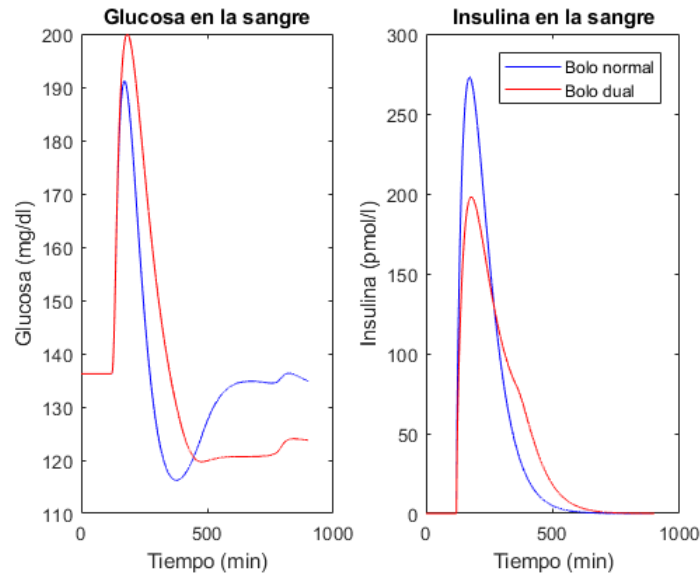


Figura 4-15.: Comparación entre infusión de insulina por bolo normal y bolo dual.

Pérdida de absorción de insulina subcutánea ($K_{inf}(t)$)

En el modelo matemático propuesto en esta investigación se ha añadido la variable $K_{inf}(t)$, que permite describir la pérdida de absorción de insulina cuando se utilizan las bombas de infusión de insulina. El cambio de catéter de conexión con el tejido subcutáneo debe hacerse cada dos o tres días, debido a que a medida que pasa el tiempo el catéter permanece colocado en el mismo sitio, provocando infecciones en la zona. Adicionalmente se puede presentar un desplazamiento de la cánula fuera del espacio subcutáneo, que conlleva a la filtración de insulina y a la formación de burbujas; provocando una disminución de la eficiencia en la absorción de la insulina. Sin embargo, este tipo de problemática puede contrarrestarse ajustando tanto la terapia insulínica como la dieta alimenticia durante los tres días de utilización de cada catéter.[23, 101]

En la ecuación número de ecuación de Iexo que describe la tasa de absorción de insulina, la variable $K_{inf}(t)$ hace referencia a la saturación de insulina en la zona de inserción del catéter de la bomba en los sistemas ISCI, que representa una pérdida del 20% de eficiencia en la absorción de insulina subcutánea por cada día de uso del catéter. En el modelo matemático $K_{inf}(t)$ está representada como una función de tipo rampa decreciente en el tiempo (t : minutos).

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot R_i(t) \quad (4-22)$$

$$K_{inf}(t) = P_{Kinf} \cdot t \quad (4-23)$$

$$P_{Kinf} = \frac{-0,2}{(24) \cdot (60)} = \frac{\text{(pérdida de absorción del 20\%)}}{1 \text{ día en minutos}} \quad (4-24)$$

En la tabla 4-6 se indica la descripción y el valor del parámetro P_{Kinf} .

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
P_{Kinf}	Pendiente de pérdida de absorción de insulina subcutánea	-0.000002315	-

Tabla 4-6.: Parámetro P_{Kinf} .

En la figura 4-16 se presenta una simulación del modelo matemático en la que se desea evaluar un paciente que utiliza una bomba de infusión continua de insulina. Se desea demostrar como la pérdida de absorción de insulina refleja variaciones no deseadas en la concentración de la glucosa en la sangre; la falta de absorción es causada por la saturación del catéter de la bomba. En la simulación se ajustaron las dosis de insulina basal y normal, para la segregación del azúcar en sangre, producto de la ingesta de un total de 15 comidas ricas en carbohidratos, grasas y proteínas, distribuidas a lo largo de un periodo 72 horas, antes del cambio del catéter, de igual forma que los pacientes reales.

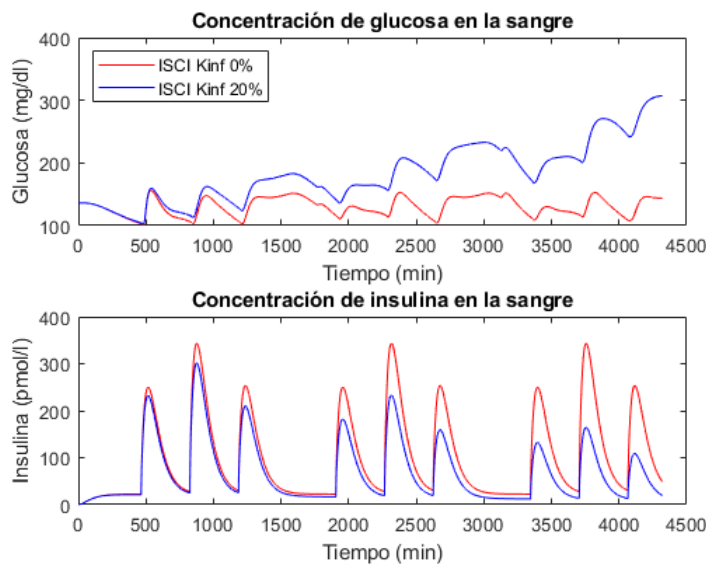


Figura 4-16.: Pérdida de absorción de insulina.

La señal azul ilustra el resultado de la pérdida en la tasa de absorción de insulina, equivalente al 20% por día. El resultado de simulación muestra como esta variación altera la concentración de

insulina en la sangre con el pasar del tiempo, ocasionando a partir minuto 1400 pérdidas significativas de insulina en sangre, que provocan incrementos en el nivel de glucosa desencadenando a situaciones de hiperglucemia. Esta simulación permite ilustrar al paciente una de las desventajas en la utilización de bombas de insulina, sin embargo, esta puede ser contrarrestada ajustando la terapia insulínica para mejorar la regulación de los niveles de glucosa, durante los tres días de utilización del catéter.

4.1.4. Sensibilidad a la insulina

En el presente modelo matemático propuesto se ha incluido la sensibilidad a la insulina, con el fin de dar un acercamiento a un comportamiento general de los pacientes, ya que esta influye directamente en la regulación del nivel de glucosa y se afecta especialmente por las actividades de cada persona.

La sensibilidad a la insulina es la cantidad de insulina que el cuerpo necesita para contrarrestar una cantidad de glucosa. Los pacientes con buena sensibilidad son aquellos que necesitan pequeñas cantidades de insulina para secretar una cierta cantidad de glucosa. No obstante, la sensibilidad a la insulina se ve afectada a lo largo del día como resultado de las actividades diarias de cada persona. En pacientes con DM1, la sensibilidad a la insulina indica la cantidad de glucosa que puede ser disminuida con una unidad de insulina, permitiendo un rápido control de las glucemias que están fuera de los niveles deseados.

A continuación, se ilustra el modelo de utilización de glucosa propuesto en [7] y posteriormente se muestran las modificaciones realizadas sobre el mismo como propuesta de esta investigación, para la inclusión de la sensibilidad a la insulina en el modelo matemático.

Utilización de glucosa

La utilización total de glucosa es la suma entre la utilización independiente ($U_{ii}(t)$) y dependiente de insulina ($U_{id}(t)$).

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

La utilización de glucosa independiente de la insulina (U_{ii}) hace referencia a la glucosa consumida por el cerebro y eritrocitos (F_{cns}), y se considera constante:

$$U_{ii} = F_{cns}$$

$$F_{cns} = 1 \text{ mg}/(\text{Kg} \cdot \text{min})$$

La utilización de glucosa dependiente de la insulina está relacionada con la cantidad de glucosa en los músculos y tejidos ($G(t)$) y la cantidad de insulina que pasa por el líquido intersticial ($X(t)$), siguiendo la ecuación de Michaelis-Menten. En la ecuación 4-25 se trata de representar la acción de la insulina en el control de la glucosa, de manera que cuando esta entre en contacto con los tejidos y músculos estimule la absorción de glucosa.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (4-25)$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (4-26)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (4-27)$$

$$\dot{X}(t) = -P_2U \cdot X(t) + P_2U(I(t) - I_b) \quad (4-28)$$

Donde:

V_m : Primer parámetro de Michaelis Menten.

K_m : Segundo parámetro de Michaelis Menten.

En la tabla 4-7 se muestra la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo de utilización de glucosa.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
V_{m0}	Valor de V_m a valor nulo de X	2.50	$mg/(Kg \cdot min)$
V_{mx}	Tasa de incremento de V_m	0.047	$(mg/Kg/min)/(pmol/L)$
K_{m0}	Valor de K_m a valor nulo de X	225.59	mg/Kg
K_{mx}	Tasa de incremento de K_m	0	$(mg/Kg)/(pmol/L)$
P_2U	Ratio de acción de la insulina en el uso de la glucosa	0.0331	min^{-1}

Tabla 4-7.: Parámetros del modelo de utilización de glucosa.

En el modelo matemático propuesto, la sensibilidad a la insulina se relaciona con el parámetro K_{m0} , ecuación $K_m(X(t))$. Si se incrementa su valor, disminuye el consumo dependiente de la insulina ($U_{id}(t)$), ocasionando un aumento en el nivel de glucosa. Por consiguiente, existe una proporcionalidad inversa entre este parámetro y el consumo dependiente de la insulina; a su vez existe una proporcionalidad directa entre K_{m0} y el nivel de glucosa.

Para la implementación de la sensibilidad a la insulina en el modelo matemático, se definen seis lapsos de tiempo, que constituyen el perfil de sensibilidad del paciente a lo largo de las 24 horas del día ($Tsen$); para cada uno de estos, se define la sensibilidad a la insulina, donde el menor y el mayor valor representarán el mínimo y el máximo de variación posible respectivamente, en relación al parámetro K_{m0} , el cual tenderá a variar con respecto a un porcentaje definido, superior e inferior a su valor original. La siguiente ecuación modela el cambio de K_{m0} :

$$K_{m0}(t) = minK + varSen(1) + \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < Tsen_j \\ \left(\frac{varSen_{j+1} - varSen_j}{Tsen_{j+1} - Tsen_j} \right) \cdot (t - Tsen_j) & Tsen_j \leq t \leq Tsen_{j+1} \\ varSen_{j+1} - varSen_j & t > Tsen_{j+1} \end{array} \right\} \quad (4-29)$$

Donde:

$minK$: Valor mínimo de variación de K_{m0} (mg/Kg).

$varSen_j$: Valor de variación de la sensibilidad en cada instante de tiempo definido (mg/Kg).

$Tsen_j$: Tiempo de cada variación de sensibilidad (min).

La figura 4-17 ilustra el comportamiento del parámetro K_{m0} en el tiempo, donde, en la primera hora, al no definirse un perfil de sensibilidad, el parámetro conserva su valor original. Cabe resaltar que el cambio en el valor de K_{m0} no es inmediato, esto representaría un comportamiento abrupto en las dinámicas de utilización de glucosa, razón por la cual, para pasar de un valor de sensibilidad a otro, hay un crecimiento o decrecimiento constante en el tiempo.

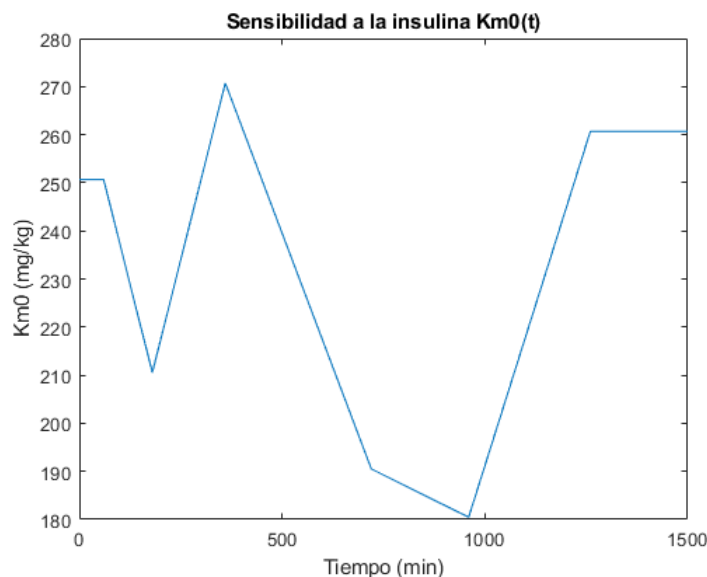


Figura 4-17.: Variación del valor K_{m0} en el tiempo.

De acuerdo a lo anterior, se desarrolló la siguiente simulación en la que se determinaron 3 ingestas de alimento compuestas por carbohidratos, grasas y proteínas a lo largo de un día. Se propone contrastar los dos tipos de administración de insulina, MDI e ISCI, de manera que se varía la sensibilidad a la misma, como consecuencia de las actividades propias del paciente, y se analiza cómo se afecta el nivel de glucosa de acuerdo a esta variación. En la tabla 4-8 se presenta el perfil de sensibilidad definido por el paciente en determinadas horas del día, a partir de estos, se altera el parámetro K_{m0} en un porcentaje de variación del 20% para cada tipo de terapia. En la figura 4-18 se presenta el resultado de la simulación; las gráficas ilustran el control de los niveles de glucosa producto de los dos tipos de terapia insulínica, permitiendo comparar el comportamiento de los niveles de azúcar en la sangre en el paciente cuando se varía la sensibilidad y cuando esta permanece normal; con esto, es posible evidenciar lapsos de tiempo en los cuales como producto de la variación de la sensibilidad, se hace necesario incrementar o disminuir la cantidad de infusión de

insulina.

mg/dl por UI	Tiempo (horas)
180	0:00
200	4:00
160	6:00
200	10:00
210	12:00
170	17:00

Tabla 4-8.: Sensibilidad del paciente en el día.

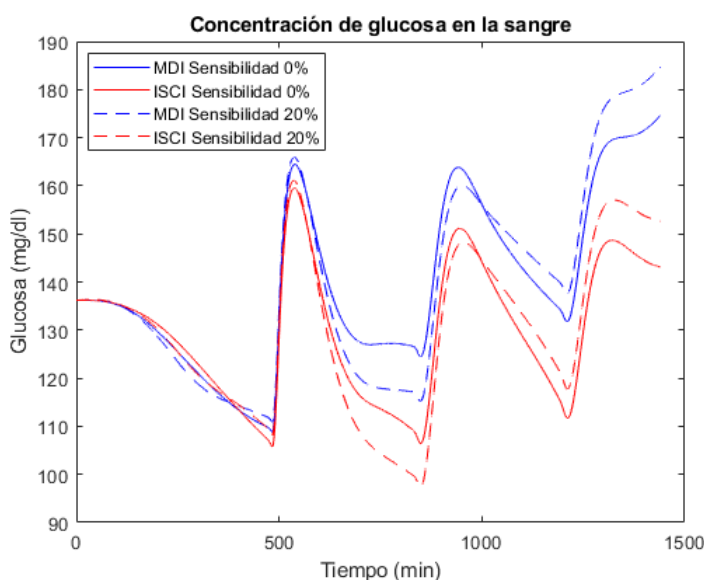


Figura 4-18.: Contraste entre las terapias de infusión de insulina, a partir de la variación de sensibilidad a la misma.

4.1.5. Valor inicial de glucosa en la sangre

El valor inicial de glucosa en la sangre o valor basal (G_b), es la concentración inicial de azúcar en la sangre de un paciente, que depende de la glucosa en el plasma sanguíneo y del volumen de distribución de la misma.

El valor inicial de glucosa permite establecer los cuidados de cada paciente a lo largo de un periodo de tiempo determinado. Los parámetros establecidos en el modelo matemático del páncreas con DM1, fija el valor inicial de glucosa en $136,2135\text{mg/dl}$; no obstante, la respuesta del organismo

de cada paciente es diferente ante cualquier situación, por tanto, el valor basal de glucosa varía en cada persona. Por consiguiente, se hace importante involucrar en el modelo matemático el ajuste del valor basal para cada paciente, de manera que cada uno pueda analizar el comportamiento futuro de sus niveles de glucosa partiendo de ese valor, permitiendo ajustar de mejor manera su dieta alimenticia y su terapia insulínica.

A continuación, se ilustra el modelo del hígado desarrollado en [7] y posteriormente se muestran las modificaciones realizadas sobre el mismo, como propuesta de esta investigación, para la variación del valor inicial de glucosa.

Hígado

El hígado es el encargado de establecer el flujo de glucosa de forma endógena como resultado de la actividad propia del organismo. La cantidad de glucosa obtenida depende de las cantidades de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo, además de la insulina producida por el páncreas.

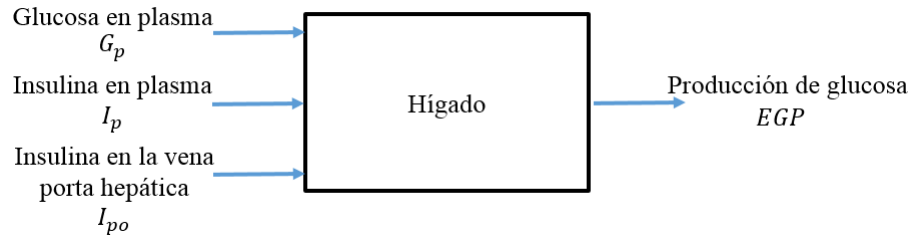


Figura 4-19.: Diagrama en bloques del modelo de hígado.

Las ecuaciones que describen el modelo del hígado son las siguientes:

$$EGP(t) = \max\{0, k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t)\} \quad (4-30)$$

$$\dot{I}_l(t) = -k_i(I_l(t) - I(t)) \quad (4-31)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d(t) - I(t)) \quad (4-32)$$

Donde:

I_d : Concentración de insulina retardada (pmol/L).

I_{po} : Concentración de insulina en la vena porta hepática (pmol/L).

En condiciones iniciales EGP depende de los valores en estado basal de la glucosa e insulina.

$$\begin{aligned} EGP_b &= k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p - k_{p3} \cdot I_b - k_{p4} \cdot I_{pob} \\ EGP(0) &= EGP_b \\ I_l(0) &= I_b \\ I_d(0) &= I_b \end{aligned}$$

En la tabla 4-9 se muestra la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo del hígado.

Parámetros del modelo del hígado			
Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k_{p1}	Producción base de glucosa, en ausencia de glucosa e insulina	2.70	$mg/Kg \cdot min$
k_{p2}	Efectividad en la producción hepática de glucosa	0.0021	min^{-1}
k_{p3}	Influencia de la concentración de insulina en el hígado	0.009	$(mg/Kg/min)/(pmol/L)$
k_{p4}	Influencia de la concentración de insulina en la vena porta hepática en el hígado	0.0618	$(mg/Kg/min)/(pmol/L)$
k_i	Influencia de la variación de insulina en la producción interna de glucosa	0.0079	min^{-1}

Tabla 4-9.: Parámetros del modelo del hígado.

En el modelo matemático del páncreas con DM1 propuesto en esta investigación, el ajuste del valor inicial de azúcar en la sangre se realizó teniendo en cuenta el efecto de la producción endógena de glucosa, a partir de los parámetros k_{p1} y k_{p2} , los cuales corresponden a la producción de glucosa y a la efectividad de producción de la misma por parte del hígado. Se relacionó el valor de dichos parámetros con los posibles valores iniciales de glucosa en la sangre, de manera que un aumento o disminución de estos afecta de manera directa la cantidad y concentración de glucosa en el plasma sanguíneo.

Teniendo en cuenta lo anterior, en el modelo matemático se propuso un rango entre $80 mg/dl - 180 mg/dl$, para el valor basal de glucosa. La tabla 4-10 indica los valores máximos y mínimo establecidos para los parámetros k_{p1} y k_{p2} , que permitieron establecer el intervalo de valores iniciales de azúcar en la sangre mencionado anteriormente.

Parámetro	Valor del paciente sano o con DM1	Límite superior	Límite inferior
k_{p1}	2.7	3.1	2.16
k_{p2}	0.0021	0.00236	0.00165

Tabla 4-10.: Variación de los parámetros k_{p1} y k_{p2} .

La figura 4-20 indica algunos posibles valores iniciales de glucosa para un paciente y la respuesta de la dinámica de los niveles de glucosa a lo largo de un día, partiendo desde el valor inicial definido por cada paciente en específico. De esta manera, se ilustra como el modelo matemático responde ante cada valor inicial de azúcar en la sangre y las ventajas que esto representa en los

pacientes reales, cuando desean evaluar el comportamiento futuro de sus niveles de glucosa, permitiendo realizar el ajuste de la terapia insulínica y los cuidados propios de la DM.

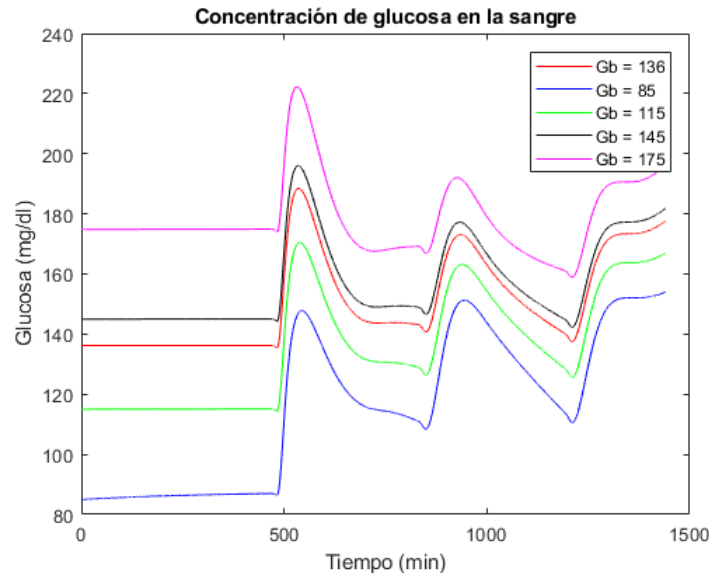


Figura 4-20.: Variación del valor de glucosa basal.

De igual forma como se identificaron estos parámetros para el ajuste del valor inicial de glucosa en la sangre, es posible reconocer e incluir variaciones en el modelo, que permitan adaptarlo a los pacientes; sin embargo, se debe tener en cuenta que cada persona cuenta con organismos y respuestas diferentes ante cada situación, haciendo cada vez más difícil concebir un modelo para cada paciente. No obstante, con análisis como el presentado en este apartado, es posible mejorar la adaptación del modelo matemático a situaciones reales que viven las personas.

4.1.6. Subsistemas no modificados

A continuación, se presentan los modelos de los subsistemas correspondientes al tracto gastrointestinal, la dinámica de la glucosa, la dinámica de la insulina y la excreción renal, a los cuales no se les realizó modificaciones y se conservaron en su modelo original con los parámetros de los pacientes sanos definidos en [7].

Tracto gastrointestinal

En el subsistema correspondiente al tracto gastrointestinal se describe el tránsito de glucosa a través del estómago e intestino, representando el estómago como dos compartimentos para diferenciar las fases de los alimentos sólidos y triturados, y otro compartimento para reproducir el intestino (figura 4-21).

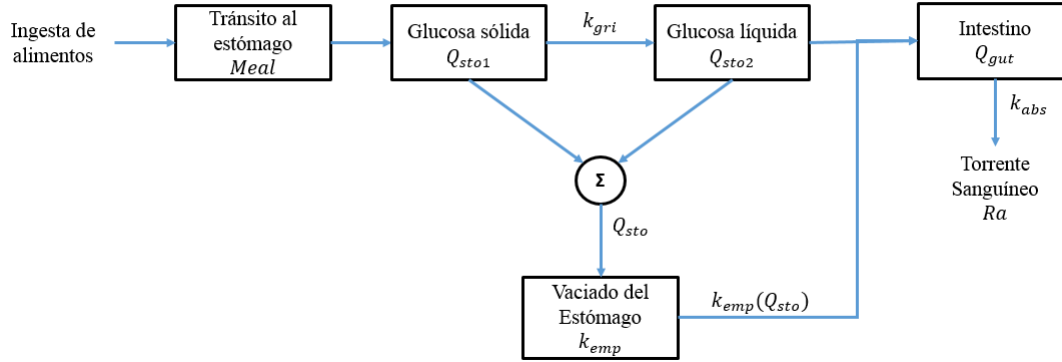


Figura 4-21.: Diagrama en bloques del modelo del tracto gastrointestinal.

Cobelli plantea un modelo de absorción oral de glucosa y realiza un estudio clínico sobre dos grupos de personas, sano y con DM2, el cual consiste en realizar una ingesta de glucosa a intervalos controlados y así medir diferentes variables para estudiar el comportamiento del transporte de la glucosa a través del tracto gastrointestinal hasta llegar al torrente sanguíneo [94].

El modelo parte de una ingesta de alimentos D , compuesta por carbohidratos, grasas y proteínas, cuyo paso al estómago se considera instantáneo, que se disuelve con una constante de tiempo k_{gri} , una vez disuelta, pasa al intestino con una velocidad $k_{emp}(Q_{sto})$, para que un porcentaje de esta pase posteriormente al torrente sanguíneo a razón de k_{abs} . El ratio de aparición $Ra(t)$ se denomina como la cantidad de glucosa que pasa al estómago por kilogramo de peso (BW) cada minuto.

Las ecuaciones que describen el modelo del tracto gastrointestinal son las siguientes:

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1} + Q_{sto2} \quad (4-33)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D\delta(t) \quad (4-34)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{emp}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (4-35)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{emp}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) \quad (4-36)$$

$$Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (4-37)$$

$$k_{emp}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} (\tanh(a(Q_{sto} - c \cdot D)) - \tanh(b(Q_{sto} - d \cdot D)) + 2) \quad (4-38)$$

Donde:

Q_{sto} : Cantidad de glucosa en el estómago (mg).

Q_{sto1} : Cantidad de glucosa en estado sólido en el estómago (mg).

Q_{sto2} : Cantidad de glucosa en estado líquido en el estómago (mg).

Q_{gut} : Cantidad de glucosa en el intestino (mg).

$Ra(t)$: Ratio de aparición de glucosa en la sangre ($mg/Kg/min$).

k_{emp} (Q_{sto}): Ratio de vaciado gástrico (min^{-1}).

En estado basal, las variables correspondientes al tracto gastrointestinal tienen condiciones iniciales nulas dado que el paciente se encuentra en ayunas.

$$Q_{sto}(0) = 0$$

$$Q_{sto1}(0) = 0$$

$$Q_{sto2}(0) = 0$$

$$Q_{gut}(0) = 0$$

$$Ra(0) = 0$$

En la tabla 4-11 se muestra la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo del tracto gastrointestinal.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k_{gri}	Tasa de trituración	0.0558	min^{-1}
k_{abs}	Tasa de absorción intestinal	0.057	min^{-1}
k_{max}	Valor máximo de k_{emp}	0.0558	min^{-1}
k_{min}	Valor mínimo de k_{emp}	0.0080	k_{emp}
f	Fracción de absorción intestinal que aparece en plasma	0.9	-
a	Tasa de crecimiento de k_{emp} hasta k_{min}	0.00013	mg^{-1}
b	Tasa de crecimiento de k_{emp} hasta k_{max}	0.82	-
c	Parámetro de la dinámica de k_{emp}	0.00236	mg^{-1}
d	Parámetro de la dinámica de k_{emp}	0.01	-

Tabla 4-11.: Parámetros del modelo del tracto gastrointestinal.

Dinámica de glucosa

La dinámica de la glucosa representa el comportamiento de la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo ($G_p(t)$) y la glucosa en tejidos ($G_t(t)$) (figura 4-22). En esta dinámica interactúa la tasa aparición de glucosa debida a la ingesta de alimentos ($Ra(t)$) y a la producción endógena del cuerpo ($EGP(t)$). Por otra parte, el organismo elimina glucosa a través de la excreción renal ($E(t)$) y la utilización de glucosa por parte del cerebro (U_{ii}) y los músculos y tejidos (U_{id}).

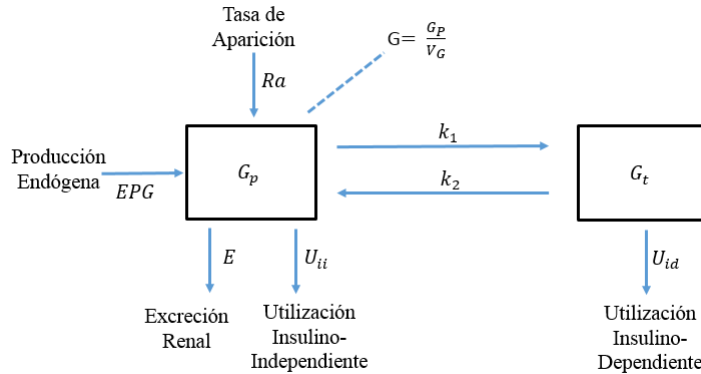


Figura 4-22.: Diagrama en bloques de la dinámica de la glucosa.

Las ecuaciones que conforman la dinámica de la glucosa son las siguientes:

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad (4-39)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id} + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad (4-40)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G} \quad (4-41)$$

Donde:

G_p : Cantidad de glucosa en el plasma (mg/Kg).

G_t : Cantidad de glucosa en los tejidos (mg/Kg).

G : Concentración de glucosa en la sangre (mg/dl).

Las condiciones iniciales dependen del estado basal o en ausencia de glucosa G_b :

$$\begin{aligned} G_p(0) &= G_{pb} \\ G_t(0) &= G_{tb} \\ G(0) &= G_b \\ G_b &= \frac{G_{pb}}{V_G} \\ G_{tb} &= \frac{U_{ii} - EGP_b + k_1 \cdot G_{pb}}{k_2} \end{aligned}$$

En la tabla 4-12 se ilustra la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo de la dinámica de la glucosa.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k_1	Parámetro de velocidad	0.065	min^{-1}
k_2	Parámetro de velocidad	0.079	min^{-1}
V_G	Volumen de distribución de glucosa	1.88	dl/Kg

Tabla 4-12.: Parámetros del modelo de la dinámica de la glucosa.

Dinámica de la insulina

La concentración de insulina en la sangre ($I(t)$), depende de la insulina secretada por el páncreas ($S(t)$), la degradación de insulina en el hígado o extracción hepática ($HE(t)$) y la infusión de insulina exógena ($I_{exo}(t)$) (figura 4-23).

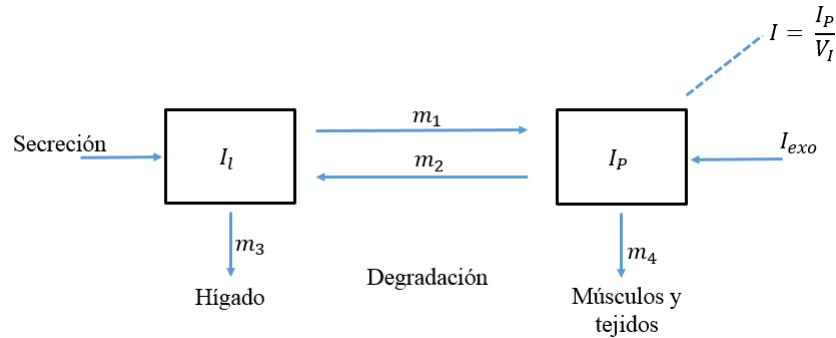


Figura 4-23.: Diagrama en bloques de la dinámica de la insulina.

Las ecuaciones que conforman la dinámica de la insulina son las siguientes:

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t)) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) + S(t) \quad (4-42)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4(t)) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + I_{exo}(t) \quad (4-43)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad (4-44)$$

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad (4-45)$$

$$HE(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6 \quad (4-46)$$

Donde:

$I_l(t)$: Cantidad de insulina en el hígado ($pmol/Kg$).

$I_p(t)$: Cantidad de insulina en la sangre ($pmol/kg$).

$I(t)$: Concentración de insulina en la sangre ($pmol/L$).

$S(t)$: Secreción de insulina ($pmol/kg/min$).

$m_3(t)$: Ratio de degradación de insulina en el hígado (min^{-1}).

$I_{exo}(t)$: Tasa de aparición de insulina subcutánea en la sangre ($pmol/Kg/min$).

$HE(t)$: Extracción hepática de insulina.

La extracción hepática varía en el tiempo, teniendo en cuenta que durante la ingesta de alimento aumenta la secreción de insulina y no se hace necesario eliminarla, debido a que el organismo la utiliza para controlar los niveles de glucosa.

Las condiciones iniciales de las ecuaciones que describen la dinámica de la insulina se muestran a continuación, estas dependen del estado basal o en ausencia de comida. En este estado, el hígado es responsable del 60% de la degradación de la insulina, por lo tanto el valor de HE_b es 0.6; de igual manera, la tasa de aparición de insulina exógena en la sangre (I_{exob}) en condiciones iniciales es nula.

$$\begin{aligned}
 I_l(0) &= I_{lb} \\
 I_p(0) &= I_{pb} \\
 I(0) &= I_b \\
 m_3(0) &= \frac{HE_b \cdot m_1}{1 - HE_b} \\
 HE(0) &= HE_b \\
 I_{pb} &= \frac{(2/5) \cdot S_b}{m_4} (1 - HE_b) \\
 I_{lb} &= \frac{S_b - m_4 \cdot I_{pb}}{m_3(0)} \\
 I_b &= \frac{I_{pb}}{V_I} \\
 S_b &= m_3(0) \cdot I_{lb} + m_4 \cdot I_{pb} \\
 m_2 &= \left(\frac{S_b}{I_{pb}} - \frac{m_4}{1 - HE_b} \right) \cdot \frac{1 - HE_b}{HE_b} \\
 m_4 &= \frac{2}{5} \cdot \frac{S_b}{I_{pb}} (1 - HE_b) \\
 m_6 &= m_5 \cdot S_b + HE_b
 \end{aligned}$$

En la tabla 4-13 se indica la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo de la dinámica de la insulina.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
V_I	Volumen de distribución de insulina	0.05	L/Kg
m_1	Parámetro de velocidad	0.1 90	min^{-1}
m_2	Parámetro de velocidad	0.484	min^{-1}
m_4	Parámetro de velocidad	0.194	min^{-1}
m_5	Tasa de cambio de HE respecto a S	0.0304	min · Kg / pmol
m_6	Extracción hepática de insulina a secreción nula	0.6471	-
HE_b	Extracción hepática basal	0.6	-

Tabla 4-13.: Parámetros del modelo de la dinámica de la insulina.

Excreción renal

El organismo lleva a cabo la excreción renal de glucosa cuando esta supera el umbral renal (k_{e2}); una vez dada esta situación los riñones filtran el exceso de glucosa.

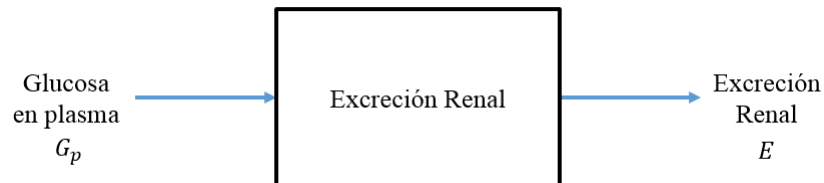


Figura 4-24.: Diagrama en bloques del modelo de excreción renal.

La ecuación que describe el modelo de excreción renal de glucosa es la siguiente:

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (4-47)$$

En la tabla **4-14** se ilustra la descripción y el valor de cada uno de los parámetros del modelo de excreción renal.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad
k_{e1}	Tasa de filtración glomerular	0.0005	min^{-1}
k_{e2}	Umbral renal de glucosa	339	mg/Kg

Tabla 4-14.: Parámetros del modelo de excreción renal de glucosa.

4.2. Validación del modelo matemático con datos reales

La presente sección expone la validación del modelo matemático con respecto a situaciones de la realidad. Para apreciar la aproximación del modelo, se tuvo a disposición datos reales, los cuales fueron seleccionados de acuerdo a criterios específicos, con el objetivo de representar escenarios diversos.

4.2.1. Validación del subsistema de insulina exógena

En la actualidad existen diferentes mezclas de insulinas comerciales de acción rápida, con un comienzo de acción más precoz, y duración más corta, este tipo de insulina es ampliamente usada dado que puede administrarse justo antes de las comidas, reduciendo el riesgo de hipoglucemias

tardías. Se analizó la respuesta de acción de un bolo normal, de las insulinas modeladas tipo “Rápida” y “Ultrarrápida”, con respecto a la respuesta registrada por la empresa farmacéutica danesa, Novo Nordisk [22], de las insulinas comerciales NovoRapid® y Fiasp® [102, 103].

La figura 4-25 ilustra la comparación de la respuesta de las insulinas a través del tiempo, después de un bolo de insulina de 0.15 UI/Kg; superficialmente las curvas se asimilan en tiempo pico de acción, concentración y duración de acción. Las líneas continuas representan la respuesta registrada de las insulinas comerciales, mientras que las líneas discontinuas hacen referencia a las insulinas modeladas.

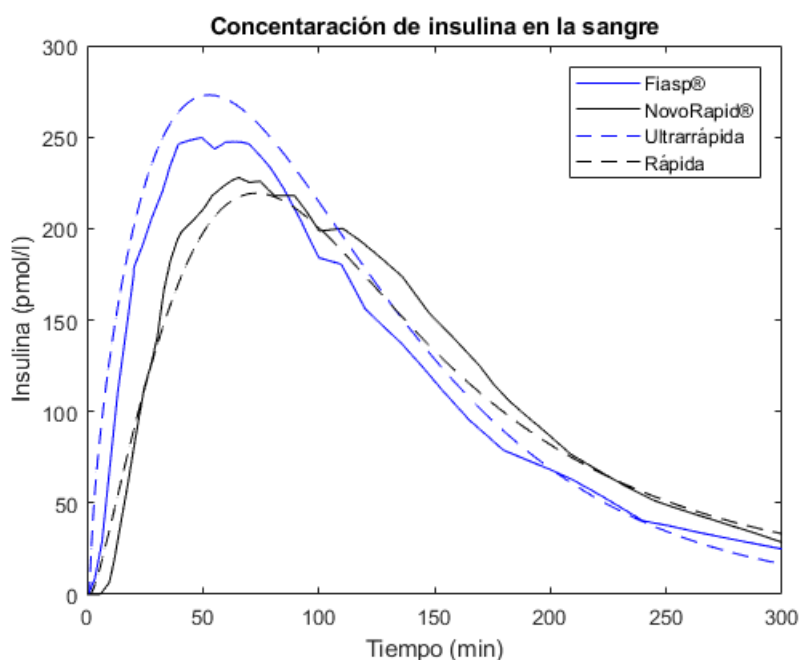


Figura 4-25.: Comparación de respuesta entre insulinas comerciales y modeladas.

Se dispone del error relativo en el tiempo (figura 4-26), si bien al inicio de la infusión se presenta un error elevado, causado por el retardo que presenta la concentración de insulina para iniciar su acción, el promedio del error relativo es de 28.82% para la insulina de tipo ultrarrápida y 21.03% para la rápida; por otra parte, la desviación estándar es de 26.86 pmol/l y 13.17 pmol/l respectivamente, para la simulación de 300 minutos y valores máximos de 250 pmol/l, representa un margen aceptable para la utilización de las ecuaciones en el modelo.

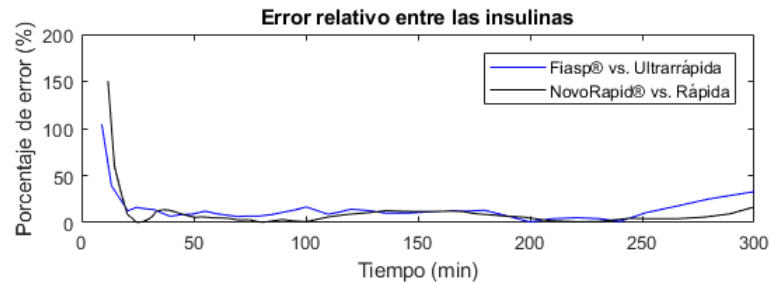


Figura 4-26.: Porcentaje de error relativo en el tiempo entre las insulinas comerciales y modeladas.

4.2.2. Validación de la dinámica glucosa-insulina

Recolección de datos reales

El grupo de investigación en neuroingeniería biomédica (nBio), de la Universidad Miguel Hernández de Elche, España, ha desarrollado el dispositivo **GlucAngel**, el cual permite la comunicación entre medidores flash de glucosa y dispositivos móviles. Los medidores flash se componen de un sensor, que se adhiere a la parte posterior del brazo, insertando un filamento debajo de la piel, y un dispositivo que realiza la lectura al acercarlo al sensor. Es importante aclarar que los medidores flash no son categorizados como dispositivos de “monitoreo continuo de glucosa”, dado que requieren la acción del propio usuario para realizar las lecturas. [49]

El dispositivo **GlucAngel** (figura 4-27) se introduce en un brazalete y se sitúa sobre el lector flash, ajustando el brazalete al brazo, permite monitorizar el lector flash a través de la aplicación móvil **GlucGuard** (figura 4-28), estableciendo comunicación bluetooth entre el lector y el teléfono realizando una lectura continua cada 5 segundos. [50]



Figura 4-27.: Dispositivo GlucAngel y lector flash[50].

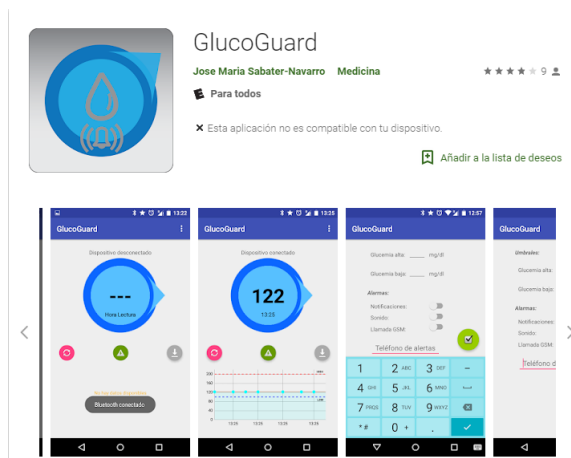


Figura 4-28.: Aplicación GlucoGuard [50].

Criterios de selección de datos de validación

El grupo de investigación nBio cuenta con una base de datos de pacientes anónimos, que utilizan el dispositivo GlucoAngel y la aplicación GlucoGuard diariamente, en la cual se registra la cantidad de alimentos ingeridos a lo largo del día, la insulina administrada (por MDI, por bolo y perfil basal) y el perfil de sensibilidad a la insulina durante el día.

Se analizaron diferentes posibles escenarios en los que el perfil glucémico del paciente presente cambios y, además de esto, que esos cambios sean motivados por actividades comunes del día a día; los escenarios deben, en lo posible, evitar las ingestas de comida no anunciadas, el exceso de actividad física y/o estrés.

- **Tramo nocturno:** Lapso de tiempo prolongado, donde el paciente presente un perfil glucémico dentro de los límites deseados, durante ese periodo no se deben realizar ingestas de alimentos, ni administrar bolos de insulina, únicamente el perfil basal nocturno.
- **Única ingesta de alimentos:** Lapso de tiempo corto, donde el paciente presente un perfil glucémico estable y posteriormente responda a la ingesta de alimentos, mínimo de insulina basal posible y bolos de insulina correspondientes a la cantidad de alimentos ingeridos.
- **Tres ingestas de alimento:** Lapso de tiempo prolongado, el perfil glucémico debe responder a 3 ingestas de alimentos durante el día, debe contar con un perfil basal normal y bolos de insulina correspondientes a cada ingesta, puede incluir bolos correctores, adicionales entre comidas.

Experimentos

De acuerdo a los criterios de selección definidos se seleccionaron los 3 tramos de datos que más se acercaran a los criterios definidos; de los alimentos ingeridos sólo se registró la cantidad de

carbohidratos de las comidas, la falta de información sobre grasas y proteínas puede representar variaciones en las comparaciones.

■ Tramo nocturno

En la figura 4-29 se aprecian los valores obtenidos de una lectura nocturna donde el paciente se encuentra en reposo, el tramo seleccionado comprende desde la media noche (0:00 hrs) hasta las 9am, donde no se realizan ingestas de alimentos, durante esta lectura solo se administra la insulina basal detallada en la tabla 4-15.

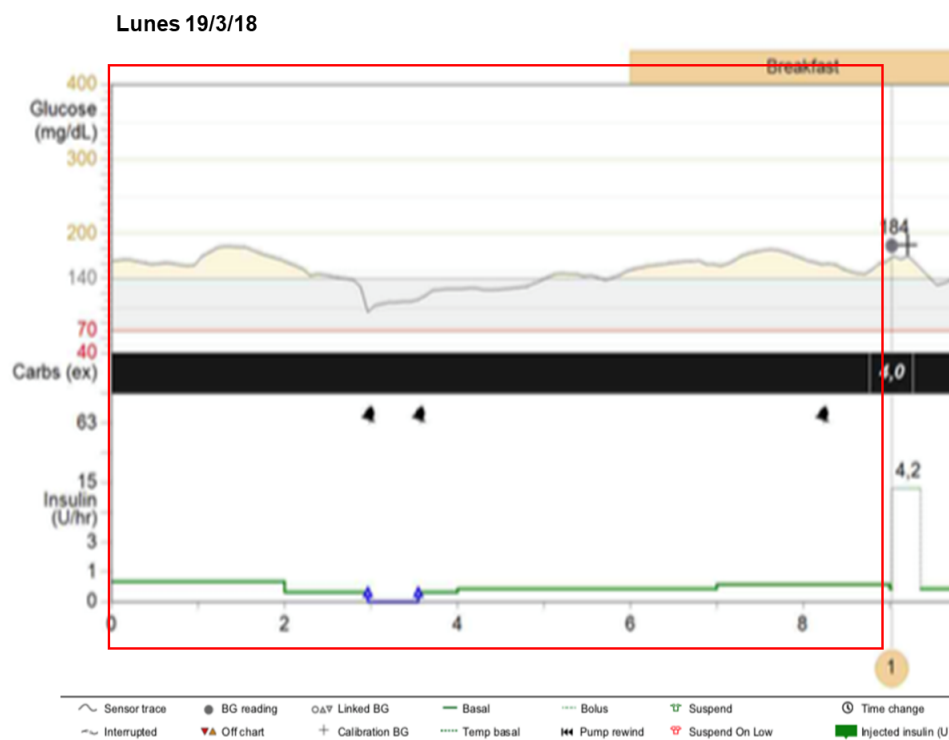


Figura 4-29.: Datos del tramo nocturno seleccionado.

Hora	Dosis (UI/Hr)
0:00	0.8
2:00	0.3
3:00	0
3:30	0.3
4:00	0.5
7:00	0.8

Tabla 4-15.: Perfil basal tramo nocturno.

Teniendo en cuenta los datos entregados, el perfil basal y el valor inicial de la glucosa en 165 *mg/dl*, se realiza la simulación en el modelo que cumpla las mismas condiciones que el paciente, obteniendo los siguientes resultados:

En la figura 4-30 la línea roja ilustra la respuesta del modelo a las condiciones presentadas por el paciente, donde, si no hay variaciones en sensibilidad, consumo de alimentos y, adicionalmente, se administra insulina constantemente, el valor de glucosa va a decaer en el tiempo. Si bien el modelo considera variaciones en la sensibilidad a la insulina en el tiempo, no considera fenómenos como el “efecto del alba”, el cual consiste en el aumento de la glucemia en las últimas horas de la madrugada, o las hormonas como el glucagón, cortisol o la hormona del crecimiento, que tienen efectos opuestos a la insulina [104].

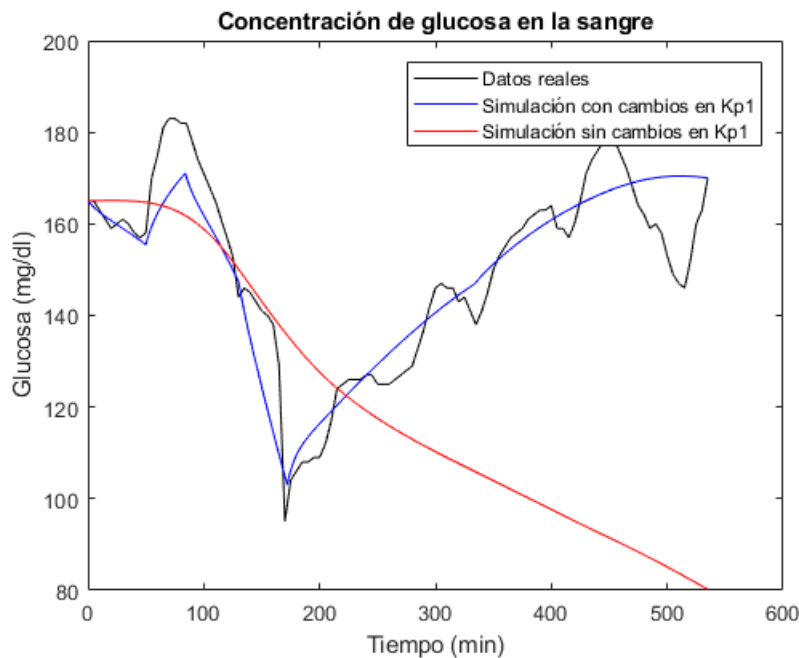


Figura 4-30.: Tramo nocturno, comparación de datos reales y simulación.

Se realizó una segunda simulación, línea azul, donde se realizaron variaciones al modelo, como la sensibilidad a la insulina, definida en la tabla 4-16, de acuerdo al comportamiento presentado por el paciente durante la noche. Adicionalmente, al parámetro k_{p1} , que anteriormente se define como la producción endógena de glucosa cuando los valores de glucosa e insulina son mínimos, se le realiza una modificación en el tiempo, disminuyendo su valor con respecto a la disminución de la glucosa en la sangre presentada por el paciente, con el objetivo de demostrar que el modelo puede ser lo suficientemente robusto para acercarse a la realidad de un paciente. Los resultados de la comparación del modelo, ajustado por sensibilidad y producción endógena de glucosa con respecto a los valores reales, fueron significativamente mejores que la comparación con el modelo sin variaciones.

Hora	Sensibilidad (mg/dl)
0:00	180
1:00	160
2:00	220
3:30	140
4:30	160

Tabla 4-16.: Sensibilidad a la insulina en el tramo nocturno.

La gráfica 4-31 ilustra el contraste del error relativo en el tiempo de las simulaciones. El promedio de error relativo para la simulación sin alteraciones es de 22.90%, con una variación estándar de 44.90 mg/dl, al ser un periodo de tiempo prolongado, con valores de glucosa elevados, el error puede considerarse aceptable, sin embargo, una diferencia de más de 40 mg/dl es bastante significativa en el perfil glucémico de un paciente. Por otra parte, al realizar las variaciones del parámetro k_{p1} , el error máximo no supera el 20% y el promedio del error relativo cae a un 5.29%, presentando una desviación estándar de 8.91 mg/dl, acercando significativamente la dinámica de la glucosa a la respuesta del paciente real, demostrando así, que el modelo puede acercarse lo suficiente a un paciente específico.

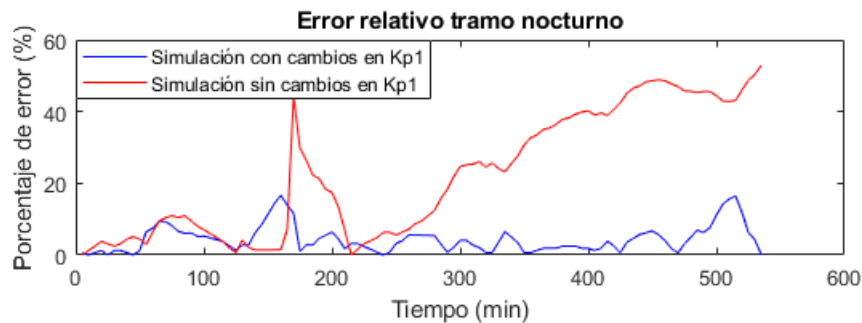


Figura 4-31.: Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo nocturno.

■ Única ingesta de alimentos

Se selecciona un día donde se evidencie reposo relativo en las actividades del paciente, en la tabla 4-17 se evidencian los eventos 3 y 4, donde el paciente ingiere 70 gramos de carbohidratos y administra una cantidad de insulina inicial, posteriormente se libera un bolo corrector (evento 4) para contrarrestar los altos valores de glucosa en la sangre. Previo al evento 3 se manifiesta una ingesta de alimentos no registrada, dado que el valor de la glucosa tiende a decaer, el paciente consume jugo natural, equivalente a 27 gramos de carbohidratos de absorción rápida, representados en el modelo como carbohidratos líquidos en el tracto gastrointestinal, al no pasar por el proceso que tienen los alimentos sólidos se manifiestan rápidamente en la glucosa en sangre (figura 4-32).

Evento	3	4
Hora	14:55	15:01
Tipo de bolo	Normal	Normal
Cantidad de insulina administrada (UI)	3.7	0.325
Cantidad de carbohidratos consumidos (gr)	70	-
Sensibilidad a la insulina (mg/dl)	210	-

Tabla 4-17.: Eventos registrados en el tramo de una única ingesta de alimentos.

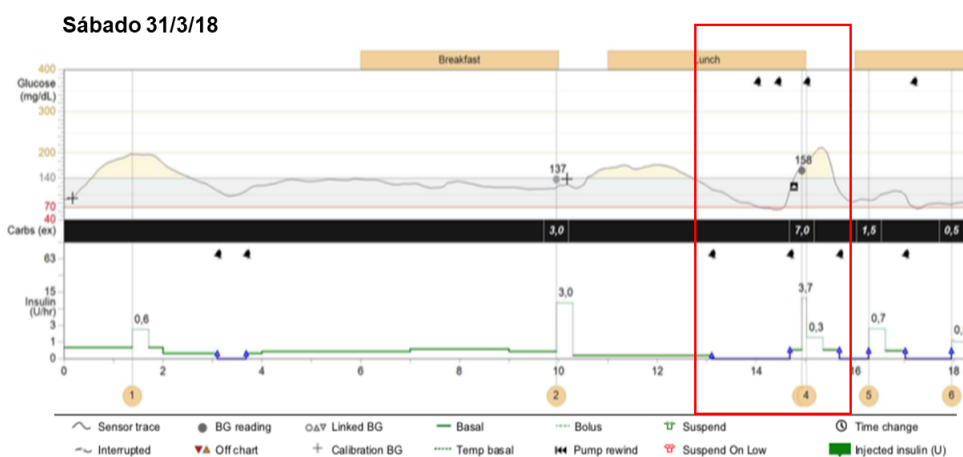


Figura 4-32.: Datos del tramo con una única ingesta de alimentos seleccionado.

En la figura 4-33 se ilustra la comparación entre los datos reales y la simulación, de acuerdo a las condiciones especificadas por el paciente. Si bien la aparición repentina de los carbohidratos de acción rápida no se representa en igual proporción, la dinámica del modelo se acerca a la realidad del paciente, sin la necesidad de realizar variaciones al mismo.

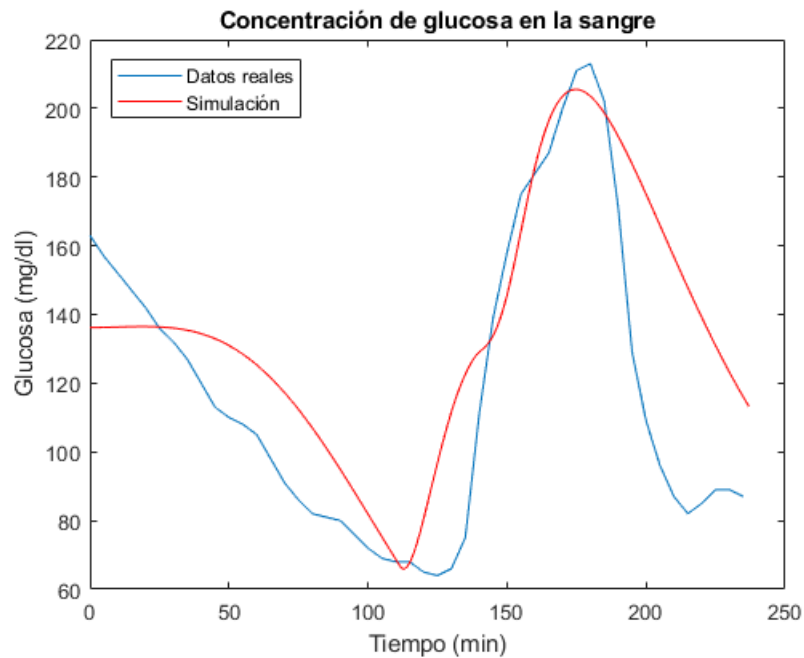


Figura 4-33.: Única ingesta de alimentos, comparación de datos reales y simulación.

La figura 4-34 ilustra el error relativo a través del tiempo, el cual es bajo en la mayor parte del muestreo, sin embargo, los valores de concentración de glucosa en sangre del paciente fluctúan de manera acelerada, lo que el modelo no representa inmediatamente, en el error se aprecian los instantes donde hay cambios y la diferencia entre los resultados incrementa, dando como resultado un error relativo de 25.87 %, cabe resaltar que la desviación estándar es de 31.17 *mg/dl*, donde, sin realizar ningún cambio al modelo matemático planteado hay un acercamiento significativo entre los datos.

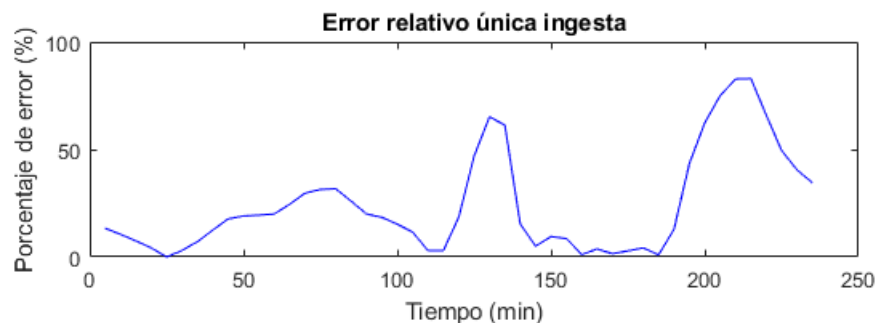


Figura 4-34.: Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo única ingesta de alimentos.

■ Tres ingestas de alimento

La última selección de datos (figura 4-35) involucró 3 comidas a lo largo de la mañana e inicio de

la tarde, entre las 7:00 y las 14:00, registradas en la tabla de eventos **4-18**, además de una infusión de insulina por cada comida, insulina basal (tabla **4-19**) y un bolo corrector.

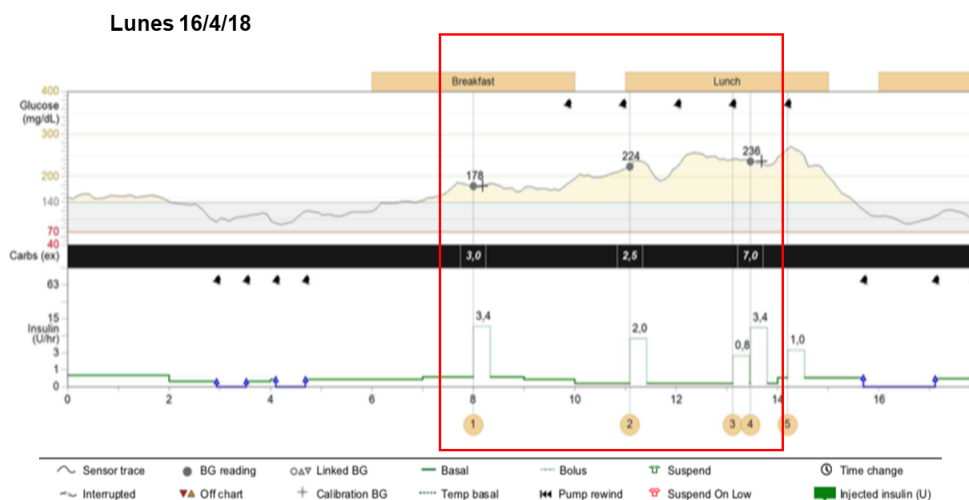


Figura 4-35.: Datos del tramo comprendido por tres ingestas de alimentos.

Evento	1	2	3	4
Hora	7:59	11:05	13:06	13:27
Tipo de bolo	Normal	Normal	Normal	Normal
Cantidad de insulina administrada (UI)	3.4	2	0.8	3.35
Cantidad de carbohidratos consumidos (gr)	30	25	-	70
Sensibilidad a la insulina (mg/dl)	160	200	-	210

Tabla 4-18.: Eventos registrados en el tramo de tres ingestas de alimento.

Hora	Dosis (UI/Hr)
7:00	0.75
9:00	0.5
10:00	0.25

Tabla 4-19.: Perfil basal tramo de tres ingestas de alimento.

En la figura **4-36** se exponen los valores reales y el resultado de la simulación, se evidencia que la dinámica del modelo no se acerca a los datos presentados. El paciente administra constantemente insulina, basal y por bolo, sin embargo, presenta hiperglucemia, la literatura sugiere explicaciones para este tipo de fenómenos, entre ellas, la concentración excesiva de hormonas contra-reguladoras,

que no han sido modeladas, como el glucagón, la hormona de crecimiento, adrenalina, entre otras [104, 105]. Por otra parte, aunque se asignara sensibilidad baja a la insulina, el modelo reacciona a las infusiones disminuyendo los niveles de glucosa.

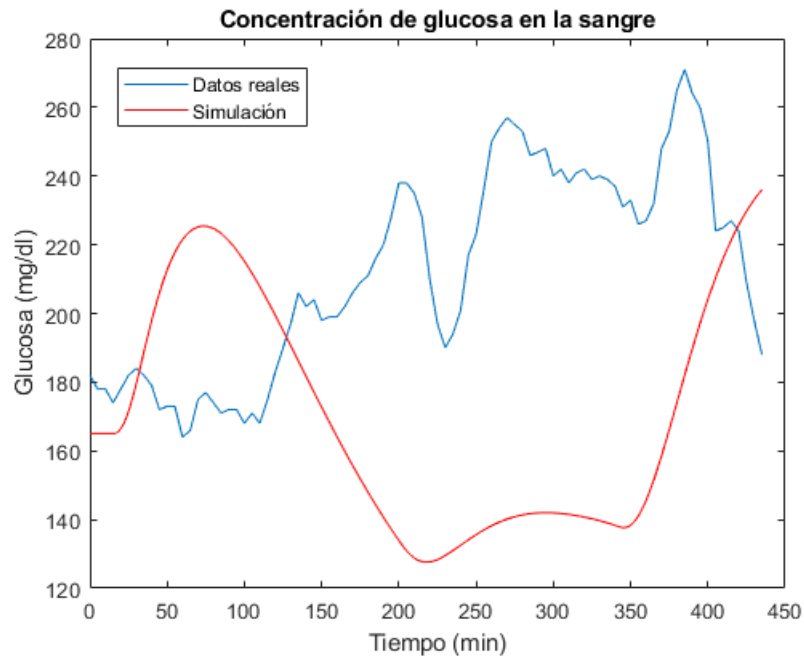


Figura 4-36.: Tres ingestas de alimento, comparación de datos reales y simulación.

Pese a que el promedio del error relativo porcentual es de 28.56%, la figura 4-37 ilustra que el error relativo se eleva a partir del minuto 150, así la desviación estándar toma un valor de 58.78 *mg/dl*, debido a la diferencia de la respuesta a las ingestas de alimentos, lo cual no es aceptable para el modelado.

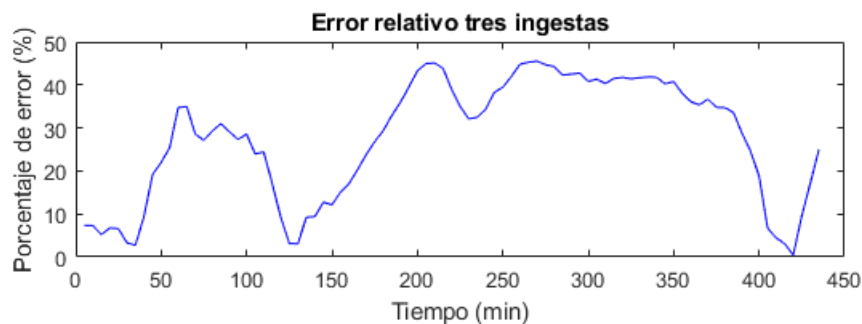


Figura 4-37.: Porcentaje de error relativo en el tiempo, tramo tres ingestas de alimentos.

4.3. Evaluación del modelo matemático integrado al sistema de regulación de insulina

A continuación, se presenta el controlador utilizado para la regulación automática de insulina, la integración de este con el modelo matemático y los experimentos que permiten evaluar el desempeño del modelo en lazo cerrado.

4.3.1. OpenAPS

El Sistema de Páncreas Artificial de Código Abierto (OpenAPS) [9] es una herramienta avanzada, diseñada para ajustar automáticamente la infusión de insulina basal, con el objetivo de mantener la glucosa en plasma en un nivel seguro, principalmente durante la noche y entre comidas; cabe aclarar que no está diseñado para tomar acciones sobre la dosificación de bolos de insulina cuando hay ingestas de alimento. Toma como entradas información de la bomba, la administración reciente de insulina (basal y bolos) y se comunica con un dispositivo CGM, para obtener los valores de glucosa en sangre recientes, adicionalmente, el paciente indica el valor de glucosa en sangre deseado, el tratamiento de insulina basal diario y el perfil de sensibilidad a la insulina durante el día.

Los principales factores que se tienen en cuenta para usar OpenAPS como controlador son:

- Diseñado para usarse con dispositivos existentes, comerciales y aprobados.
- Diseño con un enfoque a la seguridad, comprensibilidad e interoperabilidad con tratamientos y dispositivos existentes.
- Al ser de código abierto es fácilmente accesible y editable.

OpenAPS sigue la misma lógica que usa una persona con DM1 para tomar decisiones con respecto a la dosificación. Generalmente, esto significa tomar el valor actual de glucosa en sangre, restarle el valor ideal y aplicarle el factor de sensibilidad a la insulina (ISF), para determinar cuanta insulina es necesaria para corregir el valor de glucosa en sangre hasta llegar al valor ideal. Adicionalmente, se puede sustraer el valor de insulina activa en el cuerpo (Insulin on Board, IOB) a la cantidad a administrar.

Dado que OpenAPS es una plataforma y no un producto, cada usuario puede implementar el algoritmo de control que desee, sin embargo, el más utilizado es el modelo de control predictivo (MPC), el cual estima el valor futuro de glucosa basado en el valor actual las dosis de insulina administradas anteriormente, el consumo de carbohidratos y algunas configuraciones personales. *Oref0* es el nombre del algoritmo de control predictivo desarrollado en la plataforma OpenAPS. Otros tipos de algoritmos – PID, lógica difusa, redes neuronales – han sido estudiados para su uso

en sistemas de dosificación, cada uno cuenta con ventajas y desventajas, pero la razón principal por la que el MPC es preferido es por su simplicidad, controladores más complejos pueden llegar a ser cajas negras para los usuarios, obstaculizando la razón detrás de la toma de decisiones. *Oref0* usa la lectura del valor actual de glucosa (*current_bg*) para calcular un valor futuro de glucosa (*naive_eventualBG*) usando un cálculo simple:

$$current_bg - (ISF \cdot IOB) = naive_eventualBG \quad (4-48)$$

Implementación del controlador en Matlab

Para facilitar la integración del modelo matemático con el controlador de dosificación de insulina, se implementó en Matlab el núcleo de toma de decisiones del algoritmo *Oref0* de OpenAPS, permitiendo evaluar el desempeño del modelo matemático en lazo cerrado.

Inicialmente, los usuarios definen el perfil de insulina basal (*treatment(t)*) a administrar a lo largo del día. Teniendo en cuenta la predicción del valor de glucosa eventual, ecuación (4-48), con respecto a las lecturas del valor actual, el controlador toma una decisión cada 30 minutos, de incrementar o disminuir la cantidad de insulina definida en el perfil basal de la siguiente manera:

$$rate(t) = treatment(t) + (2 \cdot insulinReq(t))$$

Donde:

rate: Nueva tasa basal de insulina definida por el controlador (*UI/min*).

treatment: Tasa basal de insulina definida por el paciente (*UI/min*).

Adicionalmente, *insulinReq(t)* es la cantidad de insulina por minuto necesaria para llevar el valor eventual de glucosa (*eventual_bg*) al valor objetivo definido por el paciente (*target_bg(t)*), el cual se ha definido como variante en el tiempo, especificando diferentes objetivos de control a lo largo del día y la noche, así:

$$insulinReq(t) = \frac{eventual_bg - target_bg(t)}{ISF(t)} / 60$$

Donde:

target_bg(t): Valor ideal del nivel de glucosa en la sangre (*mg/dl*), variante en el tiempo.

ISF(t): Factor de sensibilidad a la insulina a lo largo del día, programado por el paciente (*mg/dl/UI*).

eventual_bg: Predicción del valor de glucosa en la sangre para el final de la duración de acción de insulina (*mg/dl*).

El valor eventual de glucosa (*eventual_bg*), parte de la predicción preliminar del valor de glucosa, ecuación (4-48), teniendo en cuenta cuanto se desvía la tasa de aumento/caída de la glucosa del cambio esperado según la actividad de la insulina.

$$eventual_bg = naive_eventualBG + deviation$$

Así, *deviation* representa la desviación del valor actual de la glucosa y *bgi*, el cual hace referencia el cambio en la glucosa basado únicamente en la actividad de la insulina:

$$deviation = \left(\frac{3}{5}\right) \cdot (delta - bgi) / 60$$

$$bgi = last_iob \cdot ISF \cdot 5$$

Siendo:

delta: Describe el cambio del valor de glucosa en sangre actual con respecto a la lectura anterior (*mg/dl*).

last_iob: Cantidad de insulina usada en el instante anterior (*UI*).

Cabe resaltar que, de la ecuación 4-48, la insulina activa en el cuerpo (IOB), se calcula a partir del propio algoritmo *Oref0*, obteniendo un estimado de la cantidad de la insulina activa en el cuerpo (*UI*) en el tiempo actual y la cantidad usada en minutos anteriores (*last_iob*). [106]

4.3.2. Experimentos y evaluación del modelo matemático en lazo cerrado

Para entender el funcionamiento del controlador desarrollado en la plataforma OpenAPS, y evaluar su desempeño, a continuación, se exponen los resultados obtenidos para diferentes simulaciones del modelo matemático propuesto en lazo cerrado, comprendido por un paciente de 90 kilogramos y variaciones de la sensibilidad en el tiempo; la lectura de niveles de glucosa se realiza cada 5 minutos.

La figura 4-38 ilustra el diagrama en bloques del modelo matemático del páncreas con DM1 integrado al lazo cerrado de regulación de insulina.

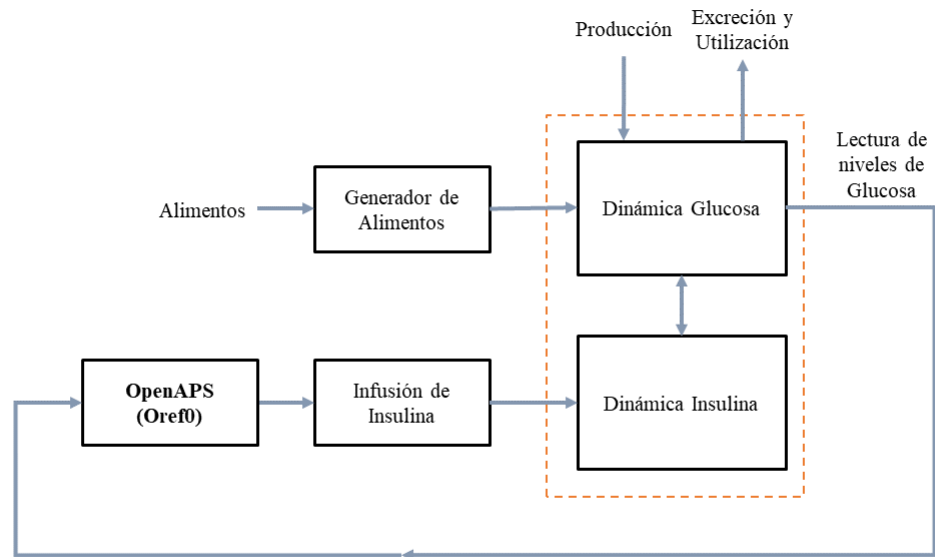


Figura 4-38.: Diagrama de bloques del modelo matemático en lazo cerrado.

MPC sin ingestas

Se realiza una simulación de 900 minutos (15 horas), donde el paciente no ingiere alimentos, cuenta con variaciones en la sensibilidad a la insulina en un 20% y un perfil basal de insulina constante de 0.2 UI/hora, 3UI en total.

El valor inicial de glucosa en la simulación es de 136.2 mg/dl. El límite de glucosa definidos para el MPC 105 mg/dl; como no cuenta con infusión de insulina por bolo, toda la acción de control de los niveles de glucosa es realizada por la infusión basal.

La figura 4-39 ilustra el resultado de la simulación con las características definidas anteriormente, en el primer caso, ISCI en lazo abierto, línea azul, al ser infusión constante, el valor de glucosa tiende a decaer en el tiempo a pesar de las variaciones, no hay manera de mantener el nivel de glucosa en un rango específico. Al contar con realimentación del valor de glucosa, línea roja, se administra insulina proporcionalmente al valor de ella, adicionalmente, se puede suspender la infusión de insulina cuando sea necesario. El total de insulina utilizado en el tratamiento MPC es de 3.1069 UI.

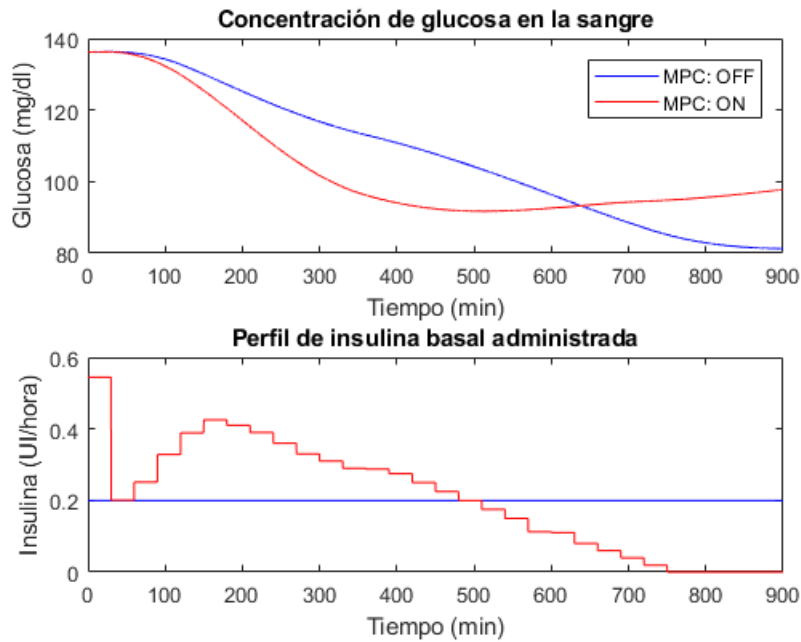


Figura 4-39.: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación MPC sin ingestas.

Ingesta pequeña no anunciada

Para observar la reacción del controlador MPC ante ingestas pequeñas no anunciadas, se realiza una simulación con condiciones similares al experimento anterior, a diferencia que el tiempo de simulación es de 1200 minutos (20 horas), donde en el minuto 420 se produce una ingesta de 14 gramos de carbohidratos.

En la gráfica inferior de la figura 4-40 se puede apreciar la acción de control sobre la insulina basal, al encontrar un aumento en la glucosa se realiza un aumento en la insulina, que posteriormente, al decaer el valor de glucosa, hay un corte en la administración de insulina para evitar hipoglucemias no deseadas. El control sobre la perturbación, de una ingesta pequeña no anunciada, es aceptable, en total se utilizan 4.6273 UI, 0.6273 UI más que el perfil constante de 0.2UI/hora.

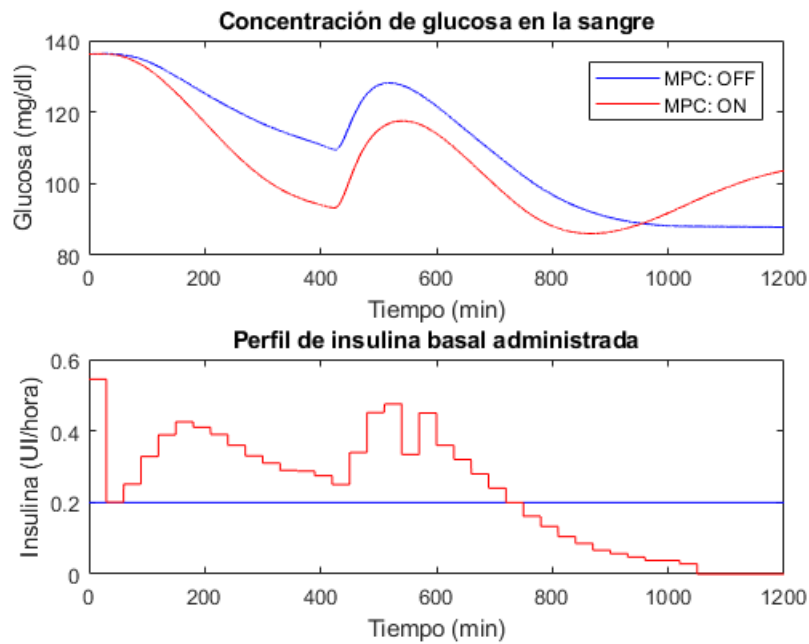


Figura 4-40.: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación “ingesta pequeña no anunciada”.

Ingesta sin bolo de insulina

En la figura 4-41 se muestra el resultado de una simulación que contempla condiciones similares a las del experimento anterior en cuanto a tiempo de simulación y sensibilidad, sin embargo, la ingesta de alimentos es de 70 gramos de carbohidratos, significativamente mayor que la anterior. Como consecuencia, el controlador MPC administra cantidades de insulina superiores a 1UI/hora durante más de 2 horas, ocasionando que el nivel de glucosa baje hasta 67 mg/dl aumentando el riesgo de hipoglucemia.

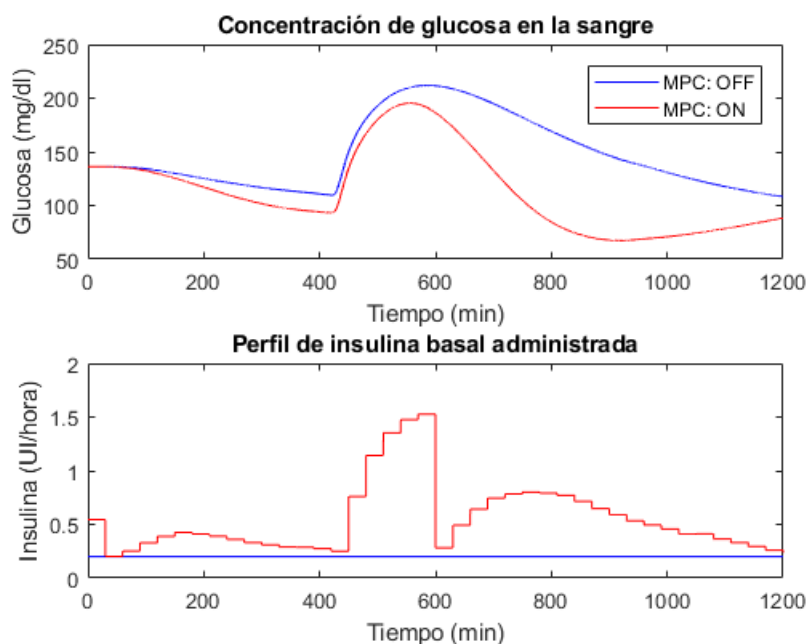


Figura 4-41.: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación “ingesta sin bolo de insulina”.

Comparación de los diferentes tratamientos: MDI, ISCI, MPC.

Se realiza una simulación de 1440 minutos (24 horas), con cada uno de los tratamientos, donde el paciente recibe 3 ingestas de alimentos y administración de insulina por bolo, correspondiente a cada ingesta, especificado en la tabla de eventos 4-20. El objetivo de la presente simulación es comparar la respuesta de la glucosa en el plasma sanguíneo en el tiempo, para cada uno de los tratamientos implementados (MDI, ISCI y MPC), administrando la misma cantidad en insulina total.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos después de iniciar la simulación)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	45	70	60
Proteínas (gr)	0	30	20
Grasas (gr)	5	20	20
Tiempo de infusión de insulina (minutos después de iniciar la simulación)	470	830	1190
Dosis para la simulación de MDI (UI)	0.5	3.5	4
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	1	3	2

Tabla 4-20.: Eventos de simulación, comparativa de los diferentes tratamientos.

La insulina basal administrada por MDI son 5 UI al inicio de la simulación, insulina de tipo “lenta”;

para ISCI se administró el perfil basal definido en la tabla 4-21, sumando 7 UI a lo largo del día, para un total de 13 UI en basal y bolo en cada caso.

Tiempo (minutos)	0	120	240	600	840	960	1080	1200
Dosis (UI/hr)	0.60	0.25	0.45	0.15	0.45	0.40	0.60	0.30

Tabla 4-21.: Perfil basal de insulina, tratamiento ISCI, simulación diferentes tratamientos.

Para el controlador MPC se definen los siguientes límites para el valor de glucosa a lo largo de la simulación:

Tiempo (minutos)	Límite inferior (mg/dl)	Límite superior (mg/dl)
0	90	120
420	80	110

Tabla 4-22.: Límites del nivel de glucosa en el tiempo, controlador MPC, simulación diferentes tratamientos.

La figura 4-42 ilustra la respuesta de la comparación de los tratamientos con las condiciones especificadas anteriormente. En la gráfica superior se visualiza la concentración de glucosa en el tiempo, donde el tratamiento por MDI se ve afectado por las variaciones de sensibilidad del paciente. Por otra parte, los tratamientos por ISCI responden de mejor manera a las variaciones de sensibilidad, manteniendo los niveles de glucosa en rangos aceptables. Sin embargo, en la gráfica inferior, donde se expone el perfil basal en el tiempo, se puede observar que al implementar el MPC, la insulina basal cambia acorde a la dinámica de la glucosa, permitiendo que se mantenga dentro de los rangos establecidos, el total de insulina basal utilizada por el MPC es de 6.5489 UI, 12.5489 UI para basal y bolo, 3.47% menos insulina que los tratamientos convencionales.

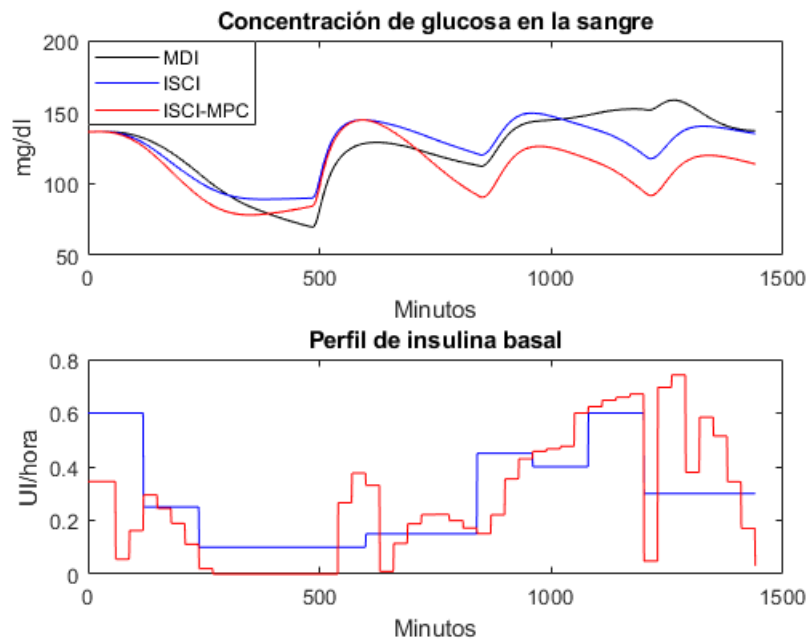


Figura 4-42.: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tratamientos.

Evaluación de OpenAPS con diferentes tiempos de acción

Como se aclaró anteriormente, OpenAPS toma decisiones cada 30 minutos, a partir de esta información, se realiza una simulación donde se evalúa el rendimiento del controlador tomando decisiones en un lapso de tiempo mayor, cada 45 minutos, y menor, cada 15 minutos.

Se fija el tiempo de simulación en 1200 minutos (20 horas), donde se realiza una ingesta de 20 gramos de carbohidratos en el minuto 360. En la figura 4-43 se visualiza la concentración de glucosa y el perfil basal para cada caso, la tabla 4-23, resume los resultados de acuerdo a cada tiempo de reacción.

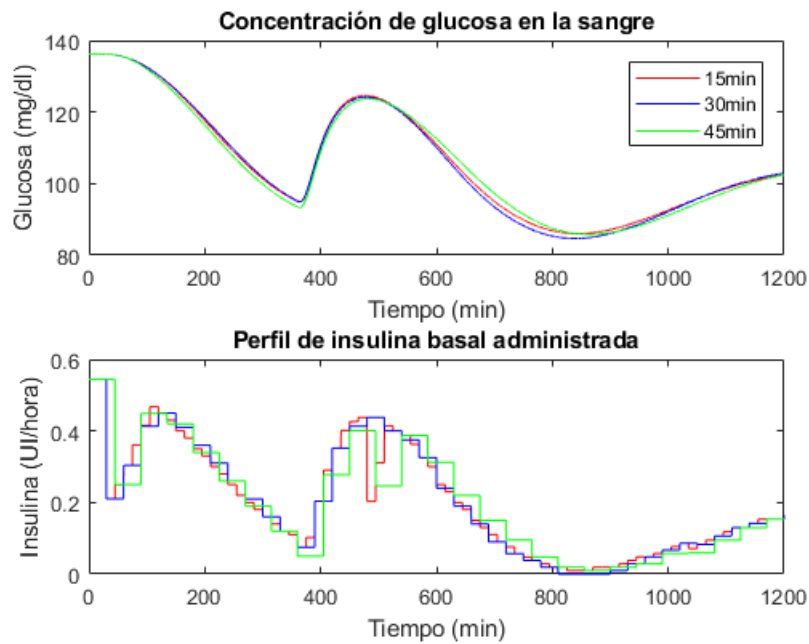


Figura 4-43.: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tiempos de reacción.

Resultados de cada tiempo de reacción				
Tiempo de reacción (minutos)	Media (mg/dl)	Máximo después de la ingesta (mg/dl)	Mínimo (mg/dl)	Basal total (UI)
15	106.178	124.626	86.023	3.970
30	105.806	124.178	84.682	3.980
45	105.832	123.700	85.810	3.961

Tabla 4-23.: Resultados de cada tiempo de reacción.

Cuando se implementa un controlador MPC con un cambio en la acción de control cada 45 minutos, se observa que se utiliza ligeramente menos insulina que, a comparación del controlador con acción de control cada 15 minutos, presenta una media, un máximo y un mínimo inferior, aprovechando la insulina de mejor manera. No obstante, 45 minutos puede considerarse un tiempo demasiado prolongado para realizar acciones de control; la respuesta para 30 minutos muestra un incremento en la cantidad de insulina utilizada y un control aceptable en los niveles de glucosa, el valor mínimo es significativamente menor que en los otros casos. Adicionalmente, la media y el valor máximo permanecen inferiores que para el caso de 15 minutos como tiempo de reacción, en el cual se utiliza menos insulina.

4.4. Aplicación para educación diabetológica

La educación diabetológica es considerada parte del tratamiento del paciente diabético. El objetivo de la educación en pacientes diabéticos es el incremento de los conocimientos de su condición y la mejora de sus habilidades, para asumir el control de la enfermedad dentro de la cotidianidad. Parte de la educación diabetológica se basa en conocer las dinámicas del cuerpo y cómo éste reacciona ante los diferentes tipos de farmacoterapia. [107]

Durante el avance de la investigación, se identificó la necesidad del desarrollo de herramientas software, para la educación diabetológica de pacientes y profesionales de la salud; el modelo matemático presentado en esta investigación representa un apoyo para el entendimiento de las dinámicas del cuerpo, sin embargo, las personas que no están familiarizadas con software de cálculo técnico y lenguajes de programación, pueden encontrar complejo entender la herramienta.

Se desarrolló una interfaz de usuario, como herramienta adicional para personas sin conocimiento del entorno de trabajo Matlab, la cual permite interactuar con el modelo y simular situaciones específicas con fines educativos. A la interfaz se le debe ingresar información correspondiente a las características del paciente, ingesta de alimentos y administración de insulina, para ilustrar el comportamiento de la concentración de glucosa e insulina en plasma.

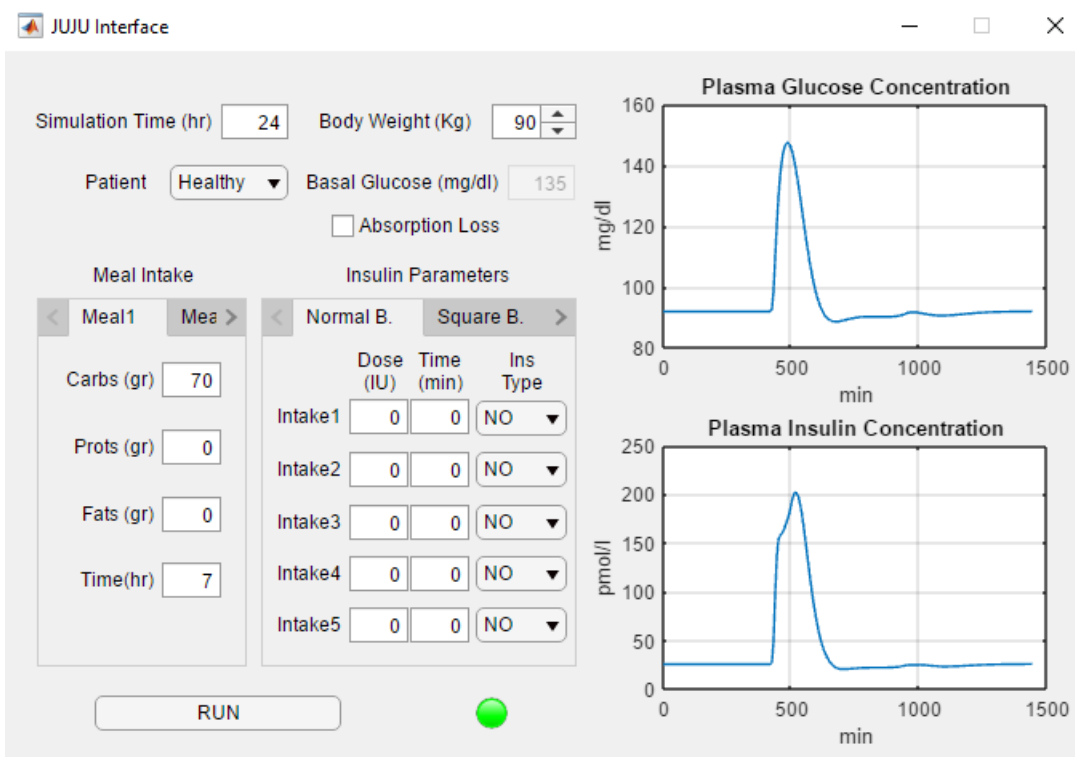


Figura 4-44.: Interfaz de usuario de la aplicación para educación diabetológica.

Los datos que deben ingresarse a la aplicación se divide en tres tipos de información: especificaciones iniciales, datos de las ingestas de alimentos y parámetros correspondientes a la insulina.

Como especificaciones iniciales, se debe fijar el tiempo de simulación, en horas, seleccionar el tipo de paciente -sano, DM1, DM2-, en caso de ser DM1, se habilitará la opción que permite ingresar el valor basal de glucosa para el inicio de la simulación, establecer el peso del paciente, en kilogramos, y definir si se desea simular la pérdida de absorción de insulina en el caso de infusión continua.

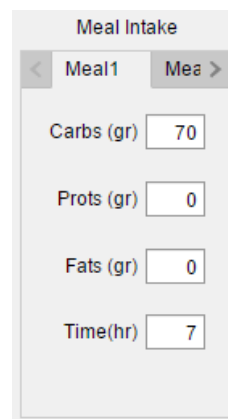


The screenshot shows a form with the following fields and values:

Simulation Time (hr)	24	Body Weight (Kg)	90
Patient	Healthy	Basal Glucose (mg/dl)	135
<input type="checkbox"/> Absorption Loss			

Figura 4-45.: Especificaciones iniciales.

Por otra parte, la interfaz se le pueden ingresar hasta 5 ingestas de alimentos, cada una compuesta por carbohidratos, grasas y proteínas, además de la hora en la que se es ingerida, después de iniciar la simulación.



The screenshot shows a form titled "Meal Intake" with a tab labeled "Meal1". The form contains the following fields and values:

Carbs (gr)	70
Prots (gr)	0
Fats (gr)	0
Time(hr)	7

Figura 4-46.: Datos correspondientes a las ingestas de alimentos.

Finalmente, se debe especificar los parámetros correspondientes a la insulina:

- Cinco posibles administraciones de bolo normal de insulina, donde se debe declarar la dosis de insulina (UI), el tiempo en el que se administra, contado en minutos a partir del inicio de la simulación, el tiempo en minutos facilita la infusión previa a las ingestas de alimentos. Se debe escoger entre 4 diferentes tipos de insulinas modeladas, donde las más rápidas son las que se asemejan a las insulinas comerciales Fiasp® y NovoRapid®.

- Cinco posibles administraciones de bolos cuadrados, donde se deben declarar la dosificación (UI) y la duración de la infusión (horas), la infusión se realiza en el tiempo declarado en las administraciones por bolo normal para facilitar la implementación de bolos duales. Los bolos cuadrados se simulan con la insulina más rápida modelada, correspondiente a la insulina semejante a la Fiasp®, dado que los dispositivos de infusión continua solo utilizan un tipo de insulina, generalmente la más rápida para la administración de bolos normales y correctores.
- Perfil basal de insulina de hasta 8 tramos, donde se especifica el tiempo de inicio de la administración, en horas después del inicio de la simulación, y la tasa de infusión de insulina (UI/hora).
- Perfil de sensibilidad a la insulina de hasta 6 tramos, donde se especifica el tiempo de inicio de cada tramo, en horas después del inicio de la simulación, y la sensibilidad de cada paciente, declarado en mg/dl, adicionalmente, es posible variar el efecto de la sensibilidad sobre la respuesta de la glucosa, desde 0% hasta 20% de la utilización de glucosa dependiente de insulina.

The figure displays four screenshots of the 'Insulin Parameters' software interface, each showing a different configuration tab:

- Normal B. / Square B.:** Shows five intake entries (Intake1 to Intake5) with fields for Dose (IU) and Time (min), and a dropdown for Ins Type. A dropdown menu is open for Intake3, showing options: NO, Fiasp, NovoRapid, Intermediate, and Lente.
- Square B. / Basal I.:** Shows five intake entries (Intake1 to Intake5) with fields for Dose (IU) and Length (hr).
- Square B. / Basal I.:** Shows a table for basal insulin rates with columns for TIME (hr) and U/hr. A checkbox for 'Basal Insulin' is checked.

TIME (hr)	U/hr
0	0.1
6	0.3
9	0.2
13	0.3
16	0.1
20	0.1
0	0
0	0
- Basal I. / Ins Sensivity:** Shows a vertical slider for 'Variation (%)' ranging from 0 to 20. Below it is a table for insulin sensitivity with columns for TIME (hr) and Sensivity (mg/dL per U).

TIME (hr)	Sensivity (mg/dL per U)
0	160
7	124
9	140
12	130
16	100
20	110

Figura 4-47.: Datos correspondientes a la insulina exógena.

Adicionalmente, la interfaz cuenta con dos ventanas que ilustran el comportamiento de la concentración de glucosa e insulina en la sangre.

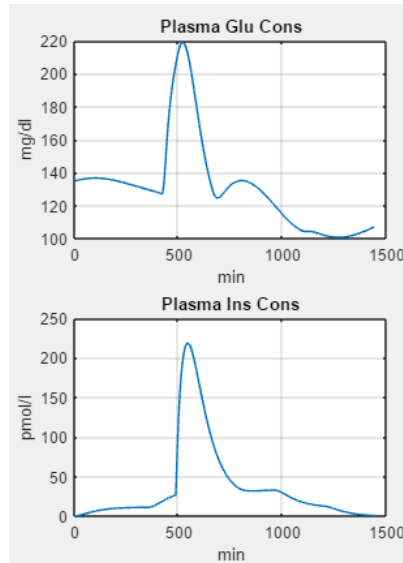


Figura 4-48.: Visualización de la concentración de glucosa e insulina.

Con el objetivo de compartir la aplicación a diferentes usuarios, se incluyeron los archivos en simulink y los recursos dentro del paquete comprimido *JUJU.mlappinstall*, el cual permite instalar y ejecutar la aplicación dentro de Matlab. La figura 4-49 ilustra la aplicación instalada en la barra de aplicaciones de Matlab.

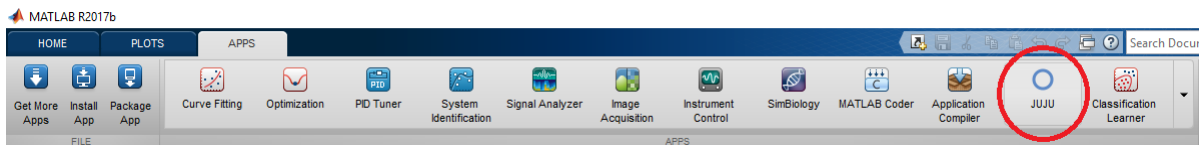


Figura 4-49.: Interfaz de la aplicación en las apps de Matlab.

4.5. Simulación del modelo matemático en tiempo real

La implementación en tiempo real del modelo matemático del páncreas con DM1, permite simular el comportamiento de situaciones reales de un paciente, además de evaluar el comportamiento del modelo en pruebas de controladores para la regulación de insulina. De igual forma, este tipo de simulación posibilita la integración y valoración de herramientas de visualización de los niveles de glucosa, de forma remota. Para la ejecución del modelo en tiempo real fue necesario ajustar los parámetros que incluyeran unidades de tiempo, de minutos a segundos.

El modelo matemático se integró a la herramienta Simulink de Matlab, mediante la opción de simulación externa. La ejecución del modelo en tiempo real se realizó incorporando el sistema que contiene el modelo y el dispositivo hardware Raspberry Pi, de manera que la simulación del modelo se realiza con el tiempo contabilizado por el reloj de la placa. En Simulink se debe instalar el paquete de soporte *Simulink Support Package for Raspberry Pi Hardware*, este a su vez debe ser agregado al sistema operativo de la placa.



Figura 4-50.: Paquete de Simulink para comunicación con Raspberry Pi.

Ahora bien, antes de ejecutar la simulación en modo externo, en Simulink se deben ajustar los parámetros de simulación, la figura (4-51) se ilustra la configuración realizada.

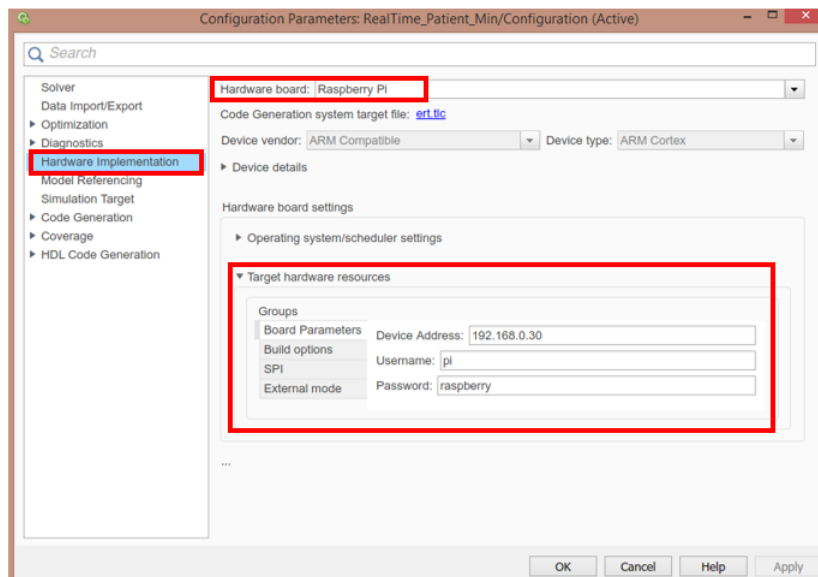


Figura 4-51.: Configuración en Simulink para ejecución de la simulación en modo externo.

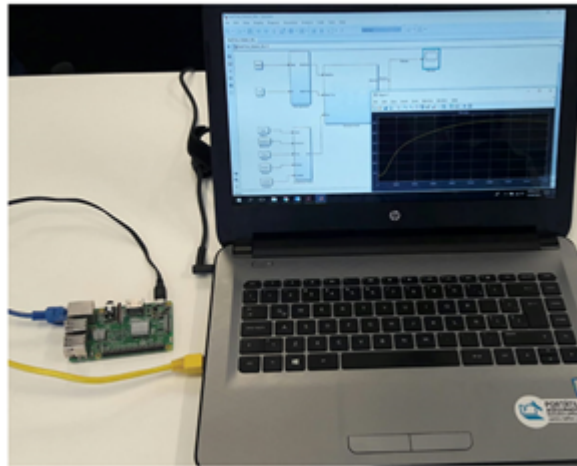


Figura 4-52.: Fotografía de conexión entre Simulink y Raspberry Pi.

Una vez realizada la simulación en tiempo real del modelo matemático, se propone demostrar la integración de la lectura de los niveles de glucosa en la herramienta de monitoreo continuo Nightscout, la cual es un proyecto de código abierto ampliamente aceptado por pacientes diabéticos; Nightscout permite acceder a los datos correspondientes a los niveles de azúcar en sangre en tiempo real, al almacenarlos en la nube.

El objetivo de Nightscout es monitorear de forma remota los niveles de glucosa a través de dispositivos electrónicos como celulares o smartwatch. Actualmente, desarrolladores trabajan con dispositivos comerciales para la adaptación de estos con Nightscout, y facilitar la monitorización remota de los niveles de glucosa.

El almacenamiento de los datos del nivel de glucosa se lleva a cabo mediante la base de datos MongoDB para su visualización a través de Nightscout. MongoDB es un sistema de base de datos orientado a documentos almacenados en colecciones, lo que facilita el almacenamiento de información en documentos. Fue necesario establecer la comunicación entre MongoDB y Matlab, para ello se instaló sobre Matlab el driver de comunicación *Database Toolbox Interface for MongoDB*.

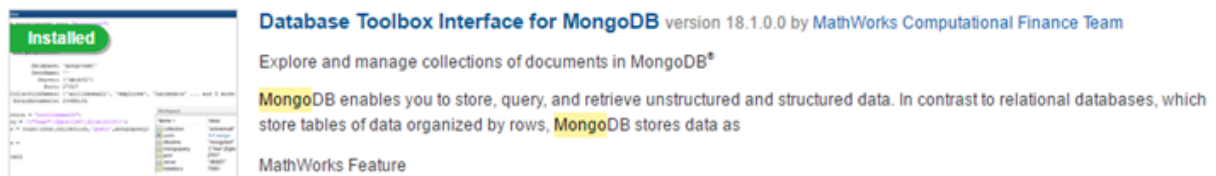


Figura 4-53.: Driver de comunicación entre Matlab y MongoDB.

Una vez instalado, se verifica en la base de datos la información correspondiente al servidor, puerto, nombre, usuario y contraseña; posteriormente, se establece la comunicación desde Matlab, permi-

tiendo el intercambio de datos con MongoDB.

Mientras se realiza la simulación en tiempo real, la lectura del nivel de glucosa se envía a la base de datos en lapsos de tiempo de 5 minutos con la información de la fecha y hora, siendo estos almacenados en la colección “entries”, al igual que un paciente real que utiliza estas herramientas.

En Nightscout se visualizan los niveles de glucosa en el instante en el que se realizó la lectura. La figura (4-54) ilustra un ejemplo del resultado de una simulación del modelo en tiempo real en Simulink y la visualización de la misma en Nightscout.

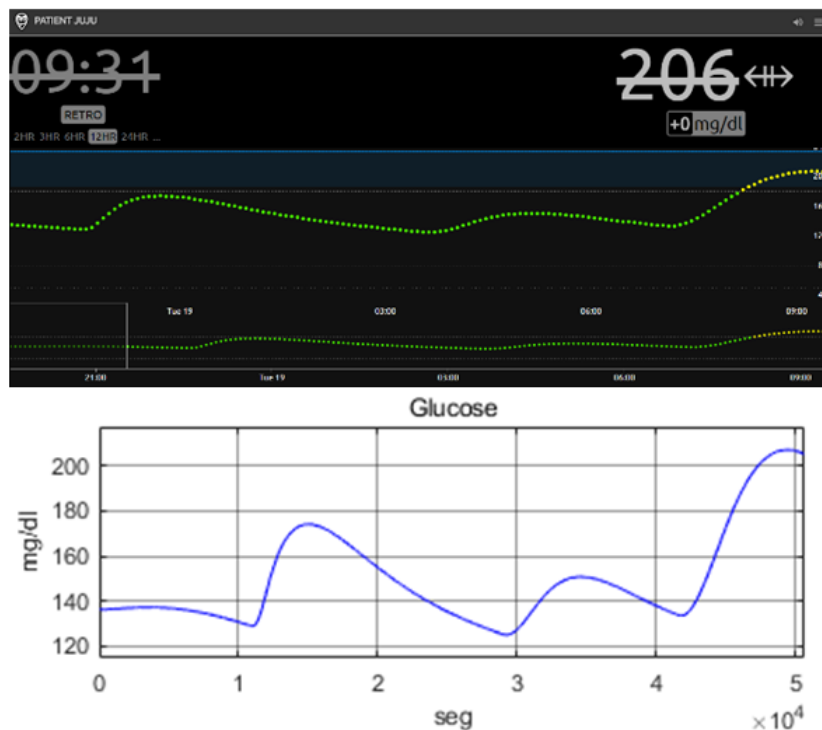


Figura 4-54.: Visualización del nivel de glucosa en Nightscout y Simulink.

Esta implementación del modelo matemático con la integración de la Raspberry Pi, permitió ejecución y visualización en tiempo real de la dinámica glucosa – insulina, además de los valores correspondientes a la insulina administrada y la incidencia de estos en la regulación del nivel de glucosa. El siguiente paso comprendería la ejecución directa del modelo matemático como controlador del nivel de glucosa, en la plataforma de la Raspberry Pi, e integrar un sensor comercial y una bomba de insulina, adicionalmente haciendo uso de herramientas de monitorización como Nightscout.

5. Conclusiones

La presente investigación mostró el desarrollo de un modelo matemático de un páncreas con DM1, el cual fue validado con datos reales de pacientes anónimos y evaluado en un lazo cerrado de regulación de insulina, con el objetivo de facilitar el entendimiento de las dinámicas del cuerpo y potencializar el desarrollo de controladores para sistemas de páncreas artificiales.

Inicialmente, se llevó a cabo una revisión del estado del arte, donde se definieron diferentes tipos de modelos matemáticos que pueden representar el comportamiento la concentración de glucosa; dentro de los modelos existentes se identificó la ausencia de elementos que modelaran ingestas de alimentos alternativos a los carbohidratos, así como la inexistencia de la posibilidad de ajustar el valor basal de glucosa a el de un paciente específico, limitando el estudio de las dinámicas glucosa-insulina a un grupo concreto de pacientes diabéticos. Predecir el comportamiento de la glicemia en pacientes diabéticos potenciaría el desarrollo de sistemas de regulación de insulina automáticos, mejorando la calidad de vida y reduciendo los casos de hipoglucemias e hiperglucemias, adicionalmente, contar con factores como la variación de la sensibilidad a la insulina a lo largo del día, permiten evaluar la robustez de los dispositivos, de monitorización y dosificación, del mercado.

Se estudió el comportamiento de la dinámica glucosa - insulina en el organismo de personas con DM1 y DM2. En los pacientes con diabetes tipo 1 el páncreas no produce insulina y al igual que personas sanas, no tiene efectos sobre la digestión de la glucosa; los pacientes con diabetes tipo 2 presenta conductas diferentes al no utilizar correctamente la insulina que produce. A partir de los parámetros definidos en la literatura para el comportamiento de las dinámicas del cuerpo de un paciente sano, se realizó la adaptación para un paciente tipo 1, eliminando la producción de insulina por parte del páncreas.

El capítulo 4 detalla la importancia de considerar los diferentes tipos alimentos al momento de definir la terapia insulínica a administrar. Se innovó con respecto a modelos existentes, al incluir alimentos de digestión prolongada como entrada al modelo matemático, si bien el efecto de la ingesta de carbohidratos se modela con una señal tipo escalón, representando aparición inmediata, las grasas y proteínas pueden afectar los valores de glicemia durante tiempos prolongados, siendo modelados como una señal tipo rampa; en términos de educación diabetológica, disponer del presente modelo matemático facilita comprender el efecto de los diferentes tipos de alimentos en la concentración de glucosa en sangre y contrarrestarlo haciendo uso adecuado de bolos duales de insulina.

Al proponer un modelo matemático de un paciente con páncreas no sano, la ausencia de insulina endógena hace necesario modelar la infusión exógena de esta; dado que los tratamientos insulínicos se componen de 3 tipos de infusión diferentes -bolo normal, bolo cuadrado e insulina basal-, se adecuaron modelos de infusión de la literatura, validando la respuesta de las dinámicas de absorción con las respuestas de la recopilación de características de insulinas comerciales, donde se puede afirmar que el modelo de absorción y aparición de insulina en plasma es acertado. A partir de este se puede estudiar la reacción del modelo con respecto a las insulinas administradas, permitiéndole al paciente conocer la forma en que reacciona el organismo ante cada tipo de terapia. Adicionalmente, se debe tener en cuenta situaciones externas que pueden afectar la administración de insulina continua, como es el caso de la pérdida de absorción por saturación del catéter, que puede afectar de manera inesperada los valores de glucosa e insulina en la sangre.

Como todos los modelos, el presentado en esta investigación no está exento de limitaciones. Considerando que la validación se realiza con un paciente en condiciones específicas, fue posible que el comportamiento del modelo tuviera un acercamiento aceptable a las situaciones reales, hasta de 5.29% de error relativo. Identificar los parámetros que afectan los valores basales de glucosa en cada paciente, representa un paso importante para lograr acercar el modelo a pacientes específicos con fines predictivos.

La integración del modelo matemático con el sistema de regulación de insulina permitió comprobar la efectividad del algoritmo de control. Con la simulación de un lapso de 24 horas se evaluó la efectividad del tratamiento utilizado, en este caso el modelo está en capacidad de determinar la cantidad de insulina utilizada y si el paciente modelado la utiliza correctamente. El modelo respondió correctamente frente a las situaciones simuladas tanto en lazo cerrado como en lazo abierto. Proporcionar información específica para cada escenario aporta al entendimiento y mejoramiento de los algoritmos de control a desarrollar, ampliando la posibilidad de realizar pruebas de control y monitorización en tiempo real sin riesgo.

Como resultado de la presente investigación, se desarrolló una herramienta software de educación diabetológica que integra el modelo matemático diseñado, como apoyo a pacientes y profesionales de la salud, la cual facilita el entendimiento de las dinámicas glucosa-insulina, a partir de información específica de cada paciente, adicionalmente, se logró realizar simulaciones del modelo en tiempo real, lo cual potencia el desarrollo de controladores para la regulación de insulina, así como las herramientas de monitoreo continuo de glucosa.

Trabajos futuros

- Se recomienda para trabajos futuros incluir en el modelo efectos de hormonas, no modeladas, determinantes en la dinámica de la glucosa, como el glucagón, el cortisol y la hormona del

crecimiento, esta última presente en el desarrollo de niños y adolescentes. Del mismo modo hormonas presentes en los ciclos menstruales en las mujeres.

- Examinar factores externos que puedan afectar la sensibilidad a la insulina a lo largo del día, como el estrés, las enfermedades virales, la ingesta de bebidas alcohólicas o con concentración elevada de cafeína.
- Añadir la actividad física como un factor determinante en la dinámica de la glucosa en el modelo, caracterizando el efecto del ejercicio físico como alternativa para contrarrestar niveles elevados de glucosa.
- Identificar parámetros que puedan variar en el tiempo en relación a las actividades realizadas en el día, con el fin de acercarse a pacientes específicos, para potencialmente utilizar el modelo como herramienta de predicción y posterior toma de decisiones, con respecto a la administración de insulina a lo largo del día.
- Paralelo al desarrollo de dispositivos comerciales para la medida de la glucosa en el plasma sanguíneo e infusión de insulina, desarrollar un sistema de páncreas artificial, capaz de suplir las funciones que el organismo de un paciente con DM1 pierde.

Bibliografía

- [1] American Diabetes Association. (2017) [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.diabetes.org/>
- [2] Organización Mundial de la Salud. (2016) Diabetes: perfiles de los países 2016. [Accessed February 2019]. [Online]. Available: http://www.who.int/diabetes/country-profiles/col_es.pdf
- [3] Organización Mundial de la Salud. (2017) Diabetes. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [4] Food and Drug Administration, Estados Unidos, Report P150021B, 2017.
- [5] Food and Drug Administration, Estados Unidos, Report P150029B, 2017.
- [6] G. Lepore, A. R. Dodesini, I. Nosari, and R. Trevisan, “Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 4, pp. 1321–1322, 2003.
- [7] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, “Meal simulation model of the glucose-insulin system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007.
- [8] G. Nucci and C. Cobelli, “Models of subcutaneous insulin kinetics. a critical review,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 62, no. 3, pp. 249–257, 2000.
- [9] (2015) Openaps. OpenAPS.org. OpenAPS Community. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://openaps.org/>
- [10] Medtronic. Medtronic diabetes. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.medtronicdiabeteslatino.com/>
- [11] D. Bruttomesso, A. Farret, S. Costa, M. C. Marescotti, M. Vettore, A. Avogaro, A. Tiengo, C. Dalla Man, J. Place, and A. Facchinetti, “Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, pp. 1014–1021, 2009.

- [12] Biblioteca de Salud del Adulto. (2016) El páncreas, anatomía y funciones. University of Chicago Medical Center. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://healthlibrary.uchospitals.edu>
- [13] The Pancreas Center. The pancreas and its functions. Columbia University Department of Surgery. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://columbiasurgery.org/pancreas/pancreas-and-its-functions>
- [14] H. de la Calle Blasco, “Control metabólico de la diabetes y complicaciones crónicas,” *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, vol. 8, no. 20, pp. 1064–1070, 2000.
- [15] R. Barrio, V. Andia, F. Vázquez, Y. Salgado, M. Valverde, M. Jansa, and M. Flores, *Guía de educación terapéutica, al inicio de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)*, Sociedad Española de Diabetes, Ed. PardeDós, 2012.
- [16] A. D. Association. (2013, December) Lo básico sobre la insulina. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/medicamentos/insulina/lo-basico-sobre-la-insulina.html>
- [17] “Humalog, insulin lispro,” European Medicines Agency, Report EMA/477399/2014, 2014.
- [18] “Assessment report, fiasp,” European Medicines Agency, Report EMA/CHMP/50360/2017, Noviembre 2016.
- [19] “European medicines agency 2011 priorities for drug safety research,” European Medicines Agency, Report EMA/425284/2010, Julio 2010.
- [20] “Levemir, insulin detemir,” European Medicines Agency, Report EMA/CHMP/775779/2011, Septiembre 2010.
- [21] “Lasduna, insulin glargine,” European Medicines Agency, Report EMA/750027/2016, 2016.
- [22] Novo nordisk products. Novo Nordisk A/S. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.novonordisk.com/products.html>
- [23] E. Colino. Fundación para la Diabetes. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.fundaciondiabetes.org/infantil/185/bomba-de-insulina-ninos>
- [24] M. J. Franz, M. A. Powers, C. Leontos, L. A. Holzmeister, K. Kulkarni, A. Monk, N. Wedel, and E. Gradwell, “The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults,” *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 110, no. 12, pp. 1852–1889, 2010.

- [25] S. D. Agüero, E. C. Piña, and M. A. Pérez, “Alimentación y diabetes,” *Nutrición Hospitalaria*, vol. 4, no. 27, pp. 1031–6, 2012.
- [26] M. J. Faus and A. Sánchez-Pozo, “Tratamiento, control y seguimiento farmacoterapéutico del paciente diabético,” *Pharmaceutical Care España*, vol. 3, pp. 240–247, 2001.
- [27] E. G. Sarmiento, I. P. Calleja, M. L. Gimeno, and J. A. C. Lenguas, “Síndrome metabólico y diabetes mellitus,” *Revista Española de Cardiología Suplementos*, vol. 5, no. 4, pp. 30D–37D, 2005.
- [28] J. Hernández Rodríguez and M. E. Licea Puig, “Papel del ejercicio físico en las personas con diabetes mellitus,” *Revista Cubana de Endocrinología*, vol. 21, no. 2, pp. 182–201, 2010.
- [29] American Diabetes Association, “Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018,” *Diabetes Care*, vol. 41, pp. S55–S64, 2018.
- [30] D. Olczuk and R. Priefer, “A history of continuous glucose monitors (cgms) in self-monitoring of diabetes mellitus,” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.09.005>.
- [31] A. H. Free, E. C. Adams, M. L. Kercher, H. M. Free, and M. H. Cook, “Simple specific test for urine glucose,” *Clinical Chemistry*, vol. 3, no. 3, pp. 163–168, 1957.
- [32] J. T. Hayford, J. A. Weydert, and R. G. Thompson, “Validity of urine glucose measurements for estimating plasma glucose concentration,” *Diabetes Care*, vol. 6, no. 1, pp. 40–44, 1983.
- [33] J. Hönes, P. Müller, and N. Surridge, “The technology behind glucose meters: test strips,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 10, no. S1, pp. S–10, 2008.
- [34] E. Mazzaferri, R. Lanese, T. Skillman, and M. Keller, “Use of test strips with colour meter to measure blood-glucose,” *The Lancet*, vol. 295, no. 7642, pp. 331–333, 1970.
- [35] Ascensia Diabetes Care. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.ascensia.com>
- [36] M. Leroux and P. Desjardins, “Ward level evaluation of the one touch glucose meter,” *Clinical Chemistry*, vol. 34, no. 9, pp. 1928–1928, 1988.
- [37] K. O. Kyvik, J. Traulsen, B. Reinholdt, and A. Frøland, “The Exactech blood glucose testing system,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 10, no. 1, pp. 85–90, 1990.
- [38] M. Vidal and M. Jansà, “Monitorización glucémica y educación terapéutica en la diabetes,” *Avances en Diabetología*, vol. 26, no. Suppl 1, pp. 15–28, 2010.

- [39] S. Subramanian, D. Baidal, J. S. Skyler, and I. B. Hirsch. (2016, April) The management of type 1 diabetes. MDText. com, Inc. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
- [40] Facts About Continuous Glucose Monitoring. Joslin Diabetes Center. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.joslin.org>
- [41] F. R. Kaufman, L. C. Gibson, M. Halvorson, S. Carpenter, L. K. Fisher, and P. Pitukcheewanont, "A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 12, pp. 2030–2034, 2001.
- [42] J. P. Bantle and W. Thomas, "Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid," *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol. 130, no. 4, pp. 436–441, 1997.
- [43] L. P. Sánchez, "Tratamiento insulínico," *Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditado*, vol. 8, no. 20, pp. 1047–1053, 2000.
- [44] D. Olczuk and R. Priefer, "A history of continuous glucose monitors (cgms) in self-monitoring of diabetes mellitus," *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017.
- [45] Food and Drug Administration, Estados Unidos, Report P980022A, 2017.
- [46] Dexcom. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.dexcom.com/>
- [47] Abbott. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.diabetescare.abbott/index.html>
- [48] Food and Drug Administration, Estados Unidos, Report P150020, 2017.
- [49] Freestyle Diabetes. Freestyle progress. Abbott. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://freestylediabetes.co.uk/freestyle-progress>
- [50] G. de investigación nBio. Glucoguard. Universidad Miguel Hernández de Elche. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://nbio.umh.es/gluco-guard>
- [51] N. Davies. (2016, June) Smart technology for diabetes self-care. Madavor Media, LLC. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.diabetesselfmanagement.com/diabetes-resources/tools-tech/smart-technology-diabetes-self-care>
- [52] Nightscout. The Nightscout Project. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.nightscout.info/>

- [53] A. Massey. (2018, July) Diabetes Apps. Diabetes Self-Management. Madavor Media, LLC. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.diabetesselfmanagement.com/diabetes-resources/tools-tech/diabetes-apps>
- [54] V. W. Bolie, “Coefficients of normal blood glucose regulation,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 16, no. 5, pp. 783–788, 1961.
- [55] G. Toffolo, R. N. Bergman, D. T. Finegood, C. R. Bowden, and C. Cobelli, “Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog,” *Diabetes*, vol. 29, no. 12, pp. 979–990, 1980.
- [56] E. Kraegen, L. Campbell, Y. Chia, H. Meier, and L. Lazarus, “Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas,” *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 280–286, 1977.
- [57] M. Shichiri, R. Kawamori, Y. Yamasaki, Y. Shigeta, M. Inoue, and H. Abe, “Computer algorithm of artificial pancreatic beta-cell,” in *Artificial Organs*, vol. 1, no. 1, 1977, pp. 141–141.
- [58] A. Clemens, P. Chang, and R. Myers, “The development of biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS),” *Hormone and metabolic research*, vol. 7, pp. 23–33, 1977.
- [59] M. Della Corte, S. Romano, M. Voeghelin, and M. Serio, “On a mathematical model for the analysis of the glucose tolerance curve,” *Diabetes*, vol. 19, no. 6, pp. 445–449, 1970.
- [60] G. Segre, G. Turco, and G. Vercellone, “Modeling blood glucose and insulin kinetics in normal, diabetic and obese subjects,” *Diabetes*, vol. 22, no. 2, pp. 94–103, 1973.
- [61] R. N. Bergman, “Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology,” *The Mount Sinai Journal of Medicine*, vol. 69, no. 5, pp. 280–290, 2002.
- [62] C. Cobelli, G. Nucci, and S. Del Prato, “A physiological simulation model of the glucose-insulin system,” in *Proceedings of the First Joint [Engineering in Medicine and Biology, 1999. 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society] BMES/EMBS Conference.*, vol. 2, 1999, p. 999.
- [63] E. Ackerman, J. W. Rosevear, and W. F. McGuckin, “A mathematical model of the glucose-tolerance test,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 9, no. 2, p. 203, 1964.
- [64] A. Boutayeb and A. Chetouani, “A critical review of mathematical models and data used in diabetology,” *Biomedical Engineering Online*, vol. 5, no. 1, p. 43, 2006.
- [65] R. Bergman, “The minimal model approach to quantification of factors controlling glucose disposal in man,” *Carbohydrate Metabolism*, vol. 269, 1981.

- [66] C. Cobelli and A. Mari, "Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. a case study on a model of glucose regulation," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 21, no. 4, pp. 390–399, 1983.
- [67] C. D. Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, "The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014.
- [68] M. Lombarte, M. Lupo, G. Campetelli, M. Basualdo, and A. Rigalli, "Mathematical model of glucose–insulin homeostasis in healthy rats," *Mathematical Biosciences*, vol. 245, no. 2, pp. 269–277, 2013.
- [69] L. Griva, M. Breton, D. Chernavvsky, and M. Basualdo, "Commissioning procedure for predictive control based on arx models of type 1 diabetes mellitus patients," *IFAC - Papers On Line*, vol. 50, no. 1, pp. 11 023–11 028, 2017.
- [70] X. Yu, K. Turksoy, M. Rashid, J. Feng, N. Hobbs, I. Hajizadeh, S. Samadi, M. Sevil, C. Lazzaro, and Z. Maloney, "Model-fusion-based online glucose concentration predictions in people with type 1 diabetes," *Control Engineering Practice*, vol. 71, pp. 129–141, 2018.
- [71] C. Binder, "Absorption of injected insulin: A clinical-pharmacological study," *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, vol. 27, no. S2, pp. 1–83, 1969.
- [72] T. Kobayashi, S. Sawano, T. Itoh, K. Kosaka, H. Hirayama, and Y. Kasuya, "The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients," *Diabetes*, vol. 32, no. 4, pp. 331–336, 1983.
- [73] Z. Trajanoski, P. Wach, P. Kotanko, A. Ott, and F. Skraba, "Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin-analogues-pharmakokinetisches modell für die absorption von subkutan injiziertem löslichem insulin und monomeren insulinanaloga," *Biomedizinische Technik Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 9, pp. 224–231, 1993.
- [74] M. Berger and D. Rodbard, "Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection," *Diabetes Care*, vol. 12, no. 10, pp. 725–736, 1989.
- [75] M. E. Wilinska, L. J. Chassin, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. R. Pieber, and R. Hovorka, "Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 1, pp. 3–12, 2005.
- [76] C. Dalla Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "Gim, simulation software of meal glucose—insulin model," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, pp. 323–330, 2007.

- [77] A. Pritchard-Bell, G. Clermont, T. D. Knab, J. Maalouf, M. Vilkhovoy, and R. S. Parker, "Modeling glucose and subcutaneous insulin dynamics in critical care," *Control Engineering Practice*, vol. 58, pp. 268–275, 2017.
- [78] M. Schiavon, C. Dalla Man, and C. Cobelli, "Modeling subcutaneous absorption of fast-acting insulin in type 1 diabetes," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2017.
- [79] M. Vilkhovoy, A. Pritchard-Bell, G. Clermont, and R. S. Parker, "A control-relevant model of subcutaneous insulin absorption," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 47, no. 3, pp. 10 988–10 993, 2014.
- [80] M. E. Wilinska, E. S. Budiman, G. A. Hayter, M. B. Taub, and R. Hovorka, "Integrated closed-loop medication delivery with error model and safety check," 2017, uS Patent App. 15/193,804.
- [81] A. Haidar, "The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes," *IEEE Control Systems*, vol. 36, no. 5, pp. 28–47, 2016.
- [82] A. H. Kadish, "Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control," *ASAIO Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 363–367, 1963.
- [83] A. Clemens, P. Chang, and R. Myers, "The development of biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS)," *Hormone and metabolic research*, vol. 7, pp. 23–33, 1977.
- [84] F. J. Doyle, L. M. Huyett, J. B. Lee, H. C. Zisser, and E. Dassau, "Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 5, pp. 1191–1197, 2014.
- [85] E. Renard, J. Place, M. Cantwell, H. Chevassus, and C. C. Palerm, "Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 1, pp. 121–127, 2010.
- [86] G. M. Steil, C. C. Palerm, N. Kurtz, G. Voskanyan, A. Roy, S. Paz, and F. R. Kandeel, "The effect of insulin feedback on closed loop glucose control," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 96, no. 5, pp. 1402–1408, 2011.
- [87] S. A. Weinzimer, J. L. Sherr, E. Cengiz, G. Kim, J. L. Ruiz, L. Carria, G. Voskanyan, A. Roy, and W. V. Tamborlane, "Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes," *Diabetes Care*, 2012. [Online]. Available: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/07/11/dc12-0330>

- [88] W. L. Clarke, S. Anderson, M. Breton, S. Patek, L. Kashmer, and B. Kovatchev, "Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, pp. 1031–1038, 2009.
- [89] M. Breton, A. Farret, D. Bruttomesso, S. Anderson, L. Magni, S. Patek, C. Dalla Man, J. Place, S. Demartini, and S. Del Favero, "Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia," *Diabetes*, vol. 61, pp. 2230–2237, 2012.
- [90] R. Nimri, E. Atlas, M. Ajzensztejn, S. Miller, T. Oron, and M. 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*, vol. 14, no. 8, pp. 728–735, 2012.
- [91] R. Mauseth, I. B. Hirsch, J. Bollyky, R. Kircher, D. Matheson, S. Sanda, and C. Greenbaum, "Use of a "fuzzy logic" controller in a closed-loop artificial pancreas," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 15, no. 8, pp. 628–633, 2013.
- [92] K. Turksoy and A. Cinar, "Adaptive control of artificial pancreas systems-a review," *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 5, no. 1, pp. 1–22, 2014.
- [93] R. M. Bergenstal, S. Garg, S. A. Weinzimer, B. A. Buckingham, B. W. Bode, W. V. Tamborlane, and F. R. Kaufman, "Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes," *Jama*, vol. 316, no. 13, pp. 1407–1408, 2016.
- [94] C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 53, no. 12, pp. 2472–2478, 2006.
- [95] IRICOM. Sociedad Española de Diabetes. SED. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <http://www.sediabetes.org>
- [96] C. Yoldi. (2018, Mayo) Las grasas y las proteínas también cuentan. Guía Diabetes tipo 1. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://www.diabetes-cidi.org/es/diabetes-tipo-1/consejos/grasas-proteinas-tambien-cuentan>
- [97] J. Ludvigsson, J. Wahlberg Topp, and R. Casas, "Intralymphatic injection of autoantigen in type 1 diabetes," *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 7, pp. 697–699, 2017.
- [98] E. Breda, M. K. Cavaghan, G. Toffolo, K. S. Polonsky, and C. Cobelli, "Oral glucose tolerance test minimal model indexes of β -cell function and insulin sensitivity," *Diabetes*, vol. 50, no. 1, pp. 150–158, 2001.

- [99] T. P. Craig, *Dietary Carnitine Supplementation as a potential modulator of insulin sensitivity*. Master's Thesis, University of Stirling, 2010. [Online]. Available: <https://dspace.stir.ac.uk/bitstream/1893/3632/1/Craig%2c%20T.P.%20%282010%29%20M.Phil.pdf>
- [100] National Center for Biotechnology Information. Insulin aspart. PubChem Compound Database. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132418>
- [101] P. Apablaza, N. Soto, and E. Codner, “De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial,” *Revista Médica de Chile*, vol. 145, no. 5, pp. 630–640, 2017.
- [102] “Summary of product characteristics, fiasp,” Novo Nordisk A/S., Report. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_en.pdf
- [103] T. Heise, E. Zijlstra, L. Nosek, T. Rikte, and H. Haahr, “Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 19, no. 2, pp. 208–215, 2017.
- [104] M. D. Murillo, F. Fernández-Llimós, and L. Tuneu Valls, *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF), 2004.
- [105] J. E. Calvo-Colindrez, J. Duarte-Mote, V. E. L. Eng-Castro, R. F. Espinosa-López, S. Romero-Figueroa, and G. Sánchez-Rojas, “Hiperglucemia por estrés,” *Medicina Interna de México*, vol. 29, no. 2, pp. 164–170, 2013.
- [106] Understanding insulin on board (iob) calculations. OpenAPS Community. [Accessed October 2018]. [Online]. Available: <https://openaps.readthedocs.io/en/latest/docs>
- [107] I. Mendoza, J. E. Torres, A. Herrera, and W. Colina, “Educación diabetológica y su proyección a la comunidad,” *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, vol. 10, pp. 138–142, 2012.

A. Implementación del modelo matemático en simulink

A continuación se exponen los diagramas de bloques implementados en Simulink utilizados para la simulación del modelo.

El archivo **RealTime_Patient_Min_Oref0.slx** corresponde al diagrama para simular el modelo matemático en lazo cerrado y lazo abierto. Los Scripts de Matlab incluidos:

- **Load_Parameters_ClosedLoop.m**: Script para configurar la ingesta de alimentos, cantidad de insulina, los parámetros de tipo de paciente, tipo de tratamiento.
- **Parameters2min.m**: Script para cargar los parámetros del paciente definido.
- **newton_raphson.m**: Función para establecer las condiciones iniciales del modelo de acuerdo a los parámetros del paciente establecido.

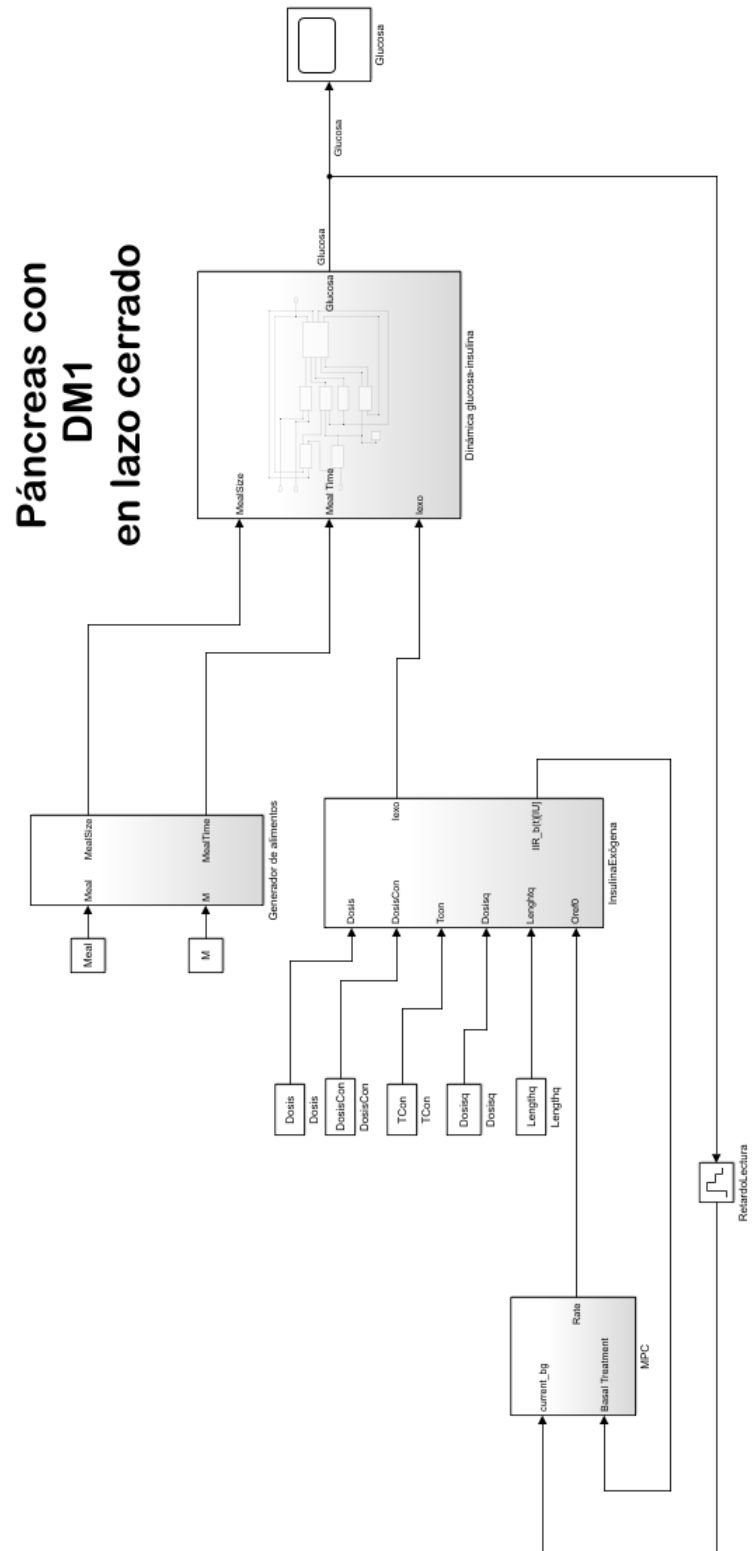


Figura A-1.: Esquema general del modelo matemático del páncreas con DM1.

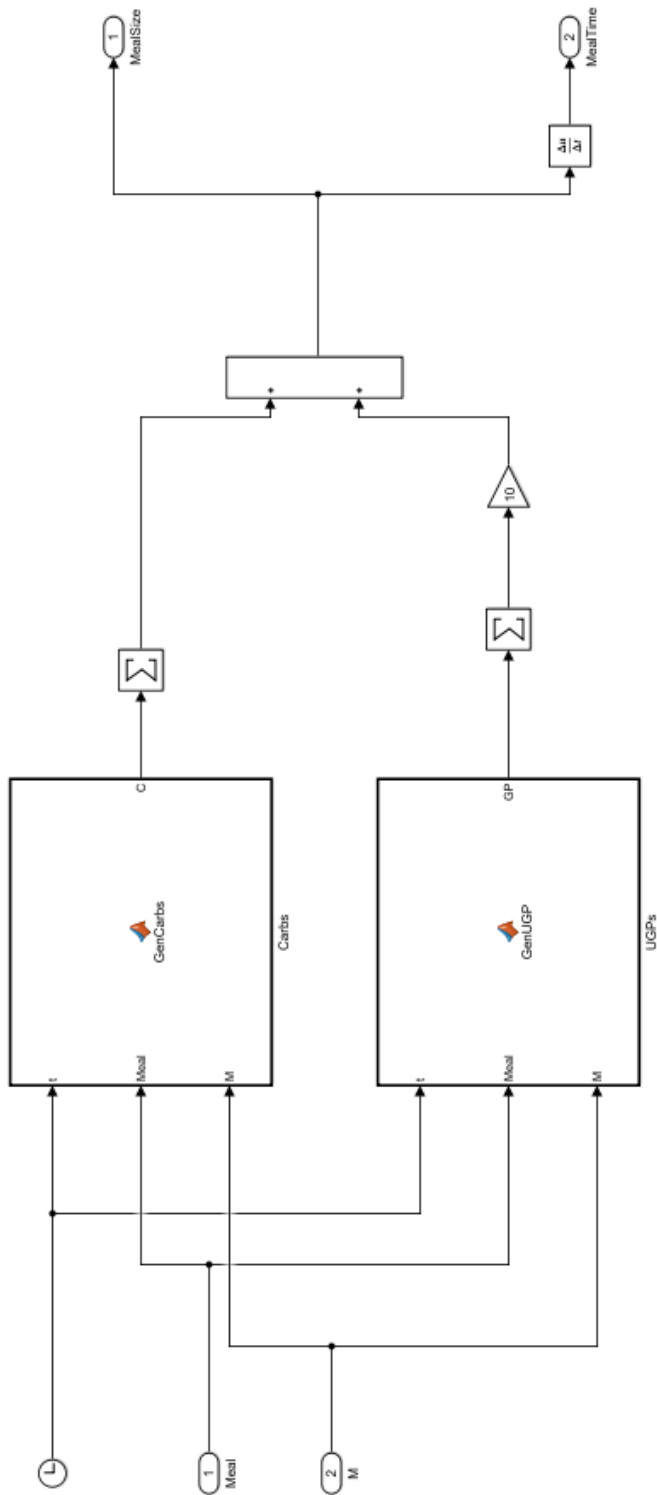


Figura A-2.: Esquema del generador de alimentos.

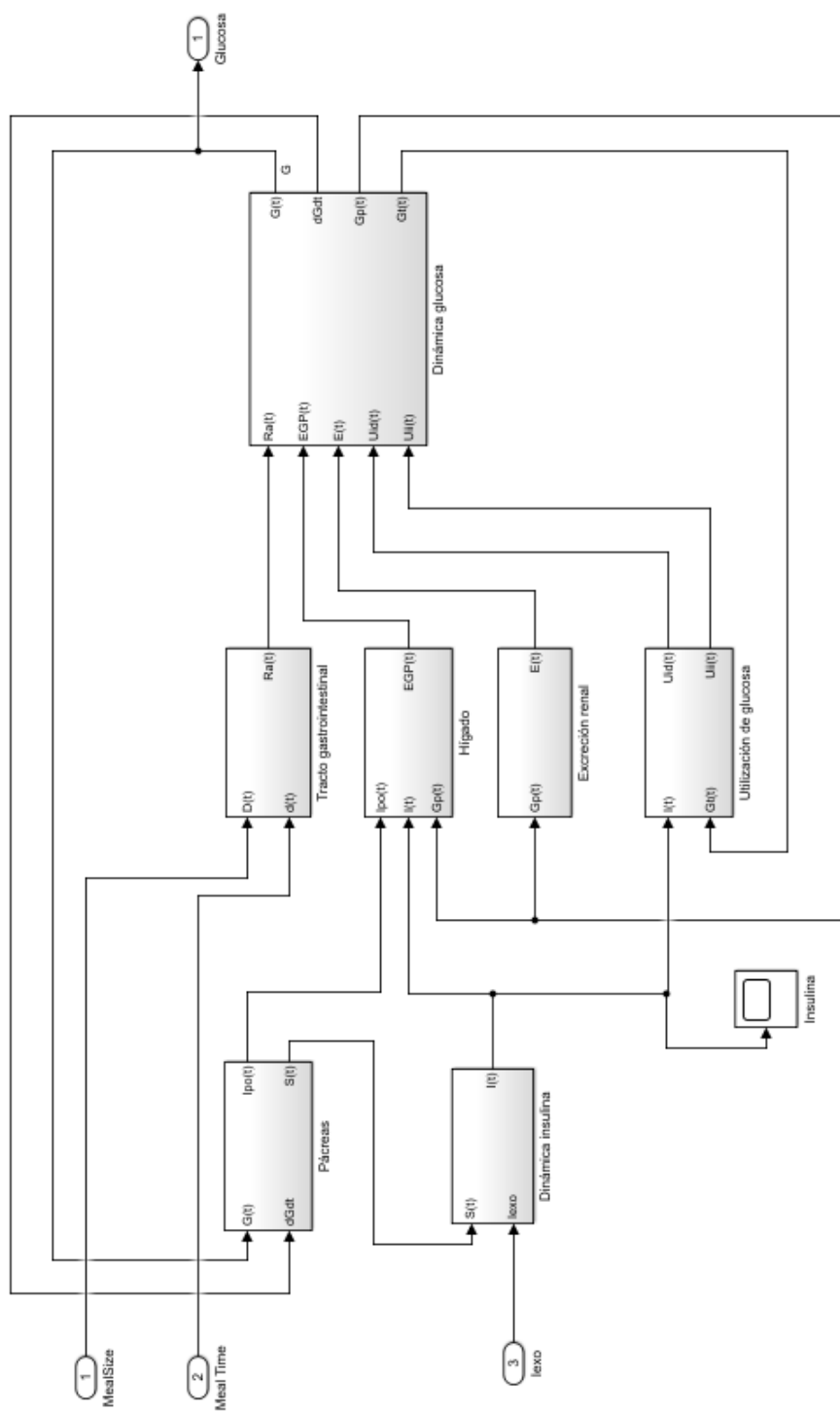


Figura A-3.: Esquema del modelo de la dinámica glucosa - insulina.

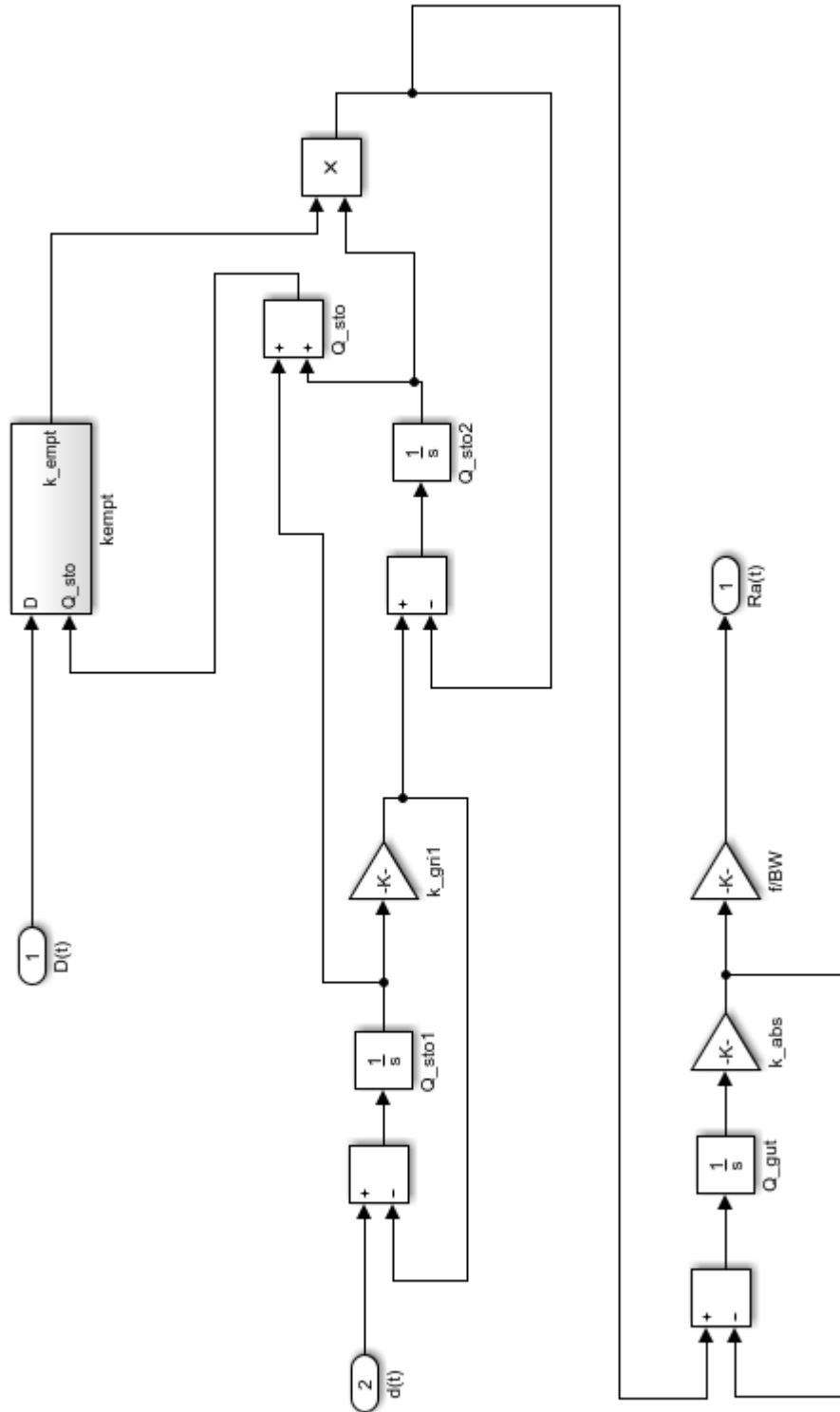


Figura A-4.: Esquema del modelo del tracto gastrointestinal.

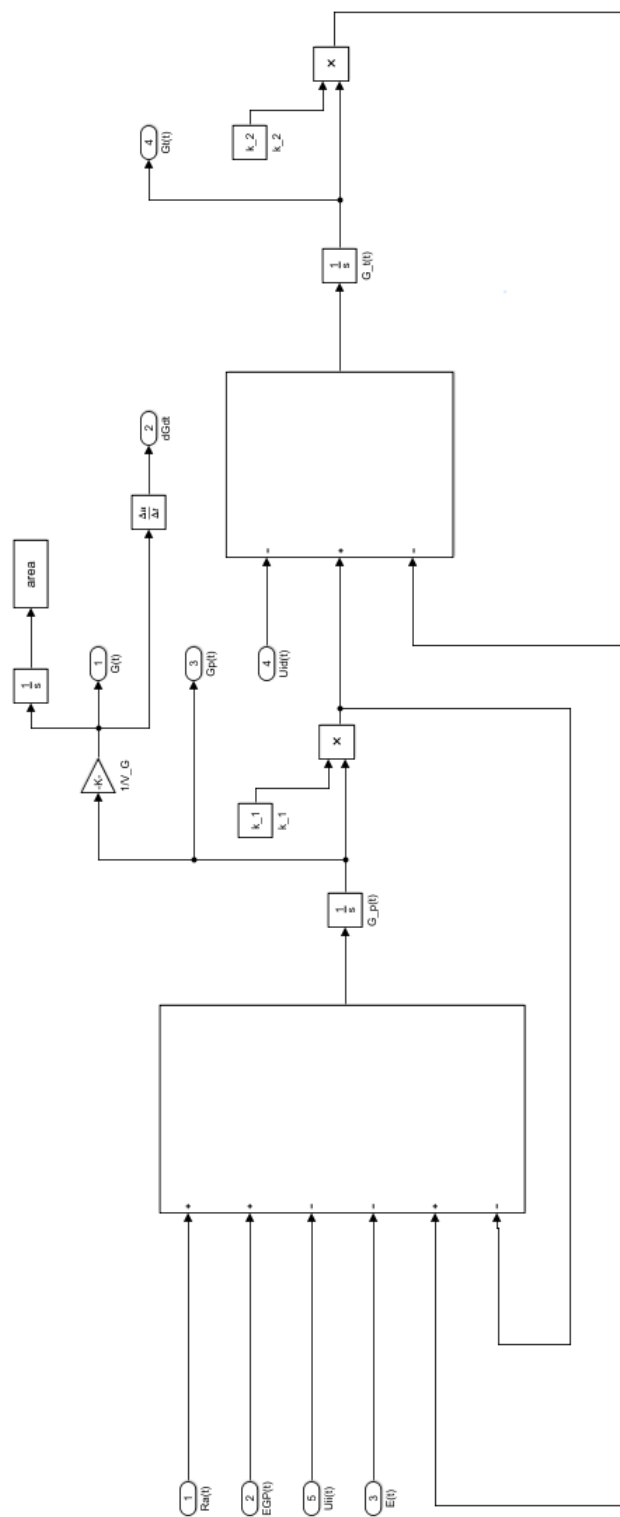


Figura A-5.: Esquema del modelo de la glucosa.

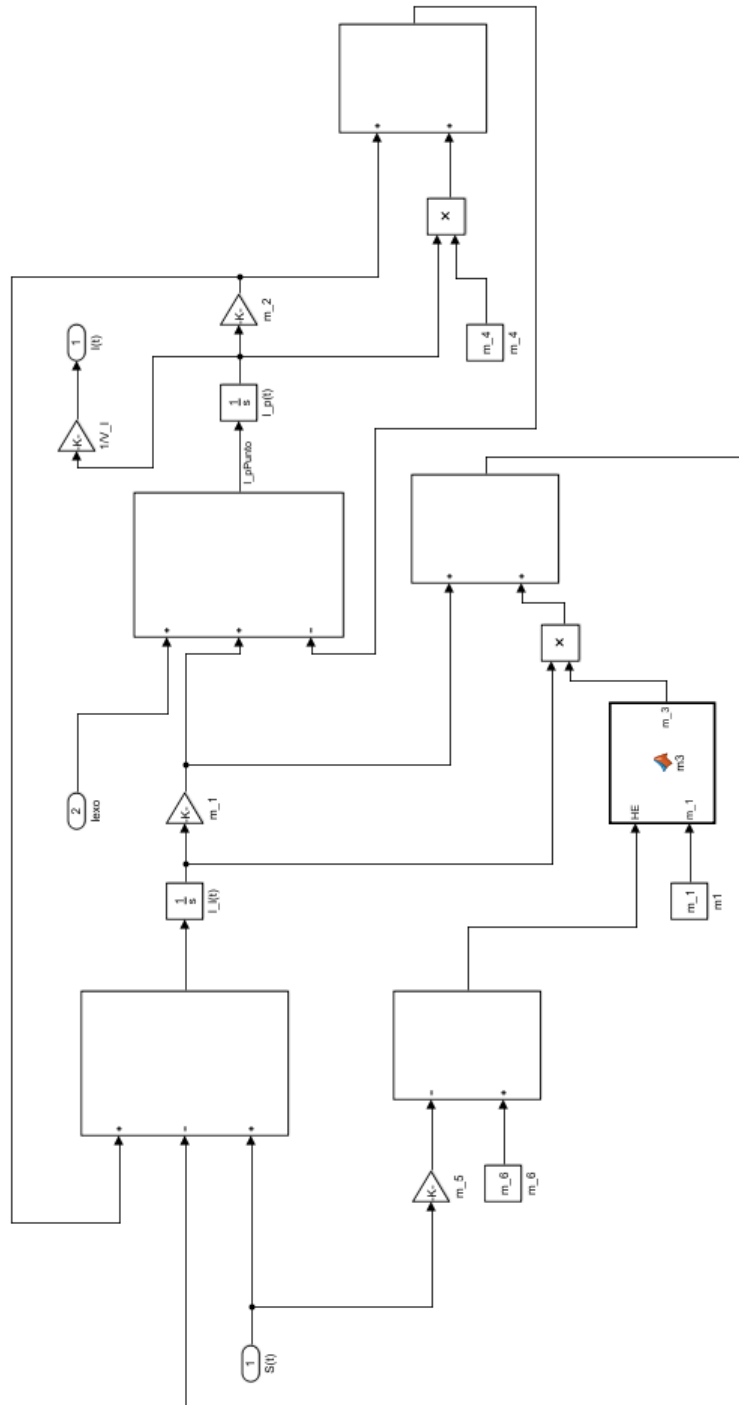


Figura A-6.: Esquema del modelo de la insulina.

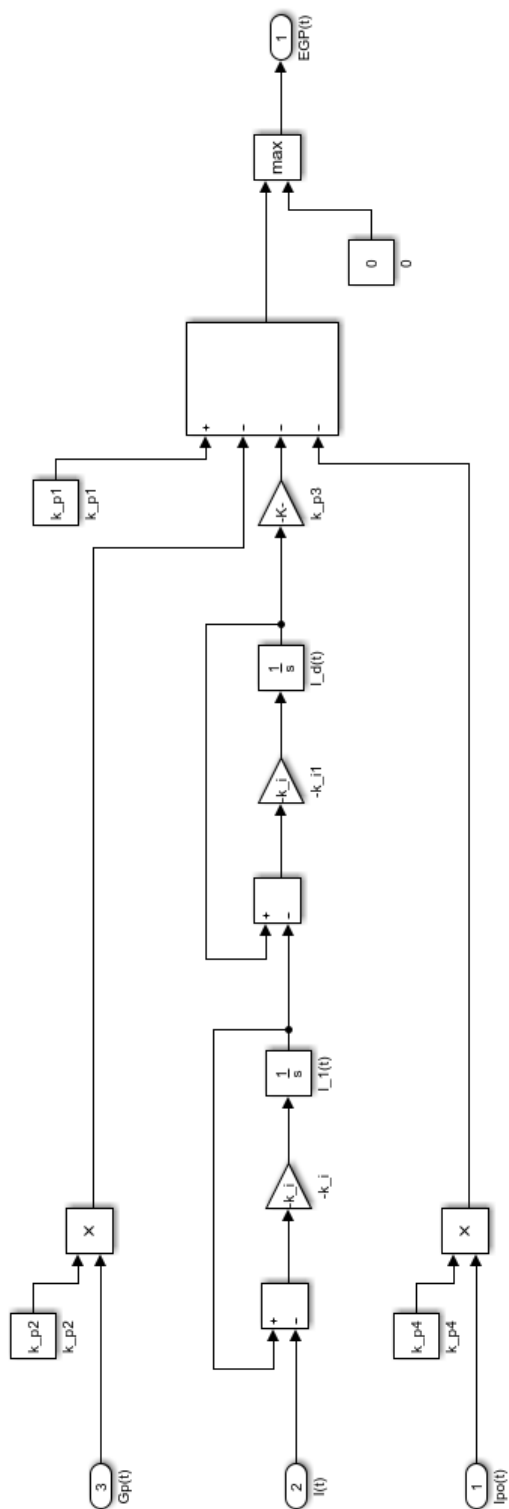


Figura A-7.: Esquema del modelo del hígado.

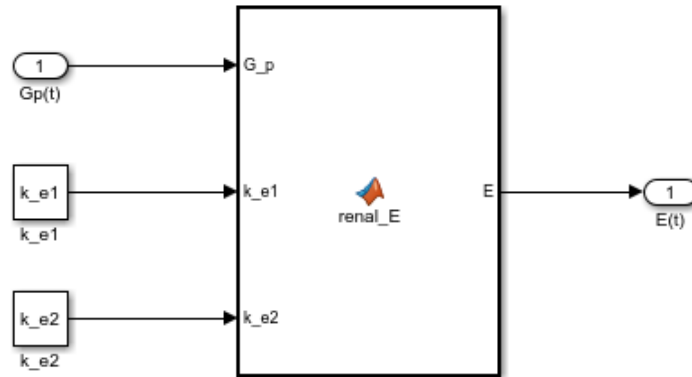


Figura A-8.: Esquema del modelo de excreción renal.

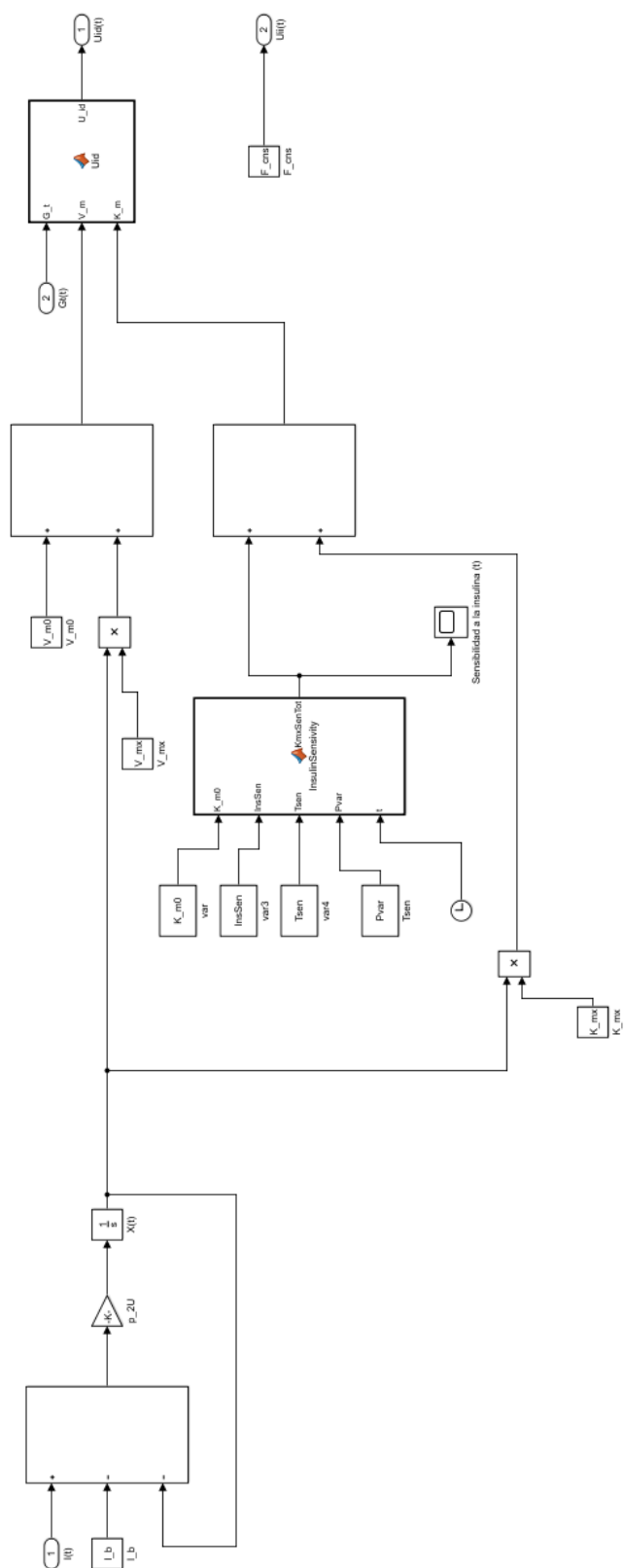


Figura A-9.: Esquema del modelo de utilización de glucosa.

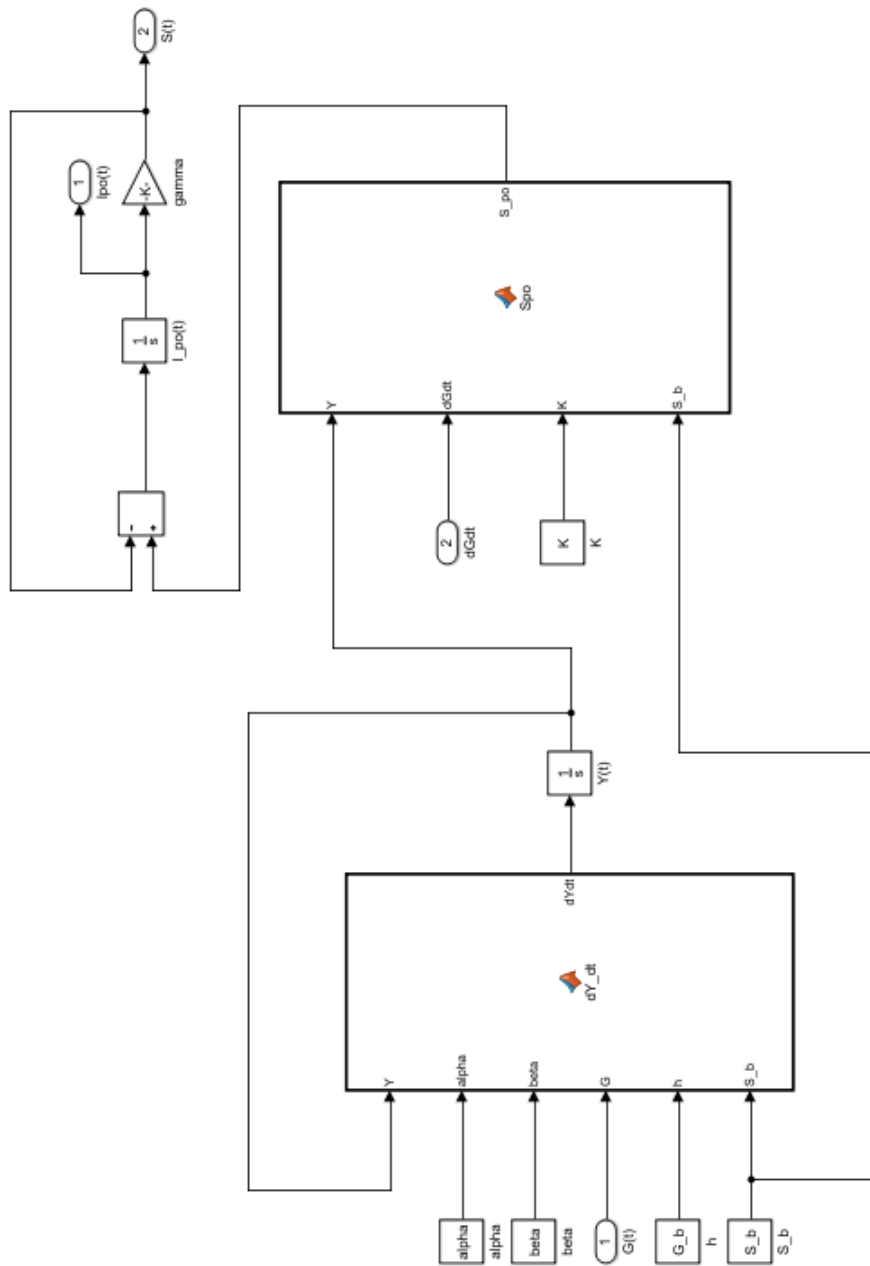


Figura A-10.: Esquema del modelo del páncreas.

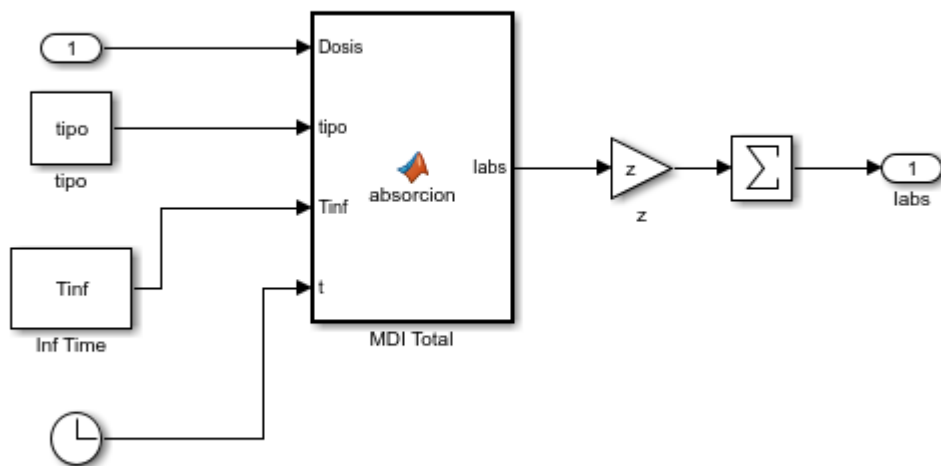


Figura A-11.: Esquema del modelo de infusión de insulina por MDI.

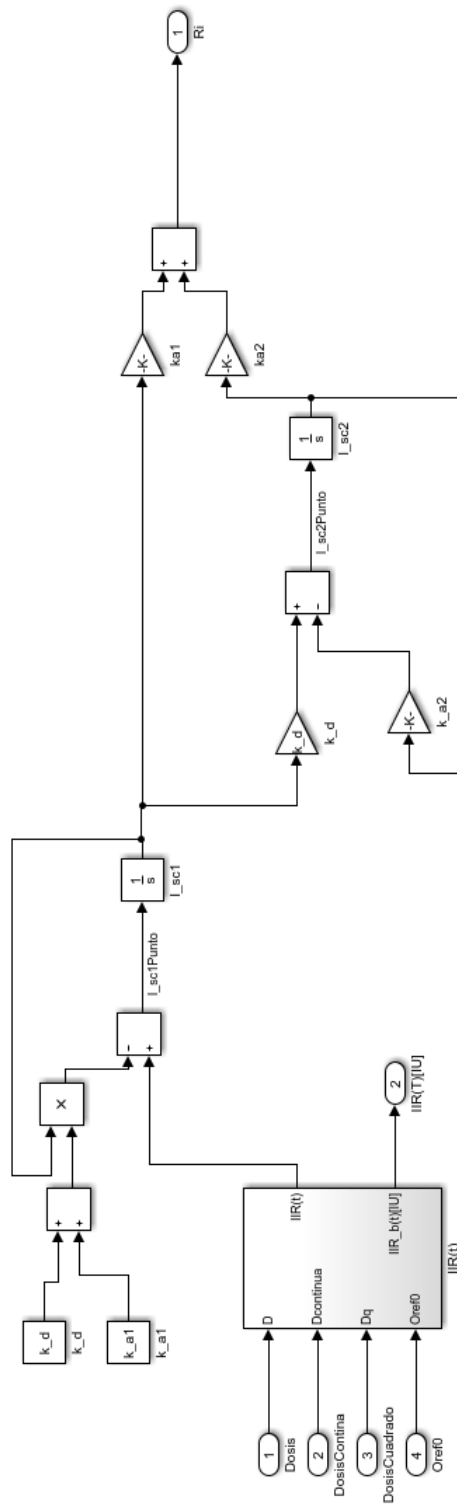


Figura A-12.: Esquema del modelo de infusión de insulina por ISCI.

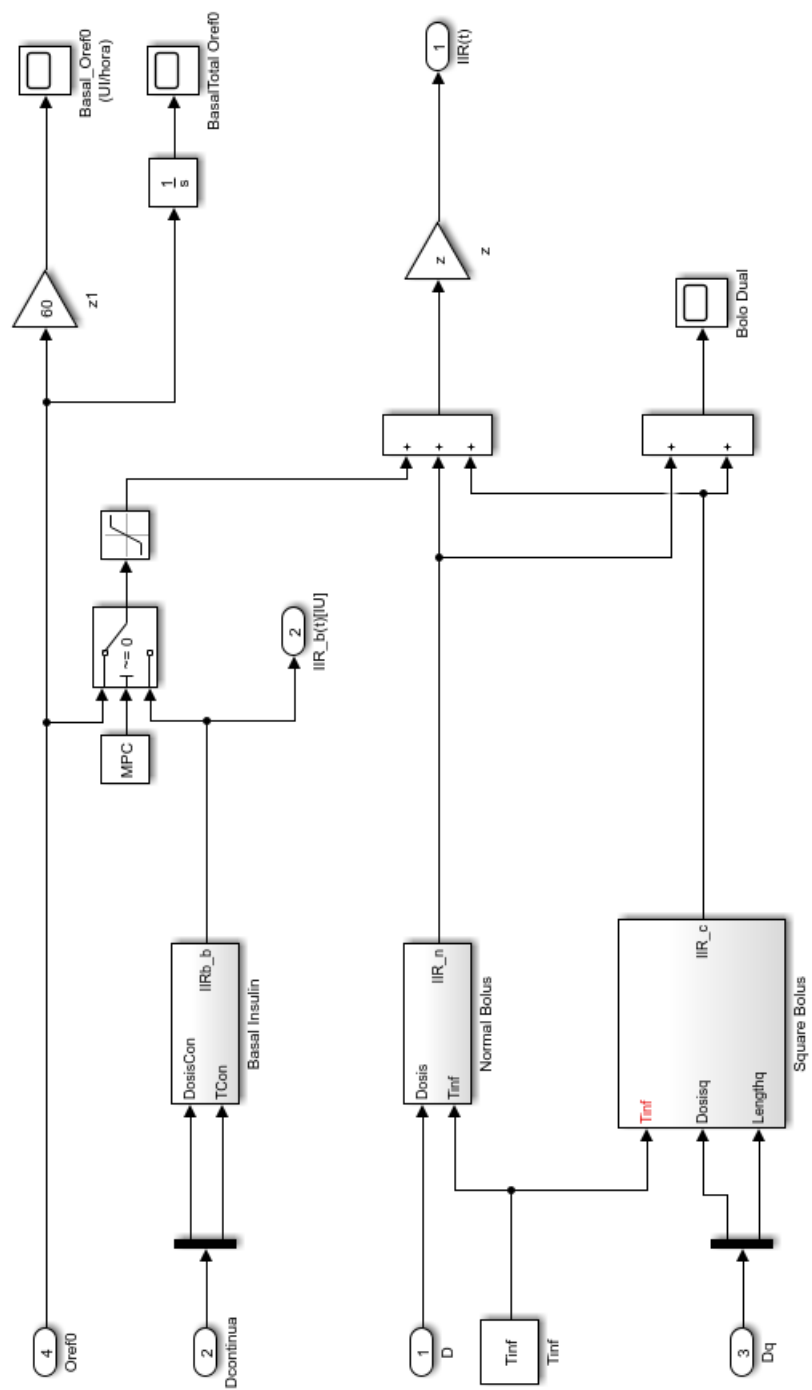


Figura A-13.: Esquema del subsistema $IIR(t)$ del modelo de infusión de insulina por ISCI.

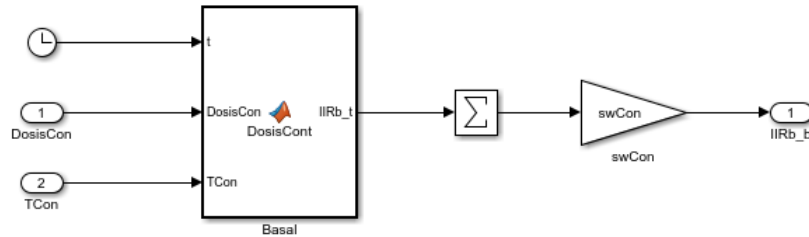


Figura A-14.: Esquema del modelo de infusión de insulina basal.

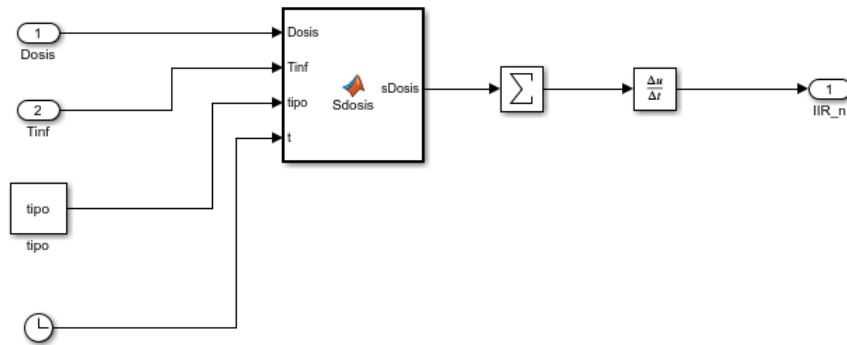


Figura A-15.: Esquema del modelo de infusión de insulina por bolo normal.

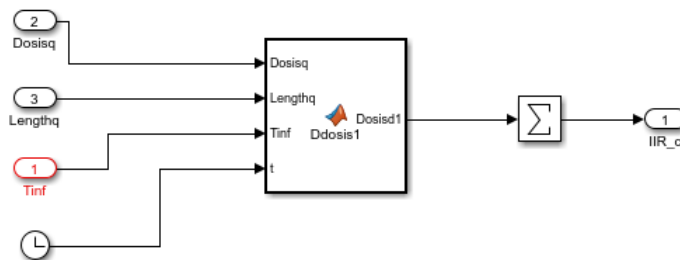


Figura A-16.: Esquema del modelo de infusión de insulina por bolo cuadrado.

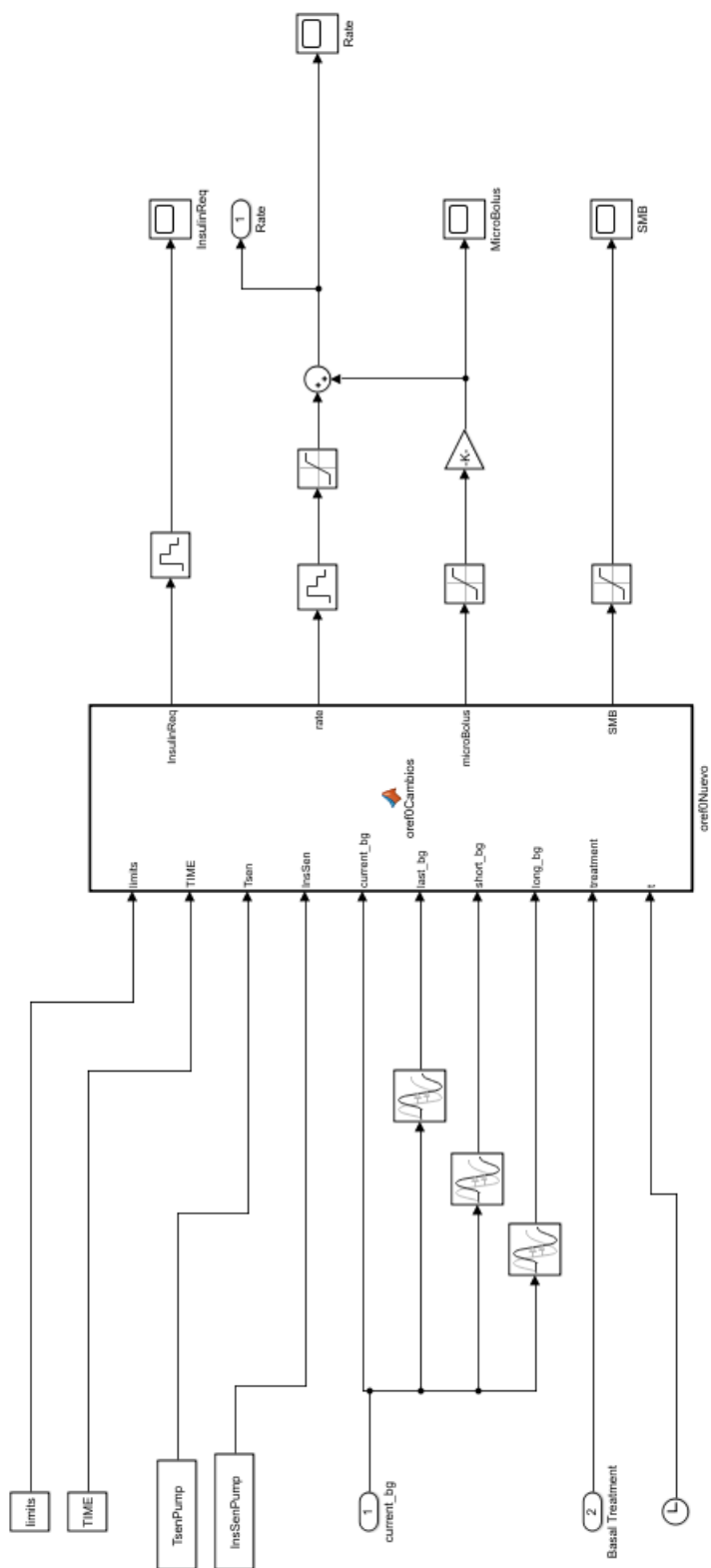


Figura A-17.: Esquema del modelo de implementación de Oref0 (OpenAPS).

**B. Acta del artículo de divulgación. XXIX
Jornadas de Automática Badajoz,
España**

XXXIX JORNADAS DE AUTOMÁTICA

Actas

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

Badajoz, 5-7 de Septiembre de 2018

Actas de las XXXIX Jornadas de Automática
Badajoz, 5-7 de Septiembre de 2018

Editores: Inés Tejado Balsera
Emiliano Pérez Hernández
Antonio José Calderón Godoy
Isaías González Pérez
Pilar Merchán García
Jesús Lozano Rogado
Santiago Salamanca Miño
Blas M. Vinagre Jara

© 2018 Universidad de Extremadura
© Los autores

Publicado por: Área de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Extremadura
Fecha de publicación: Septiembre de 2018
Páginas: 1109

ISBN 978-84-09-04460-3

ÍNDICE

1 Bioingeniería

1.1	<i>Aitziber Mancisidor, Asier Brull, Asier Zubizarreta, Itziar Cabanes, Eva Portillo, Ana Rodríguez, Raket Berriozabalgoitia</i> Análisis de la Postura del Tronco en Terapias de Rehabilitación Mediante Robots	1
1.2	<i>Mario Ortiz, Marisol Rodríguez-Ugarte, Eduardo Iáñez, José M. Azorín</i> Estudio Preliminar de Evaluación de la Creatividad Artística Mediante el Análisis de Señales Electroencefalográficas	8
1.3	<i>Christoph Wilms, Marisol Rodríguez-Ugarte, Eduardo Iáñez, José M. Azorín</i> Low Cost 3D-Printed Hand Exoskeleton Controlled by a BCI	15
1.4	<i>Rubén Marco, Eduardo Iáñez, Mario Ortiz, José M. Azorín</i> Reconocimiento del Estado Emocional Mediante Señales EEG	21
1.5	<i>Marisol Rodríguez-Ugarte, Eduardo Iáñez, Mario Ortiz, José M. Cano, José A. Flores, José M. Azorín</i> Influencia del Exoesqueleto de Miembro Inferior en Señales EEG	28
1.6	<i>Ana Cisnal de La Rica, Víctor Lobo Granado, Víctor Moreno San Juan, Juan Carlos Fraile, Rubén Alonso, Javier P. Turiel</i> Robhand, un Exoesqueleto de Mano para la Rehabilitación Neuromotora Aplicando Terapias Activas y Pasivas	34
1.7	<i>Carmen López-Casado, Enrique Bauzano, Irene Rivas-Blanco, Carlos J. Pérez-del-Pulgar Mancebo, Víctor F. Muñoz</i> Sistema de Reconocimiento de Gestos para Cirugía Asistida con la Mano	42
1.8	<i>Pedro Luis Solarte Correa, José María Sabater Navarro, Eliana Margarita Aguilar Larrarte, Oscar Andrés Vivas Albán, José María Vicente Samper</i> Uso de Realidad Aumentada como Apoyo a un Sistema de Navegación en Neurocirugía	51
1.9	<i>Julio Salvador Lora Millán, Andrés F. Hidalgo Romero, Eduardo Rocon de Lima</i> Diseño de una Órtesis Activa de Rodilla para la Evaluación de Algoritmos de Asistencia Robótica en Sujetos Hemiparéticos	57
1.10	<i>Juliana Manrique Córdoba, Juan David Romero Ante, José María Sabater-Navarro, Óscar Andrés Vivas Albán, José María Vicente Samper</i> Simulador de Paciente T1D en Tiempo Real	64
1.11	<i>Álvaro Muñoz García, Eusebio de La Fuente López, Lidia Santos del Blanco, Juan Carlos Fraile Marinero, Javier Pérez Turiel</i> Sistema de Visión para Seguimiento Automático de Gasas Quirúrgicas en Cirugía Laparoscópica	72
1.12	<i>Íñigo Sesar-Gil, Aitziber Mancisidor, Asier Brull, Asier Zubizarreta, Itziar Cabanes</i> Development of an Instrumented Crutch to Measure Inclination and Discharged Weight	80

SIMULADOR DE PACIENTE T1D EN TIEMPO REAL

Juliana Manrique Cordoba

Universidad del Cauca, Popayán – Colombia, carlmanri@unicauca.edu.co

Juan David Romero Ante

Universidad del Cauca, Popayán – Colombia, rdavid@unicauca.edu.co

José María Sabater Navarro

Universidad Miguel Hernández, Elche – España, j.sabater@goumh.umh.es

Oscar Andrés Vivas Albán

Universidad del Cauca, Popayán – Colombia, avivas@unicauca.edu.co

José María Vicente Samper

Universidad Miguel Hernández, Elche – España, jose.vicentes@umh.es

Resumen

Este artículo desarrolla una implementación en tiempo real de un modelo matemático que describe la dinámica glucosa - insulina de un paciente con Diabetes Mellitus Tipo 1 (T1D). Adicionalmente, se realizan aportes al modelo para contemplar la ingesta de grasas y proteínas, de manera que se pueda evidenciar la influencia de estas sobre el nivel de glucosa en sangre. También, se considera la infusión de insulina exógena a través de MDI o ISCI, teniendo en cuenta diferentes tipos de insulina, y la variación de la sensibilidad a la insulina durante el día. Asimismo, se muestra el acople del modelo a una herramienta de monitorización remota que actualmente se utiliza en casos reales. La implementación en tiempo real permite demostrar que desde la ingeniería se pueden realizar aportes al tratamiento de la T1D.

Palabras clave: Modelo matemático, glucosa – insulina, T1D, tiempo real.

1 INTRODUCCIÓN

Diferentes modelos matemáticos del sistema glucosa - insulina se han propuesto desde finales de la década de 1970 [6, 12, 19], estos modelos se han usado para realizar una cantidad significativa de estudios de simulación. Conocer el comportamiento de las variables involucradas en el proceso demuestra la necesidad de implementar controles cerrados para la terapia insulínica [7].

La mayoría de los modelos existentes en el área, son dedicados a las dinámicas de datos de prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT), prueba

de glucosa oral (OGTT) y prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa muestreada con frecuencia (FSIGT) [5]. Una de las aproximaciones de los modelos matemáticos de la dinámica glucosa - insulina está basada en el concepto de compartimiento. Un compartimiento representa la reserva de una sustancia y el flujo de intercambio de masa [18]; los compartimientos que suelen definirse son la glucosa y la insulina en plasma.

Los procesos fisiológicos que intervienen en el ser humano son muy complejos, impidiendo conseguir un modelo que describa de forma exacta la dinámica glucosa - insulina. En 1980, Bergman y Cobelli [4] proponen un modelo que contiene un número mínimo de parámetros y se usa en trabajos de investigación fisiológica para estimar los efectos de la glucosa y la sensibilidad a la insulina; en 1989, Berger y Rodbard [3] desarrollan otro modelo que tiene en cuenta la ingesta de carbohidratos, la administración de insulina exógena y describen la cinemática de diferentes tipos de insulina, basados en una ecuación logística de absorción de insulina; posteriormente en 1992, Lehmann y Deutsch [13] se basan en el modelo de Berger para mejorar la simulación y reflejar la fisiología de la acción de la insulina y la absorción de carbohidratos en términos cuantitativos; Fabietti [10], lleva a cabo un modelo de la dinámica glucosa – insulina específicamente creado para facilitar el diseño y evaluación de algoritmos de control que se desean implementar en lazo cerrado, el modelo de Fabietti se basa en el propuesto por Bergman y Cobelli.

El modelo matemático desarrollado por Dalla Man et al. [9] publicado en el año 2007, consta de una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias, que permiten describir el comportamiento de la dinámica glucosa – insulina en pacientes sanos y con Diabetes Mellitus

Tipo 2 (T2D); este es un modelo de compartimientos en el que se divide el organismo en subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte del hígado, los riñones y el páncreas.

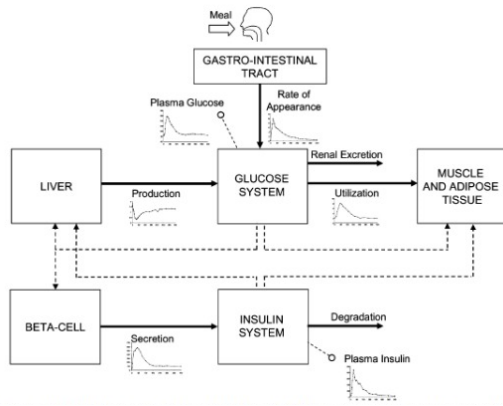


Figura 1: Esquema de dinámica glucosa – insulina desarrollado por Dalla Man et al. [9]

Disponer de un modelo matemático que permita simular un paciente con Diabetes Mellitus Tipo 1 (T1D), facilita la educación sobre los factores que pueden afectar los niveles de azúcar en la sangre, teniendo en cuenta que la T1D es una enfermedad que requiere tratamiento vitalicio, generalmente administrado por el propio paciente. Además, es relevante como herramienta docente para el estudio de la enfermedad [17], permite la realización de pruebas de estrategias de control, en la regulación del nivel de glucosa, favorece el estudio de manera cuantitativa sin el riesgo de experimentar directamente en el paciente; de igual manera, impulsa el desarrollo de algoritmos de predicción basados en el modelo matemático que proporcionen un control óptimo del nivel de glucosa en sangre [18].

2 MODELO MATEMÁTICO

Se propone involucrar en el modelo matemático de la dinámica glucosa – insulina para pacientes con T1D, información relacionada con la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas; la infusión de diferentes tipos de insulina exógena, tanto por Múltiples Dosis de Insulina (MDI) como por Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI); además de tener en cuenta los efectos de la saturación de la insulina en la zona de inserción, para el caso de los tratamientos que implementan dispositivos ISCI y la variación de la utilización de glucosa a diferentes horas del día.

A continuación se desarrolla la implementación de las ecuaciones y modelos utilizados para reproducir la dinámica del organismo, desde la ingesta de

alimentos hasta la aparición de glucosa en el torrente sanguíneo. La Figura 2 ilustra el diagrama de bloques que representa los factores que afectan la dinámica glucosa – insulina en el cuerpo; el núcleo del sistema está representado con la línea punteada; la interacción entre la glucosa y la insulina se diseñó modificando algunos de los parámetros establecidos por Dalla Man et al. [9] para pacientes sanos, teniendo en cuenta que la T1D se caracteriza por tener una deficiencia en la producción de insulina, a diferencia de la T2D en la que el cuerpo no hace uso apropiado de la misma [1].

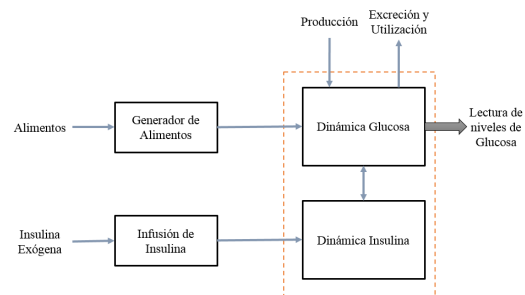


Figura 2: Diagrama de bloques del modelo matemático de paciente con T1D.

2.1 MODELO DE DINÁMICA GLUCOSA – INSULINA

El modelo se compone de dos subsistemas principales que describen la evolución de la glucosa y la insulina en plasma, asociados a subsistemas adicionales que modelan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte de los riñones, el hígado y el páncreas. La cinemática de la glucosa se modela a partir de dos compartimientos, la cantidad de glucosa en plasma y en tejidos. Del mismo modo, el subsistema de la insulina se compone de la cantidad de insulina en el hígado y en el plasma sanguíneo. La cantidad de glucosa se debe a la ingesta directa de alimento, la producción endógena y la utilización de la misma. La tasa de aparición de glucosa es producto de la absorción intestinal, que describe el tránsito de la glucosa a través del estómago, representado por dos compartimientos para diferenciar las fases de los alimentos sólidos y triturados, y el intestino. La utilización total de glucosa es la suma entre la utilización independiente y dependiente de insulina, la primera hace referencia a la glucosa consumida por el cerebro y la segunda está relacionada con la cantidad de glucosa en tejidos y la cantidad de insulina que pasa por tejido intersticial.

2.1.1 Adaptación del modelo para T1D

Para representar la deficiencia en la producción de insulina de un paciente con T1D se asume que la

secreción de insulina ($S(t)$) es nula en el subsistema BETA-CELL del modelo presentado en [9]; se modifican los valores correspondientes a los parámetros β y K que corresponden a la respuesta pancreática a la glucosa y al cambio de glucosa respectivamente; asimismo la secreción basal (S_b), la insulina en plasma basal (I_{pb}) y la insulina en el hígado basal (I_b) toman un valor de cero.

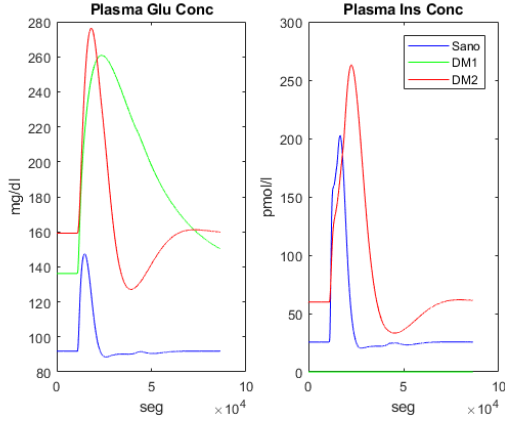


Figura 3: Respuesta de simulación con ingesta de 70 gramos de carbohidratos.

La Figura 3 ilustra la concentración de glucosa e insulina en plasma para cada tipo de paciente; en los pacientes sano y con T2D se simulan a partir del modelo presentado en [9], mientras que la respuesta del paciente con T1D se obtiene a partir de las modificaciones mencionadas previamente; es de destacar que la respuesta de la concentración de insulina en plasma es cero en el paciente con T1D.

2.1.2 Adaptación del modelo para variación de sensibilidad a la insulina

La sensibilidad a la insulina es la relación de la cantidad de insulina que el organismo necesita producir para contrarrestar cierta proporción de glucosa; sin embargo, esta puede ser perturbada por factores externos como el estrés, el ciclo menstrual en el caso de las mujeres, actividad física, enfermedades infecciosas, ingestas de alimentos que alteren el ritmo cardíaco o la producción de glucosa en el hígado, como el café y el alcohol, entre otros. En el modelo matemático se hace una adaptación para representar dichas perturbaciones con el parámetro K_{m0} del subsistema de utilización de glucosa, que de acuerdo a las ecuaciones (1, 2) es inversamente proporcional al consumo de glucosa dependiente de la insulina ($U_{id}(t)$) y por consiguiente directamente al nivel de glucosa.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (1)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (2)$$

Para la implementación en el modelo matemático se definen lapsos de tiempo (T_{sen}) y sensibilidades que corresponden a cada uno de estos, de tal manera que K_{m0} varíe en el tiempo con respecto a la sensibilidad definida, lo anterior se realiza de acuerdo a un porcentaje de variación (P_{var}) y a los valores máximos y mínimos de la sensibilidad.

$$K_{m0}(t) = \min K + \text{var Sen}(1) + \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < T_{sen_j} \\ \left(\frac{\text{var Sen}_{j+1} - \text{var Sen}_j}{T_{sen_{j+1}} - T_{sen_j}} \right) \cdot (t - T_{sen_j}) & T_{sen_j} \leq t \leq T_{sen_{j+1}} \\ \text{var Sen}_{j+1} - \text{var Sen}_j & t > T_{sen_{j+1}} \end{array} \right\} \quad (3)$$

Se define var Sen como la variación de la sensibilidad para cada instante de tiempo, la cual se obtiene a partir del porcentaje P_{var} alrededor del valor de K_{m0} establecido en [9].

2.2 GENERADOR DE ALIMENTOS

El modelo de absorción de alimentos propuesto en [9] toma únicamente la ingesta de glucosa presente en los carbohidratos; sin embargo las grasas y proteínas aportan glucosa en diferente proporción y velocidad de metabolización. La Sociedad Española de Diabetes [20] define la Unidad Grasa – Proteína (UGP) como la cantidad de alimento que aportan 150 kilocalorías (kcal) de grasa y/o alimentos ricos en proteína, teniendo en cuenta que 1 gramo de grasa y 1 gramo de proteína corresponden a 9 kcal y 4 kcal respectivamente. Para metabolizar 1 UGP se necesitan 3 horas y por cada UGP adicional se añade 1 hora, es decir, si para 1 UGP se contabilizan 3 horas, para 2 UGP, 4 horas; para 3 UGP, 5 horas; para más de 4 UGP, de 6 a 8 horas [21].

El modelo de absorción oral de glucosa tiene como entrada la aparición instantánea de glucosa en el estómago proveniente de las ingestas (N) de carbohidratos ($MealC(t)$) y UGP ($MealGP(t)$), a determinadas horas (M); ahora bien, para modelar la metabolización de las UGP, se implementa una función lineal creciente en el tiempo de acuerdo a la duración de digestión (t_{dig}) definida anteriormente.

$$MealC(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ C & t \geq M_j \end{array} \right\} \quad (4)$$

$$MealGP(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ \left(\frac{UGP}{t_{dig}} \right) (t - M_j) & M_j \leq t \leq t_{dig} + M_j \\ UGP & t > t_{dig} + M_j \end{array} \right\} \quad (5)$$

Dado que en la absorción oral se ingresa la glucosa proveniente de los carbohidratos se debe sumar lo correspondiente en glucosa de las UGP para obtener el consumo total de alimento; estas aportan el equivalente a 0.1 gramos de carbohidratos.

2.3 MODELO DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA

La tasa de absorción de insulina subcutánea en plasma $I_{exo}(t)$, se definió como la suma de las posibles administraciones de insulina subcutánea (MDI o ISCI) en el tiempo, así:

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot R_i(t) \quad (6)$$

Siendo $I_{abs}(t)$ y $R_i(t)$ la tasa de aparición de insulina en plasma por MDI o ISCI respectivamente en ($pmol / kg / segundos$); $K_{inf}(t)$ describe la saturación de insulina en la zona de inserción para el caso del uso de dispositivos ISCI, los cuales al ser utilizados por lapsos de tiempo prolongados pueden provocar infecciones, filtración de insulina y formación de burbujas [2]; provocando una disminución de la eficiencia en la absorción de la insulina. En el modelo matemático $K_{inf}(t)$ es una función decreciente en el tiempo:

$$K_{inf}(t) = P_k \cdot t \quad (7)$$

P_k es el parámetro que representa el porcentaje de pérdida de eficiencia por día.

2.3.1 Múltiples Dosis de Insulina (MDI)

En el modelo por MDI se tiene en cuenta las cinemáticas de diferentes tipos de insulinas (Regular, NPH, lenta y ultralenta) descritas en [3]. $I_{abs}(t)$ se define en la ecuación (8), donde D^n es la cantidad de Unidades de Insulina (UI) inyectada, t es el tiempo después de la inyección, s es el parámetro que define el patrón de absorción de insulina dependiendo del tipo. Cabe resaltar que las unidades de $I_{abs}(t)$ definidas en [3] son UI / segundos y las unidades empleadas en el modelo son $pmol / kg / segundos$, se define el parámetro z teniendo en cuenta el peso molecular de la insulina tipo Aspart (5831.648 $gramos / mol$)[20] para la adecuación de unidades.

$$I_{abs}(t) = \sum_{j=1}^N z \cdot \frac{s \cdot t^s \cdot T_{50}^s \cdot D_j^n}{t [T_{50}^s + t^s]^2} \quad (8)$$

T_{50} es el intervalo de tiempo para alcanzar una absorción del 50% de la insulina inyectada descrito en la ecuación (6).

$$T_{50}(D^n) = a \cdot D^n + b \quad (9)$$

Siendo a y b parámetros definidos por Berger y Rodbard para caracterizar la dependencia del intervalo de tiempo.

2.3.2 Infusión Subcutánea Continúa de Insulina (ISCI)

En el módulo ISCI se implementa una variación del modelo de la cinemática de insulina subcutánea presentado en [8], donde la infusión ($IIR(t)$) se modela como un sistema de dos compartimientos, que representan las concentraciones subcutáneas de insulinas monomérica y no monomérica.

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (10)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (11)$$

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (12)$$

Donde $I_{sc2}(t)$ y $I_{sc1}(t)$ son las cantidades de insulina monomérica y no monomérica respectivamente, k_d es la tasa de descomposición de insulina inyectada, k_{a1} y k_{a2} son parámetros de transmisión de insulina y $IIR(t)$ es la tasa de infusión de insulina, que a su vez se define como la suma de las tasas de insulina por bolo normal (IIR_n), bolo cuadrado (IIR_c) y basal (IIR_b).

$$IIR(t) = z \cdot (IIR_n(t) + IIR_c(t) + IIR_b(t)) \quad (13)$$

$$IIR_n(t) = \sum_{j=1}^{Nin} D_j^n \cdot \delta(t - t_j^n) \quad (14)$$

$$IIR_c(t) = \sum_{j=1}^{Nic} \begin{cases} D_j^c & t_j^n \leq t < (t_j^n + L_j^c) \\ 0 & t_j^n > t \geq (t_j^n + L_j^c) \end{cases} \quad (15)$$

$$IIR_b(t) = \sum_{j=1}^{Nib} \begin{cases} D_j^b & t_j^b \leq t < t_{j+1}^b \\ 0 & t_j^b > t \geq t_{j+1}^b \end{cases} \quad (16)$$

Siendo Nib , Nin , Nic el número de infusiones de insulina basal, por bolo normal y bolo cuadrado respectivamente; los superíndices b , n y c representan las infusiones de insulina basal, bolo normal y bolo cuadrado, D es la dosis de insulina inyectada, t el instante de tiempo en el que se realiza la infusión y L es la duración del bolo cuadrado.

2.4 IMPLEMENTACIÓN EN TIEMPO REAL

La implementación en tiempo real del modelo de dinámica glucosa – insulina, simula un paciente real y permite evaluar el desempeño tanto de controladores como de dispositivos de infusión continua de insulina. Asimismo, la utilización de este tipo de implementación permite valorar el desempeño de herramientas de visualización remota. Para la ejecución del modelo en tiempo real fue necesario ajustar los parámetros que incluyeran unidades de tiempo, de minutos a segundos.

El modelo fue implementado en la herramienta Simulink de Matlab, ejecutado en el modo de simulación externo, Simulink cuenta con el paquete de soporte (*Simulink Support Package for Raspberry Pi Hardware*), que permite establecer la comunicación con el dispositivo hardware Raspberry Pi, de manera que la simulación del modelo se ejecuta con el tiempo contabilizado por el reloj de la placa.

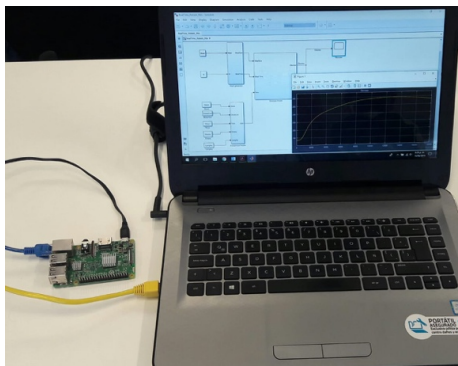


Figura 4: Fotografía de conexión entre Simulink y Raspberry Pi.

2.5 MONITORIZACIÓN REMOTA

La monitorización remota se establece utilizando la herramienta Nightscout [16], que a vez es un repositorio desarrollado para pacientes con diabetes, este hace posible la visualización en tiempo real del nivel de glucosa. Nightscout es una aplicación que se desarrolla sobre una plataforma de computación en la nube denominada Heroku [11], que permite el despliegue de aplicaciones y la creación de una base de datos en MongoDB [14].

Matlab permite establecer comunicación con la base de datos en MongoDB por medio de un paquete de soporte. Al igual que el funcionamiento de los Monitores Continuos de Glucosa (CGM), haciendo uso del paquete de comunicación, desde Matlab se envía el estado del nivel de glucosa, cada cinco minutos mientras se ejecuta la simulación, a la base de datos para su visualización en Nightscout.



Figura 5: Visualización del nivel de glucosa en Nightscout y Simulink.

3 RESULTADOS DE SIMULACIÓN

En los resultados de simulación se aprecia los aportes realizados al modelo matemático, que fueron detallados en la sección anterior.

3.1 INGESTA DE CARBOHIDRATOS, GRASAS Y PROTEÍNAS

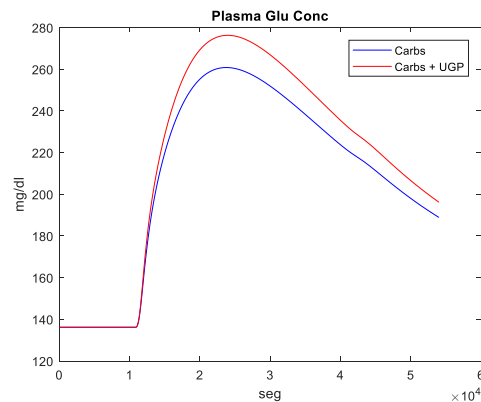


Figura 5: Simulación de ingesta de carbohidratos vs. carbohidratos, grasas y proteínas.

La Figura 5 ilustra el efecto adicional que tiene la ingesta de grasas y proteínas en un paciente con T1D. Se simula una ingesta única de 70 gramos de carbohidratos y una ingesta de igual proporción en carbohidratos con 10 gramos de grasas y proteínas adicionales. El aporte de glucosa en sangre de las grasas y proteínas no es representativo con respecto al aporte suministrado por los carbohidratos; sin embargo, deben ser considerados en el tratamiento por su contribución de azúcar a la sangre.

3.2 INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA

En la Figura 6 se aprecia la respuesta del modelo con los tipos de tratamiento, MDI e ISCI con igual cantidad de insulina en ambos casos; en esta simulación se puede evaluar las ventajas y desventajas que puede presentar cada tratamiento. Las dos simulaciones incluyeron una ingesta de 50 gramos de carbohidratos y 40 gramos de grasas y 40 graos de proteínas.

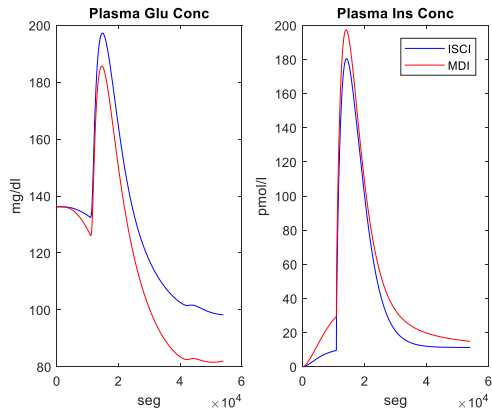


Figura 6: Simulación de infusión de insulina por ISCI vs. MDI.

3.3 VARIACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y PÉRDIDA DE ABSORCIÓN DE INSULINA

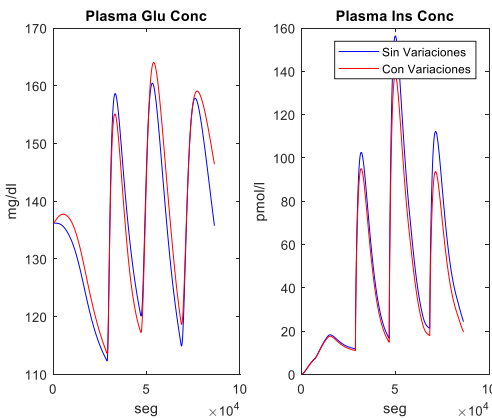


Figura 7: Simulación de las variaciones de $varSen$ y $Kinf$ en un periodo de 24 horas con 3 ingestas de alimento.

En la actualidad no se han publicado modelos matemáticos que representen en totalidad la realidad de un paciente, incluyendo perturbaciones que puedan ser provocadas por factores externos. En esta investigación se proponen los parámetros $varSen$ y

K_{inf} de las ecuaciones (3) y (7) respectivamente, que pretenden simular perturbaciones controladas de la realidad de un paciente, como las asociadas al uso de bombas de insulina por tiempos prolongados y las variaciones de la sensibilidad del paciente.

En la Figura 7 se puede observar los cambios que generan estas variaciones propuestas simulando pacientes con T1D con tres ingestas de alimento e infusión de insulina en igual proporción.

4 CONCLUSIONES

La posibilidad de simular la dinámica glucosa – insulina en condiciones reales resulta muy útil para estudiar el comportamiento de la glucosa en un paciente con diabetes; este artículo presentó una propuesta de adaptación de un modelo para un paciente con T1D, el cual permitirá comprender la reacción de la glucosa ante la ingesta adicional de grasas y proteínas, si bien no aportan la misma proporción de azúcar en sangre como los carbohidratos, deben ser tenidos en cuenta para el control del nivel de glucosa.

Con el desarrollo de ésta investigación, se demuestra que desde el campo de la ingeniería se pueden realizar aportes al tratamiento de la diabetes, tales como el desarrollo de herramientas software que permiten la educación de pacientes y profesionales de la salud. Actualmente se desarrollan técnicas de control de glucosa, que si bien no administran insulina en cantidades considerables ayudan a mantener el nivel glucémico durante las noches y entre comidas, simuladores como el presentado en este artículo le aportan a dichas tecnologías la posibilidad de realizar pruebas de control y monitorización en tiempo real sin riesgo; sin embargo, para mejorar el modelo se deben tener en cuenta factores como estrés, actividad física, entre otros.

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado dentro del acuerdo de colaboración entre la Universidad Miguel Hernández de Elche y la Universidad del Cauca, Colombia, y en el marco del proyecto DPI2016-80391-C3-2-R [AEI/FEDER, UE], financiado por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) y por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional - FEDER – “Una manera de hacer Europa”

English summary

T1D PATIENT SIMULATOR IN REAL TIME

Abstract

This paper develops a real time implementation of a mathematical model that describes the glucose – insulin dynamics of a patient with Type 1 Diabetes Mellitus (T1D). In addition, the intake of fats and proteins is contemplated. The model also considers the infusion of exogenous insulin and the variation of insulin sensitivity through the day. Likewise, the engagement of the model to a remote monitoring tool is shown. The real time implementation allows to demonstrate that from engineering is possible to contribute to the T1D insulin treatments.

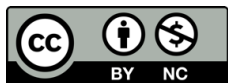
Keywords: Mathematical model, glucose – insulin, T1D, real time.

Referencias

- [1] American Diabetes Association, (2017). Disponible en: <http://www.diabetes.org>. Último acceso: Junio 2018.
- [2] Apablaza, P., Soto, N., Codner, E., (2017). De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista médica de Chile*, pp. 630-640.
- [3] Berger, M., Rodbard, D., (1989). Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes care*, pp. 725-736.
- [4] Bergman, R. N., Cobelli, C., (1980). Minimal modeling, partition analysis, and estimation of insulin sensitivity. *Federation proceedings*, vol. 39, pp. 110.
- [5] Chetouani, A., Boutayeb, A., (2006). A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *Biomedical Engineering Online*, pp. 43.
- [6] Clemens, A. H., Chang, P. H., Myers, R. W., (1997). The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS). *Hormone and metabolic research*, pp. 23.
- [7] Cobelli, C., Renard, E., Kovatchev, B., (2011). Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, pp. 2672-2682.
- [8] Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., Cobelli, C., (2007). GIM, simulation software of meal glucose – insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, pp. 323-330.
- [9] Dalla Man, C., Rizza, R. A., Cobelli, C., (2007). Meal simulation model of the glucose – insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, pp. 1740-1749.
- [10] Fabietti, P. G., Canonico, V., Federici, M. O., Benedetti, M. M., Sarti, E., (2006). Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, pp. 69-78.
- [11] Heroku, (2007). Disponible en: <https://www.heroku.com/> Último acceso: Junio 2018.
- [12] Kraegen, E. W., Campbell, L. V., Chia, Y. O., Meier, H., Lazarus, L., (1997). Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. *Internal Medicine Journal*, pp. 280-286.
- [13] Lehmann, E. D., Deutsch, T., (1992). A physiological model of glucose – insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering*, pp. 235-242.
- [14] MongoDB, (2009). Disponible en: <https://www.mongodb.com/> Último acceso: Junio 2018.
- [15] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, CID: 16132418. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132418>. Último acceso: Junio 2018.
- [16] Nightscout, (2014). Disponible en: <https://www.nightscout.info/> Último acceso: Junio 2018.
- [17] Pérez, A., Barrios, Y., Monier, A., Berenguer, M., Martínez, I., (2009). Repercusión social de la educación diabetológica en personas con diabetes mellitus. [Artículo en línea] MEDISAN 13(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san11109.htm. Último acceso: Junio 2018.
- [18] Pérez, C., (2014). Propuesta de algoritmos de predicción de glucosa en pacientes diabéticos. Universidad Politécnica de Madrid, España.
- [19] Shichiri, M., Kawamori, R., Yamasaki, Y., Shingeta, Y., Inoue, M., Abe, H., (1977). Computer algorithm of artificial pancreatic beta-cell. *Artificial Organs*, vol. 1, pp. 141.

[20] Sociedad Española de Diabetes. (2018).
Disponible en: <http://www.sediabetes.org>.
Último acceso: Junio 2018.

[21] Sociedad Española de Diabetes, (2012). Guía de
Educación Terapéutica. Disponible en:
<http://www.diabetes.org>. Último acceso: Junio
2018.



© 2018 by the authors.
Submitted for possible
open access publication
under the terms and conditions of the Creative
Commons Attribution CC-BY-NC 3.0 license
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>).

C. Artículo de divulgación. Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial.

Modelo Matemático de un Paciente con Diabetes Tipo 1 en Lazo Cerrado

Juliana Manrique Cordoba^{a,*}, Juan David Romero Ante^a, José María Sabater Navarro^b, Óscar Andrés Vivas Albán^a

^a*Departamento de Electrónica, Instrumentación y Control, Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones, Universidad del Cauca, Calle 5 No. 4-70, Popayán, Colombia.*

^b*Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Politécnica Superior de Elche, Universidad Miguel Hernández, Avda Universidad s/n, Elche, España.*

Resumen

La diabetes tipo 1 es una afección en la cual el páncreas no produce insulina, incrementando significativamente la concentración de glucosa en la sangre. En el presente trabajo se presenta el diseño de un modelo matemático de las dinámicas glucosa-insulina de un paciente con diabetes tipo 1, el cual contempla el aporte a la concentración de glucosa en la sangre por parte de la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas. El modelo incluye las dinámicas de absorción de 5 tipos de insulina, diferentes métodos de administración de la misma, y la variación de la sensibilidad a la insulina durante el día. Se integró el modelo a un algoritmo de regulación de insulina en lazo cerrado, con el fin de evaluar el desempeño del modelo y la eficacia de los tratamientos en lazo cerrado. Los resultados muestran la respuesta del modelo ante distintas situaciones de un paciente real, y pruebas de funcionamiento del controlador.

Palabras Clave:

Diabetes Tipo 1, Modelo Matemático Dinámica Glucosa - Insulina, Regulación de Insulina en Lazo Cerrado.

Mathematical Model of a Patient with Type 1 Diabetes in Closed Loop

Abstract

Diabetes mellitus type 1 is a condition in which the pancreas does not produce insulin, increasing the levels of blood glucose. This work presents the design of a mathematical model of the glucose - insulin dynamics of a type 1 diabetes patient, contemplating the contribution to the concentration of blood glucose by the intake of carbohydrates, fats and proteins. The model also includes the absorption dynamics of 5 insulin types, different administration methods of exogenous insulin, and the variation of insulin sensitivity during the day. The model was integrated into a closed-loop insulin regulation algorithm, in order to evaluate the performance of the model and the efficiency of closed-loop treatments. The results show the response of the model to different situations of a real patient, and tests of the controller's performance.

Keywords:

Type 1 Diabetes, Mathematical Model Dynamic Glucose Insulin, Insulin Regulation in Closed Loop.

1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que genera alteraciones en el organismo provocadas por un déficit en la producción y utilización de la insulina para la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes existen dos principales tipos de diagnóstico, la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) la cual es

una enfermedad en la que el cuerpo no hace uso apropiado de la insulina, mientras que en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) el páncreas pierde la capacidad de secretar insulina (American Diabetes Association, 2017). La DM ocasiona un deterioro en la calidad de vida de las personas, y es una de las principales causas de muerte del ser humano. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, hasta el año 2017 en el mundo vivían

*Autor para correspondencia: carlmanri@unicauca.edu.co

425 millones de adultos con diabetes, y se estima que para el año 2045 esto aumentará a 629 millones (International Diabetes Federation, 2017).

La regulación de los niveles de glucosa en el plasma sanguíneo en pacientes con DM se realiza a través de rutinas de ejercicio y planes de alimentación saludables, aunque en algunos casos se hace necesario administrar insulina de forma exógena, como es el caso de la DM1. Se considera un nivel adecuado de glucosa, cuando este se encuentra entre 80 - 180 mg/dl (American Diabetes Association, 2017).

Los modelos matemáticos han sido usados para estimar las tasas de aparición y desaparición de la glucosa en la sangre, así como la dinámica glucosa-insulina en el organismo. Uno de los pioneros en este campo fue Boile, quien en 1961 (Boile, 1961) propuso un modelo usando ecuaciones diferenciales ordinarias que con la ayuda de un computador análogo electrónico realizó correlaciones entre resultados teóricos y experimentales. En (Ackerman et al., 1964) se desarrolla una hipótesis de absorción intestinal, en la que se representa detalladamente un esquema aproximado de la dinámica de la glucosa en el sistema digestivo. En la década de 1970 modelos más simples y complejos fueron desarrollados (Toffolo et al., 1980)(Clemens et al., 1977)(Segre et al., 1973). En esta misma década aparecen los modelos compartimentales, los cuales han sido una de las aproximaciones más habituales en los últimos años. La idea se basa en el concepto de "compartimento", donde se representa un almacén "idea" de sustancia, que permite el intercambio de masas con los compartimientos en su entorno. En (Segre et al., 1973) se expone un modelo compuesto por dos compartimientos, analizando los mecanismos corporales del control de insulina y glucosa, proponiendo un método para la investigación de los parámetros involucrados en el comportamiento de la glucosa en la sangre, tanto para individuos diabéticos, sanos y obesos, con fines de diagnóstico.

El verdadero inicio del modelado de las dinámicas glucosa - insulina se dio con el llamado modelo mínimo publicado por el equipo de Bergman y Cobelli en 1980 (Toffolo et al., 1980), usado en trabajos de investigación fisiológica para estimar los efectos de la glucosa, la sensibilidad de la insulina y la velocidad de absorción de los carbohidratos. Con el tiempo los modelos fueron ampliados para así describir los eventos que ocurren diariamente a los pacientes. Un ejemplo de esto es el modelo presentado por Cobelli, Nucci y Del Prato en 1999 (Cobelli et al., 1999), el modelo describió los eventos fisiológicos que ocurren posterior a la ingesta de comidas en un lapso de 24 horas.

Uno de los modelos que actualmente tiene mayor aceptación es el desarrollado en (Dalla Man et al., 2007b). Consta de una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias que permiten describir el comportamiento de la dinámica glucosa - insulina en pacientes sanos y con DM2; este es un modelo de compartimientos en el que se divide el organismo en subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte del hígado, los riñones y el páncreas. En el 2009, este modelo fue implementado en el simulador UVA/Padova (Dalla Man et al., 2014), el cual fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos como un sustituto de los ensayos preclínicos de ciertos tratamientos con insulina, incluidos algoritmos de lazo cerrado.

Con respecto al modelado matemático de las dinámicas de infusión de insulina, los primeros acercamientos se dieron al final de la década de 1960. Binder (Binder, 1969) desarrolla un trabajo con el objetivo de encontrar un método efectivo para determinar la absorción de varias preparaciones farmacéuticas de insulina, y aplicar el método para examinar la absorción posterior a la infusión subcutánea e intramuscular de dosis terapéuticas de dichas insulinas. A partir de lo anterior empezó formalmente el estudio de las dinámicas de absorción de insulina. Nucci y Cobelli publican un recuento de los modelos de absorción subcutánea de insulina del siglo XX (Nucci and Cobelli, 2000).

De los modelos propuestos hasta el año 2000, se destaca el modelo presentado en (Berger and Rodbard, 1989), el cual fue ampliamente aceptado debido a su simplicidad, flexibilidad y capacidad de exponer la dinámica de diferentes tipos de insulina, en particular fue el único modelo hasta la fecha que describía las insulinas de acción prolongada (intermedia, lenta y ultra-lenta). Sin embargo al haber sido desarrollado en la década de 1980, no cuenta con la acción de la insulina monomérica, insulina activa que llega directamente al plasma sanguíneo, ampliamente usada en la terapia de pacientes insulino-dependientes. En (Dalla Man et al., 2007a) se implementa una variación del modelo propuesto en (Trajanoski et al., 1993), que describe los cambios en la concentración de insulina monomérica y no monomérica, representando la aparición de insulina en lazo abierto y en lazo cerrado; además se implementa un controlador tipo PID, teniendo en cuenta un valor objetivo de glucosa y la señal de lectura del sensor de glucemia.

Por otra parte los sistemas de páncreas artificial (APS), son dispositivos portátiles encargados de regular los niveles de glucosa en la sangre de los pacientes y mantenerlos en rangos normales, reduciendo la probabilidad de episodios de hipoglucemias e hiperglicemias. Estos sistemas están compuestos por un sensor continuo de glucosa, un algoritmo de control y una bomba de infusión subcutánea de insulina. El algoritmo de control determina la insulina requerida por el paciente de acuerdo a la lectura de los niveles de glucosa, y la dosificación de la insulina en la sangre que se realiza por medio de una bomba de infusión de insulina (Haidar, 2016). La figura 1 ilustra la representación gráfica de la dinámica glucosa - insulina integrada a un sistema de páncreas artificial.

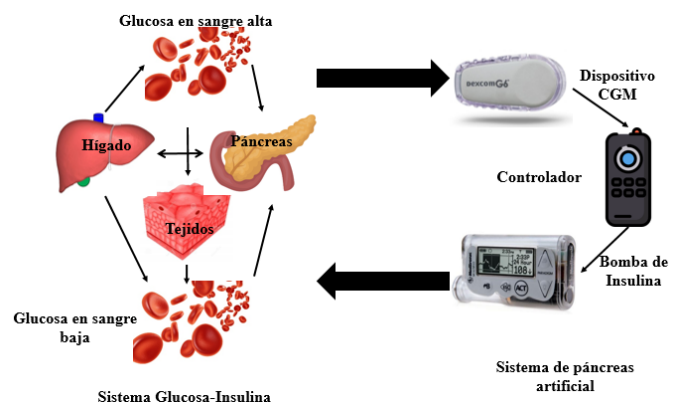


Figura 1: Representación gráfica del sistema glucosa-insulina con páncreas artificial.

En 1963 (Kadish, 1963) se desarrolló el primer APS, después de haber construido una bomba de infusión de insulina que estaba conectada a un analizador de glucosa. Sin embargo hasta ese momento no se habían construido sensores que determinaran el nivel de glucosa en la sangre, y el APS no fue adaptado en la práctica clínica.

En los últimos años, las investigaciones se han centrado alrededor de los dispositivos CGM, que son sistemas constituidos por un sensor de glucemia, un transmisor inalámbrico y un receptor que muestra las lecturas al usuario, generalmente una bomba de infusión continua de insulina. A partir de estas herramientas se ha iniciado el desarrollo de sistemas APS con algoritmos de control robustos para actuar durante lapsos de tiempo prolongados autónomamente. Las estrategias de control que han sido investigadas para los APS son el control proporcional integral derivado (Renard et al., 2010)(Steil et al., 2011)(Weinzimer et al., 2012), control basado en modelo y predictivo de modelo (MPC) (Bruttomesso et al., 2009),(Clarke et al., 2009)(Breton et al., 2012), control por lógica difusa (Nimri et al., 2012)(Mauseth et al., 2013) y control adaptativo (Turksoy and Cinar, 2014).

A finales de 2016 la FDA aprobó el dispositivo 670G de Medtronic, convirtiéndose en el primer sistema híbrido en lazo cerrado, capaz de ajustar automáticamente la dosis de insulina de acuerdo a las medidas de glucosa leídas por el CGM; los pacientes únicamente necesitan ingresar la información de los carbohidratos consumidos, revisar las recomendaciones de cambio de dosis y calibrar periódicamente el sensor del CGM (Bergental et al., 2016). En (Beneyto et al., 2018) se propone una estrategia de control en lazo cerrado diseñado para evitar la hipoglucemia inducida por el ejercicio, de acuerdo al modelo presentado en (Dalla Man et al., 2014). La actividad física se implementa de acuerdo al modelo C presentado en (Dalla Man et al., 2009), en el cual se asume que la acción de la insulina se incrementa en proporción a la duración e intensidad del ejercicio. Los resultados han demostrado que se pueden predecir los niveles de glucosa y que se pueden evitar la mayoría de los eventos de hipoglucemia inducidos por alteraciones externas.

En la actualidad se han desarrollado métodos de apoyo para que los pacientes puedan fabricar sus propios páncreas artificiales. Ejemplo de esto es la comunidad OpenAPS (OpenAPS Community, 2015), esta es una plataforma de código abierto, en la cual desarrolladores colaborativos trabajan en el diseño y programación de tecnologías seguras y de bajo costo para la estructuración de un sistema de regulación de insulina en lazo cerrado.

En esta investigación se desarrolló un modelo matemático de un paciente con DM1, que contempla información relacionada con la ingesta completa de carbohidratos, grasas y proteínas, infusión de insulina por medio de Múltiples Dosis de Insulina (MDI) e Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI), y que además tiene en cuenta la variación en la sensibilidad de la insulina por parte de los pacientes. Adicionalmente, el modelo presentado se implementó como una aplicación en MATLAB®, permitiendo su uso como una herramienta de apoyo educativo para pacientes y profesionales de la salud. En el futuro desarrollo de los APS, los modelos matemáticos permitirán experimentar y ajustar sobre sí mismos, estrategias de monitorización y control de los niveles de glucosa en tiempo

real sin riesgo, antes de ser utilizados por pacientes.

2. Modelo matemático

En el presente trabajo se evalúa el comportamiento de un modelo matemático de un paciente con DM1 integrado a un sistema de regulación de insulina en lazo cerrado. El modelo presentado es el desarrollado en (Manrique et al., 2018), el cual se realizó modificando algunos de los parámetros establecidos en (Dalla Man et al., 2007b) para pacientes sanos, puesto que este tipo de diabetes no provoca efectos en la digestión de la glucosa. Además se caracteriza porque el páncreas pierde la capacidad de producción de insulina.

La figura 2 ilustra el diagrama de bloques del modelo, en él se representan los factores que afectan la dinámica glucosa - insulina en el cuerpo. El generador de alimentos representa el paso de los alimentos ingeridos de forma sólida y líquida, a través del estómago y el intestino, hasta llegar al torrente sanguíneo. El subsistema de infusión de insulina hace referencia a la insulina administrada de forma exógena, la cual es absorbida por el tejido subcutáneo y llega hasta la sangre para la regulación de los niveles de glucosa. El modelo es integrado a un lazo cerrado para la regulación automática de insulina, constituido por un controlador MPC que predice un valor futuro de concentración de glucosa, teniendo en cuenta la dosis de insulina administrada y el consumo total de carbohidratos.

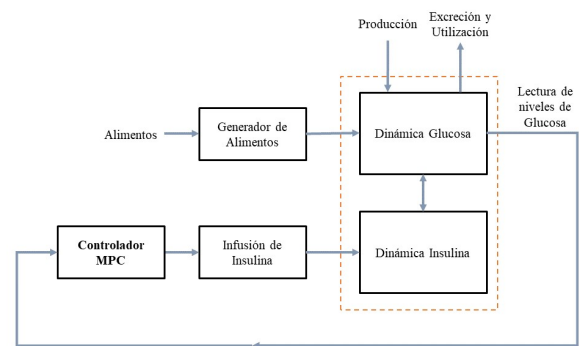


Figura 2: Diagrama en bloques del modelo matemático de un paciente con DM1.

2.1. Generador de alimentos

El modelo de absorción de alimentos propuesto en (Dalla Man et al., 2006) solo tiene en cuenta la ingesta de carbohidratos para la aparición de glucosa en la sangre; en esta investigación se propone tener en cuenta el aporte a la glucosa en la sangre por parte de las grasas y proteínas. La Sociedad Española de Diabetes (IRICOM, 2018) define a la Unidad Grasa-Proteína (UGP), como la cantidad de alimento que aportan 150 kilocalorías (kcal) de grasa y/o alimentos ricos en proteínas. A diferencia de los carbohidratos que son tomados en gramos o raciones, las UGP se miden en kcal. Un gramo de grasa y uno de proteína corresponden a 9 y 4 kcal respectivamente. Para metabolizar 1 UGP se estima un periodo de 3 horas, después, por cada UGP adicional, se añade 1 hora adicional. Es decir, si para 1 UGP se contabilizan 3 horas, para 2 UGP, 4 horas; para 3

UGP, 5 horas; para más de 4 UGP, de 6 a 8 horas (Barrio et al., 2012)(Yoldi, 2018).

Cada ingesta de alimentos (N) se compone de carbohidratos (C) que representan una aparición rápida de glucosa en el estómago (MealC(t)), y grasas-proteínas (UGP), para modelar la metabolización de estas (MealGP(t)) se implementa una función lineal creciente en el tiempo de acuerdo a la duración de digestión (t_{dig}) definida anteriormente. Esto se desarrolla de acuerdo a las ecuaciones (1) y (2) mostradas a continuación.

$$Meal\ C(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ C & t \geq M_j \end{array} \right\} \quad (1)$$

$$Meal\ GP(t) = \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < M_j \\ \left(\frac{UGP}{t_{dig}} \right) \cdot (t - M_j) & M_j \leq t \leq t_{dig} + M_j \\ UGP \cdot 1000 & t > t_{dig} + M_j \end{array} \right\} \quad (2)$$

Donde t representa el tiempo, M_j representa el tiempo de ingesta de cada alimento.

Con el fin de detallar el incremento en el nivel de glucosa debido a la ingesta de grasas y proteínas, se simuló (figura 3) el consumo de 100 gramos de carbohidratos (línea roja) y una ingesta de igual proporción en carbohidratos con 8 gramos de grasas y 12 gramos de proteínas adicionales (línea azul). Con esto se demuestra la importancia de considerar las grasas y proteínas para el ajuste de la terapia de insulina, la dieta alimenticia y los cuidados propios del paciente.

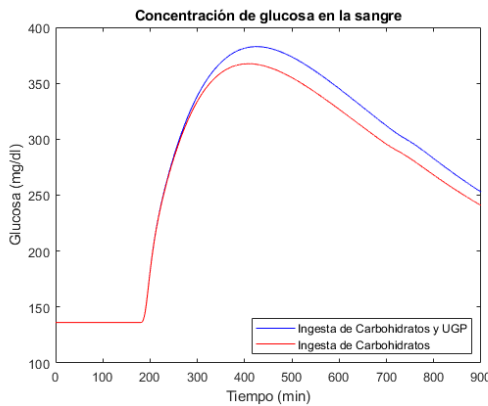


Figura 3: Comparación de ingesta única de carbohidratos e ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas.

2.2. Dinámica glucosa-insulina

La dinámica de la concentración de glucosa e insulina en el organismo está descrita por subsistemas que modelan la producción y utilización de insulina en el cuerpo. Cada subsistema tiene una dinámica específica, que depende del comportamiento de variables internas y de variables de otros subsistemas. La ingesta de alimentos, la producción endógena de glucosa por parte del hígado y la utilización de la misma se relacionan directamente con la concentración de glucosa en la sangre, mientras que en la concentración de insulina, se compone de la cantidad de insulina en el hígado y en el plasma sanguíneo.

2.2.1. Adaptación del modelo para DM1

En el subsistema del páncreas se realiza la adaptación a un modelo con DM1, debido a que en este se lleva a cabo la secreción de insulina. En el funcionamiento del páncreas se establece la diferencia de un paciente sano, con DM1 o con DM2.

De acuerdo con (Breda et al., 2001)(Craig, 2010) la secreción de insulina ($S(t)$) es directamente proporcional a la cantidad de insulina en la vena porta hepática ($S_{po}(t)$) y la producción de insulina por parte del páncreas ($Y(t)$), detallado en las ecuaciones (3) y (4). Los parámetros β y K corresponden a la respuesta pancreática a la glucosa y al cambio de glucosa respectivamente, mientras que α representa un parámetro de retraso. Con el fin de lograr una respuesta pancreática nula, se alteran los valores de β y K , siendo considerados como cero, con lo cual, tanto secreción basal, la insulina en plasma basal y la insulina en el hígado basal son iguales a cero.

$$\dot{Y}(t) = \left\{ \begin{array}{ll} -\alpha \cdot (Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha \cdot (Y(t) + S_b) & \text{si } (G(t) - h) < S_b \end{array} \right\} \quad (3)$$

$$S_{po}(t) = \left\{ \begin{array}{ll} (Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b) & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{array} \right\} \quad (4)$$

De esta manera, surge la necesidad de representar en el modelo la administración de insulina de forma externa o exógena, a través de inyecciones o infusiones continuas, utilizando una bomba de infusión subcutánea.

La figura 4 ilustra la concentración de glucosa e insulina en cada tipo de paciente después de una ingesta de alimentos. La respuesta del paciente sano y con DM2 se simuló a partir del modelo presentado en (Dalla Man et al., 2007b), mientras que el paciente con DM1 se obtuvo a partir de las modificaciones mencionadas anteriormente en el subsistema del páncreas, que permitieron realizar la adaptación a este tipo de paciente con secreción nula de insulina. En la gráfica de la derecha se muestra la concentración de insulina en cada tipo de paciente, la cual es cero en el caso de DM1. Además, en la gráfica de la izquierda se presenta la respuesta de la dinámica de la glucosa para cada tipo de paciente.

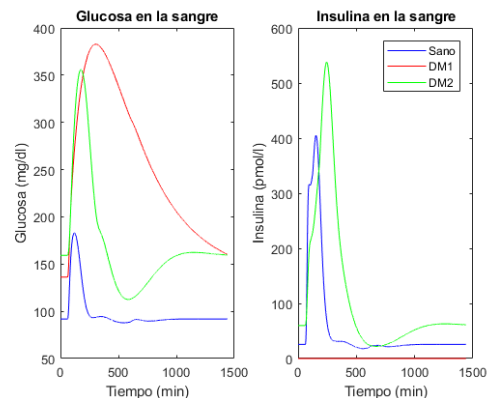


Figura 4: Respuesta del modelo ante cada tipo de paciente.

2.2.2. Ajuste del valor inicial de concentración de glucosa en la sangre

La concentración inicial de glucosa en la sangre o valor basal de glucosa (G_b), depende de la glucosa en el plasma sanguíneo y del volumen de distribución de la misma. El valor inicial de glucosa permite establecer los cuidados de cada paciente a lo largo de un periodo de tiempo determinado. Los parámetros establecidos en el modelo matemático del paciente con DM1, fijan el valor inicial de glucosa en 136.2135 mg/dl; no obstante, la respuesta del organismo de cada paciente es diferente ante cualquier situación, por tanto el valor basal de glucosa varía en cada persona. Con esta adaptación en el modelo es posible considerar fenómenos como el “efecto del alba”, el cual consiste en el aumento de la glucemia en las últimas horas de la madrugada, o las hormonas como el glucagón, cortisol o la hormona del crecimiento, que tienen efectos opuestos a la insulina (Murillo et al., 2004). Por consiguiente, el ajuste del valor de la concentración inicial de glucosa permite analizar el comportamiento futuro de los niveles de glucosa, haciendo posible mejorar la dieta alimenticia y la terapia insulínica de cada paciente.

En el modelo matemático el ajuste del valor basal de glucosa, se realizó variando los parámetros correspondientes a la producción de glucosa y a la efectividad de producción de la misma por parte del hígado. Estos parámetros afectan directamente la producción endógena de glucosa, de manera que un aumento o disminución en estos, afecta directamente a la cantidad y la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo. Teniendo en cuenta lo anterior, en el modelo se estableció un rango entre 80 mg/dl - 180 mg/dl para el valor basal de glucosa. Los parámetros mencionados se variaron aproximadamente el 20% de su valor establecido, para facilitar el ajuste del valor basal de glucosa.

La figura 5 ilustra algunos posibles valores iniciales de glucosa para un paciente con DM1 y la respuesta de la dinámica de los niveles de glucosa a lo largo de un día, con tres ingestas de alimento, partiendo desde el valor inicial definido por cada paciente en específico.

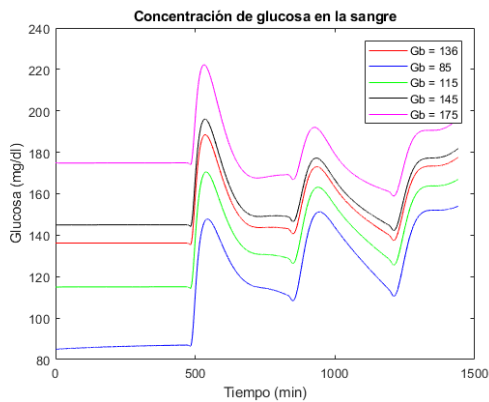


Figura 5: Variación del valor de glucosa basal.

De la misma forma como se identificaron estos parámetros para el ajuste del valor inicial de glucosa, es posible reconocer e incluir variaciones en el modelo, que permitan adaptarlo a los pacientes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que cada persona cuenta con organismos y respuestas diferentes ante cada

situación, dificultando concebir un modelo específico para cada paciente. No obstante, con análisis como el presentado en esta sección, es posible mejorar la adaptación del modelo matemático a situaciones reales.

2.2.3. Adaptación del modelo para la variación de sensibilidad a la insulina

La sensibilidad a la insulina es la cantidad de insulina que el cuerpo necesita para contrarrestar una cantidad determinada de glucosa. Los pacientes con buena sensibilidad son aquellos que necesitan pequeñas cantidades de insulina para secretar una cierta cantidad de glucosa. No obstante, la sensibilidad a la insulina se ve afectada a lo largo del día como resultado de las actividades diarias de cada persona, como el estrés, el ciclo menstrual en el caso de las mujeres, actividad física, entre otros.

La utilización de glucosa dependiente de la insulina, ecuación (5), está relacionada con la cantidad de glucosa en los músculos y tejidos ($G(t)$) y la cantidad de insulina que pasa por el líquido intersticial ($X(t)$), siguiendo la ecuación de Michaelis-Menten. En el modelo matemático, la sensibilidad de la insulina se relacionó con el parámetro K_{m0} del subsistema de utilización de glucosa, ecuación (6), donde el consumo dependiente de la insulina ($U_{id}(t)$) es inversamente proporcional al valor de K_{m0} ; igualmente existe una proporcionalidad directa entre K_{m0} y el nivel de glucosa.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_r(t)}{K_m(X(t)) + G_r(t)} \quad (5)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (6)$$

Para la implementación de la sensibilidad a la insulina en el modelo matemático, se definen seis lapsos de tiempo a lo largo de las 24 horas del día (T_{sen}). Para cada uno de estos, se define la sensibilidad a la insulina ($InsSen$) y se varía el valor del parámetro K_{m0} con respecto a $InsSen$. Lo anterior se realiza de acuerdo a un porcentaje de variación, definido como $Pvar$, y a los valores máximos y mínimos de sensibilidad. La siguiente ecuación modela el cambio de K_{m0} :

$$K_{m0}(t) = \min K + varSen(1) + \sum_{j=1}^N \left\{ \begin{array}{ll} 0 & t < T_{sen_j} \\ \left(\frac{varSen_{j+1} - varSen_j}{T_{sen_{j+1}} - T_{sen_j}} \right) \cdot (t - T_{sen_j}) & T_{sen_j} \leq t \leq T_{sen_{j+1}} \\ varSen_{j+1} - varSen_j & t > T_{sen_{j+1}} \end{array} \right\} \quad (7)$$

Donde $varSen$ es el valor de variación de la sensibilidad en cada instante de tiempo definido y $\min K$ el tiempo de cada variación de sensibilidad en minutos.

2.3. Modelo para infusión de insulina subcutánea

En el modelado para la infusión de insulina subcutánea se tienen en cuenta las dos formas de administración de insulina, tanto por múltiples dosis (MDI) como por infusión continua (ISCI), y la manera en como esta es absorbida por el torrente sanguíneo. En el módulo de MDI se presenta la infusión por

bolo normal, que generalmente se administra con el fin de cubrir una ingesta de alimentos, pretende imitar la secreción pancreática de insulina ante el consumo de alimentos. En el modelo de ISCI se implementan las tres formas de administración de insulina, que actualmente implementan las bombas de infusión continua a lo largo de un día, insulina basal, administrada entre comidas y durante la noche, necesaria para el organismo en reposo, bolo cuadrado, administrado a lo largo de un tiempo estipulado para cubrir alimentos de digestión prolongada, y bolo normal, definido anteriormente.

2.3.1. Múltiples Dosis de Insulina (MDI)

En 1989 Berger y Rodbard (Berger and Rodbard, 1989) describen en su modelo la cinemática de diferentes tipos de insulinas (Rápida, Intermedia, Lenta y Ultralenta) basados en una ecuación logística de absorción de insulina, derivada de estudios anteriores (Nucci and Cobelli, 2000).

$$I_{abs}(t) = \sum_{j=1}^N z \cdot \frac{s \cdot t^s \cdot T_{50}^s \cdot D_j^n}{t[T_{50}^s + t^s]^2} \quad (8)$$

Donde $I_{abs}(t)$ es la tasa de absorción de insulina cutánea, N es el número de infusiones de insulina, D^n es la cantidad de Unidades de Insulina (UI) inyectadas en el tejido subcutáneo, t el tiempo de infusión, s el parámetro que define el patrón de absorción de insulina dependiendo del tipo, z es el parámetro que permite ajustar las unidades de I_{abs} en el modelo teniendo en cuenta el peso molecular de la insulina (5831,648gr/mol) National Center for Biotechnology Information (2018), y T_{50} es el intervalo de tiempo para alcanzar una absorción del 50 % de la insulina inyectada, descrito por:

$$T_{50}(D^n) = a \cdot D^n + b \quad (9)$$

Siendo a y b parámetros definidos por Berger y Rodbard para caracterizar la dependencia del intervalo de tiempo en el que la insulina se absorbe en un 50 %.

2.3.2. Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

La administración de insulina de forma continua se implementó teniendo en cuenta el comportamiento de la insulina definida de acuerdo al modelo de absorción presentado en (Dalla Man et al., 2007a), y la insulina descrita se denominó de tipo “ultrarrápida”. En este la infusión de insulina ($IIR(t)$), puede ser modelada como un sistema de dos compartimientos, que representan las concentraciones subcutáneas de insulina monomérica ($I_{sc2}(t)$), insulina biológicamente activa que llega directamente al plasma sanguíneo; y no monomérica ($I_{sc1}(t)$), la cual se descompone en insulina monomérica y pasa al flujo sanguíneo. De acuerdo a lo anterior las ecuaciones (10), (11) y (12) describen la tasa de aparición de insulina en el plasma.

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (10)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (11)$$

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (12)$$

Donde k_d es la tasa de descomposición de insulina inyectada, k_{a1} y k_{a2} son parámetros de transmisión de insulina. Las siguientes ecuaciones modelan los diferentes tipos de infusión de insulina, donde la infusión total ($IIR(t)$), se define como la suma de las tasas de infusión por bolo normal ($IIR_n(t)$), bolo cuadrado ($IIR_c(t)$) y basal ($IIR_b(t)$).

$$IIR(t) = z \cdot (IIR_n(t) + IIR_c(t) + IIR_b(t)) \quad (13)$$

$$IIR_n(t) = \sum_{j=1}^{Nin} D_j^n \cdot \delta(t - t_j^n) \quad (14)$$

$$IIR_c(t) = \sum_{j=1}^{Nic} \left\{ \begin{array}{l} D_j^c \quad t_j^n \leq t < (t_j^n + L_j^c) \\ 0 \quad t_j^n > t \geq (t_j^n + L_j^c) \end{array} \right\} \quad (15)$$

$$IIR_b(t) = \sum_{j=1}^{Nib-1} \left\{ \begin{array}{l} D_j^b \quad t_j^b \leq t < t_{j+1}^b \\ 0 \quad t_j^b > t \geq t_{j+1}^b \end{array} \right\} \quad (16)$$

Siendo N_{ib} , N_{in} , N_{ic} el número de infusiones de insulina basal, por bolo normal y bolo cuadrado respectivamente; D_j^n , D_j^c , D_j^b representan la dosis de las infusiones de insulina basal, bolo normal y bolo cuadrado, t el instante de tiempo en el que se realiza la infusión y L es la duración del bolo cuadrado.

2.3.3. Tasa de Absorción de Insulina ($I_{exo}(t)$)

La tasa de absorción de insulina subcutánea en plasma $I_{exo}(t)$, está definida como la suma de las posibles administraciones de insulina subcutánea por MDI e ISCI en el tiempo.

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot R_i(t) \quad (17)$$

Con $I_{abs}(t)$ y $R_i(t)$ como la tasa de aparición de insulina en plasma por MDI o ISCI respectivamente.

La bomba de infusión de insulina se conecta con el tejido subcutáneo a través de un fino tubo de plástico, el cual termina en una cánula que se localiza debajo de la piel. El cambio de catéter administrador de insulina debe hacerse cada dos o tres días, debido a que a medida que pasa el tiempo el catéter permanece colocado en el mismo sitio, provocando infecciones en la zona. Adicionalmente se puede presentar un desplazamiento de la cánula fuera del espacio subcutáneo, que conlleva a la filtración de insulina y a la formación de burbujas; provocando una disminución de la eficiencia en la absorción de la insulina (Colino, 2018)(Apablaza et al., 2017).

La ecuación 17 modela la tasa de absorción de insulina, en esta la variable $K_{inf}(t)$ hace referencia a la saturación de insulina en la zona de inserción del catéter, lo cual representa un porcentaje de pérdida de eficiencia (P_k) en la absorción de insulina subcutánea por cada día de uso del catéter.

$$K_{inf}(t) = P_k \cdot t \quad (18)$$

La figura 6 permite apreciar la absorción de insulina exógena, de acuerdo a los tipos de insulina definidos en (Berger and Rodbard, 1989)(Dalla Man et al., 2007a). Las insulinas ultrarrápida y rápida son de acción rápida, estas permiten controlar el incremento de los niveles de glucosa debidos a la ingesta de alimento, la infusión de estas se hace generalmente momentos antes de consumir alimentos. Los otros tres tipos de insulinas, se utilizan para mantener los niveles de glucosa en rangos adecuados en las noches de sueño y en lapsos de tiempo entre las comidas. Todos los tipos de insulina pueden ser utilizados

por los pacientes en cualquiera de los dos tipos de terapia, MDI o ISCI.

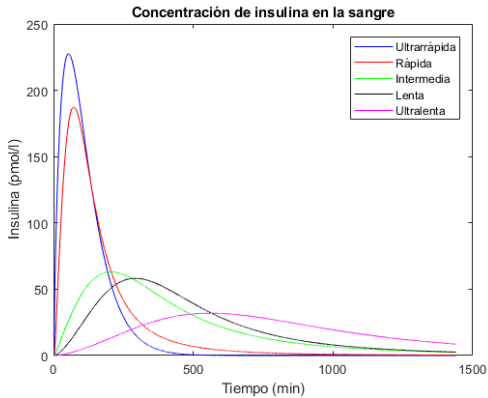


Figura 6: Comparación de la absorción de todos los tipos de insulina.

2.4. Simulación del modelo matemático

En esta sección se presentan diferentes experimentos, que hacen posible analizar la respuesta del sistema ante diferentes situaciones propias de un paciente real; para cada simulación se tomó como referencia a una persona de 70 Kg de peso.

2.4.1. Comparación MDI e ISCI

La simulación presentada en la figura 7 da a conocer la respuesta del modelo matemático ante la ingesta de alimentos durante el día, de manera que se pueda comparar el desempeño de los diferentes tratamientos (MDI, ISCI) bajo las mismas condiciones. La tabla 1 da a conocer los tres eventos fijos de simulación con las cantidades de carbohidratos, grasas y proteínas consumidos. Adicionalmente se definió una infusión de insulina basal para cada caso, correspondiente a 1.475 UI; para la terapia por MDI se administra una dosis de insulina de acción lenta, mientras que para ISCI se administra continuamente insulina de tipo ultrarrápida a lo largo de la simulación.

Tabla 1: Eventos de simulación, comparativa de terapia insulínica.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	66	100	80
Proteínas (gr)	19	12	38
Grasas (gr)	21	8	44
Tiempo de infusión de insulina (minutos)	465	825	1185
Dosis para la simulación de MDI (UI)	5	7	5
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	5	7	5

El resultado de esta experimentación evidencia las ventajas de la terapia insulínica por ISCI en la regulación de los niveles de glucosa en el plasma, frente al tratamiento convencional por MDI. Se aprecian mayores niveles de insulina a través de ISCI, lo cual se ve reflejado en el mejoramiento del control de los niveles de glucosa a través de este tipo de tratamiento.

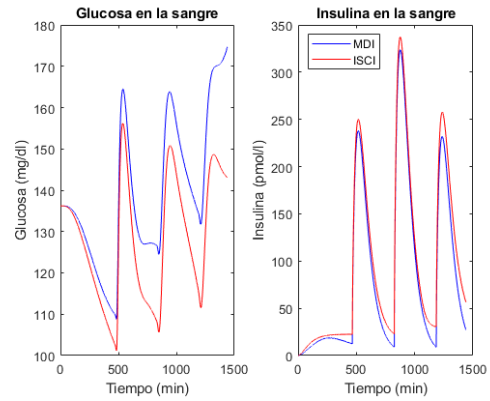


Figura 7: Evaluación de la terapia insulínica por MDI e ISCI.

2.4.2. Comparación bolo normal y bolo dual

La figura 8 ilustra la comparación de administrar insulina al organismo por infusión normal e infusión dual, para controlar el nivel de glucosa en la sangre posterior a la ingesta de una comida, que además de carbohidratos, contiene grasas y proteínas. Cabe aclarar que la infusión dual suministra una cantidad de insulina como bolo normal y el restante por bolo cuadrado, utilizando una bomba de insulina. Para esta simulación se ha supuesto una ingesta de 88 gramos de carbohidratos, 44 gramos de grasas, 38 gramos de proteínas. Se ha programado un total de 6 UI de infusión por bolo normal, mientras que para la infusión por bolo dual se determinaron 4 UI por bolo normal y 2 UI por bolo cuadrado, donde se administra 0.5 UI por 4 horas.

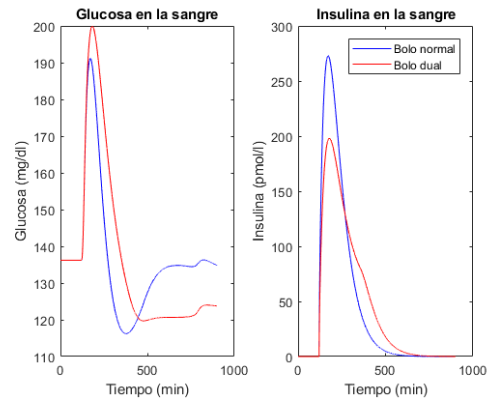


Figura 8: Comparación entre infusión de insulina por bolo normal y bolo dual.

Este experimento permite demostrar las ventajas de utilizar bolos duales para el control de comidas ricas en grasas y proteínas, debido a que este tipo de administración facilita la regulación del nivel de glucosa a través del tiempo que toma la metabolización del alimento. No obstante, aunque el resultado del control de glucemia mediante un bolo normal es eficiente, una ingesta mayor de grasas y proteínas puede ocasionar subidas en el nivel de glucosa en el tiempo, que en algunos casos hace necesario una infusión de insulina adicional.

2.4.3. Variación de sensibilidad a la insulina

Se simularon 3 ingestas de alimento compuestas por carbohidratos, grasas y proteínas a lo largo del día. Se propone

contrastar los dos tipos de administración de insulina, a través de MDI e ISCI, variando la sensibilidad a la misma como consecuencia de las actividades propias del paciente, y se analiza cómo se afecta el nivel de glucosa de acuerdo a esta variación. Se establecieron los valores de sensibilidad de un paciente a determinadas horas del día, a partir de estos, se altera el parámetro K_{m0} en un porcentaje de variación del 20 %.

En la figura 9 se presenta el resultado de simulación de este experimento; las gráficas ilustran el control de los niveles de glucosa, producto de los dos tipos de terapia insulínica, permitiendo comparar el comportamiento de los niveles de azúcar en la sangre, cuando se varía la sensibilidad a la insulina y cuando esta permanece normal. Es posible evidenciar lapsos de tiempo en los cuales, como consecuencia de la variación de la sensibilidad, se hace necesario incrementar o disminuir la cantidad de insulina.

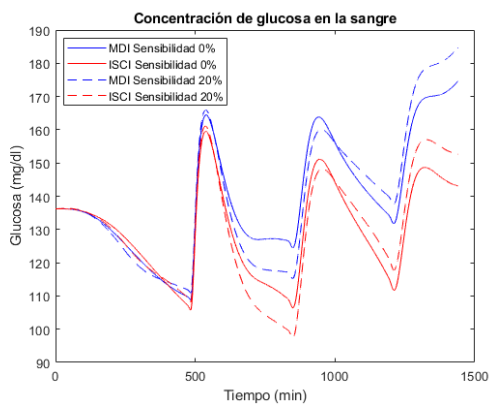


Figura 9: Contraste entre las terapias de infusión de insulina, a partir de la variación de sensibilidad a la misma.

2.4.4. Pérdida de absorción de insulina

Se desea demostrar cómo la pérdida de absorción de insulina ocasiona variaciones no deseadas en la concentración de la glucosa en la sangre. En la simulación se ajustaron las dosis de insulina basal y normal, para la controlar el nivel de azúcar en sangre. Se estableció un total de 15 comidas ricas en carbohidratos, grasas y proteínas, distribuidas a lo largo de las 72 horas de simulación.

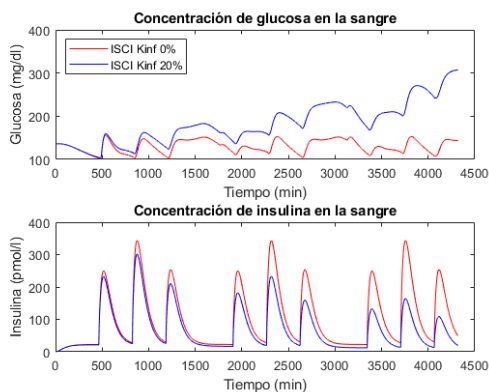


Figura 10: Pérdida de absorción de insulina.

El resultado, ilustrado en la figura 10, muestra cómo esta variación altera la concentración de insulina en la sangre en el tiempo, ocasionando pérdidas significativas de insulina en la sangre después de 24 horas de la simulación, provocando incrementos en el nivel de glucosa. Esta simulación permite ilustrar al paciente una de las desventajas en la utilización de bombas de insulina, sin embargo esta puede ser contrarrestada ajustando la terapia insulínica.

3. Modelo matemático en lazo cerrado

A continuación, se presenta el controlador utilizado para la regulación automática de insulina, la integración de este con el modelo matemático y los experimentos que permiten evaluar el desempeño del modelo en lazo cerrado.

3.1. Controlador MPC

Para el diseño del controlador se tuvo en cuenta el Sistema de Páncreas Artificial de Código Abierto, OpenAPS (OpenAPS Community, 2015). Esta es una herramienta diseñada para ajustar automáticamente la infusión de insulina basal, con el objetivo de mantener la glucosa en el plasma sanguíneo en un nivel adecuado, principalmente durante la noche y entre comidas. Hasta el momento OpenAPS no está diseñado para tomar acciones sobre la dosificación de bolos de insulina cuando hay ingestas de alimento.

Cada usuario implementa el algoritmo de control que desee, sin embargo el más utilizado es el modelo de control predictivo (MPC), el cual estima el valor futuro de glucosa basado en el valor actual, las dosis de insulina administradas anteriormente, el consumo de carbohidratos y configuraciones personales. Para facilitar la integración del modelo matemático con el controlador de dosificación de insulina, se implementó en Matlab el núcleo de toma de decisiones desarrollado en la plataforma, permitiendo evaluar el desempeño del modelo matemático en lazo cerrado.

Inicialmente, el controlador estima un valor futuro de glucosa ($eventualBG$), usando la lectura del valor actual de glucosa (BG), el factor de sensibilidad a la insulina del paciente (ISF) y el valor de la insulina activa en el cuerpo (IOB), de acuerdo a la ecuación (19).

$$eventualBG = BG - (ISF \cdot IOB) \quad (19)$$

OpenAPS sigue la misma lógica que usa una persona con DM1 para tomar decisiones con respecto a la dosificación. Generalmente, esto significa tomar el valor eventual de glucosa en la sangre ($eventualBG$), restarle el valor ideal ($target$) y aplicarle el factor de sensibilidad a la insulina (ISF), para así determinar cuánta insulina es necesaria para corregir el valor de glucosa en sangre hasta llegar al valor ideal ($InsReq$), como se muestra en la siguiente ecuación:

$$InsReq = \frac{eventualBG - target}{ISF} \quad (20)$$

Los usuarios de OpenAPS definen el perfil de insulina basal a administrar a lo largo del día (*treatment*). Cada 30 minutos se incrementa o disminuye la cantidad de insulina definida en el perfil basal, teniendo en cuenta la predicción del valor de glucosa (*eventualBG*), obteniendo una nueva tasa basal (*rate*), así:

$$rate = treatment + (2 \cdot InsReq) \tag{21}$$

3.2. Experimentos y evaluación del modelo matemático en lazo cerrado

Para entender el funcionamiento del controlador implementado y evaluar su desempeño, se exponen los resultados obtenidos de diferentes simulaciones del modelo matemático propuesto en lazo cerrado, comprendido por un paciente de 90 kilogramos y variaciones de la sensibilidad a la insulina en el tiempo.

3.2.1. 15 horas sin ingestas

Se realiza una simulación de 900 minutos (15 horas), en la cual el paciente no ingiere alimentos, adicionalmente, cuenta con variaciones en la sensibilidad a la insulina en un 20% y un perfil basal de insulina constante de 0.2 UI/hora, 3UI en total. El valor inicial de la glucosa en la simulación es de 136.2 mg/dl, el valor objetivo de glucosa definido en el MPC es 105 mg/dl; al no contar con infusión de insulina por bolo, toda la acción de control de los niveles de glucosa es realizada por la insulina basal.

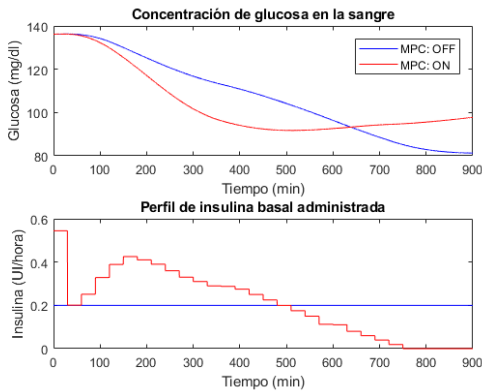


Figura 11: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación 15 horas, sin ingestas.

La figura 11 ilustra el resultado de la simulación con las características definidas anteriormente, en el primer caso de ISCI en lazo abierto (línea azul), el valor de glucosa tiende a decaer en el tiempo a pesar de las variaciones, y no hay manera de mantener el nivel de glucosa en un rango específico al ser infusión continua. Por otra parte, en el caso de ISCI en lazo cerrado (línea roja) se administra insulina proporcionalmente al valor de glucosa, adicionalmente, se puede suspender la infusión de insulina cuando es necesario. El total de insulina utilizada en el tratamiento MPC es de 3.1069 UI. La gráfica da a conocer las ventajas del tratamiento con ISCI en lazo cerrado para lapsos de tiempo prolongados sin ingestas de alimentos.

3.2.2. Ingesta pequeña no anunciada

Las ingestas de alimento no anunciadas son aquellas a las que no se les administra insulina después de ser ingeridas; para percibir la reacción del controlador MPC ante ingestas pequeñas de este tipo, se realiza una simulación con condiciones similares al experimento anterior, a diferencia que el tiempo de simulación es de 1200 minutos (20 horas), en la cual a partir del minuto 420 se produce una ingesta de 14 gramos de carbohidratos.

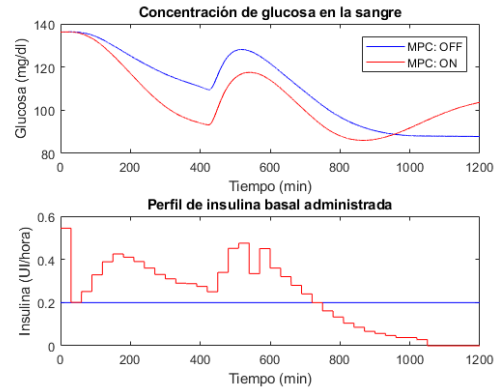


Figura 12: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación ingesta pequeña no anunciada.

En la figura 12 se aprecia la variación en el perfil de insulina basal (línea roja) cuando se presenta un aumento en la concentración de glucosa en la sangre. Este mismo experimento muestra la suspensión inteligente en la administración de insulina, realizada por el controlador cuando el nivel de glucosa decae, esto permite evitar la presencia de hipoglucemias no deseadas. La gráfica permite apreciar un control aceptable sobre el nivel de azúcar en la sangre. En total se utilizan 4.6272 UI, 0.6273 UI más que el perfil constante de 0.2 UI/hora.

3.2.3. Ingesta sin bolo de insulina

Se realiza una simulación con condiciones similares a las del experimento anterior en cuanto a tiempo y sensibilidad, sin embargo, la ingesta de alimentos es significativamente mayor que la anterior, 70 gramos de carbohidratos.

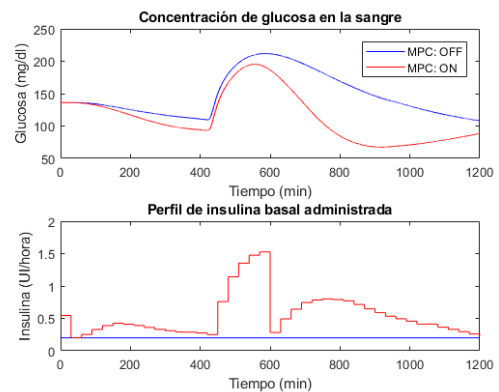


Figura 13: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación ingesta sin bolo de insulina.

Como consecuencia a los niveles altos de glucosa en la sangre, la figura 13 muestra que el controlador MPC administra cantidades de insulina superiores a 1UI/hora durante más de 2 horas, ocasionando que el nivel de glucosa baje hasta 67 mg/dl, aumentando el riesgo de hipoglucemia.

3.2.4. Comparación de los diferentes tratamientos: MDI, ISCI en lazo abierto, ISCI integrado al MPC

El objetivo de la presente simulación es comparar la respuesta de la glucosa en el plasma sanguíneo en el tiempo, para cada uno de los tratamientos implementados (MDI, ISCI y ISCI-MPC), administrando la misma cantidad en insulina total.

Se realiza una simulación de 1440 minutos (24 horas), el paciente recibe 3 ingestas de alimento y la administración de insulina por bolo correspondiente a cada ingesta, especificado en la tabla de eventos 2.

Tabla 2: Eventos de simulación, comparativa de los diferentes tratamientos.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	45	70	60
Proteínas (gr)	0	30	20
Grasas (gr)	5	20	20
Tiempo de infusión de insulina (minutos)	470	830	1190
Dosis para la simulación de MDI (UI)	0.5	3.5	4
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	1	3	2

La insulina basal definida para MDI son 5 UI de tipo lenta, que se administran al inicio de la simulación; para ISCI se administró el perfil basal definido en la tabla 3, sumando 7 UI a lo largo del día, sumando un total de 13 UI en cada caso. El valor del objetivo de glucosa definido en el controlador se dividió en 2 tramos de tiempo, 105 mg/dl desde el inicio de la simulación y 95 mg/dl a partir del minuto 420 (7 horas).

Tabla 3: Perfil basal de insulina, tratamiento ISCI, simulación diferentes tratamientos.

Tiempo (minutos)	Dosis (UI/hr)
0	0.60
120	0.25
240	0.45
600	0.15
840	0.45
960	0.40
1080	0.60
1200	0.30

La figura 14 ilustra la respuesta de la comparación de los tratamientos con las condiciones establecidas anteriormente. El tratamiento por MDI se ve afectado por las variaciones de sensibilidad a la insulina del paciente. Por otra parte, los tratamientos por ISCI responden de mejor manera a las variaciones de sensibilidad, manteniendo los niveles de glucosa en rangos aceptables, sin embargo se aprecia que al implementar el MPC, la insulina basal cambia acorde a la dinámica de la glucosa, permitiendo que se mantenga en un rango cercano al valor objetivo.

El total de insulina basal utilizada por el MPC es de 6.5489 UI, 12.5489 UI para basal y bolo, 3.47 % menos insulina que los tratamientos convencionales.

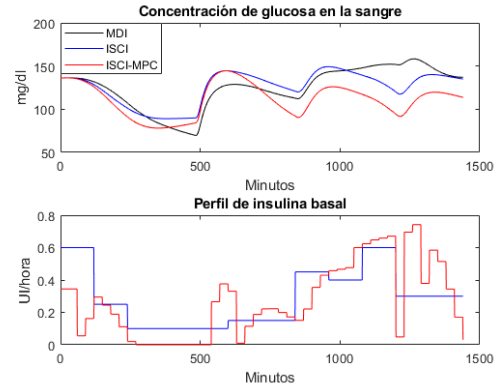


Figura 14: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación comparación de los diferentes tratamientos.

3.2.5. Evaluación del controlador con diferentes tiempos de acción

Como se mencionó anteriormente, el controlador implementado toma decisiones cada 30 minutos. Se realiza una simulación en la que se evalúa el rendimiento del controlador tomando decisiones en un lapso de tiempo mayor y uno menor, cada 45 minutos y 15 minutos respectivamente. Se fija el tiempo de simulación en 1200 minutos (20 horas) y se realiza una ingesta de 20 gramos de carbohidratos en el minuto 360. En la figura 15 se visualiza la concentración de glucosa y el perfil basal para cada caso, la tabla 4 resume los resultados de acuerdo a cada tiempo de reacción.

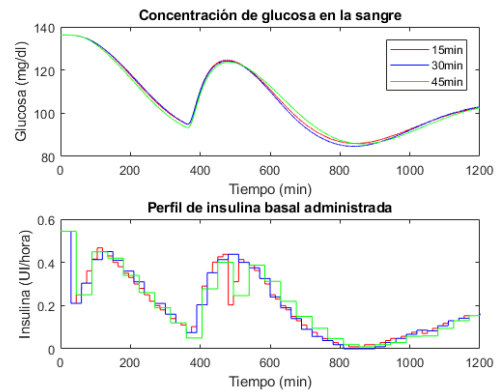


Figura 15: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tiempos de reacción.

Tabla 4: Resultados para cada tiempo de reacción

Tiempo de reacción (minutos)	15	30	45
Media (mg/dl)	106.178	105.806	105.832
Máximo después de la ingesta (mg/dl)	124.626	124.178	123.700
Mínimo (mg/dl)	86.023	84.682	85.810
Basal total (UI)	3.970	3.980	3.961

El resultado de la simulación se resume en la tabla 4, la cual muestra que cuando se implementa el controlador MPC con un cambio en la acción de control cada 45 minutos, se aprovecha la insulina de mejor manera reflejando un mejor control del nivel de glucosa, en comparación al controlador con acción de control cada 15 minutos. No obstante, 45 minutos puede considerarse un tiempo demasiado prolongado para la toma de decisiones. La respuesta para 30 minutos muestra un incremento en la cantidad de insulina utilizada y un control aceptable en los niveles de glucosa, el valor mínimo es significativamente menor que en los otros casos. Adicionalmente, la media y el valor máximo permanecen con valores superiores para el caso de 15 minutos como tiempo de reacción.

4. Conclusiones

En esta investigación se presenta un modelo matemático de un paciente con DM1, el cual implementa factores específicos que afectan las dinámicas de producción de glucosa, como la ingesta de grasas y proteínas, poco consideradas en la literatura, y el ajuste valor basal de glucosa en la sangre, además de introducir varios tipos de insulina exógena, la variación de sensibilidad a la insulina, y diferentes métodos de administración de la misma.

El modelo facilita el estudio del comportamiento de las dinámicas glucosa-insulina frente a situaciones específicas, proporcionando información detallada que aportan al entendimiento y mejoramiento de los algoritmos de control a desarrollar, ampliando la posibilidad de realizar pruebas de control y evaluación sin riesgo.

Si bien el controlador implementado no suministra una cantidad de insulina que contrarreste ingestas completas de alimentos, se logró demostrar que la utilización de este tipo de tecnologías mejora el perfil glucémico del paciente, entre comidas y en periodos prolongados sin ingestas.

Finalmente, como trabajos futuros se deben incluir en el modelo efectos de hormonas determinantes en la dinámica de la glucosa como el glucagón, el cortisol, la hormona del crecimiento y hormonas presentes en los ciclos menstruales en las mujeres. Del mismo modo se debe caracterizar el efecto del ejercicio físico como alternativa para contrarrestar niveles elevados de glucosa en la sangre.

Referencias

Ackerman, E., Rosevear, J. W., McGuckin, W. F., 1964. A mathematical model of the glucose-tolerance test. *Physics in Medicine & Biology* 9 (2), 203. American Diabetes Association, 2017. [Online; accessed October 2018]. URL: <http://www.diabetes.org/>

Apablaza, P., Soto, N., Codner, E., 2017. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista Médica de Chile* 145 (5), 630–640.

Barrio, R., Andia, V., Vázquez, F., Salgado, Y., Valverde, M., Jansa, M., Flores, M., 2012. Guía de educación terapéutica, al inicio de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). *PardeDós*. URL: <https://diabetesmadrid.org/>

Beneyto, A., Bertachi, A., Bondia, J., Vehi, J., 2018. A new blood glucose control scheme for unannounced exercise in type 1 diabetic subjects. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 1–8.

Bergental, R. M., Garg, S., Weinzimmer, S. A., Buckingham, B. A., Bode, B. W., Tamborlane, W. V., Kaufman, F. R., 2016. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *Jama* 316 (13), 1407–1408.

Berger, M., Rodbard, D., 1989. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care* 12 (10), 725–736.

Binder, C., 1969. Absorption of injected insulin: A clinical-pharmacological study. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 27 (S2), 1–83.

Bolie, V. W., 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology* 16 (5), 783–788.

Breda, E., Cavaghan, M. K., Toffolo, G., Polonsky, K. S., Cobelli, C., 2001. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes* 50 (1), 150–158.

Breton, M., Farret, A., Bruttomesso, D., Anderson, S., Magni, L., Patek, S., Dalla Man, C., Place, J., Demartini, S., Del Favero, S., 2012. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 61, 2230–2237.

Bruttomesso, D., Farret, A., Costa, S., Marescotti, M. C., Vettore, M., Avogaro, A., Tiengo, A., Dalla Man, C., Place, J., Facchinetti, A., 2009. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3, 1014–1021.

Clarke, W. L., Anderson, S., Breton, M., Patek, S., Kashmer, L., Kovatchev, B., 2009. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3, 1031–1038.

Clemens, A., Chang, P., Myers, R., 1977. The development of biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIS). *Hormone and metabolic research* 7, 23–33.

Cobelli, C., Nucci, G., Del Prato, S., 1999. A physiological simulation model of the glucose-insulin system. Vol. 2.

Colino, E., 2018. Fundación para la Diabetes. [Online; October 2018]. URL: <http://www.fundaciondiabetes.org/>

Craig, T. P., 2010. Dietary Carnitine Supplementation as a potential modulator of insulin sensitivity. Master's Thesis, University of Stirling. URL: <https://dspace.stir.ac.uk/>

Dalla Man, C., Breton, M. D., Cobelli, C., 2009. Physical activity into the meal glucose-insulin model of type 1 diabetes: in silico studies 3, 56–67.

Dalla Man, C., Camilleri, M., Cobelli, C., 2006. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53 (12), 2472–2478.

Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C., 2014. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of Diabetes Science and Technology* 8 (1), 26–34.

Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., Cobelli, C., 2007a. GIM, simulation software of meal glucose insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, 323–330.

Dalla Man, C., Rizza, R. A., Cobelli, C., 2007b. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (10), 1740–1749.

Haidar, A., 2016. The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes. *IEEE Control Systems* 36 (5), 28–47.

International Diabetes Federation, 2017. IDF diabetes atlas, 8th Edition. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>

IRICOM, 2018. Sociedad Española de Diabetes. [Online; October 2018]. URL: <http://www.sediabetes.org/>

Kadish, A. H., 1963. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *ASAIO Journal* 9 (1), 363–367.

Manrique, J., Romero, J. D., Sabater, J. M., Vivas, O. A., Vicente, J. M., 2018. Simulador de paciente T1D en tiempo real. *Actas de las XXXIX Jornadas de Automática, Badajoz*, 64–71.

Mauseth, R., Hirsch, I. B., Bollyky, J., Kircher, R., Matheson, D., Sanda, S., Greenbaum, C., 2013. Use of a “fuzzy logic” controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics* 15 (8), 628–633.

Murillo, M. D., Fernández, F., Tuneu, L., 2004. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF). URL: <http://www.ugr.es/>

National Center for Biotechnology Information, 2018. Insulin aspart. *Pub Chem Compound Database*, [Online; October 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132418>

Nimri, R., Atlas, E., Ajzensztejn, M., Miller, S., Oron, T., Phillip, M., 2012. 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.

Nucci, G., Cobelli, C., 2000. Models of subcutaneous insulin kinetics. a critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 62 (3), 249–257.

- OpenAPS Community, 2015. Openaps. OpenAPS.org, [Online; October 2018].
URL: <https://openaps.org/>
- Renard, E., Place, J., Cantwell, M., Chevassus, H., Palerm, C. C., 2010. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 33 (1), 121–127.
- Segre, G., Turco, G., Vercellone, G., 1973. Modeling blood glucose and insulin kinetics in normal, diabetic and obese subjects. *Diabetes* 22 (2), 94–103.
- Steil, G. M., Palerm, C. C., Kurtz, N., Voskanyan, G., Roy, A., Paz, S., Kandeel, F. R., 2011. The effect of insulin feedback on closed loop glucose control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (5), 1402–1408.
- Toffolo, G., Bergman, R. N., Finegood, D. T., Bowden, C. R., Cobelli, C., 1980. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes* 29 (12), 979–990.
- Trajanoski, Z., Wach, P., Kotanko, P., Ott, A., Skraba, F., 1993. Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin-analogues. *Biomedizinische Technik Biomedical Engineering* 38 (9), 224–231.
- Turksoy, K., Cinar, A., 2014. Adaptive control of artificial pancreas systems—a review. *Journal of Healthcare Engineering* 5 (1), 1–22.
- Weinzimer, S. A., Sherr, J. L., Cengiz, E., Kim, G., Ruiz, J. L., Carria, L., Voskanyan, G., Roy, A., Tamborlane, W. V., 2012. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*.
URL: <http://care.diabetesjournals.org>
DOI: 10.2337/dc12-0330
- Yoldi, C., Mayo 2018. Las grasas y las proteínas también cuentan. *Guía Diabetes tipo 1*, [Online; October 2018].
URL: <https://www.diabetes-cidi.org/>