

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 029**

51 Int. Cl.:

G16H 40/63 (2008.01)

G16H 50/20 (2008.01)

G16H 50/30 (2008.01)

G01N 33/74 (2006.01)

G16H 20/17 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2011** **PCT/US2011/028163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011** **WO11112974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011** **E 11754192 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022** **EP 2545185**

54 Título: **Método y sistema para la seguridad, análisis y supervisión de la acción de la bomba de insulina y otros modos de administración de insulina en la diabetes**

30 Prioridad:

11.03.2010 US 312916 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION
(100.0%)
250 West Main Street, Suite 300
Charlottesville, VA 22902, US**

72 Inventor/es:

**BRETON, MARC, D.;
PATEK,STEPHEN, D.;
KOVATCHEV, BORIS, P. y
HUGHES, COLLEEN, S.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 924 029 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para la seguridad, análisis y supervisión de la acción de la bomba de insulina y otros modos de administración de insulina en la diabetes

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas y reivindicación de prioridad

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de Solicitud provisional de los Estados Unidos número de serie 61/312,916 presentada el 11 de marzo de 2010.

Campo

La invención se refiere a mecanismos de administración de insulina y más específicamente a mecanismos de administración de insulina con funciones de seguridad.

10 Antecedentes

La hipoglucemia es común en la diabetes tipo 1 (T1DM) [1] y se vuelve más frecuente en la diabetes tipo 2 (T2DM) con la intensificación del tratamiento [2]. La insuficiencia autonómica asociada a la hipoglucemia (HAAF) está bien documentada en la T1DM [3,4,5] y también se observa en la T2DM tratada de forma intensiva [6]. Incluso las terapias más modernas son imperfectas y pueden desencadenar una disminución aguda de los niveles de BG, lo que podría provocar una hipoglucemia grave (SH), definida como una neuroglucopenia grave que provoca pérdida del conocimiento o estupor que impide el autotratamiento [1]. SH puede causar disfunción cognitiva, coma o muerte súbita [1,5]. En consecuencia, la hipoglucemia se ha identificado como la principal barrera para el control de la diabetes [3].

- La terapia con bomba y pluma de insulina es cada vez más frecuente en la T1DM y también se recomienda como medio para mejorar el control glucémico en la T2DM. La administración de insulina por la bomba o pluma de insulina está determinada por lecturas de glucosa en sangre que tradicionalmente se obtienen mediante autocontrol (SMBG) o, más recientemente, mediante control continuo de glucosa (CGM). Como resultado, todos los métodos existentes de seguridad y prevención de la hipoglucemia basan sus decisiones en las señales generadas por estos dos tipos de dispositivos, es decir, los datos de SMBG o CGM se utilizan para detectar, predecir, alarmar y posiblemente prevenir la hipoglucemia [7, 8]. Un aspecto de una realización de la presente invención emplea, por primera vez, las solicitudes de administración de insulina como señal principal para el control de la seguridad de la hipoglucemia.

- El documento "Control to Range for Diabetes: Functionality and Modular Architecture for the Juvenile Diabetes Research Foundation Artificial Pancreas Consortium Journal of Diabetes Science and Technology" por Boris Kovatchev et al., publicado en Journal of Diabetes Science and Technology, vol. 3, No. 5, 1 de septiembre de 2009, páginas 1058 -1065 (XP055155042) describe un método de control de bucle cerrado para una bomba de insulina que implementa una regulación externa continua de la glucosa en un paciente. Los módulos de control reciben datos de glucosa e insulina en sangre en tiempo real, evalúan el riesgo de hipoglucemia y atenúan la tasa de administración de insulina cuando es necesario. A diferencia de la presente invención, no divulga la determinación del riesgo de hipoglucemia en un parto previsto que es en el futuro.

Breve resumen

- 35 Los mecanismos de administración de insulina que incluyen la pluma de insulina son cada vez más frecuentes en el tratamiento de la T1DM. La administración de insulina por la pluma de insulina está determinada por lecturas de glucosa en sangre que tradicionalmente se obtienen mediante autocontrol (SMBG) y, más recientemente, mediante control continuo de glucosa (CGM). Presentamos un método para usar la información de la pluma de insulina para mejorar la seguridad de la terapia con insulina al monitorizar la tasa basal, detectar los bolos de insulina antes de las comidas e informar al usuario sobre recomendaciones de insulina excesivas.

- Los datos de la pluma de insulina se refieren a (1) comandos del usuario (en una terapia designada) o del controlador (en control de bucle abierto o cerrado) o (2) retroalimentación de la pluma con respecto a la insulina administrada (independientemente del tipo de control empleado). En el método propuesto (y el sistema relacionado), los datos de la pluma de insulina se envían al supervisor de administración de insulina antes de enviarse al mecanismo de administración de insulina. Este paso intermedio entre la solicitud de insulina y la acción de administración de insulina permite la oportunidad de alertar al usuario de cantidades de solicitud de insulina "excesivas", es decir, aquellas cantidades de insulina que provocarán hipoglucemia si no se toman "medidas adicionales" en el momento en que se solicita la cantidad de insulina es administrada. Definimos "acción adicional" como cualquier acción que pueda contrarrestar los efectos hipoglucemiantes de la insulina; estas acciones incluyen, entre otras, el consumo de carbohidratos y la inyección de glucagón. En el caso de que el IDS detecte bolos preprandiales, la acción que se realiza con la administración de insulina es el consumo de carbohidratos. La figura 2 presenta un diagrama de flujo de la acción del IDS y la figura 3 proporciona un esquema del IDS, usando la notación explicada en la sección 6 de este documento.

- Un aspecto de una realización de la presente invención proporciona, por primera vez, la capacidad de centrarse, por ejemplo, en la señal del mecanismo de administración de insulina como fuente principal de información para el análisis

de seguridad de la administración de insulina en la diabetes. Tradicionalmente, la insulina destinada a la administración está preprogramada en el mecanismo de administración de insulina y se ejecuta en un momento específico o a pedido específico del usuario sin más procesamiento previo, es decir, no se toman medidas de seguridad entre la solicitud de insulina y la administración de insulina. Un aspecto de una realización de la presente invención proporciona la inserción de una función de supervisión y análisis de seguridad: el supervisor de administración de insulina (IDS) que residirá entre la solicitud de insulina y la administración de insulina e interceptará cualquier solicitud de insulina excesiva antes de que se administre la insulina (figura 1).

En tales situaciones, el IDS emitirá los mensajes apropiados al usuario de la pluma y le pedirá confirmación de la cantidad excesiva de insulina. Una segunda función del IDS será la detección de cualquier bolo de insulina antes de las comidas, es decir, cantidades significativas de insulina que normalmente se solicitan antes de las comidas, pero que no están justificadas por niveles de glucosa en sangre hiperglucémicos. El IDS se puede implementar en cualquier sistema basado en una bomba o pluma de insulina y funcionará con los modos SMBG o CGM de monitorización de glucosa en sangre.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra diagramas de bloques de la acción de un mecanismo de insulina tradicional y una acción de mecanismo de insulina supervisada;

la figura 2 muestra un diagrama de flujo de un IDS según una forma de realización de la presente invención;

la figura 3 muestra un esquema de un IDS según una forma de realización de la presente invención;

la figura 4 proporciona una representación gráfica del método 1.2;

la figura 5 muestra una representación gráfica de las ecuaciones (1.13), (1.14) y (1.15) y la señal de detección resultante para el método 3;

la figura 6 muestra una representación gráfica de las ecuaciones (1.17), (1.20) y (1.21) y la señal de detección resultante para el Método 4;

la figura 7 muestra un diagrama de bloques funcional para un sistema informático para la implementación de una realización ejemplar o parte de una realización de la presente invención;

la figura 8 muestra un diagrama de bloques que detalla la arquitectura de control modular donde puede residir el IDS (representado por el bloque "Supervisión de Seguridad" de la arquitectura, del cual el IDS es un componente propuesto); y

Las figuras 9 y 10 muestran los resultados de las pruebas de una evaluación *in silico* del sistema de supervisión de seguridad utilizado junto con un controlador PID con tasas basales mal calculadas que involucran a 100 sujetos adultos simulados en circuito cerrado de 24 horas.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares de la invención

A los efectos de esta divulgación, hemos dividido esta sección en dos subsecciones: (6.1) la descripción de varias realizaciones de la invención tal como se implementa con una bomba de insulina, y (6.2) la descripción de varias realizaciones de la invención tal como se implementa con una pluma de insulina. Los ejemplos, aspectos y reivindicaciones, si los hubiere, revelados en la siguiente divulgación que no caen dentro del alcance de las realizaciones de la invención. Como la invención se refiere a una pluma de insulina, la sección 6.1 tiene únicamente fines ilustrativos. El IDS que se presenta aquí se puede implementar usando los modos SMBG o CGM de monitorización de glucosa en sangre, ya sea usando métodos basados en modelos o un enfoque de terapia designada, por ejemplo, pero no limitado a esto, que se basa en el conocimiento del paciente sobre su proporción de carbohidratos, y factor de corrección (ambos suelen ser bien conocidos por los pacientes con diabetes, pero pueden variar según factores externos, como la composición de las comidas o la actividad física). El IDS reside entre la solicitud de administración de insulina realizada por el usuario o automáticamente y el mecanismo de administración de insulina y utiliza la solicitud de administración de insulina como señal principal para el análisis de seguridad. La descripción del IDS para los diferentes modos de implementación se estructura de la siguiente manera:

- | | |
|-----------------|---|
| Sección 6.1 | presenta el IDS implementado en conjunto con una bomba de insulina. |
| Sección 6.1.1 | presenta el IDS para el caso cuando se utiliza la monitorización de glucosa en sangre SMBG. |
| Sección 6.1.1.1 | presenta el IDS para el caso cuando SMBG se usa junto con un enfoque de terapia designado. |
| Sección 6.1.1.2 | presenta el IDS para el caso en que SMBG se usa junto con un enfoque basado en modelos. |
| Sección 6.1.2 | presenta el IDS para el caso en que se utiliza la monitorización de glucosa en sangre CGM. |
| Sección 6.1.2.1 | presenta el IDS para el caso en que se usa CGM junto con un enfoque de terapia designado. |

Sección 6.1.2.2	presenta el IDS para el caso en que se utiliza CGM junto con un enfoque basado en modelos.
Sección 6.2	presenta el IDS tal como se implementa junto con una pluma de insulina.
Sección 6.2.1	presenta el IDS para el caso cuando se utiliza la monitorización de glucosa en sangre SMBG.
Sección 6.2.1.1	presenta el IDS para el caso cuando SMBG se usa junto con un enfoque de terapia designado.
Sección 6.2.1.2	presenta el IDS para el caso en que SMBG se usa junto con un enfoque basado en modelos.
Sección 6.2.2	presenta el IDS para el caso en que se utiliza la monitorización de glucosa en sangre CGM.
Sección 6.2.2.1	presenta el IDS para el caso en que se usa CGM junto con un enfoque de terapia designado.
Sección 6.2.2.2	presenta el IDS para el caso en que se utiliza CGM junto con un enfoque basado en modelos.

Un aspecto distintivo ejemplar y no limitativo del sistema, método y producto del programa informático (en comparación con otros métodos para prevenir la hipoglucemia) es su uso de información del mecanismo de administración de insulina para alertar al usuario de recomendaciones excesivas de insulina del mecanismo de administración y para detectar recomendaciones de bolos de insulina antes de las comidas del mecanismo de administración de insulina que no están justificadas por concentraciones de glucosa en sangre hiperglucémicas.

Sección 6.1 IDS implementado con una bomba de insulina como modo de administración de insulina Sección 6.1.1 IDS utilizado junto con SMBG

En esta sección, describimos el funcionamiento del supervisor de administración de insulina en el caso de que el usuario emplee el autocontrol de las mediciones de glucosa en sangre. Esta sección no está cubierta por la invención reivindicada.

Sección 6.1.1.1 IDS utilizado junto con SMBG y un enfoque de terapia designado: Método 1.1 - SMBG reciente disponible

En este caso, se aplica un enfoque de terapia designado para la detección de bolos excesivos o previos a las comidas.

Definamos la solicitud a la bomba de insulina en el momento t por $u(t)$ (U/hr) y $BR(t)$ (U/hr) como la tasa basal del sujeto en el momento t . El objetivo del método presentado aquí es evaluar si $u(t)$ es una cantidad excesiva de insulina o un bolo preprandial, en cuyo momento se envía una alerta al usuario antes de la administración de $u(t)$, dando al usuario notificación de la inyección así como la oportunidad de modificarla o cancelarla. Un componente importante de este algoritmo es la consideración de insulina activa (AI), definida como insulina que se ha administrado pero que aún no ha actuado. Se puede obtener una evaluación de AI a partir de métodos estándar [11]. Nos referimos a la insulina activa implementada junto con una bomba de insulina como $AI_{bomba}(t)$. Distinguimos esto de $AI_{pluma}(t)$, que se definirá en el apartado 6.2. Es importante explicar que, al calcular $AI_{bomba}(t)$, la insulina activa se refiere a cualquier insulina que se haya inyectado y que el IDS no haya detectado como un bolo excesivo o preprandial. Para la insulina que el IDS detecta como insulina excesiva o preprandial, asumimos que el usuario ha tomado la acción recomendada por el IDS y que esta acción "compensa" la insulina inyectada.

Deje que $SMBG(t)$ (mg/dl) represente la evaluación de BG de autocontrol más reciente en el momento t . Reconocemos que es posible que esta medida se haya tomado algún tiempo antes del tiempo t , aunque la mayoría de las personas que realizan un autocontrol lo harán antes de administrar grandes cantidades de insulina junto con las comidas o para controlar las concentraciones de glucosa por encima del valor objetivo. (En el Método 1.2, consideramos un método para el caso en el que no se dispone de una medición SMBG reciente).

(1) El paso 1 de nuestro método es calcular una concentración de glucosa en sangre proyectada condicional a la inyección $u(t)$ siendo entregado en su totalidad. Dado $SMBG(t)$ y $AI_{bomba}(t)$, $BG_{proyectada}(t)$ (mg/dl):

$$BG_{proyectada}(t) = SMBG(t) - \left[\frac{u(t) - BR(t)}{k} + AI_{bomba}(t) \right] \cdot CF \quad (1.1)$$

dónde k es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $AI_{bomba}(t)$ es la evaluación de la insulina activa en el momento t y CF es el factor de corrección autoevaluado del paciente, expresado en mg/dIU. $BG_{proyectada}(t)$ nos permite determinar el efecto que la inyección $u(t)$ tendrá en la concentración de glucosa en sangre del paciente, teniendo en cuenta la insulina activa y el estado actual del paciente (el valor SMBG).

(2) El paso 2 del método consiste en realizar una evaluación de la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitaría para mantener una concentración de glucosa en sangre objetivo, dada la recomendación de insulina $u(t)$. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina que sería necesaria para dar cuenta de una desviación

positiva del valor de glucosa objetivo, $BG_{objetivo}$, dada la evaluación más reciente de la concentración de glucosa en sangre, $SMBG(t)$. Nos referimos a este valor como $\hat{U}_{corrección}(t)$:

$$\hat{U}_{corrección}(t) = \frac{SMBG(t) - BG_{objetivo}}{CF} - AI_{bomba}(t) \quad (1.2)$$

- 5 (3) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener $BG_{objetivo}$ condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - BR(t)}{k} - \hat{U}_{corrección}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (1.3)$$

10 donde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos) y CR es la proporción de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Tenga en cuenta que solo permitimos valores positivos de $M(t)$, ya que un consumo de carbohidratos negativo no es realizable. Las ecuaciones (1.1), (1.2) y (1.3) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la bomba de insulina, $u(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

15 Si $BG_{proyectada}(t) < BG_{umbral}$ y si $M(t) > carbohidratos_{umbral}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales con la administración de $u(t)$. los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ se eligen para garantizar que se detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al tiempo que permiten que otras recomendaciones de insulina de la bomba de insulina pasen por el módulo supervisor sin ser detectadas. En caso de que $BG_{proyectada}(t) < BG_{umbral}$ y $M(t) > carbohidratos_{umbral}$, se envía una alerta al usuario que indica, por ejemplo: "Esta cantidad de insulina es lo suficientemente grande como para causar hipoglucemia si no se toman medidas adicionales. El IDS recomienda $M(t)$ gCHO para tomar con esta comida". También podemos sugerir en este mensaje al usuario una cantidad de insulina (menos de la cantidad solicitada) que podría administrarse evitando el riesgo de hipoglucemia. Esta cantidad de insulina se calcularía usando la Ecuación 1.2, donde la $BG_{objetivo}$ se sustituye por un umbral de BG bajo que evita la hipoglucemia, por ejemplo 80 mg/dl. El resultado de la Ecuación 1.2, de esta forma, proporciona una cantidad de insulina al usuario que se puede tomar evitando la hipoglucemia.

25 Los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ dependen de la realización del IDS. En algunas realizaciones, podemos establecer el valor de BG_{umbral} alta (por ejemplo, 130 mg/dl) y el valor de $carbohidratos_{umbral}$ bajo (por ejemplo, 5 g de CHO), para garantizar que incluso las solicitudes de insulina relativamente pequeñas se envíen al usuario para su aprobación. Alternativamente, establecer BG_{umbral} más cerca de un umbral hipoglucémico (70 mg/dl) y $carbohidratos_{umbral}$ al valor de una comida de tamaño moderado (60 gCHO) permite que el IDS alerte al usuario con menos frecuencia. Estos valores también se pueden establecer para pacientes individuales según sus preferencias personales con respecto a la frecuencia de las alertas.

30 IDS utilizado en un enfoque de terapia designado: Método 1.2 - SMBG reciente no disponible

35 En algunos casos, puede darse el caso de que no haya una medición SMBG reciente disponible en el momento en que se envía una solicitud de insulina al IDS. Suponga que no se ha tomado ninguna medida SMBG en el pasado r minutos, donde r puede ser, por ejemplo, cualquier periodo de tiempo superior a 30 minutos. Ahora consideramos un método para evaluar las solicitudes de insulina que no se basa en el uso de ningún dato de medición de glucosa en sangre.

Este método aproxima los carbohidratos requeridos para compensar la demanda de insulina en un momento t :

Para calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener $BG_{objetivo}$ condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad:

$$M(t) = \frac{u(t) - BR(t)}{k} \cdot CR \quad (1.4)$$

40 donde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos) y CR es la proporción de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Debido a que la Ecuación (1.4) no requiere una medida de BG, la alerta enviada al usuario cuando se detecta un bolo excesivo a través del Método 1.2 indicará: "Está solicitando un bolo grande, lo que puede causar hipoglucemia. Mida la BG antes de la administración del bolo". La obtención de una medición de BG permitirá al IDS realizar una evaluación más precisa de la seguridad de la solicitud de insulina. Con una medición de BG del usuario en respuesta a esta solicitud, podemos proceder a las Ecuaciones (1.1), (1.2) y (1.3)

para brindar al usuario una recomendación de carbohidratos. En el caso de que el usuario no proporcione una medición de BG, la Ecuación (1.4) nos brinda un método para evaluar las solicitudes de insulina como excesivas en el sentido de que la administración de $u(t)$ requeriría $M(t)g$ carbohidratos para compensar la insulina administrada. La figura 2 proporciona un diagrama de flujo para el escenario en los Métodos 1.1 y 1.2.

- 5 La ecuación (4) se puede utilizar para categorizar $u(t)$ como un bolo excesivo o previo a la comida usando la siguiente comparación de umbral:

Sí $M(t) > \text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$, entonces clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que puede causar hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales con la administración de $u(t)$. Debido a que el Método 1.2 está menos informado que el Método 1.1 presentado anteriormente, tenemos la opción de establecer el valor umbral de $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ de manera más conservadora para garantizar que el IDS detecte las solicitudes excesivas de insulina.

Realización ejemplar - Método 1.2 con $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}} = 20 \text{ mg/dl}$, donde asumimos que no se obtiene ninguna medición de BG del usuario. Los resultados se obtienen del Simulador Metabólico UVA. El controlador empleado en este ejemplo ilustrativo funciona administrando una infusión basal continua de insulina, administrando un bolo de corrección para alcanzar una concentración de glucosa de 150 mg/dl cuando la estimación de glucosa en sangre es superior a 180 mg/dl y administrando un bolo de comida en hora de la comida calculada utilizando la proporción de carbohidratos (U/gCHO) del sujeto. También está disponible una opción para un "bolo de supervisión de comidas", donde se administra un bolo 15 minutos después del bolo de comida si se considera que el bolo de comida no es lo suficientemente grande para cubrir toda la comida.

- 20 En el escenario que se muestra aquí para un sujeto representativo, se entrega una comida en la hora 2 de la simulación. Después de la comida, la tasa basal se reduce a la mitad de la tasa basal diseñada para mantener un estado estable de glucosa en sangre en 112.5 mg/dl. De esta forma, la concentración de glucosa en sangre del sujeto aumenta, dando al controlador la oportunidad de solicitar la administración de una serie de bolos de corrección. El controlador está diseñado para limitar la administración de bolos de corrección a un bolo de corrección cada 60 minutos. Los resultados indican que se detectan el bolo de comida (a los 120 minutos) y el bolo de comida de supervisión que sigue 15 minutos más tarde (a los 135 minutos), mientras que los bolos de corrección pequeños pasan por el IDS sin ser detectados. Esto se debe a que se considera que los bolos de corrección no presentan riesgo de hipoglucemia para el usuario cuando se administran sin ninguna otra acción por parte del usuario, mientras que los dos bolos de comida se evalúan como lo suficientemente grandes como para causar hipoglucemia si se actúa (en este caso, el consumo de carbohidratos) no es tomado por el usuario. Los resultados para un tema representativo se muestran en la figura 4.

Sección 6.1.1.2 IDS utilizado junto con SMBG y un enfoque basado en modelos: Método 2

Este método (y el producto relacionado con el sistema y el programa informático) comienza calculando un valor de $BG_{\text{proyectada}}$, como en la Ecuación (1.1). En este caso, $BG_{\text{proyectada}}$ se calcula con el uso de un observador del estado metabólico, que a su vez (1) requiere un modelo de la dinámica de la insulina y la glucosa en sangre y (2) requiere el conocimiento de las solicitudes de la bomba de insulina. Sea $x(t)$ un vector de estados metabólicos asociados con el paciente, representando, por ejemplo, la concentración de glucosa intersticial, la concentración de glucosa en plasma, las concentraciones de insulina, el contenido del intestino, etc. Sea $\hat{x}(t)$ la estimación de $x(t)$ utilizando todos los datos de entrada disponibles hasta el momento t , basado en un modelo de espacio de estado lineal expresado genéricamente como

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_m(t-1) + G\omega(t-1) \quad (1.5)$$

dónde $u_m(t)$ representa la señal de insulina en el momento t y $\omega(t)$ representa el proceso de perturbación del modelo. Observamos que, si bien este modelo brinda la oportunidad de representar los carbohidratos ingeridos como una entrada del modelo, el IDS no asume ningún conocimiento de la información de las comidas, por lo que las comidas se modelan como un proceso de perturbación. Debido a que este método pretende determinar el efecto proyectado de las solicitudes de insulina en la concentración de glucosa en sangre cuando no se asocia ninguna acción adicional (por ejemplo, comidas) con la administración de insulina, el modelo asume que no se conoce el horario ni el tamaño de las comidas.

Esta formulación basada en modelos nos permite evaluar el estado proyectado del sistema dado que la solicitud de insulina en el tiempo t , $u(t)$, se entrega íntegro. Volvemos a notar que el índice t es un índice de tiempo discreto con un período de muestreo correspondiente a la frecuencia de la señal de datos de insulina.

Calculamos el valor de glucosa en sangre proyectado, $BG_{\text{proyectada}}$, como

$$BG_{\text{proyectada}}(t) = C\hat{x}_t(t) \quad (1.6)$$

donde C es una matriz que relaciona el vector de estado metabólico con la glucosa medida, τ es un parámetro entero no negativo, y

$$\hat{x}_\tau(t) = A^\tau \hat{x}(t) + A(\tau) Bu_m(t) + A(\tau) G \omega(t) \quad (1.7)$$

dónde A^τ es el A matriz del modelo de espacio de estados elevado a la τ -ésima potencia y

$$A(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau = 0 \\ \sum_{s=0}^{\tau-1} A^s & \text{si } \tau > 0 \end{cases} \quad (1.8)$$

5

En este método de cálculo $BG_{proyectada}(t)$, el modelo de espacio de estados (A, B, G, C), el observador estatal dando la estimación $\hat{X}(t)$, y el parámetro τ son todos específicos de la realización de la invención.

La elección de τ depende de la realización del sistema, $\tau = 0$ corresponde a la evaluación del valor de glucosa en sangre proyectado basado en la mejor estimación de glucosa en sangre basada en todos los datos recibidos hasta el momento t . $\tau > 0$ corresponde a una evaluación de la futura glucosa en sangre proyectada basada en un pronóstico del estado del sistema en algún período de tiempo en el futuro. Notemos que como $\tau \rightarrow \infty$, el método basado en modelos presentado en esta sección converge en una forma de enfoque de terapia designado presentado en la Sección 6.1.1.2.

Realización ejemplar-SMBG con un enfoque basado en modelos: Método 2

15 Aquí presentamos una realización ejemplar del IDS usando el Método 2 de calcular la glucosa proyectada $BG_{proyectada}(t)$. Empleamos un modelo promedio de población para la cinética de glucosa-insulina, como se describe en la ecuación de diferencias vectoriales:

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_m(t-1) + G\omega(t-1) \quad (1.9)$$

20 Dónde t es un índice de tiempo discreto con el intervalo de t a $t+1$ correspondiente al tiempo de muestreo de los datos de insulina en tiempo real y

1. $X(t) = (\partial G(t) \partial X(t) \partial I_{sc1}(t) \partial I_{sc2}(t) \partial y_p(t) \partial G_{sc}(t) \partial Q_1(t) \partial Q_2(t))^T$ es un vector de variables de estado que se refiere a:

a. glucosa en sangre: $\partial G(t) = G(t) - G_{ref}$, dónde $G(t)$ mg/dl es la concentración de glucosa en sangre por minuto t y $G_{ref} = 112.5$ (mg/dl) es un valor de referencia para BG

25 b. Acción de la insulina del compartimento remoto: $\partial X(t) = X(t) - X_{ref}$ dónde $X(t)$ (mín.⁻¹) representa la acción de la insulina en el compartimento "remoto" y $X_{ref} = 0$ (mín.⁻¹) es un valor de referencia

c. insulina intersticial, primer compartimento: $\partial I_{sc1}(t) = I_{sc1}(t) - I_{sc1,ref}$, dónde $I_{sc1}(t)$ (mU) es insulina almacenada en el primero de dos compartimentos intersticiales y $I_{sc1,ref} = 1.2949 \times 10^3$ (mU) es un valor de referencia

d. insulina intersticial, segundo compartimento: $\partial I_{sc2}(t) = I_{sc2}(t) - I_{sc2,ref}$, dónde $I_{sc2}(t)$ (mU) es insulina almacenada en el primero de dos compartimentos intersticiales y $I_{sc2,ref} = 1.2949 \times 10^3$ (mU) es un valor de referencia

30 e. insulina plasmática: $\partial p(t) = I_p(t) - I_{p,ref}$, dónde $I_p(t)$ (mU) es insulina plasmática y $I_{p,ref} = 111.2009$ (mU) es un valor de referencia

f. concentración de glucosa intersticial: $\partial G_{sc}(t) = G_{sc}(t) - G_{sc,ref}$, dónde $G_{sc}(t)$ (mg/dl) es la concentración de glucosa en los fluidos intersticiales, y $G_{sc,ref} = 112.5$ (mg/dl) es un valor de referencia

35 g. compartimento intestinal 1: $\partial Q_1(t) = Q_1(t) - Q_{1,ref}$, dónde $Q_1(t)$ (mg) es glucosa almacenada en el primero de dos compartimentos intestinales y $q_{1,ref} = 0$ (mg) es un valor de referencia

h. compartimento intestinal 2: $\partial Q_2(t) = Q_2(t) - Q_{2,ref}$, dónde $Q_2(t)$ (mg) es glucosa almacenada en el primero de dos compartimentos intestinales y $q_{2,ref} = 0$ (mg) es un valor de referencia

40 2. $u_m(t) = u(t) - BR(t)$ (mU/min) es la señal de control diferencial de insulina en el momento t , dónde $u(t)$ (mU/min) es la tasa actual solicitada de infusión de insulina y $BR(t)$ (mU/min) es el índice de tasa basal normal/promedio del paciente en el momento t

3. $\omega(t) = comida(t) - comida_{ref}$ (mg/min) es la señal de alteración de la comida en el momento t , dónde $comida(t)$ es la tasa de ingestión de glucosa y $comida_{ref} = 0$ (mg/min) es un valor de entrada de comida de referencia.

4. las matrices del espacio de estados un , b , y G son

$$A = \begin{bmatrix} .9913 & .1027 & -1.50 \times 10^{-8} & -2.89 \times 10^{-6} & -4.1 \times 10^{-4} & 0 & 2.01 \times 10^{-6} & 4.30 \times 10^{-5} \\ 0 & .839 & 5.23 \times 10^{-10} & 7.44 \times 10^{-8} & 6.84 \times 10^{-6} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & .9798 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & .0200 & .9798 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.9 \times 10^{-4} & .0180 & .7882 & 0 & 0 & 0 \\ .0865 & -4.667 & -2.73 \times 10^{-10} & -6.59 \times 10^{-8} & -1.26 \times 10^{-5} & .9131 & 6.00 \times 10^{-8} & 1.90 \times 10^{-6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & .9083 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & .09115 & .9891 \end{bmatrix}$$

$$B^T = \begin{bmatrix} -3.05 \times 10^{-9} & 1.34 \times 10^{-10} & .9900 & .0100 & 6.50 \times 10^{-5} & -4.61 \times 10^{-11} & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$G^T = \begin{bmatrix} 6.76 \times 10^{-7} & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.52 \times 10^{-8} & .9534 & 0.0464 \end{bmatrix} \quad (1.10)$$

Estimados $\hat{x}(t)$ de $\hat{x}(t)$ se calculan en base al conocimiento de la insulina infundida $u(t)$ y mediciones SMBG $y(t)$ (mg/dl). En el caso de SMBG, es probable que el modelo no reciba una nueva medición de SMBG cada vez que reciba una muestra de datos de insulina. Para dar cuenta de esto, las mediciones SMBG, representadas por $y(t)$, se mantienen constantes entre muestras. Modelamos la señal de medida como

$$y(t) - G_{ref} = Cx(t) + v(t) \quad (1.11)$$

dónde $v(t)$ (mg/dl) representa el ruido de la señal SMBG y la matriz de espacio de estado C es

$$C^T = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (1.12)$$

10 El observador de estado metabólico se deriva del modelo de espacio de estado para $\hat{x}(t)$ y $y(t)$ como un filtro de Kalman, tratando el proceso de alteración de la comida $\omega(t)$ y el proceso de ruido $v(t)$ como procesos gaussianos blancos de media cero con covarianzas $R = k_1 = .01$ y $Q = k_2 = .0005$, respectivamente. (Señalamos que, aunque las perturbaciones del modelo $\omega(t)$ y ruido del sensor $v(t)$ no son procesos gaussianos blancos de media cero en realidad, el filtro de Kalman resultante sigue siendo un observador de estado estable).

15 Sección 6.1.2 IDS utilizado junto con CGM

Aquí, describimos el IDS para el caso en que se usa un CGM para monitorizar la glucosa en sangre.

Sección 6.1.2.1 IDS utilizado junto con CGM y un enfoque de terapia designado: Método 3

En este caso, se aplica un enfoque de terapia designada para la detección de bolos excesivos junto con la medición de glucosa en sangre CGM.

20 Definamos la recomendación de la bomba de insulina en el momento t por $u(t)$ (U/hr). El objetivo del método presentado aquí es evaluar si $u(t)$ es una cantidad excesiva de insulina o un bolo preprandial, en cuyo momento se envía una alerta al usuario antes de la administración de $u(t)$, dando al usuario notificación de la inyección así como la oportunidad de modificarla. Un componente importante de este algoritmo es la consideración de insulina activa (AI), definida como insulina que se ha administrado pero que aún no ha actuado. Al se puede obtener a partir de métodos estándar [11].

25 Sea CGM(t) (mg/dl) la medida obtenida del monitor continuo de glucosa en el momento t . Observamos que debido a que la señal de medición de CGM contiene ruido, puede ser deseable emplear un filtro (por ejemplo, un filtro de promedio móvil) para la señal de medición de CGM antes de los cálculos que siguen en las Ecuaciones (1.13), (1.14) y (1.15). Este CGM filtrado está representado por CGM(t).

30 (1) El paso 1 de nuestro método es calcular una concentración de glucosa en sangre proyectada condicional a la inyección $u(t)$ siendo entregado en su totalidad. Dada la información de CGM y la insulina activa, $BG_{proyectada}(t)$ (mg/dl):

$$BG_{proyectada}(t) = \overline{CGM}(t) - \left[\frac{u(t) - BR(t)}{k} + AI_{bomba}(t) \right] \cdot CF \quad (1.13)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $AI_{bomba}(t)$ es la evaluación de la insulina activa en el momento t y CF es el factor de corrección autoevaluado del paciente, expresado en mg/dUI.

$BG_{proyectada}(t)$ nos permite determinar el efecto que la inyección $u(t)$ tendrá en la concentración de glucosa en sangre del paciente, teniendo en cuenta la insulina activa y el estado actual del paciente.

- (2) El paso 2 del método consiste en realizar una evaluación de la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitaría para mantener una concentración objetivo de glucosa en sangre, dada la recomendación de insulina. $u(t)$. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina que sería necesaria para dar cuenta de una desviación positiva del valor de glucosa objetivo, $BG_{objetivo}$, dada la información del CGM. Nos referimos a este valor como $\hat{U}_{corrección}(t)$:

$$\hat{U}_{corrección}(t) = \frac{\overline{CGM}(t) - BG_{objetivo}}{CF} - AI_{bomba}(t) \quad (1.14)$$

dónde $BG_{objetivo}$ (mg/dl) es una concentración de glucosa objetivo.

- (3) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener $BG_{objetivo}$, condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - BR(t)}{k} - \hat{U}_{corrección}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (1.15)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos) y CR es la proporción de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Las ecuaciones (1.13), (1.14) y (1.15) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la bomba de insulina, $u(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

Si $BG_{proyectada}(t) < BG_{umbral}$ y si $M(t) > carbohidratos_{umbral}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales, en forma de consumo de carbohidratos o inyección de glucagón, con la administración de $u(t)$. Los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ se eligen para garantizar que se detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al tiempo que permiten que otras recomendaciones de insulina de la bomba de insulina pasen por el módulo supervisor de insulina sin ser detectadas. Los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ dependen de la realización del IDS.

Realización ejemplar - Método 3 con $BG_{umbral} = 120\text{mg/dl}$, $carbohidratos_{umbral} = 20\text{mg/dl}$, $BG_{objetivo} = 112.5\text{ mg/dl}$, y

$$\overline{CGM}(t) = \frac{1}{10} \sum_{i=0}^9 CGM(t-i)$$

- . Los resultados se obtienen del Simulador Metabólico UVA.

El escenario y el controlador utilizados para generar solicitudes de insulina son los mismos que los utilizados en los Resultados presentados para el Método 1.2. La figura 5 muestra la detección de bolos excesivos o previos a las comidas para un sujeto representativo.

Sección 6.1.2.2 IDS utilizado junto con CGM y un enfoque basado en modelos: Método 4

- Este método y sistema comienza calculando un valor de $BG_{proyectada}$, como en la ecuación (1.13). En este caso, $BG_{proyectada}$ se calcula con el uso de un observador del estado metabólico, que a su vez (1) requiere un modelo de la dinámica de la insulina y la glucosa en sangre y (2) requiere el conocimiento de las solicitudes de la bomba de insulina. Sea $x(t)$ un vector de estados metabólicos asociados con el paciente, representando, por ejemplo, la concentración de glucosa intersticial, la concentración de glucosa en plasma, las concentraciones de insulina, el contenido del intestino. Sea $\hat{x}(t)$ la estimación de $x(t)$ utilizando todos los datos de entrada disponibles hasta el momento t , basado en un modelo de espacio de estado lineal expresado genéricamente como

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_m(t-1) + G\omega(t-1) \quad (1.16)$$

dónde $u_m(t)$ representa la señal de insulina en el momento t y $\omega(t)$ representa el proceso de perturbación del modelo. Observamos que, si bien este modelo brinda la oportunidad de representar los carbohidratos ingeridos como una entrada del modelo, el IDS no asume ningún conocimiento de la información de las comidas, por lo que las comidas se modelan como un proceso de perturbación. Debido a que este método pretende determinar el efecto proyectado de las solicitudes de insulina en la concentración de glucosa en sangre cuando no se asocia ninguna acción adicional

(por ejemplo, comidas) con la administración de insulina, el modelo asume que no se conoce el horario ni el tamaño de las comidas.

Esta formulación basada en modelos nos permite evaluar el estado proyectado del sistema dado que la solicitud de insulina en el tiempo t , $u(t)$, se entrega íntegro. Notemos que el índice t es un índice de tiempo discreto con un período de muestreo correspondiente a la frecuencia de la señal de medición de CGM.

(1) Para el paso 1 de este método, calculamos el valor de glucosa en sangre proyectado, $BG_{proyectada}$, como

$$BG_{proyectada}(t) = C\hat{x}_\tau(t) \quad (1.17)$$

donde C es una matriz que relaciona el vector de estado metabólico con la glucosa medida, τ es un parámetro entero no negativo, y

$$\hat{x}_\tau(t) = A^\tau \hat{x}(t) + A(\tau)Bu_m(t) + A(\tau)Go(t) \quad (1.18)$$

dónde A^τ es el A matriz del modelo de espacio de estados elevado a la τ -ésima potencia y

$$A(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau = 0 \\ \sum_{s=0}^{\tau-1} A^s & \text{si } \tau > 0 \end{cases} \quad (1.19)$$

En este método de cálculo $BG_{proyectada}(t)$, el modelo de espacio de estados (A, B, G, C), el observador estatal da la estimación $X(t)$, y el parámetro τ son todos específicos de la realización de la invención.

La elección de τ depende de la realización del sistema.

El paso 2 del método es hacer una evaluación de la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitarían para compensar la demanda de insulina $u(t)$. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina, $\hat{U}_{corrección}(t)$, que sería necesario para tener en cuenta una desviación positiva del valor objetivo de glucosa, $BG_{objetivo}$, dada la información del CGM. Observamos que, dado que la señal de medición de CGM contiene ruido, puede ser deseable emplear un filtro (por ejemplo, un filtro de promedio móvil de 10 minutos) para la señal de medición de CGM. Este CGM filtrado está representado por $CGM(t)$.

(2) Calculamos $\hat{U}_{corrección}(t)$ como:

$$\hat{U}_{corrección}(t) = \frac{CGM(t) - BG_{objetivo}}{CF} - AI_{bomba}(t) \quad (1.20)$$

dónde $BG_{objetivo}$ (mg/dl) es una concentración de glucosa objetivo.

(3) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener la $BG_{objetivo}$ condicionado a que $u(t)$ sea entregado en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - BR(t)}{k} - \hat{U}_{corrección}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (1.21)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos) y CR es la proporción de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Tenga en cuenta que solo permitimos valores positivos de $M(t)$, ya que un consumo de carbohidratos negativo no es realizable. Las ecuaciones (1.17), (1.20) y (1.21) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la bomba de insulina, $u(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

Si $BG_{proyectada}(t) < BG_{umbral}$ y si $M(t) > carbohidratos_{umbral}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales, en forma de consumo de carbohidratos o inyección de glucagón, con la administración de $u(t)$. los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ se eligen para garantizar que se

detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al tiempo que permiten que otras recomendaciones de insulina de la bomba de insulina pasen por el módulo supervisor de insulina sin ser detectadas. los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$, dependen de la realización del IDS.

5 Realización ejemplar - Método 4 con $BG_{umbral} = 120$ mg/dl , $carbohidratos_{umbral} = 20$ mg/dl, $BG_{objetivo} = 112.5$ mg/dl, $r = 45$ minutos.

Aquí presentamos una realización ejemplar del IDS usando el Método 4 para calcular la glucosa proyectada $BG_{proyectada}(t)$ y detectar solicitudes excesivas de insulina. Empleamos un modelo promedio de población para la cinética de glucosa-insulina, como se describe en la ecuación de diferencias vectoriales:

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_m(t-1) + Gw(t-1) \quad (1.22)$$

10 Donde t es un índice de tiempo discreto con el intervalo de t a $t+1$ correspondiente a un minuto de tiempo real y

1. $\hat{X}(t) = (\partial G(t) \partial X(t) \partial I_{sc1}(t) \partial I_{sc2}(t) \partial I_p(t) \partial G_{sc}(t) \partial Q_1(t) \partial Q_2(t))^T$ es un vector de variables de estado que se refiere a:

a. glucosa en sangre: $\partial G(t) = G(t) - G_{ref}$, donde $G(t)$ mg/dl es la concentración de glucosa en sangre por minuto t y $G_{ref} = 112.5$ (mg/dl) es un valor de referencia para BG

15 b. Acción de la insulina del compartimento remoto: $\partial X(t) = X(t) - X_{ref}$ donde $X(t)$ (mín.⁻¹) representa la acción de la insulina en el compartimento "remoto" y $X_{ref} = 0$ (mín.⁻¹) es un valor de referencia

c. insulina intersticial, primer compartimento: $\partial I_{sc1}(t) = I_{sc1}(t) - I_{sc1,ref}$, donde $I_{sc1}(t)$ (mU) es insulina almacenada en el primero de dos compartimentos intersticiales y $I_{sc1,ref} = 1.2949 \times 10^3$ (mU) es un valor de referencia

d. insulina intersticial, segundo compartimento: $\partial I_{sc2}(t) = I_{sc2}(t) - I_{sc2,ref}$, donde $I_{sc2}(t)$ (mU) es insulina almacenada en el primero de dos compartimentos intersticiales y $I_{sc2,ref} = 1.2949 \times 10^3$ (mU) es un valor de referencia

20 e. insulina plasmática: $\partial I_p(t) = I_p(t) - I_{p,ref}$, donde $I_p(t)$ (mU) es insulina plasmática y $I_{p,ref} = 111.2009$ (mU) es un valor de referencia

f. concentración de glucosa intersticial: $\partial G_{sc}(t) = G_{sc}(t) - G_{sc,ref}$, donde $G_{sc}(t)$ (mg/dl) es la concentración de glucosa en los fluidos intersticiales, y $G_{sc,ref} = 112.5$ (mg/dl) es un valor de referencia

25 g. compartimento intestinal 1: $\partial Q_1(t) = Q_1(t) - Q_{1,ref}$, donde $Q_1(t)$ (mg) es glucosa almacenada en el primero de dos compartimentos intestinales y $Q_{1,ref} = 0$ (mg) es un valor de referencia

h. compartimento intestinal 2: $\partial Q_2(t) = Q_2(t) - Q_{2,ref}$, donde $Q_2(t)$ (mg) es glucosa almacenada en el primero de dos compartimentos intestinales y $Q_{2,ref} = 0$ (mg) es un valor de referencia

30 2. $u_m(t) = u(t) - BR(t)$ (mU/min) es la señal de control diferencial de insulina en el tiempo t , donde $u(t)$ (mU/min) es la velocidad actual solicitada de infusión de insulina y $BR(t)$ (mU/min) es la tasa basal normal/promedio del paciente en el momento t

3. $w(t) = comida(t) - comida_{ref}$ (mg/min) es la señal de alteración de la comida en el momento t , donde $comida(t)$ es la tasa de ingestión de glucosa y $comida_{ref} = 0$ (mg/min) es un valor de entrada de comida de referencia.

4. las matrices del espacio de estados A , B , y G son

$$A = \begin{bmatrix} .9913 & -102.7 & -1.50 \times 10^{-8} & -2.89 \times 10^{-6} & -4.1 \times 10^{-4} & 0 & 2.01 \times 10^{-6} & 4.30 \times 10^{-5} \\ 0 & .839 & 5.23 \times 10^{-10} & 7.44 \times 10^{-8} & 6.84 \times 10^{-6} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & .9798 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & .0200 & .9798 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.9 \times 10^{-4} & .0180 & .7882 & 0 & 0 & 0 \\ .0865 & -4.667 & -2.73 \times 10^{-10} & -6.59 \times 10^{-8} & -1.26 \times 10^{-5} & .9131 & 6.00 \times 10^{-8} & 1.90 \times 10^{-6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & .9083 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & .09115 & .9891 \end{bmatrix}$$

$$B^T = \begin{bmatrix} -3.05 \times 10^{-9} & 1.34 \times 10^{-10} & .9900 & .0100 & 6.50 \times 10^{-5} & -4.61 \times 10^{-11} & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$G^T = \begin{bmatrix} 6.76 \times 10^{-7} & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.52 \times 10^{-5} & .9534 & 0.0464 \end{bmatrix}$$

(1.23)

Estimados $\hat{X}(t)$ de $\hat{X}(t)$ se calculan en base al conocimiento de la insulina infundida $u(t)$ y mediciones CGM $y(t)$ (mg/dl). Modelamos la señal de medida como

$$y(t) - G_{ref} = Cx(t) + v(t) \quad (1.24)$$

5 dónde $v(t)$ (mg/dl) representa el ruido de la señal CGM y la matriz de espacio de estado C es

$$C^T = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (1.25)$$

10 El observador de estado metabólico se deriva del modelo de espacio de estado para $X(t)$ y $y(t)$ como un filtro de Kalman, tratando el proceso de alteración de la comida $\omega(t)$ y el proceso de ruido $v(t)$ como procesos gaussianos blancos de media cero con covarianzas $R = k_1 = .01$ y $Q = k_2 = .0005$, respectivamente. (Señalamos que, aunque las perturbaciones del modelo $\omega(t)$ y ruido del sensor $v(t)$ no son procesos gaussianos blancos de media cero en realidad, el filtro de Kalman resultante sigue siendo un observador de estado estable).

15 El escenario y el controlador utilizados para generar solicitudes de insulina son los mismos que los utilizados en los Resultados presentados para el método 1.1 y el método 3, donde empleamos solo datos de insulina para detectar la seguridad de las solicitudes de insulina. La figura 6 muestra el Detección de bolos excesivos o (antes) de las comidas mediante el Método 4 por un tema representativo.

Sección 6.2 IDS implementado con una pluma de insulina como modo de administración de insulina

En esta sección, presentamos un método (y un sistema relacionado y un producto de programa informático) para implementar el IDS junto con un mecanismo de pluma de insulina para la administración de insulina.

Sección 6.2.1 IDS utilizado junto con SMBG

20 En esta sección, describimos el funcionamiento del supervisor de administración de insulina en el caso de que el usuario emplee el autocontrol de las mediciones de glucosa en sangre. La principal distinción entre los mecanismos de administración de la bomba de insulina y la pluma de insulina es que, como la bomba de insulina tiene la oportunidad de administrar insulina en dos formas principales: una infusión continua de insulina en estado estacionario administrada a lo largo del día (comúnmente conocida como insulina basal) y una insulina bolo, administrado a la hora de las comidas o cuando las concentraciones de glucosa son altas. Por el contrario, para imitar la administración de insulina basal en bolo, la pluma de insulina puede usar insulina de dos formas: insulina de acción rápida, que comienza a funcionar dentro de los 15-30 minutos desde el momento de la inyección y permanece activa durante 4-6, e insulina de acción intermedia, insulina, que comienza a funcionar aproximadamente 90 minutos después de que se inyecta y permanece activa durante 16 a 24 horas. Para la administración con una pluma de insulina, las dos formas de insulina se administran utilizando una "mezcla" de insulina, comúnmente indicada por la proporción de insulina de acción intermedia a rápida (por ejemplo, 70/30 o 50/50). Debido a la variabilidad en los tiempos de acción de la insulina para las insulinas de acción rápida e intermedia administradas junto con una pluma de insulina, el método utilizado en el IDS para detectar cantidades de insulina excesivas o antes de las comidas es diferente que en el caso de que se utilice una bomba de insulina. En particular, el método debe inicializarse con la proporción (p) de insulina de acción intermedia frente a rápida en la mezcla de insulina utilizada en la pluma de insulina.

Sección 6.2.1.1 IDS utilizado junto con SMBG y un enfoque de terapia designado: Método 5.1 - SMBG reciente disponible

En este caso, se aplica un enfoque de terapia designado para la detección de bolos excesivos.

Definamos la solicitud a la pluma de insulina en el momento t por $u(t)$ (U/hr) y $u_{int}(t)$ (U/hr) como la cantidad de insulina de acción intermedia en el tiempo t , representado como una proporción de $u(t)$ por:

$$u_{int}(t) = p \cdot u(t) \quad (2.01)$$

dónde p es la proporción de insulina de acción intermedia en la mezcla de insulina utilizada en la pluma de insulina. En algunos casos, la insulina utilizada en la pluma de insulina es 100 % insulina de acción intermedia y, en este caso, $p = 1$. El objetivo del método presentado aquí es evaluar si $u(t)$ es una cantidad excesiva de insulina o un bolo preprandial, en cuyo momento se envía una alerta al usuario antes de la administración de $u(t)$, dando al usuario la notificación de la inyección, así como la oportunidad de modificarla. Un componente importante de este algoritmo es la consideración de insulina activa (AI), definida como insulina que se ha administrado pero que aún no ha actuado. Nos referimos a la insulina activa implementada junto con una pluma de insulina como $AI_{pluma}(t)$. Distinguimos esto de $AI_{bomba}(t)$ definido en la Sección 6.1. La insulina administrada a través de la pluma de insulina puede tener tiempos de acción variables en el caso de que se administre una mezcla de insulina que contenga insulinas de acción rápida e intermedia. Por ejemplo, suponga que la mezcla de insulina que se administra a través de la pluma de insulina tiene un 70% de acción intermedia y un 30 % de acción rápida. Luego, la insulina activa total se calculará por separado para cada tipo de insulina administrada, indicada por $AI_{pluma, intermedio}(t)$ y $AI_{pluma, rápida}(t)$, y la suma de estos dos componentes activos de la insulina produce una medida de $AI_{pluma}(t)$.

Es importante explicar que, al calcular $AI_{pluma}(t)$, la insulina activa se refiere a cualquier insulina que se haya inyectado y que el IDS no haya detectado como un bolo excesivo o preprandial. Para la insulina que el IDS detecta como insulina excesiva o preprandial, asumimos que el usuario ha tomado la acción recomendada por el IDS y que esta acción "compensa" la insulina inyectada.

Deje que $SMBG(t)$ (mg/dl) represente la evaluación de BG de autocontrol más reciente en el momento t . Reconocemos que es posible que esta medida se haya tomado algún tiempo antes del tiempo t , aunque la mayoría de las personas que realizan un autocontrol lo harán antes de administrar grandes cantidades de insulina junto con las comidas o para controlar las concentraciones de glucosa por encima del valor objetivo.

(4) El paso 1 de nuestro método es calcular una concentración de glucosa en sangre proyectada condicional a la inyección $u(t)$ siendo entregado en su totalidad. Dado $SMBG(t)$ y $AI_{pluma}(t)$, $BG_{proyectada}(t)$ (mg/dl):

$$BG_{proyectada}(t) = SMBG(t) - \left[\frac{u(t) - u_{int}(t)}{k} + AI_{pluma}(t) \right] \cdot CF \quad (2.1)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{int}(t)$ es la cantidad de insulina de acción intermedia en el momento t (una proporción de $u(t)$ que depende de la mezcla de insulina utilizada en la pluma, como se define en la Ecuación 2.01), $AI_{pluma}(t)$ es la evaluación de la insulina activa en el momento t y CF es el factor de corrección autoevaluado del paciente, expresado en mg/dUI.

Observamos que otra forma de escribir la Ecuación 2.1 es

$$BG_{proyectada}(t) = SMBG(t) - \left[\frac{(1-p) \cdot u(t)}{k} + AI_{pluma}(t) \right] \cdot CF \quad (2.1.1)$$

dónde p es la proporción de insulina de acción intermedia en la mezcla de insulina utilizada en la pluma de insulina, de modo que $(1-p) \cdot u(t)$ da una medida de la cantidad de insulina de acción rápida solicitada en el momento t . Esta representación alternativa de $BG_{proyectada}(t)$ no se utilizará en la descripción futura, pero debe proporcionar información sobre la derivación de la ecuación.

$BG_{proyectada}(t)$ nos permite determinar el efecto que la inyección $u(t)$ tendrá en la concentración de glucosa en sangre del paciente, teniendo en cuenta la insulina activa y el estado actual del paciente (el valor $SMBG$).

(5) El paso 2 del método consiste en realizar una evaluación de la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitarían para mantener una concentración objetivo de glucosa en sangre, dada la recomendación de insulina $u(t)$. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina que sería necesaria para dar cuenta de una desviación positiva del valor de glucosa objetivo, $BG_{objetivo}$, dada la evaluación más reciente de la concentración de glucosa en sangre, $SMBG(t)$. Nos referimos a este valor como $\dot{U}_{corrección}(t)$:

$$\hat{U}_{\text{corrección}}(t) = \frac{SMBG(t) - BG_{\text{objetivo}}}{CF} - AI_{\text{pluma}}(t) \quad (2.2)$$

(6) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener BG_{objetivo} condicionado a $u(t)$ ser entregado en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - u_{\text{int}}(t)}{k} - \hat{U}_{\text{corrección}}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (2.3)$$

$\frac{60}{k}$

5 dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{\text{int}}(t)$ (U/hr) se define mediante la Ecuación 2.01, y CR es la relación de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Tenga en cuenta que solo permitimos valores positivos de $M(t)$, ya que el consumo negativo de carbohidratos no es realizable. Las ecuaciones (2.1), (2.2) y (2.3) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la pluma de insulina, $u(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

Si $BG_{\text{proyectada}}(t) < BG_{\text{umbral}}$ y si $M(t) > \text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales con la administración de $u(t)$. Los valores de BG_{umbral} y $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ se eligen para garantizar que se detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al tiempo que permiten que otras recomendaciones de insulina de la pluma de insulina pasen por el módulo supervisor sin ser detectadas. En caso de que $BG_{\text{proyectada}}(t) < BG_{\text{umbral}}$ y $M(t) > \text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$, se envía una alerta al usuario que dice: "Esta cantidad de insulina es lo suficientemente grande como para causar hipoglucemia si no se toman medidas adicionales. El IDS recomienda $M(t)$ gCHO para tomar con esta comida". También podemos sugerir en este mensaje al usuario una cantidad de insulina (menos de la cantidad solicitada) que podría administrarse evitando el riesgo de hipoglucemia. Esta cantidad de insulina se calcularía usando la Ecuación 1.2, donde la BG_{objetivo} se sustituye por un umbral de BG bajo que evita la hipoglucemia, por ejemplo 80 mg/dl. El resultado de la Ecuación 1.2, de esta forma, proporciona una cantidad de insulina al usuario que se puede tomar evitando la hipoglucemia.

Los valores de BG_{umbral} y $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ dependen de la realización del IDS. En algunas realizaciones, podemos establecer el valor de BG_{umbral} alta (por ejemplo, 130 mg/dl) y el valor de $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ bajo (por ejemplo, 5 g de CHO), para garantizar que incluso las solicitudes de insulina relativamente pequeñas se envíen al usuario para su aprobación. Alternativamente, establecer BG_{umbral} más cerca de un umbral hipoglucémico (70 mg/dl) y $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ al valor de una comida de tamaño moderado (60 gCHO) permite que el IDS alerte al usuario con menos frecuencia. Estos valores también se pueden establecer para pacientes individuales según sus preferencias personales con respecto a la frecuencia de las alertas.

IDS utilizado en un enfoque de terapia designado: Método 5.2 - SMBG reciente no disponible

En algunos casos, puede darse el caso de que no haya una medición SMBG reciente disponible en el momento en que se envía una solicitud de insulina al IDS. Suponga que no se ha tomado ninguna medida SMBG en el pasado τ minutos, donde τ puede ser, por ejemplo, cualquier periodo de tiempo superior a 30 minutos. Ahora consideramos un método para evaluar las solicitudes de insulina que no se basa en el uso de ningún dato de medición de glucosa en sangre.

Este método aproxima los carbohidratos requeridos para compensar la demanda de insulina en un momento t :

Computar $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener BG_{objetivo} condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad:

$$M(t) = \frac{u(t) - u_{\text{int}}(t)}{k} \cdot CR \quad (2.4)$$

$\frac{60}{k}$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{\text{int}}(t)$ es la cantidad de insulina de acción intermedia en el momento t definida por la Ecuación 2.01, y CR es la proporción de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Debido a que la Ecuación (2.4) no requiere una medida de BG, la alerta enviada al usuario cuando se detecta un bolo excesivo a través del Método 5.2 indicará, por ejemplo: "Está solicitando un bolo grande, lo que puede causar hipoglucemia. Mida la BG antes de la administración del bolo". La solicitud de una medición de BG permitirá que el IDS realice una evaluación más precisa de la seguridad de la solicitud de insulina.

Con una medición de BG del usuario en respuesta a esta solicitud, podemos proceder a las Ecuaciones (2.1), (2.2) y (2.3) para brindar al usuario una recomendación de carbohidratos. En el caso de que el usuario no proporcione una medición de BG, la Ecuación (2.4) nos brinda un método para evaluar las solicitudes de insulina como excesivas en el sentido de que la administración de $u(t)$ requeriría $M(t)g$ de carbohidratos para compensar la insulina administrada.

- 5 La ecuación (2.4) por sí sola se puede utilizar para categorizar $u(t)$ como siendo un bolo excesivo o previo a la comida usando la siguiente comparación de umbral:

Sí $m(t) > \text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$, entonces clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales con la administración de $u(t)$. Debido a que el Método 5.2 está menos informado que el Método 5.1 presentado anteriormente, tenemos la opción de establecer el valor umbral de $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ de manera más conservadora para garantizar que el IDS detecte cualquier solicitud excesiva de insulina.

Sección 6.2.1.2 IDS utilizado junto con SMBG y un enfoque basado en modelos: Método 6

Este método (y el producto relacionado con el sistema y el programa de computadora) comienza calculando un valor de $BG_{\text{proyectada}}$, como en la Ecuación (2.1). En este caso, $BG_{\text{proyectada}}$ se calcula con el uso de un observador del estado metabólico, que a su vez (1) requiere un modelo de la dinámica de glucosa en sangre-insulina y (2) requiere conocimiento de las solicitudes de pluma de insulina. Sea $x(t)$ un vector de estados metabólicos asociados con el paciente, representando, por ejemplo, la concentración de glucosa intersticial, la concentración de glucosa en plasma, las concentraciones de insulina, el contenido del intestino, etc. Sea $\hat{x}(t)$ la estimación de $x(t)$ utilizando todos los datos de entrada disponibles hasta el momento t , basado en un modelo de espacio de estado lineal expresado genéricamente como

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_p(t-1) + G\omega(t-1) \quad (2.5)$$

dónde $u_p(t)$ representa la señal de insulina en el momento t y $\omega(t)$ representa el proceso de perturbación del modelo. Observamos que, si bien este modelo brinda la oportunidad de representar los carbohidratos ingeridos como una entrada del modelo, el IDS no asume ningún conocimiento de la información de las comidas, por lo que las comidas se modelan como un proceso de perturbación. Debido a que este método pretende determinar el efecto proyectado de las solicitudes de insulina en la concentración de glucosa en sangre cuando no se asocia ninguna acción adicional (por ejemplo, comidas) con la administración de insulina, el modelo asume que no se conoce el horario ni el tamaño de las comidas.

Esta formulación basada en modelos nos permite evaluar el estado proyectado del sistema dado que la solicitud de insulina en el momento $t, u(t)$, se entrega íntegro. Volvemos a notar que el índice t es un índice de tiempo discreto con un período de muestreo correspondiente a la frecuencia de la señal de datos de insulina.

Calculamos el valor de glucosa en sangre proyectado, $BG_{\text{proyectada}}$, como

$$BG_{\text{proyectada}}(t) = C\hat{x}_\tau(t) \quad (2.6)$$

donde C es una matriz que relaciona el vector de estado metabólico con la glucosa medida, τ es un parámetro entero no negativo, y

$$\hat{x}_\tau(t) = A^\tau \hat{x}(t) + A(\tau)Bu_p(t) + A(\tau)G\omega(t) \quad (2.7)$$

dónde A^τ es el A matriz del modelo de espacio de estados elevado a la τ -ésima potencia y

$$A(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau = 0 \\ \sum_{s=0}^{\tau-1} A^s & \text{si } \tau > 0 \end{cases} \quad (2.8)$$

En este método de cálculo $BG_{\text{proyectada}}(t)$, el modelo de espacio de estado (A, B, G, C) , el observador estatal dando la estimación $x(t)$, y el parámetro τ son todos específicos de la realización de la invención.

La elección de τ depende de la realización del sistema. $\tau = 0$ corresponde a la evaluación del valor de glucosa en sangre proyectado basado en la mejor estimación de glucosa en sangre basada en todos los datos recibidos hasta el momento t . $\tau > 0$ corresponde a una evaluación de la futura glucosa en sangre proyectada basada en un pronóstico del estado del sistema en algún período de tiempo en el futuro. Notemos que como $\tau \rightarrow \infty$, el método basado en

modelos presentado en esta sección converge a una forma de enfoque de terapia designado presentado en la Sección 6.2.1.1.

Sección 6.2.2 IDS utilizado junto con CGM

Aquí, describimos el IDS para el caso en que se usa un CGM para monitorizar la glucosa en sangre.

5 Sección 6.2.2.1 IDS utilizado junto con CGM y un enfoque de terapia designado: Método 7

En este caso, se aplica un enfoque de terapia designada para la detección de bolos excesivos junto con la medición de glucosa en sangre CGM.

Definamos la recomendación de la pluma de insulina en el momento t por $u(t)$ (U/hr). El objetivo del método presentado aquí es evaluar si $u(t)$ es una cantidad excesiva de insulina o un bolo preprandial, en cuyo momento se envía una alerta al usuario antes de la administración de $u(t)$, dando al usuario notificación de la inyección así como la oportunidad de modificarla. Un componente importante de este algoritmo es la consideración de insulina activa (AI), definida como insulina que se ha administrado pero que aún no ha actuado. Definición de insulina activa en el caso de la pluma de insulina, $AI_{pluma}(t)$, se describe en la Sección 6.2.1.1.

Sea $CGM(t)$ (mg/dl) la medida obtenida del monitor continuo de glucosa en el momento t . Observamos que, dado que la señal de medición de CGM contiene ruido, puede ser deseable emplear un filtro (por ejemplo, un filtro de promedio móvil) para la señal de medición de CGM antes de realizar los cálculos que siguen en las Ecuaciones (2.13), (2.14) y (2.15). Este método de filtrado es específico de la realización y está representado por $\overline{CGM}(t)$.

(4) El paso 1 de nuestro método es calcular una concentración de glucosa en sangre proyectada condicional a la inyección $u(t)$ siendo entregado en su totalidad. Dada la información de CGM y la insulina activa, $BG_{proyectada}(t)$ (mg/dl):

$$BG_{proyectada}(t) = \overline{CGM}(t) - \left[\frac{u(t) - u_{int}(t)}{k} + AI_{pluma}(t) \right] \cdot CF \quad (2.13)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{int}(t)$ es la cantidad de insulina de acción intermedia solicitada en el momento t definido por la Ecuación 2.01, $AI_{pluma}(t)$ es la evaluación de la insulina activa en el momento t y CF es el factor de corrección autoevaluado por el paciente, expresado en mg/dUI. $BG_{proyectada}(t)$ nos permite determinar el efecto que tendrá la inyección de $u(t)$ en la concentración de glucosa en sangre del paciente, teniendo en cuenta la insulina activa y el estado actual del paciente.

(5) El paso 2 del método consiste en realizar una evaluación de la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitarían para mantener una concentración objetivo de glucosa en sangre, dada la recomendación de insulina. $u(t)$. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina que sería necesaria para dar cuenta de una desviación positiva del valor de glucosa objetivo, $BG_{objetivo}$, dada la información del CGM. Nos referimos a este valor como $\hat{U}_{corrección}(t)$:

$$\hat{U}_{corrección}(t) = \frac{\overline{CGM}(t) - BG_{objetivo}}{CF} - AI_{pluma}(t) \quad (2.14)$$

dónde $BG_{objetivo}$ (mg/dl) es una concentración de glucosa objetivo.

(6) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener $BG_{objetivo}$ condicionado a $u(t)$ siendo entregado, en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - u_{int}(t)}{k} - \hat{U}_{corrección}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (2.15)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{int}(t)$ es la cantidad de insulina de acción intermedia solicitada en el momento t definida por la Ecuación 2.01, y CR es la relación de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Las ecuaciones (2.13), (2.14) y (2.15) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la pluma de insulina, $u(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

Si $BG_{proyectada}(t) < BG_{umbral}$ y si $M(t) > carbohidratos_{umbral}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales, en forma de consumo de carbohidratos o inyección de glucagón, con la administración de $u(t)$. los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ se eligen para garantizar que se detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al tiempo que permiten que otras solicitudes de insulina de la pluma de insulina pasen a través del módulo supervisor de insulina sin ser detectadas. Los valores de BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$ dependen de la realización del IDS.

Sección 6.2.2.2 IDS utilizado junto con CGM y un enfoque basado en modelos: Método 8

Este método (y el producto relacionado con el sistema y el programa de computadora) comienza calculando un valor de $BG_{proyectada}$, como en la Ecuación (2.13). En este caso, $BG_{proyectada}$ se calcula con el uso de un observador del estado metabólico, que a su vez (1) requiere un modelo de la dinámica de glucosa en sangre-insulina y (2) requiere conocimiento de las solicitudes de pluma de insulina. Sea $x(t)$ un vector de estados metabólicos asociados con el paciente, representando, por ejemplo, la concentración de glucosa intersticial, la concentración de glucosa en plasma, las concentraciones de insulina, el contenido del intestino, etc. Sea $\hat{x}(t)$ la estimación de $x(t)$ utilizando todos los datos de entrada disponibles hasta el momento t , basado en un modelo de espacio de estado lineal expresado genéricamente como

$$x(t) = Ax(t-1) + Bu_p(t-1) + G\omega(t-1) \quad (2.16)$$

dónde $u_p(t)$ representa la señal de insulina en el momento t y $\omega(t)$ representa el proceso de perturbación del modelo. Observamos que, si bien este modelo brinda la oportunidad de representar los carbohidratos ingeridos como una entrada del modelo, el IDS no asume ningún conocimiento de la información de las comidas, por lo que las comidas se modelan como un proceso de perturbación. Debido a que este método pretende determinar el efecto proyectado de las solicitudes de insulina en la concentración de glucosa en sangre cuando no se asocia ninguna acción adicional (por ejemplo, comidas) con la administración de insulina, el modelo asume que no se conoce el horario ni el tamaño de las comidas.

Esta formulación basada en modelos nos permite evaluar el estado proyectado del sistema dado que la solicitud de insulina en el momento t , $u(t)$, se entrega completo. Notemos que el índice t es un índice de tiempo discreto con un período de muestreo correspondiente a la frecuencia de la señal de medición de CGM.

(4) Para el paso 1 de este método, calculamos el valor de glucosa en sangre proyectado, $BG_{proyectada}$, como

$$BG_{proyectada}(t) = C\hat{x}_\tau(t) \quad (2.17)$$

dónde C es una matriz que relaciona el vector de estado metabólico con la glucosa medida, τ es un parámetro entero no negativo, y

$$\hat{x}_\tau(t) = A^\tau \hat{x}(t) + A(\tau)Bu_p(t) + A(\tau)G\omega(t) \quad (2.18)$$

dónde A^τ es el A matriz del modelo de espacio de estados elevado a la τ -ésima potencia y

$$A(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau = 0 \\ \sum_{s=0}^{\tau-1} A^s & \text{si } \tau > 0 \end{cases} \quad (2.19)$$

En este método de cálculo $BG_{proyectada}(t)$, el modelo de espacio de estados (A, B, G, C) , el observador estatal da la estimación $\hat{x}(t)$, y el parámetro τ son todos específicos de la realización de la invención.

La elección de τ depende de la realización del sistema.

El paso 2 del método consiste en evaluar la cantidad de carbohidratos (g) que se necesitarían para compensar la recomendación $u(t)$ de insulina. Para hacerlo, primero generamos una estimación de la cantidad de insulina, $\hat{U}_{corrección}(t)$, que sería necesario para tener en cuenta una desviación positiva del valor objetivo de glucosa, $BG_{objetivo}$, dada la información del CGM. Observamos que, dado que la señal de medición de CGM contiene ruido, puede ser deseable emplear un filtro (por ejemplo, un filtro de promedio móvil de 10 minutos) para la señal de medición de CGM. Este CGM filtrado está representado por $\overline{CGM}(t)$.

(5) Calculamos $\hat{U}_{corrección}(t)$ como:

$$\hat{U}_{\text{corrección}}(t) = \frac{\overline{CGM}(t) - BG_{\text{objetivo}}}{CF} - AI_{\text{pluma}}(t) \quad (2.20)$$

dónde BG_{objetivo} (mg/dl) es una concentración de glucosa objetivo.

(6) El paso 3 es calcular $M(t)$, la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener BG_{objetivo} condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad:

$$M(t) = \max \left\{ 0, \left[\frac{u(t) - u_{\text{int}}(t)}{k} - \hat{U}_{\text{corrección}}(t) \right] \cdot CR \right\} \quad (2.21)$$

dónde $\frac{60}{k}$ es el intervalo de actualización de control de los datos de insulina (en minutos), $u_{\text{int}}(t)$ es la cantidad de insulina de acción intermedia solicitada en el momento t definida por la Ecuación 2.01, y CR es la relación de carbohidratos autoevaluada (en gCHO/U) del sujeto. Tenga en cuenta que solo permitimos valores positivos de $M(t)$, ya que un consumo de carbohidratos negativo no es realizable. Las ecuaciones (2.17), (2.20) y (2.21) resumen los cálculos necesarios para evaluar la inyección de insulina recomendada de la pluma de insulina, $U(t)$, como un bolo excesivo o previo a la comida usando las siguientes comparaciones de umbral:

Si $BG_{\text{proyectada}}(t) < BG_{\text{umbral}}$ y si $M(t) > \text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$, clasificamos el bolo como una cantidad excesiva que causará hipoglucemia a menos que se tomen medidas adicionales, en forma de consumo de carbohidratos o inyección de glucagón, con la administración de $u(t)$. Los valores de BG_{umbral} y $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ se eligen para garantizar que se detecten los bolos excesivos o previos a las comidas, al mismo tiempo que se permite que otras recomendaciones de insulina de la pluma de insulina pasen por el módulo supervisor de insulina sin ser detectadas. Los valores de BG_{umbral} y $\text{carbohidratos}_{\text{umbral}}$ dependen de la realización del IDS.

La figura 1 contiene dos paneles. El panel A muestra la acción de un mecanismo de insulina tradicional, en el que una solicitud de insulina va seguida de una administración inmediata de insulina. El Panel B muestra una acción del mecanismo de insulina supervisado, en el que el IDS evalúa las solicitudes de insulina y cualquier exceso de insulina se administra solo después de la confirmación por parte del usuario.

La figura 2 muestra un diagrama de flujo de un IDS según una realización de la presente invención. Este diagrama de flujo indica los pasos tomados por el IDS desde la solicitud de insulina hasta la administración de insulina. (1) indica que la solicitud de insulina se envía al mecanismo de administración de insulina. (2) indica que una medición de BG está disponible para que se pueda calcular el efecto reductor de glucosa de la solicitud actual de insulina.

En la casilla 201 se recibe una solicitud de insulina. En la casilla 202 se determina si se puede acceder a la información reciente de glucosa en sangre. En este contexto, reciente puede significar dentro de 48 horas, dentro de 36 horas, dentro de 24 horas, dentro de 12 horas, dentro de 6 horas, dentro de 5 horas, dentro de 4 horas, dentro de 3 horas, dentro de 2 horas, dentro de 1 hora, dentro de 30 minutos, con 15 minutos, con 10 minutos, con 5 minutos, con 4 minutos, con 3 minutos, con 2 minutos, con 1 minuto o con 30 segundos. Si se dispone de datos recientes de glucosa en sangre, el control pasa a la casilla 203 donde se calcula el efecto de disminución de la glucosa en sangre. Si no se dispone de datos recientes de glucosa en sangre, entonces el control puede pasar a la casilla 204, donde se puede calcular la insulina relativa. Después del cálculo descrito en cualquiera de las casillas 203 o 204, el control puede continuar con la casilla 205 o la casilla 206, en el que se puede determinar si la cantidad de insulina solicitada es una cantidad excesiva a la vista del cálculo. Si la cantidad solicitada no es excesiva, entonces el control pasa a (1) donde se envía la solicitud de insulina al mecanismo de administración de insulina. Si se determina en la casilla 205 o la casilla 206 que la cantidad de insulina no es excesiva, entonces el control puede pasar a la casilla 207 o la casilla 208. En la casilla 207 se puede visualizar una recomendación de g CHO o comunicar de otro modo al usuario. La recomendación de glucosa para el usuario es la estimación del sistema basada en el tamaño de la inyección solicitada de la cantidad de gramos de CHO necesarios para evitar la hipoglucemia, suponiendo que el bolo de insulina solicitado se administre en su totalidad ($M(t)$ en las ecuaciones anteriores). Después de que se muestre la recomendación, el control puede pasar a la casilla 210. En la casilla 208 puede visualizarse una solicitud de medición de glucosa en sangre o comunicarse de otro modo al usuario. En la casilla 209, se determina si se proporciona la medición de glucosa en sangre. Si se proporciona una medición de glucosa en sangre, entonces se puede calcular el efecto de reducción de glucosa de la solicitud actual de insulina, por lo tanto, el control puede volver a la casilla 203. Si no se proporciona una medición de glucosa en sangre, entonces el control puede pasar a la casilla 210. En la casilla 210 se puede buscar la confirmación del usuario de la solicitud de insulina. Si la solicitud, o alguna modificación de la solicitud, se confirma en la casilla 211, entonces la solicitud de insulina se entrega en la casilla 212. Si no se confirma la solicitud, se deniega la solicitud de insulina en la casilla 213.

La figura 3 muestra un esquema de un IDS según una realización de la presente invención. En la figura 3 se emplea la siguiente notación:

$A(t)$ (U): insulina activa

$u(t)$ (U/hr): tasa de inyección solicitada

- 5 $BG_{proyectada}(t)$ (mg/dl): concentración proyectada de glucosa en sangre condicionada a la inyección $u(t)$ siendo entregado en su totalidad (primero definido en la Ecuación 1.1).

$\dot{U}_{corrección}(t)$ (U): una estimación de la cantidad de insulina que sería necesaria para compensar una desviación positiva del valor objetivo de glucosa, $BG_{objetivo}$, dada una estimación de la concentración de glucosa en sangre usando SMBG(t) o CGM(t) (definido primero en la Ecuación 1.2).

- 10 $M(t)$ (gCHO): la cantidad de carbohidratos necesarios para mantener $BG_{objetivo}$ condicionado a $u(t)$ siendo entregado en su totalidad (primero definido en la Ecuación 1.3).

BG_{umbral} y $carbohidratos_{umbral}$: valores de umbral invariantes en el tiempo predefinidos (mg/dl) y (gCHO) respectivamente.

- 15 La figura 4 proporciona una representación gráfica del método 1.2. El gráfico en la parte superior izquierda de la Figura 4 muestra $u(t)$, tasa de inyección de insulina según lo solicitado por el controlador. El gráfico en la parte superior derecha de la Figura 4 muestra $M(t)$ calculado por la Ecuación (1.4) con $carbohidratos_{umbral} = 20$ g mostrado en rojo. El gráfico en la parte inferior de la Figura 4 muestra: Señal de detección: "0" indica que la solicitud de insulina pasa a través del IDS sin ser detectada, mientras que "1" indica que el IDS detecta la solicitud de insulina y se busca la aprobación del usuario.

- 20 La figura 5 muestra una representación gráfica de las ecuaciones (1.13), (1.14) y (1.15) y la señal de detección resultante para el método 3. El gráfico 5A muestra: $u(t)$, tasa de inyección de insulina según lo solicitado por el controlador. El gráfico 5B muestra: $BG_{proyectada}$ calculado por la Ecuación (1.13) con $BG_{umbral} = 120$ mg/dl mostrado en rojo. El gráfico 5C muestra: $\dot{U}_{corrección}$ calculado por la Ecuación (1.14). El gráfico 5D muestra: $M(t)$ calculado por la Ecuación (1.15) con $carbohidratos_{umbral} = 20$ g mostrado en rojo. El gráfico 5E muestra: Señal de detección: "0" indica que la solicitud de insulina pasa a través del IDS sin ser detectada, mientras que "1" indica que el IDS detecta la solicitud de insulina y se busca la aprobación del usuario.

- 30 La figura 6 muestra una representación gráfica de las ecuaciones (1.17), (1.20) y (1.21) y la señal de detección resultante para el Método 4. El gráfico 6A muestra: $u(t)$, tasa de inyección de insulina según lo solicitado por el controlador. El gráfico 6B muestra: $BG_{proyectada}$ calculado por la Ecuación (1.17) con $\tau = 45$ minutos y $BG_{umbral} = 120$ mg/dl mostrado en rojo. El gráfico 6C muestra: $\dot{U}_{corrección}$ calculado por la Ecuación (1.20). El gráfico 6D muestra: $M(t)$ calculado por la Ecuación (1.21) con $carbohidratos_{umbral} = 20$ g mostrado en rojo. El gráfico 6E muestra: Señal de detección: "0" indica que la solicitud de insulina pasa a través del IDS sin ser detectada, mientras que "1" indica que el IDS detecta la solicitud de insulina y se busca la aprobación del usuario.

- 35 Un aspecto de una realización del producto de método, sistema y programa informático de la presente invención se refiere a la supervisión de la administración de insulina a través de una bomba de insulina o una pluma de insulina, lo que proporcionará una mayor seguridad en los pacientes tratados con insulina.

- 40 Usando una evaluación en tiempo real del efecto de las solicitudes de insulina en el nivel de glucosa en sangre de un paciente, el sistema detectará solicitudes de insulina excesivas y solicitará la aprobación del usuario de estas cantidades de insulina antes de que las solicitudes de insulina se envíen al mecanismo de administración de insulina. La detección de cantidades excesivas de insulina se evalúa utilizando datos de CGM o SMBG y retroalimentación del mecanismo de insulina. Se anticipa que el sistema será aplicable, en diferentes realizaciones, para mejorar las bombas de insulina existentes y las plumas de insulina equipadas con memoria y capacidades de procesamiento de datos.

- 45 Este sistema y el método relacionado aumentarán drásticamente la seguridad de los usuarios de insulina y, por lo tanto, permitirán un control más estricto de la glucosa al limitar el riesgo de hipoglucemia, uno de los principales obstáculos para lograr un control glucémico estricto.

Los aspectos de varias realizaciones de la presente invención innovan de varias maneras en las tecnologías existentes, pero no se limitan a lo siguiente:

1. usar datos de administración de insulina (de la bomba de insulina u otro dispositivo, como una pluma de insulina) como fuente principal de información para el análisis de seguridad;
- 50 2. interceptar los bolos de insulina antes de su administración y, por lo tanto, mejorar la seguridad de la administración de insulina de forma preventiva, en lugar de corregir los errores en la administración de insulina después de la administración (por ejemplo, mediante técnicas de apagado de la bomba o inyección de glucagón);
3. detección de cualquier cantidad de insulina potencialmente peligrosa sin o con información de glucosa en sangre;

4. en particular, detectar la llegada de un bolo previo a la comida antes de la llegada de la comida o en el momento de esta (típicamente, los bolos de comida se detectan solo mediante la observación del aumento de las concentraciones de glucosa en sangre después de la comida).

5. integrar un sistema de alerta que se comunique con el usuario para solicitar la intervención del usuario antes de que se administre la insulina, brindándole al usuario la capacidad de medir la glucosa en sangre (si no hay datos disponibles), modificar o cancelar las cantidades de insulina, ser alertado de la necesidad de consumo de carbohidratos, y ser informado sobre la cantidad de carbohidratos necesarios para evitar la hipoglucemia

Un aspecto de varias realizaciones de la presente invención puede proporcionar una serie de ventajas, tales como, entre otras, las siguientes:

- 10 1. utiliza la señal del mecanismo de administración de insulina como fuente principal de información para el análisis de seguridad de la administración de insulina en la diabetes; esto permite una acción preventiva contra un evento hipoglucémico potencialmente entrante, así como una restauración más robusta y temprana de la terapia de insulina óptima;
2. funciona con o sin lecturas recientes de glucosa en sangre;
- 15 3. es aplicable tanto a las bombas de insulina como a las plumas de insulina equipadas con capacidades de memoria y procesamiento de datos;
4. permite la interceptación de solicitudes de insulina antes de la administración de insulina;
5. representa un detector de comidas que es superior a los sistemas de detección de comidas que se basan únicamente en lecturas de glucosa en sangre;
- 20 6. permite la comunicación con el usuario antes de la administración de insulina en caso de que las solicitudes de insulina se consideren potencialmente peligrosas o cantidades de insulina previas a las comidas. Esta comunicación con el usuario permite la acción del usuario para modificar la solicitud de insulina y alertar al usuario de que se deben tomar medidas adicionales si se administra la solicitud de insulina;
7. se adapta al nivel de alerta deseado específico del paciente mediante el ajuste de parámetros de cada paciente;
- 25 Al utilizar la señal del mecanismo de administración de insulina como fuente principal de análisis de seguridad, este método (y el producto de programa de computadora y sistema relacionado) permite un paso intermedio entre la solicitud de insulina y la administración de insulina donde se puede evaluar la seguridad de las solicitudes de insulina. Al reducir el riesgo de hipoglucemia al comunicarse con el usuario y permitir la modificación de las solicitudes de insulina antes de su administración, un aspecto de una realización de la invención tendrá un impacto positivo en la
- 30 vida de los pacientes diabéticos y su salud en general. El cuidado de la diabetes es un dominio industrial muy activo, con varias compañías farmacéuticas importantes y numerosas empresas más pequeñas que proponen sistemas de inyección de insulina y monitores de glucosa. Una realización de la presente invención tiene el potencial de residir en una bomba de insulina u otro dispositivo de administración de insulina equipado con cierto poder de procesamiento de datos (por ejemplo, plumas de insulina contemporáneas), y puede implementarse en un dispositivo de terceros siempre que pueda recibir información sobre insulina solicitada antes de su entrega. Este dispositivo y método se
- 35 puede utilizar con autocontrol o control continuo de glucosa, pero no requiere información de glucosa en sangre para su función principal.

La figura 7 muestra un diagrama de bloques funcional para un sistema 700 informático para la implementación de una realización ejemplar o parte de una realización de la presente invención. Por ejemplo, un método o sistema de una

40 realización de la presente invención puede implementarse utilizando hardware, software o una combinación de estos y puede implementarse en uno o más sistemas informáticos u otros sistemas de procesamiento, como asistentes digitales personales (PDAs) equipados con capacidad adecuada de memoria y procesamiento. En una realización de ejemplo, la invención se implementó en un software que se ejecuta en un ordenador 70 de propósito general como se ilustra en la figura 7. El sistema 700 informático puede incluir uno o más procesadores, como el procesador 704. El

45 procesador 704 está conectado a una infraestructura 706 de comunicación (por ejemplo, un bus de comunicaciones, una barra de cruce o una red). El sistema 700 informático puede incluir una interfaz 702 de visualización que envía gráficos, texto y/u otros datos desde la infraestructura 706 de comunicación (o desde un búfer de cuadros no mostrado) para su visualización en la unidad 730 de visualización. La unidad 730 de visualización puede ser digital y/o analógica.

El sistema 700 informático también puede incluir una memoria 708 principal, preferiblemente una memoria de acceso

50 aleatorio (RAM), y también puede incluir una memoria 710 secundaria. La memoria 710 secundaria puede incluir, por ejemplo, una unidad 712 de disco duro y/o una unidad de almacenamiento extraíble 714, que representa una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, una memoria flash, etc. La unidad 714 de almacenamiento extraíble lee y/o escribe en una unidad 718 de almacenamiento extraíble de una manera bien conocida. La unidad 718 de almacenamiento extraíble representa un disquete, una cinta magnética, un disco óptico,

55 etc. que lee y escribe en la unidad 714 de almacenamiento extraíble. Como se apreciará, la unidad 718 de

almacenamiento extraíble incluye un medio de almacenamiento utilizable por ordenador que tiene almacenado software y/o datos informáticos.

En realizaciones alternativas, la memoria 710 secundaria puede incluir otros medios para permitir que los programas informáticos u otras instrucciones se carguen en el sistema 700 informático. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, una unidad 722 de almacenamiento extraíble y una interfaz 720. Los ejemplos de dichas unidades/interfaces de almacenamiento extraíbles incluyen un cartucho de programa y una interfaz de cartucho (como la que se encuentra en los dispositivos de videojuegos), un chip de memoria extraíble (como ROM, PROM, EPROM o EEPROM) y un zócalo asociado, y otros dispositivos de almacenamiento extraíbles. unidades 722 e interfaces 720 que permiten transferir software y datos desde la unidad 722 de almacenamiento extraíble al sistema 700 informático.

El sistema 700 informático también puede incluir una interfaz 724 de comunicaciones. La interfaz 124 de comunicaciones permite que el software y los datos se transfieran entre el sistema 700 informático y los dispositivos externos. Los ejemplos de interfaz 724 de comunicaciones pueden incluir un módem, una interfaz de red (como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, serie o paralelo, etc.), una ranura y tarjeta PCMCIA, un módem, etc. Software y datos transferidos a través de la interfaz 724 de comunicaciones están en forma de señales 728 que pueden ser señales electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales capaces de ser recibidas por la interfaz 724 de comunicaciones. Las señales 728 se envían a la interfaz 724 de comunicaciones a través de una ruta de comunicaciones (es decir, un canal) 726. El canal 726 (o cualquier otro medio de comunicación o canal divulgado en este documento) transporta señales 728 y puede implementarse usando alambre o cable, fibra óptica, bluetooth, una línea telefónica, un enlace de teléfono celular, un enlace de RF, un enlace de infrarrojos, un enlace inalámbrico o conexión y otros canales de comunicación.

En este documento, los términos "medio de programa de computadora" y "medio utilizable por computadora" se utilizan generalmente para referirse a medios o medios tales como software, firmware, discos, unidades, unidad 714 de almacenamiento extraíble, un disco duro instalado en la unidad de disco duro 712 y señales 728. Estos productos de programa informático ("medio de programa informático" y "medio utilizable por ordenador") son medios para proporcionar software al sistema 700 informático. El producto de programa informático puede comprender un medio utilizable por ordenador que tiene lógica de programa informático en el mismo. La invención incluye tales productos de programas informáticos. El "producto de programa informático" y el "medio utilizable por ordenador" pueden ser cualquier medio legible por ordenador que tenga lógica informática en él.

Los programas de computadora (también llamados lógica de control de computadora o lógica de programa de computadora) se pueden almacenar en la memoria 708 principal y/o en la memoria 710 secundaria. Los programas de computadora también pueden recibirse a través de la interfaz 724 de comunicaciones. Dichos programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema 700 informático lleve a cabo las características de la presente invención, tal como se describe en el presente documento. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el procesador 704 realice las funciones de la presente invención. En consecuencia, dichos programas informáticos representan controladores del sistema 700 informático.

En una realización en la que la invención se implementa mediante software, el software puede almacenarse en un producto de programa informático y cargarse en el sistema 700 informático utilizando la unidad de almacenamiento extraíble 714, el disco duro 712 o la interfaz de comunicaciones 724. La lógica de control (lógica de software o programa informático), cuando la ejecuta el procesador 704, hace que el procesador 704 realice las funciones de la invención como se describe en este documento.

En otra realización, la invención se implementa principalmente en hardware utilizando, por ejemplo, componentes de hardware tales como circuitos integrados específicos de aplicación (ASIC). La implementación de la máquina de estado de hardware para realizar las funciones descritas en este documento será evidente para los expertos en la(s) técnica(s) relevante(s).

En otra realización más, la invención se implementa utilizando una combinación de hardware y software.

En una realización de software de ejemplo de la invención, los métodos descritos anteriormente pueden implementarse en lenguaje de control SPSS o lenguaje de programación C++, pero podrían implementarse en otros diversos programas, simulación por computadora y diseño asistido por computadora, entorno de simulación por computadora, MATLAB o cualquier otra plataforma de software o programa, interfaz de Windows o sistema operativo (u otro sistema operativo) u otros programas conocidos o disponibles para los expertos en la materia.

Una realización de la presente invención se refiere a un módulo de supervisión de seguridad en el control de la diabetes en bucle abierto y cerrado.

Las realizaciones pueden monitorizar continuamente el estado del paciente; reducir o interrumpir la administración de insulina para prevenir o minimizar la hipoglucemia. Las realizaciones pueden actuar independientemente del modo de administración de insulina (control de bucle abierto o cerrado). Las realizaciones pueden operar dentro de una arquitectura modular para el control; actuar como intermediario entre el control y las capas físicas del sistema.

Las realizaciones pueden emplear Power Brakes [12], que pueden usar datos de CGM para evaluar el riesgo de hipoglucemia y calcular la reducción de la tasa de administración de insulina. Otras realizaciones pueden emplear restricciones de insulina a bordo (IOB), que pueden usar datos de la bomba de insulina para evaluar la insulina activa y calcular los límites en la administración de insulina. Aún otras realizaciones pueden emplear un sistema integrado, que puede permitir la insulina de acuerdo con el mínimo de los dos efectos anteriores, relajando ambos mecanismos de seguridad en el marco de tiempo inmediatamente después de las comidas,

La figura 8 muestra un diagrama de bloques que detalla una arquitectura de control modular [13] donde el IDS puede residir como parte de un sistema de "Supervisión de seguridad" para monitorizar y supervisar la administración de insulina.

En silico En las figuras 9 y 10 se muestra la evaluación de la supervisión de seguridad del control de PID con índices basales de pacientes mal calculados. Las Figuras 9 y 10 muestran el resultado de la prueba del experimento que involucra a 100 sujetos adultos simulados en un protocolo de ciclo cerrado de 24 horas que comienza a las 10 a. m., con 55 g de CHO a las 12 p. m., 75 g a las 6 p. m. y 50 g a las 7 a. m.

Con control de PID solo, el 2 % de los sujetos cae por debajo de 60 mg/dl, el 7 % cae por debajo de 70 mg/dl con supervisión de seguridad. Como se muestra en la figura 9, con supervisión de seguridad según una realización de la invención, el 0 % de los sujetos cae por debajo de 60 mg/dl, el 0 % cae por debajo de 70 mg/dl.

Para índices basales mal calculados (1.5x nominales), puede ser necesaria una intervención frecuente del SSM. Para el control de PID solamente, el 57 % de los sujetos cae por debajo de 60 mg/dl, el 80 % cae por debajo de 70 mg/dl. Como se muestra en la figura 10, con supervisión de seguridad según una realización de la invención, el 4 % de los sujetos cae por debajo de 60 mg/dl, el 7 % cae por debajo de 70 mg/dl.

Sobre la base de estos resultados, se puede concluir que la supervisión de seguridad es un componente natural del control externo de la glucosa y, en aplicaciones de circuito cerrado, el SSM previene la hipoglucemia modificando de forma independiente las acciones de control de circuito cerrado.

Publicaciones

Las siguientes patentes, solicitudes y publicaciones que se enumeran a continuación ya lo largo de este documento constituyen trabajos relacionados y estado de la técnica.

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46: 271-286, 1997

2. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia in insulintreated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 20: 1016-1021, 2003

3. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-948, 2002

4. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM: A vicious cycle. *Diabetes* 41:255-260, 1992

5. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type I diabetes. *Diabet Med* 10:503-508, 1993

6. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 724-733, 2002

7. G. McGarraugh and R. Bergenstal, "Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 11(3), pp. 145-150, 2009.

8. S.E. Noujaim, D. Horwitz, M. Sharma, J. Marhoul, "Accuracy requirements for a hypoglycemia detector: an analytical model to evaluate the effects of bias, precision, and rate of glucose change," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1(5), pp. 653-668, 2007.

9. W.K. Ward, "The role of new technology in the early detection of hypoglycemia," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 6(2), pp. 115-117, 2004.

10. B. Buckingham, E. Cobry, P. Clinton, V. Gage, K. Caswell, E. Kunselman, F. Cameron, and H.P. Chase, "Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 11(2), pp. 93-97, 2009.

11. J Walsh, R. Roberts. *Pumping Insulin: Everything You Need For Success On A Smart Insulin Pump*. 4th ed. 2006.

12. Hughes, CS, Patek, SD, Breton, M, Kovatchev, BP. Hypoglycemia Prevention via Pump Attenuation and Red-Yellow-Green "Traffic" Lights using CGM and Insulin Pump Data. Journal of Diabetes Science and Technology. 2010;1146-1155.

13. B. Kovatchev, S. Patek, E. Dassau, F. J. Doyle III, L. Magni, G. De Nicalao, C. Cobelli. Control to Range for Diabetes: Functionality and Modular Architecture. Journal of Diabetes Science and Technology. 3(5). 2009; 1058-1065.

Los dispositivos, sistemas y productos de programas informáticos, y los métodos de diversas realizaciones de la invención divulgados en este documento pueden utilizar aspectos divulgados en las siguientes referencias, solicitudes, publicaciones y patentes:

1A. International Patent Application Serial No. PCT/US2010/025405, entitled "Method, System and Computer Program Product for CGM-Based Prevention of Hypoglycemia via Hypoglycemia Risk Assessment and Smooth Reduction Insulin Delivery," filed February 25, 2010

1. 1B. PCT/US2008/082063, entitled "Model Predictive Control Based Method for Closed-Loop Control of Insulin Delivery in Diabetes Using Continuous Glucose Sensing", filed October 31, 2008.

2. PCT/US2008/069416, entitled "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Insulin Sensitivity, Insulin/Carbohydrate Ratio, and Insulin Correction Factors in Diabetes from Self-Monitoring Data", filed July 8, 2008.

3. PCT/US2008/067725, entitled "Method, System and Computer Simulation Environment for Testing of Monitoring and Control Strategies in Diabetes," filed June 20, 2008.

4. PCT/US2008/067723, entitled "LQG Artificial Pancreas Control System and Related Method", filed on 6/20/2008.

5. U.S. Serial No. 12/516,044, filed May 22, 2009, entitled "Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes;"

6. PCT/US2007/085588 not yet published filed November 27, 2007, entitled "Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes;"

7. U.S. Serial No. 11/943,226, filed November 20, 2007, entitled "Systems, Methods and Computer Program Codes for Recognition of Patterns of Hyperglycemia and Hypoglycemia, Increased Glucose Variability, and Ineffective Self-Monitoring in Diabetes;"

8. U.S. Patent Application No. 11/578,831, filed October 18, 2006 entitled "Method, System and Computer Program Product for Evaluating the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices".

9. PCT International Application Serial No. PCT/US2005/013792, filed April 21, 2005, entitled "Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices;"

10. PCT International Application Serial No. PCT/US01/09884, filed March 29 2001, entitled "Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of Glycemic Control in Diabetes Self-Monitoring Data;"

11. U.S. Patent No. 7,025,425 B2 issued April 11, 2006, entitled "Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data;"

12. U.S. Patent Application No. 11/305,946 filed December 19, 2005 entitled "Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data" (Publication No. 2006/0094947);

13. PCT International Application Serial No. PCT/US2003/025053, filed August 8, 2003, entitled "Method, System, and Computer Program Product for the Processing of Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data to Enhance Diabetic Self-Management;"

14. U.S. Patent Application No. 10/524,094 filed February 9, 2005 entitled "Managing and Processing Self-Monitoring Blood Glucose" (Publication No. 2005/214892);

15. U.S. Serial No. 12/065,257, filed August 29, 2008, entitled "Accuracy of Continuous Glucose Sensors;"

16. PCT International Application Serial No PCT/US2006/033724, filed August 29, 2006, entitled "Method for Improving Accuracy of Continuous Glucose Sensors and a Continuous Glucose Sensor Using the Same;"

17. U.S. Serial No. 12/159,891, filed July 2, 2008, entitled "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data;"

18. PCT International Application No. PCT/US2007/000370, filed January 5, 2007, entitled "Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data;"

19. U.S. Patent Application No. 11/925,689 and PCT International Patent Application No. PCT/US2007/082744, both filed October 26, 2007, entitled "For Method, System and Computer Program Product for Real-Time Detection of Sensitivity Decline in Analyte Sensors;"
- 5 20. U.S. Serial No. 10/069,674, filed February 22, 2002, entitled "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia;"
21. PCT International Application No. PCT/US00/22886, filed August 21, 2000, entitled "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia;"
22. U.S. Patent No. 6,923,763 B1, issued August 2, 2005, entitled "Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia;" and
- 10 23. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Risk analysis of blood glucose data: A quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. J os Theoretical Medicine, 3:1-10, 2001.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema informático que comprende un módulo de supervisión de seguridad para controlar el envío, a una pluma de insulina, de una señal solicitando la entrega al paciente de una cantidad de insulina; el módulo supervisor de seguridad configurado para:
 - 5 interceptar una señal que solicita la entrega a un paciente de una cantidad de insulina desde una pluma de insulina, antes de que dicha señal sea enviada a la pluma de insulina;

en respuesta a la intercepción de la señal, basándose en los datos del nivel de glucosa en sangre del paciente o en los datos del nivel de insulina del paciente almacenados para dicho paciente, predecir el nivel de glucosa en sangre del paciente si se administra la cantidad solicitada de insulina para determinar si se administra la cantidad de insulina a dicho paciente daría como resultado hipoglucemia; comprendiendo la cantidad solicitada de insulina al menos una de insulina de acción rápida o insulina de acción intermedia;

si se determina que la administración de la cantidad solicitada de insulina daría como resultado hipoglucemia, enviar una alerta a dicho paciente de que la solicitud representa una solicitud excesiva de insulina y recomendar que el paciente tome medidas adicionales; y
 - 15 si se determina que la entrega de la cantidad de insulina solicitada no daría como resultado hipoglucemia, permitir que dicha solicitud se envíe a dicha pluma de insulina sin emitir ninguna alerta a dicho paciente.
2. El sistema informático de la reivindicación 1, en el que dicha determinación de si la administración de la cantidad solicitada de insulina a dicho paciente provocaría hipoglucemia se basa en un cálculo del efecto reductor de la glucosa en sangre o en el cálculo de un nivel relativo de insulina, teniendo en cuenta la insulina activa y /o una forma en la que la pluma de insulina está configurada para administrar insulina.
- 20 3. El sistema informático de la reivindicación 2, en el que el efecto reductor de glucosa en sangre se calcula cuando se dispone de información reciente de glucosa en sangre.
4. El sistema informático de la reivindicación 3, en el que la alerta emitida comprende recomendar un gCHO cuando la solicitud de insulina se considera excesiva a la vista del cálculo.
- 25 5. El sistema informático de la reivindicación 2, en el que el nivel relativo de insulina se calcula cuando no se dispone de información reciente de glucosa en sangre.
6. El sistema informático de la reivindicación 5, en el que el módulo de supervisión de seguridad está configurado además para recomendar una medición de glucosa en sangre cuando la solicitud de insulina se considera excesiva a la vista del cálculo.
- 30 7. El sistema informático de la reivindicación 2, en el que el módulo de supervisión de seguridad está configurado además para buscar la confirmación del usuario cuando la solicitud de insulina se considera excesiva a la vista del cálculo.
8. El sistema informático de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además una interfaz de usuario acoplada operativamente al módulo de supervisión de seguridad.
- 35 9. Una pluma de insulina que comprende el sistema informático de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

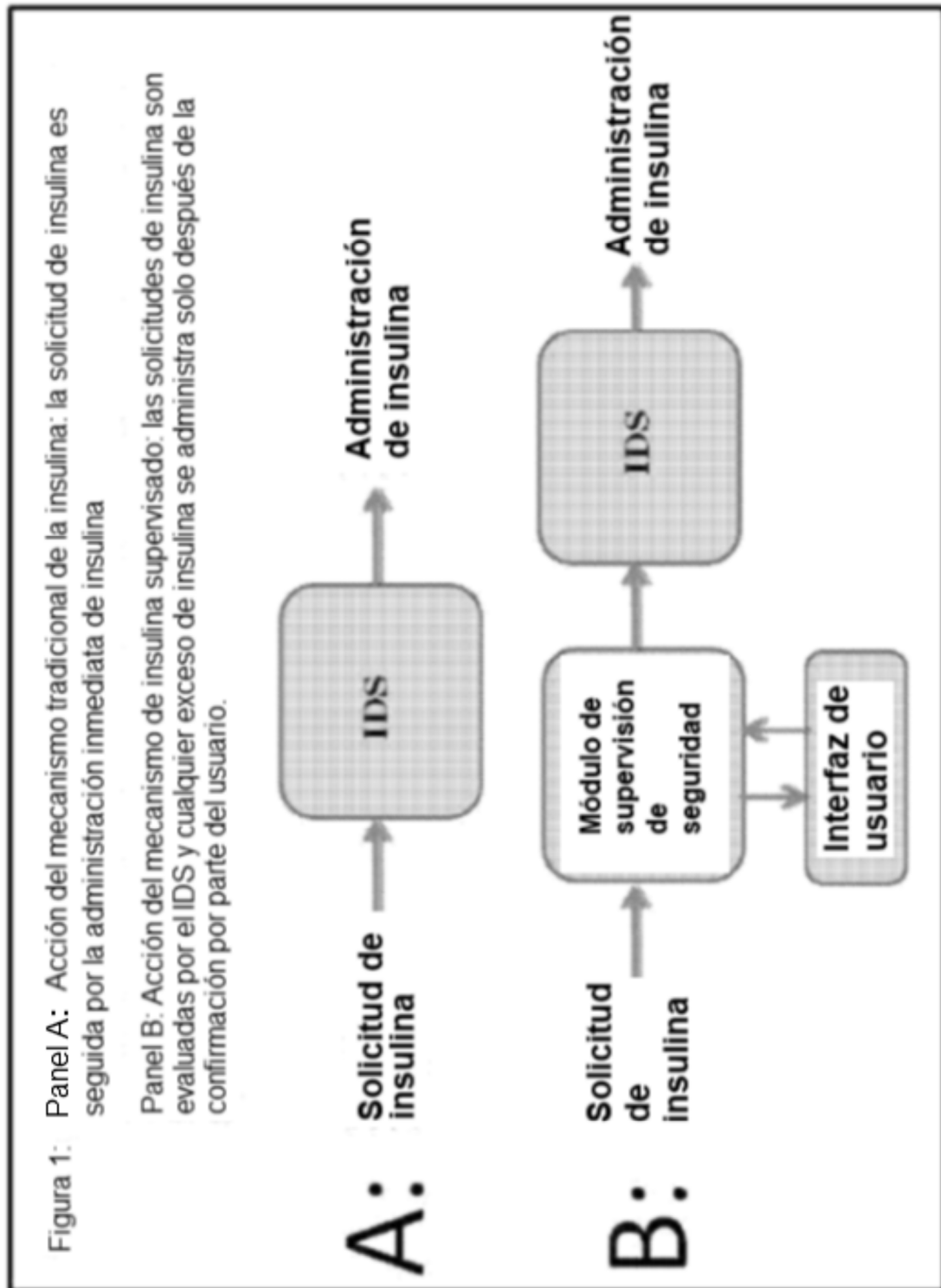


FIGURA 1

Figura 2: Diagrama de flujo del IDS

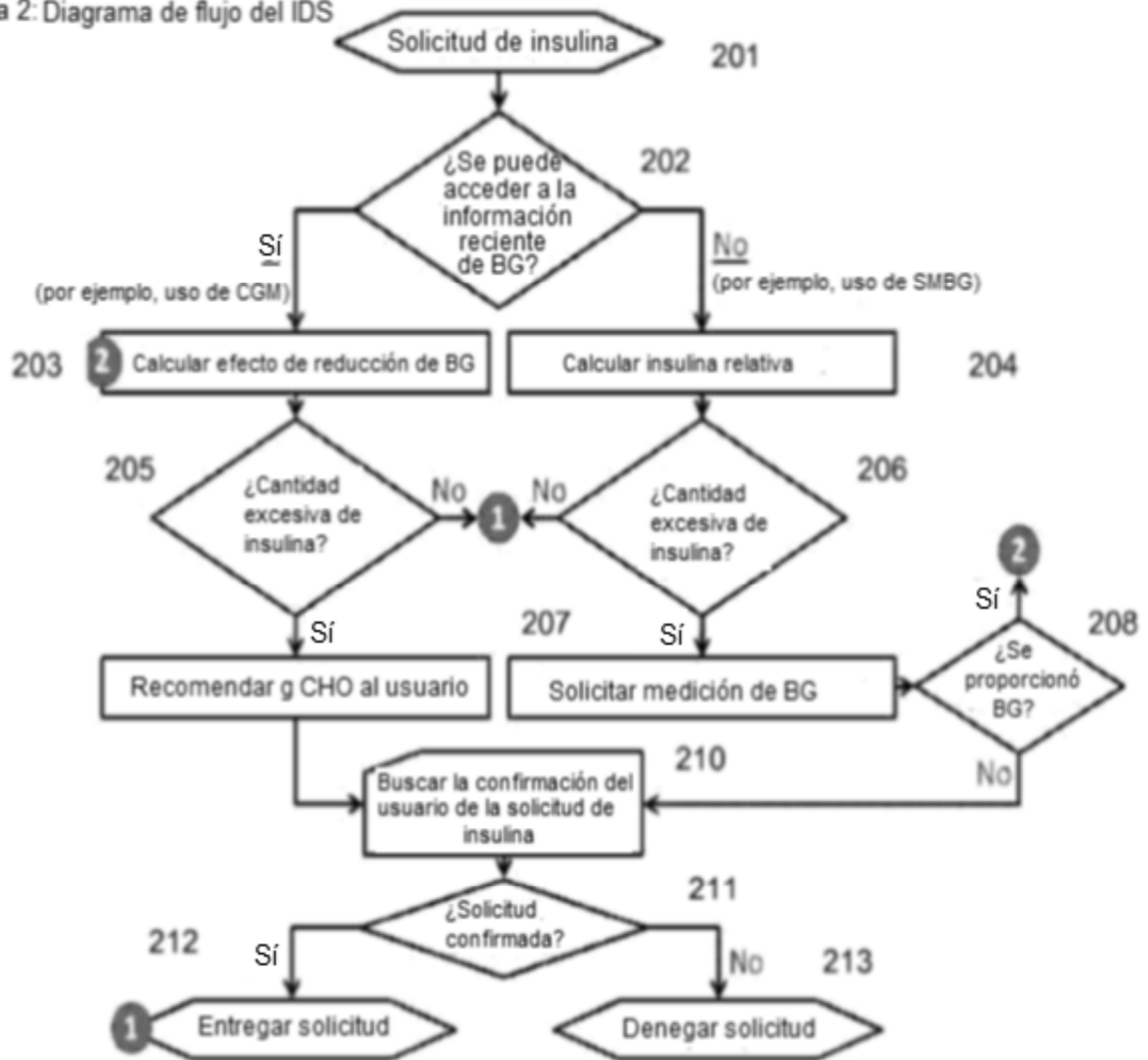


FIGURA 2

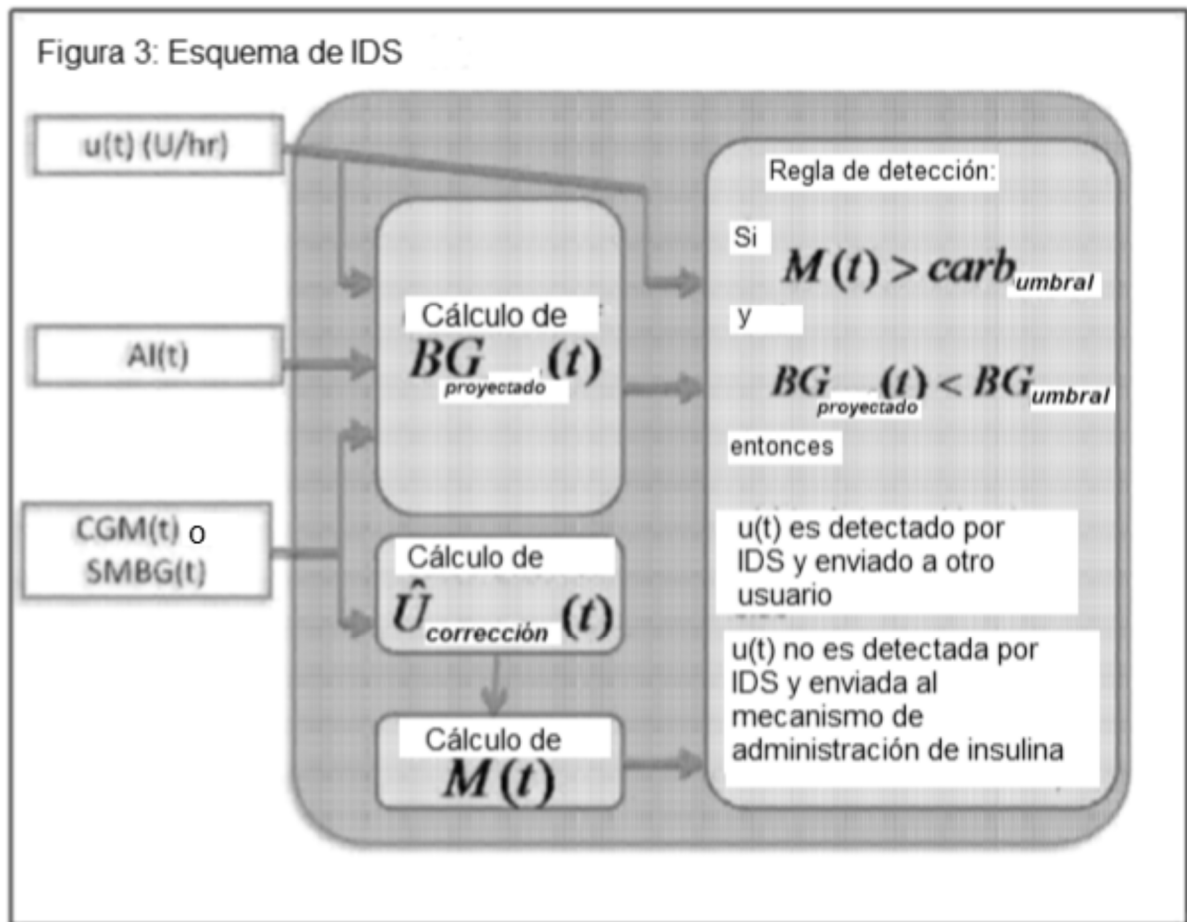


FIGURA 3

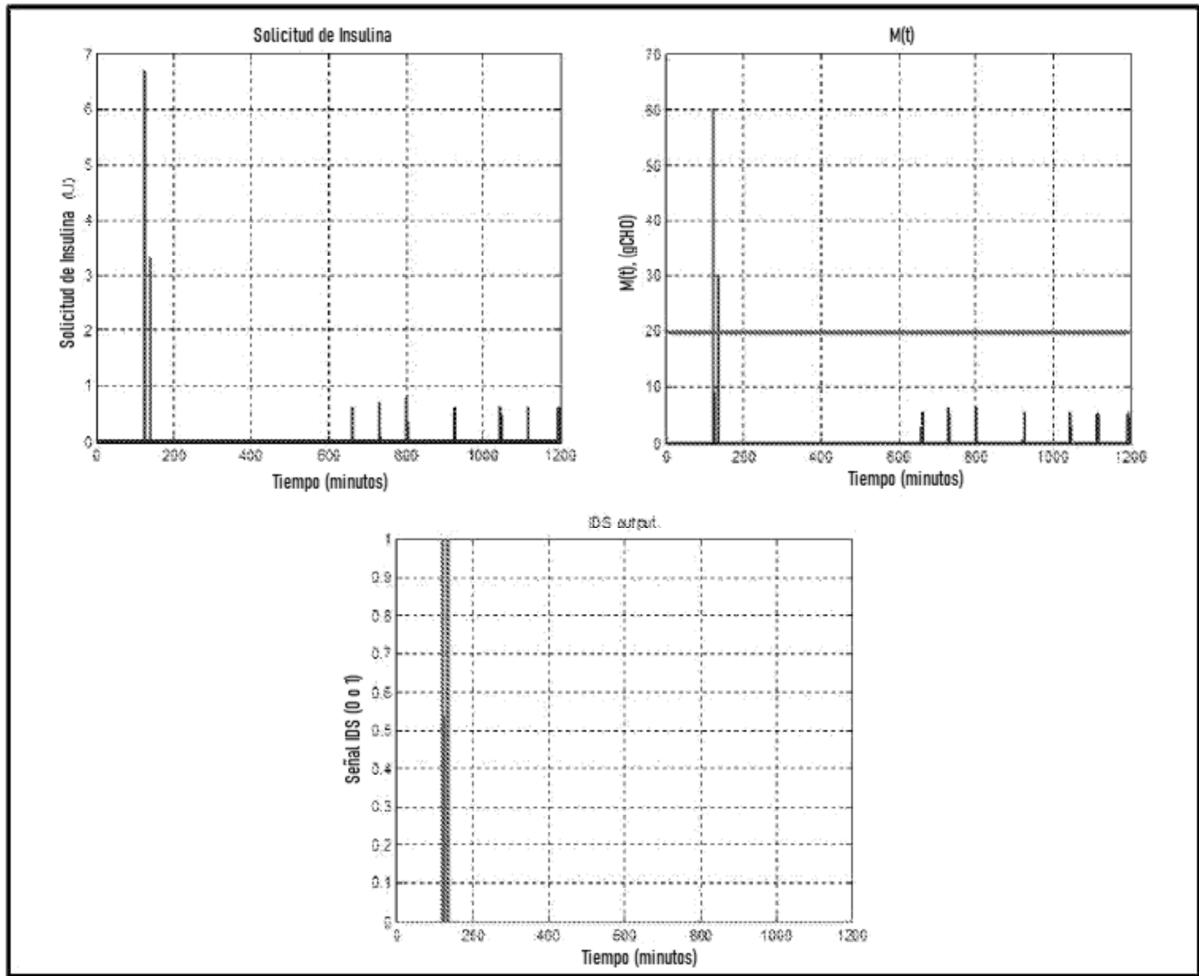


FIGURA 4

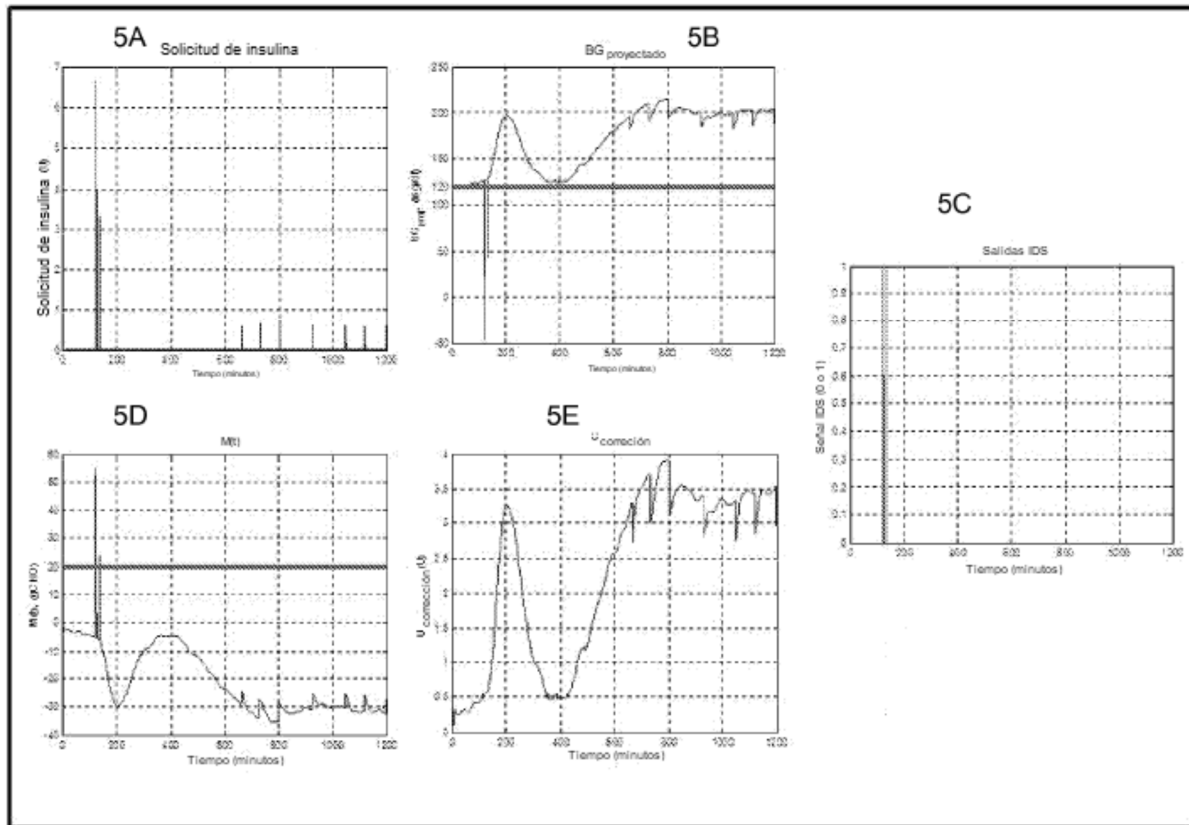


FIGURA 5

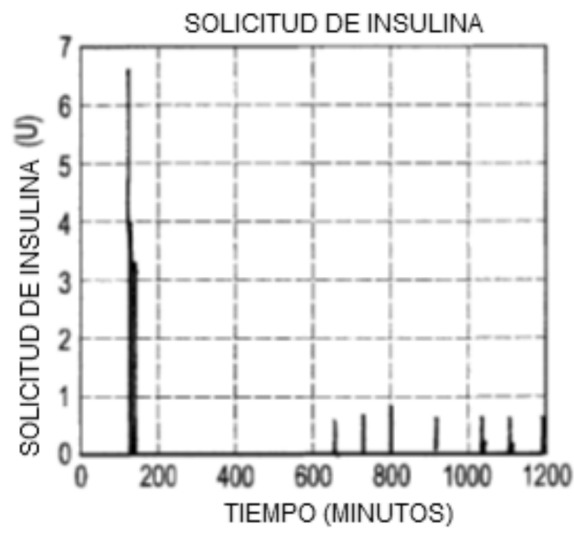


FIG. 6A

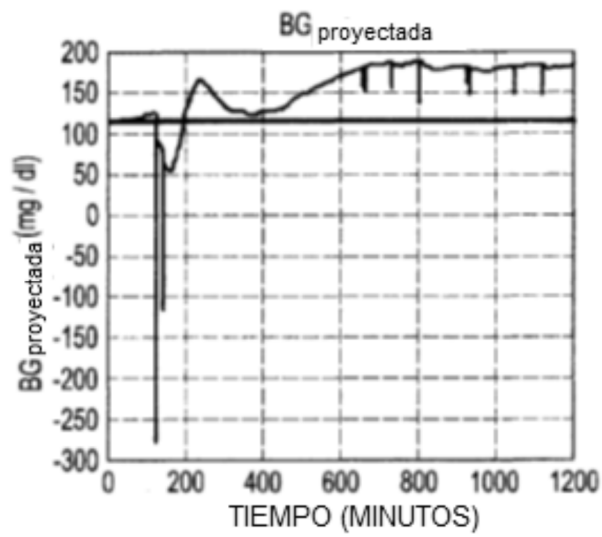


FIG. 6B

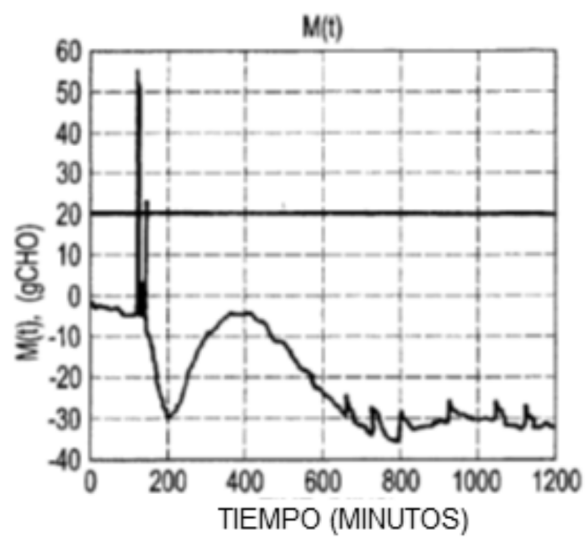


FIG. 6C

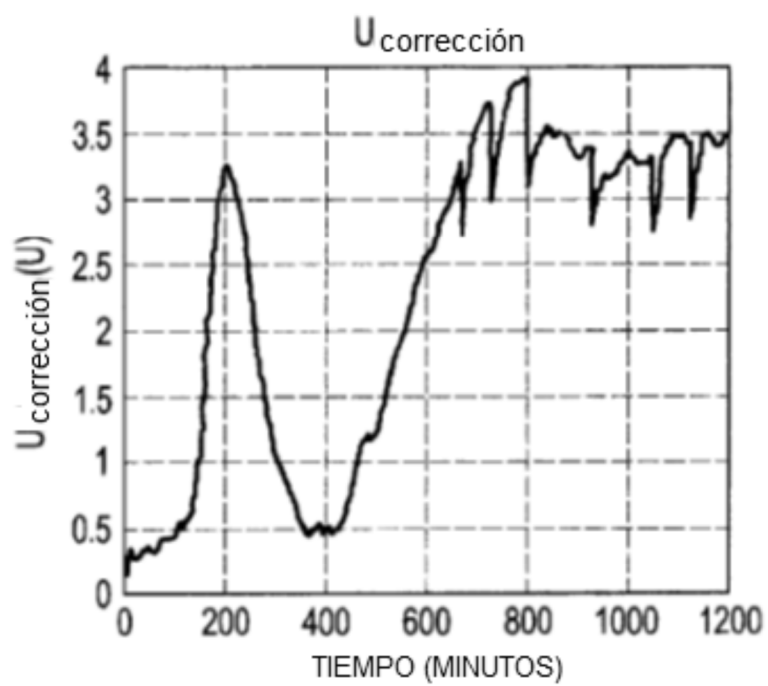


FIG. 6D

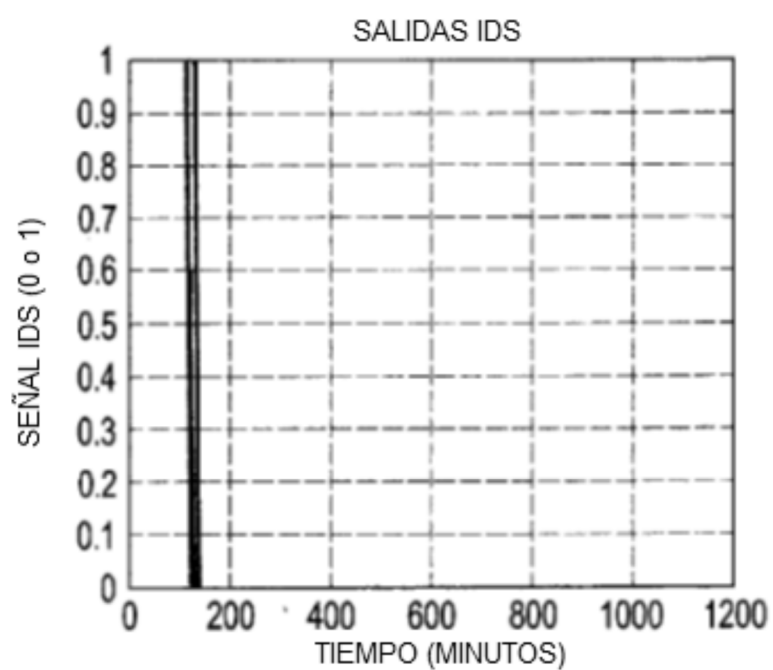


FIG. 6E

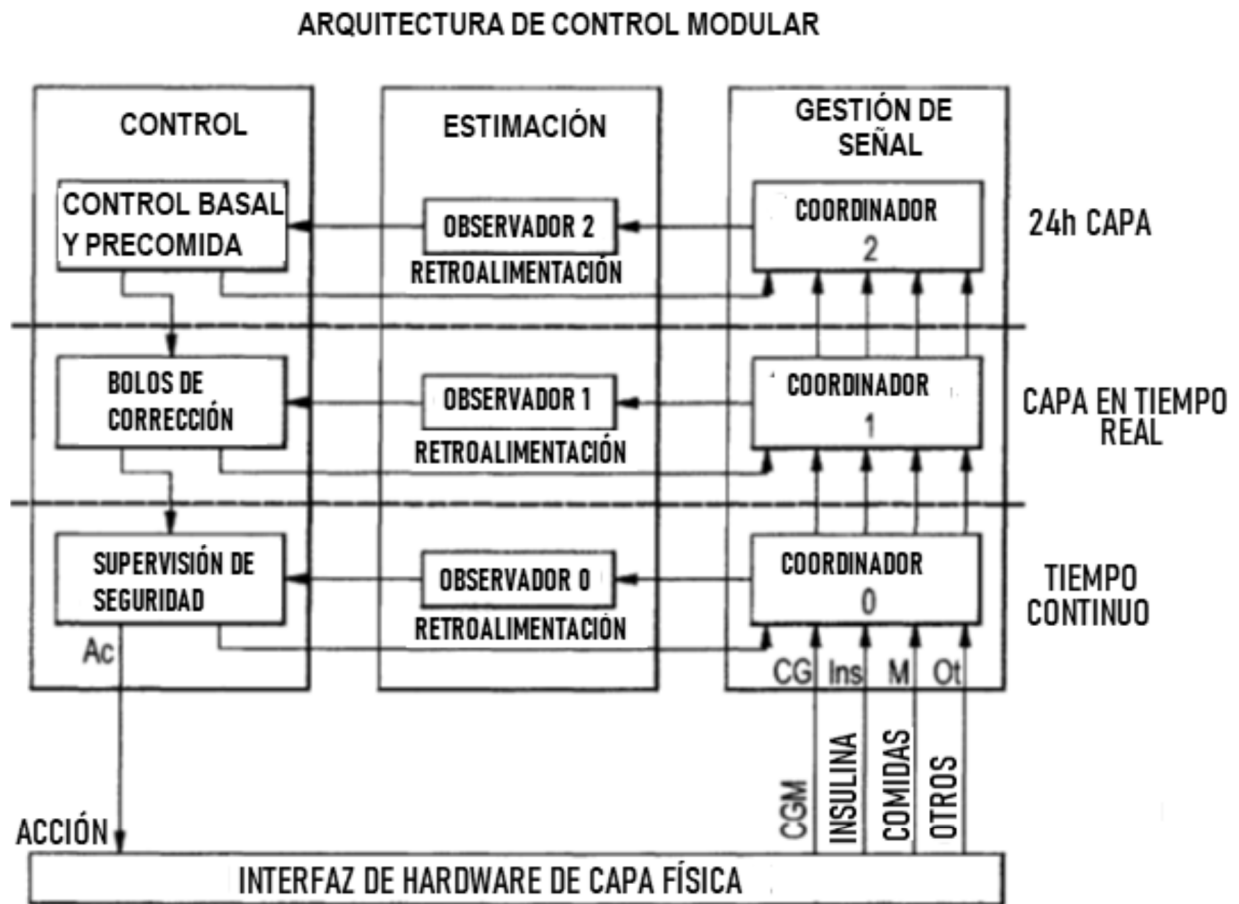


FIG. 8

ZONA A 13%, ZONA B 74%, ZONA C 0%, ZONA D 6%, ZONA E 7%

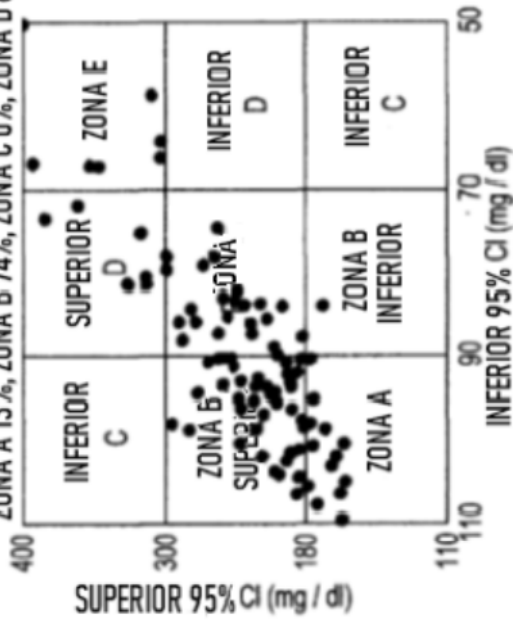


FIG. 9

ZONA A 0%, ZONA B 17%, ZONA C 0%, ZONA D 57%, ZONA E

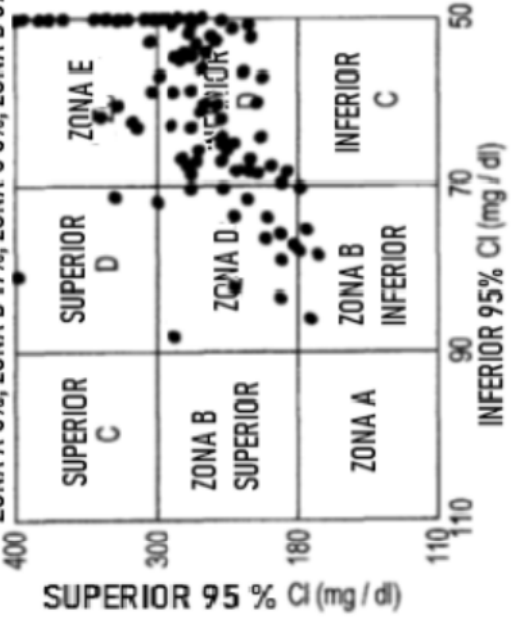


FIG. 10

