

ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL PRIMER ENSAYO CLÍNICO DE PÁNCREAS ARTIFICIAL EN AMÉRICA LATINA

Emilia Fushimi, Hernán De Battista, Patricio Colmegna, Ricardo Sánchez-Peña, Fabricio Garelli

Grupo de Control Aplicado (GCA), Instituto LEICI (UNLP-CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, Calle 48 y 116, La Plata, Buenos Aires, Argentina, 1900.
E-mail: emilia.fushimi@ing.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmune que tiene como consecuencia la destrucción irreversible de las células beta del páncreas, las cuales son las responsables de segregar insulina. La insulina es una hormona anabólica que se encarga, junto con su contraparte - el glucagón, de regular la concentración de glucosa en sangre (glucemia). Por este motivo, las personas que padecen DMT1 suelen tener altos niveles de glucemia, lo cual puede ocasionar serios problemas de salud (amputación, falla renal, ceguera, entre otras). El tratamiento tradicional para la DMT1 es mediante múltiples inyecciones diarias de insulina a nivel subcutáneo, y con monitoreo utilizando un glucómetro con tiras reactivas. Sin embargo, los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de nuevas formas de tratar la diabetes. Entre ellas se destaca el llamado Páncreas Artificial (PA), el cual consiste en conectar una bomba de infusión de insulina subcutánea con un sensor continuo de glucosa (CGM) mediante un algoritmo de control que se encargue de calcular la dosis de insulina adecuada teniendo en cuenta las mediciones del CGM [1]. Sin embargo, las dificultades asociadas a la regulación automática de la glucemia hacen que éste aún sea un problema abierto. Recientemente, se llevaron a cabo en el HIBA los primeros ensayos de PA de América Latina, en donde en su primera fase se ensayó el controlador MPC híbrido de la University of Virginia (UVa) [2], y en la segunda se puso a prueba el algoritmo de control ARG desarrollado en conjunto por la UNLP, el ITBA y la UNQ [3]. Este último algoritmo consiste en un controlador principal switched Linear Quadratic Gaussian (SLQG), con una capa de seguridad llamada Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE) que funciona por modo deslizante [4][5]. La función de la capa SAFE es imponer una restricción en la cantidad de insulina activa en el cuerpo, conocida como IOB [6]. El algoritmo regula la glucemia sin necesidad de administrar bolos prandiales, sino que conmuta entre un controlador agresivo para contrarrestar el efecto de las comidas, y un controlador conservador que se encarga de mantener al paciente en los niveles de normoglucemia ($BG \in [70-180 \text{ mg/dl}]$) el resto del tiempo. Previo a cada comida, se realiza un anuncio en el que se ingresa la cantidad estimada de carbohidratos a ingerir. Este anuncio tiene como fin iniciar el modo listening en el cual el controlador está a la espera de detectar la comida para así conmutar al controlador agresivo. Además, una vez que ocurre la detección, se modifica la restricción en la IOB acorde al tamaño anunciado de la comida (chica, mediana o grande). El algoritmo ARG fue implementado en la plataforma Diabetes Assistant (DiAs), de la UVa [7], la cual ya había sido utilizada previamente en la fase 1 de estos ensayos [2]. En este trabajo, se realiza un análisis de los resultados poblacionales de lazo cerrado, comparándolos con el lazo abierto.

Métodos: *El algoritmo ARG:* La figura 1 muestra un esquema general del ARG. A partir de la medición entrante del CGM, el bloque del SLQG (que será explicado con más detalle en la siguiente subsección) calcula la señal u_c que es la dosis de insulina calculada por el controlador, a la cual debe sumarse la dosis de insulina basal de lazo abierto de cada paciente, ya que el SLQG no posee acción integral. La resultante de esta operación será u , que sería la cantidad de insulina que se administraría si no estuviese la capa de seguridad SAFE. Aquí, el SAFE modula mediante su señal de salida ($y \in [0; 1]$) la señal u si se

intenta violar la restricción impuesta en la IOB. El resultado de la multiplicación entre γ y u será la dosis calculada por el ARG que deberá infundir la bomba de insulina al paciente. A continuación, se hace una descripción más detallada de los bloques SLQG y SAFE.

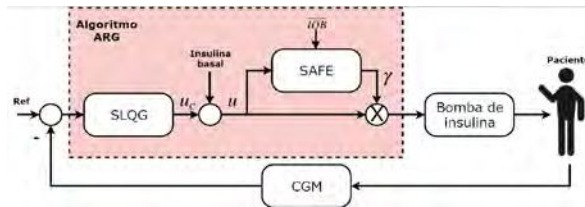


Figura 1: Diagrama en bloques del algoritmo ARG

Switchedlinear quadraticgaussian (SLQG): Como se mencionó previamente, el controlador principal del algoritmo ARG es un LQG conmutado (SLQG). Éste está conformado por un controlador agresivo K1, el cual se encarga de compensar los efectos de las comidas, y uno conservador K2, que mantiene a la glucemia en el rango deseado el resto del tiempo. La conmutación entre K1 y K2 puede ser manual o automática. Si bien se ha explorado con éxito la detección automática de comidas en trabajos previos in silico[5][8][9], para una primera prueba in vivo del controlador, en los ensayos clínicos se optó por una conmutación manual ya que la forma automática impone un compromiso entre inmunidad al ruido y rapidez en la detección. Cabe destacar que, si bien existe un anuncio de comida, éste no requiere que se ingresen la cantidad exacta de carbohidratos que se van a ingerir, sino que sólo se debe discriminar en tres categorías (Comida grande: CHO > 65 g, comida mediana: 35 g < CHO < 65 g, comida chica: CHO < 35 g). Esto resulta en una reducción importante en la carga que deben llevar día a día los diabéticos. Además, otra gran diferencia con los tratamientos que requieren de un anuncio con la cantidad de CHO exactos es que el ARG no entrega bolos prandiales de lazo abierto. En cambio, lo que hace el anuncio es activar el modo listening, en el cual se analiza la tendencia de la glucemia. Si se observa un crecimiento sostenido en las mediciones, se produce la conmutación a K1, el cual posee una acción lo suficientemente agresiva para compensar la comida. Luego, la conmutación de K1 a K2 se da de forma automática después de una hora de control agresivo. El controlador LQG conmutado del algoritmo ARG está basado en una versión lineal invariante en el tiempo (LTI) de un modelo orientado al control lineal de parámetros variantes (LPV) desarrollado previamente [8]. Si bien se había diseñado previamente controladores LPV, debido al costo computacional y complejidad, se optó por utilizar controladores LQG que permiten una sintonización sencilla e intuitiva. Para una explicación detallada de la realización de los controladores K1 y K2 referirse a [4].

Safety auxiliaryfeedbackelement (SAFE): En el bloque SAFE del algoritmo ARG, se modula la dosis de insulina calculada por el controlador de acuerdo con la cantidad de insulina activa en el paciente. Primero, se estima la IOB, la cual luego se compara con la restricción IOB. A partir de aquí, se calcula la señal γ (valor entre 0 y 1) que multiplicará la salida del SLQG para garantizar que no se viole la restricción impuesta. Para una descripción más detallada del funcionamiento del SAFE referirse a [6].

Restricción en la IOB: Como se mencionó previamente, la restricción en la IOB tiene como objetivo limitar la cantidad de insulina activa que puede tener el paciente en cada momento. Dado que las necesidades de insulina varían a lo largo del día, el límite IOB es variante en el tiempo. El IOB para las comidas se define como:

- Chica: $IOBs(t) = IOBss(t) + 40 \text{ gCHO}/CR(t)$.
- Mediana: $IOBm(t) = IOBss(t) + 55 \text{ gCHO}/CR(t)$.
- Grande: $IOBl(t) = IOBss(t) + 70 \text{ gCHO}/CR(t)$.

donde $IOB_{ss}(t)$ es la respuesta en estado estacionario del modelo de IOB utilizado en el bloque SAFE considerando infusión basal (la cual depende de cada paciente y del momento del día) y, por ejemplo, $55 \text{ gCHO} = CR(t)$ es el bolo de lazo abierto correspondiente a 55 gramos de carbohidratos utilizando el Carbohydrate Ratio (CR) actual del paciente. Cuando el sistema no está compensando una comida, el límite queda definido por default en $IOB_s(t)$, para permitir al controlador realizar modificaciones leves a la infusión basal. Por otro lado, el IOB se modifica para actuar como una capa de prevención de hipoglucemia módulo de hipoglucemia dentro del SAFE). En cada período de muestreo se utilizan las últimas 6 muestras de CGM y una estrategia de extrapolación lineal para predecir la glucemia en 15 minutos ($g(15)$) y estimar su derivada en 30 minutos ($\dot{g}(30)$). Con esta información y el valor actual del CGM (g), se determina IOB de acuerdo con las siguientes reglas:

- Si $g < 60$, $IOB(t) = 0$
- Si $g < 70$, $IOB(t) = 0,5IOB_{ss}(t)$
- Si el controlador está en modo conservador y no en modo *listening*:
 - Si $g(30) < -0,5$ ó $\dot{g}(30) < 0,5$ e $IOB(t) > IOB_{ss}(t)$:
 - Si $g(15) < 70$, $IOB(t) = 0,5IOB_{ss}(t)$
 - Si $g(15) < 100$, $IOB(t) = 0,75IOB_{ss}(t)$
 - Si $g(15) < 120$, $IOB(t) = IOB_{ss}(t)$

Adicionalmente, se programó el DiAs para que, a través de la interfaz, se pueda modificar IOB sobre la marcha a un porcentaje del IOB sugerido, de ser necesario.

Protocolo del ensayo clínico: El ensayo clínico consistió en 36hs de control glucémico a lazo cerrado utilizando el algoritmo ARG en 5 pacientes adultos. Éstos debieron permanecer la duración completa del ensayo en el HIBA bajo la supervisión del equipo de ingenieros, médicos y enfermeros. El estudio comenzó a las 20hs del 23/6 previo a la cena y finalizó a las 8hs del 25/6 antes del desayuno, lo que dejó un total de 5 comidas y 2 noches. El menú de comidas previamente definido consistía en tres comidas medianas y dos chicas: dos cenas de 55gCHO (pasta integral con salsa, carne magra y fruta), un almuerzo de 55g CHO (puré de papa, carne magra y fruta), un desayuno y una merienda de 28gCHO (pan integral o 5 galletitas, dulce y queso untado). Los pacientes debían anunciar la comida indicando su clasificación (chica, mediana o grande), pero sin informar la cantidad exacta de CHO. Este acto ponía al controlador en modo *listening* hasta que se detecte la tendencia creciente de la glucemia, activando así el modo agresivo y estableciendo IOB de acuerdo con la clasificación de la comida anunciada. En casos de hipoglucemia, según el protocolo aprobado por la ANMAT, se trataba a los pacientes con CHO de rescate.

RESULTADOS

Cinco pacientes con DMT1 participaron en el estudio clínico. Como el objetivo principal del ensayo era validar el algoritmo ARG, el protocolo definido para el período de lazo cerrado (LC) no se siguió de forma estricta en el período de lazo abierto (LA). Si bien se les aconsejó a los pacientes que sigan una dieta similar a la indicada para el LC durante el LA, no se realizaron registros de las actividades que se siguieron durante las 36hs de LA. Por este motivo, este estudio no posee el rigor de una comparación de condiciones idénticas para ambos períodos. Sin embargo, para ilustrar como es el control usual de los pacientes, los datos del LA también se incluyen en esta sección.

Los resultados promedio se presentan en la tabla 1. Aquí se puede ver que con el algoritmo ARG se alcanzó un índice de baja glucemia (LBGI) < 2.5 (bajo riesgo de hipoglucemia). Adicionalmente, el porcentaje del tiempo en hipoglucemia fue 5.8% para las 36hs y 4.1% para las últimas 15hs, y 1% y 5% para las noches N1 y N2, respectivamente. Por otro lado, la estrategia de control dio como resultado un índice de alta glucemia (HBGI) < 4.5 (bajo riesgo de hiperglucemia) en las últimas 15hs y la noche N2, y un HBGI < 9 (riesgo moderado) en las 36hs y en la noche N1. Además, el porcentaje promedio del tiempo en rango $> 180 \text{ mg/dl}$ fue 19.5% para las 36hs, 13.3% para las 15hs, y 27.9% y 7.3% para N1 y N2. En términos de la proporción del tiempo en el rango deseado y aceptable durante las 36hs, el

LC resultó en 74.7% y 88.6% respectivamente. Estos valores fueron aún mayores considerando las últimas 15hs (% rango aceptable: 94.7% y % rango deseado: 82.6%). Notar que el riesgo de hiperglucemia se redujo a lo largo del estudio, mientras que el bajo riesgo de hipoglucemia se mantuvo para todo el ensayo. La figura 2 muestra un gráfico de la glucemia media \pm 1 desviación estándar de las últimas 15hs del ensayo en LC vs 15hs en LA en función del tiempo. Es importante observar que además de aumentar el tiempo en rango, se reduce significativamente la variabilidad glucémica.

En cuanto al control glucémico durante la noche, donde las comparaciones entre el LA y el LC pueden realizarse, el tiempo en el rango aceptable incrementa en la noche N1 por un 17.6% ($p=0.176$) y un 44.7% ($p=0.072$) en el rango deseado. Si se analiza la noche N2 se obtienen resultados similares. En este caso, el incremento en el rango aceptable fue 16.9% ($p=0.341$) y un 37.4% ($p=0.035$) en el rango deseado.

Un análisis de los episodios de hipoglucemia detectados utilizando las lecturas del CGM se presentan en la figura 3. Hubo menos episodios de hipoglucemia utilizando el controlador ARG comparado con el tratamiento de LA. Durante el período de LC, no hubo ninguna lectura menos a los 50mg/dl, y el 80% de las lecturas menores a los 70mg/dl se confirmaron utilizando una medida de glucosa de referencia. No se reportaron episodios de hipoglucemia severos ni eventos adversos.

Es importante remarcar que la comparación entre lazo abierto y lazo cerrado es a modo ilustrativo. Se necesitan futuros estudios con mayor cantidad de participantes y con condiciones aleatorias y *crossover* para obtener conclusiones.

36 hs ^a	LA		LC		p-valor ^b
	Media	95% IC ^c	Media	95% IC ^c	
Glucosa [mg/dl]	153	[132, 175]	138	[119, 156]	0.120
% tiempo [70, 250] mg/dl	82.9	[67.3, 98.6]	88.6	[82.4, 94.7]	0.315
% tiempo [70, 180] mg/dl	59.1	[41.9, 76.2]	74.7	[68.1, 81.4]	0.036
% tiempo < 70 mg/dl	7.6	[2.9, 12.4]	5.8	[1.6, 10.0]	0.290
% tiempo > 180 mg/dl	33.3	[16.6, 50.0]	19.5	[10.6, 28.4]	0.027
% tiempo < 50 mg/dl	1.7	[0.3, 3.1]	0.8	[0.2, 3.5]	0.190
LBGI	2.8	[1.8, 3.7]	2.3	[1.4, 3.1]	0.214
HBGI	7.2	[3.4, 11.0]	4.9	[2.9, 6.9]	0.182
15 hs ^a					
Glucosa [mg/dl]	156	[125, 188]	129	[102, 157]	0.057
% tiempo [70, 250] mg/dl	73.5	[49.8, 97.2]	94.7	[83.8, 98.4]	0.083
% tiempo [70, 180] mg/dl	49.8	[24.5, 75.1]	82.6	[69.9, 95.2]	0.014
% tiempo < 70 mg/dl	13.6	[4.4, 22.7]	4.1	[0.8, 18.0]	0.049
% tiempo > 180 mg/dl	36.6	[11.5, 61.7]	13.3	[3.6, 38.9]	0.012
% tiempo < 50 mg/dl	5.4	[1.6, 16.4]	0.2	[0.0, 3.5]	0.083
LBGI	4.2	[2.1, 6.2]	1.8	[0.3, 3.3]	0.038
HBGI	8.7	[2.9, 14.5]	2.8	[0.1, 5.5]	0.047
N ₁ ^a					
Glucosa [mg/dl]	196	[133, 258]	155	[90, 220]	0.336
% tiempo [70, 250] mg/dl	66.8	[23.6, 92.9]	84.4	[37.2, 98.0]	0.176
% tiempo [70, 180] mg/dl	26.4	[2.3, 50.5]	71.1	[36.9, 91.2]	0.072
% tiempo < 70 mg/dl	12.0	[3.2, 35.9]	1.0	[0.0, 20.8]	0.104
% tiempo > 180 mg/dl	61.6	[25.0, 98.3]	27.9	[8.4, 61.8]	0.198
% tiempo < 50 mg/dl	3.4	[0.4, 23.6]	0.0	[0.0, 0.0]	0.226
LBGI	3.1	[0.8, 7.1]	1.6	[0.5, 2.7]	0.337
HBGI	14.8	[2.5, 27.0]	8.1	[0.0, 10.0]	0.346

N_2^a					
Glucosa [mg/dl]	169	[128, 210]	125	[94, 156]	0.033
% tiempo [70, 250] mg/dl	78.1	[29.1, 96.9]	95	[66.9, 99.4]	0.341
% tiempo [70, 180] mg/dl	50.3	[23.2, 77.4]	87.7	[76.5, 99.0]	0.035
% tiempo < 70 mg/dl	3.6	[0.3, 29.5]	5.0	[0.6, 33.1]	0.821
% tiempo > 180 mg/dl	46.1	[23.7, 68.4]	7.3	[1.2, 33.0]	0.004
% tiempo < 50 mg/dl	0.0	[0.0, 0.0]	0.0	[0.0, 0.0]	-
LBG1	2.0	[0.6, 3.4]	1.5	[0.4, 4.1]	0.471
HBG1	9.8	[2.8, 16.8]	1.9	[0.4, 5.7]	0.031

Tabla 1. Resultados promedio de los períodos de LA y LC

^a Los períodos de 36 hs y 15 hs, y las noches (N_1 and N_2) se analizan por separado.

^b Estadísticamente significativo para $p < 0.05$.

^c IC, intervalo de confianza.

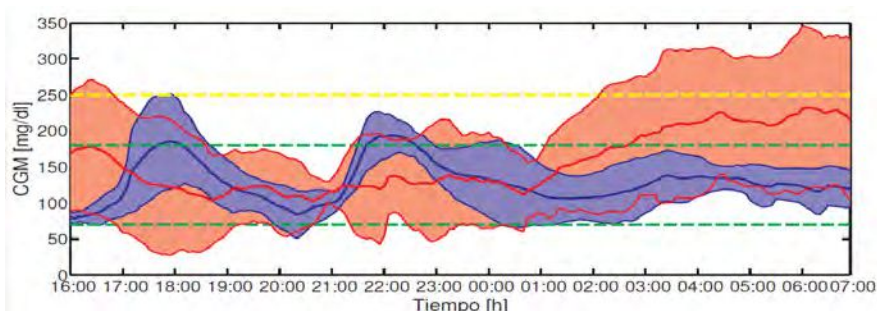


Figura 2. Glucemia promedio para los 5 pacientes en LA (rojo) y en LC (azul) durante las últimas 15 hs. La línea gruesa indica la glucemia promedio y el área sombreada ± 1 std.

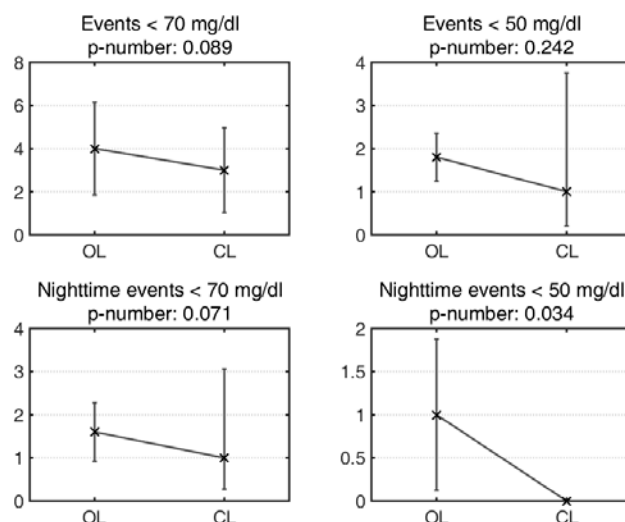


Figura 3. Eventos de hipoglucemia registrados por el CGM durante las 36hs del ensayo. Las cruces muestran los valores medios, y las barras los intervalos de confianza del 95%.

Significancia estadística con $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

Los primeros ensayos clínicos utilizando un sistema de páncreas artificial en América Latina se realizaron en dos etapas. La primera se realizó en noviembre de 2016, donde se estudió el sistema híbrido de la UVA, con fines de entrenamiento. En este trabajo, se presentaron los resultados de la segunda etapa del estudio, en la cual se validó el algoritmo ARG.

Ha habido múltiples estudios de algoritmos de PA híbridos, pero pocos de ellos se basaban en algoritmos sin bolos prandiales. El control glucémico postprandial es uno de los mayores desafíos de los sistemas de PA de LC puro. Por lo tanto, en este primer ensayo del controlador ARG, el momento de las comidas y la clasificación de su tamaño fueron

informados al controlador. El uso de la clasificación del tamaño de la comida puede encontrarse en otros trabajos [11]. Aquí, esta información se utilizó para ajustar el límite de la IOB, pero no para generar un bolo prandial. En la próxima etapa, esta información podría no ser necesaria mediante el uso de un algoritmo de estimación de carbohidratos.

Vale la pena notar que el algoritmo ARG fue personalizado únicamente con información clínica conocida a priori. Adicionalmente, el costo computacional de la implementación del algoritmo es bajo, ya que varios cálculos se pueden realizar offline.

Cuando se anuncia una comida en un sistema de PA híbrido, se infunde un bolo de insulina para cubrir esa comida de acuerdo con la cantidad de carbohidratos calculados por el paciente. Esto puede ser un problema si el paciente no estima la cantidad de CHO de forma adecuada, o si luego decide no comer.

El conteo de carbohidratos es una tarea difícil, aún para personas experimentadas. Se espera que el hecho de no necesitar el conteo de carbohidratos con un algoritmo como el ARG resulte es una mayor aceptación por los usuarios para utilizar un sistema de PA.

CONCLUSIONES

Se realizó el primer ensayo clínico sin bolos prandiales en América Latina. Aquí, se validó el algoritmo ARG en este estudio piloto con 5 pacientes diabéticos. Durante el período de LC, el controlador logró regular la glucemia de forma segura, minimizando los episodios de hipo e hiperglucemia. Si bien se obtuvieron resultados prometedores, se necesitan más y más extensos estudios clínicos para evaluar el desempeño del ARG.

REFERENCIAS

- [1] A. Haidar, «The Artificial Pancreas: How Closed-Loop Control Is Revolutionizing Diabetes,» *IEEE Control Systems*, vol. 36, pp. 28-47, Oct 2016.
- [2] R. Sánchez-Peña, P. Colmegna, L. Grosembacher, M. Breton, H. D. Battista, F. Garelli, W. Belloso, E. Campos-Núñez, V. Simonovich, V. Beruto, P. Scibona y D. Chernavvsky, «Artificial Pancreas: First Clinical Trials in Argentina,» de *IFAC World Congress*, 2017.
- [3] R. Sánchez-Peña, P. Colmegna, F. Garelli, H. D. Battista, D. García-Violini, M. Moscoso-Vásquez, N. Rosales, E. Fushimi, E. Campos-Núñez, M. Breton, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodríguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Chernavvsky y L. Grosembacher, «Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America Without Premeal Insulin Boluses,» *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7 2018.
- [4] P. Colmegna, F. Garelli, H. D. Battista y R. Sánchez-Peña, «Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting,» *Control Engineering Practice*, nº 74, pp. 22-32, 2018.
- [5] P. Colmegna, R. S. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau y I. I. I. F. J. Doyle, «Switched LPV glucose control in type 1 diabetes,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, pp. 1192-1200, June 2016.
- [6] A. Revert, F. Garelli, J. Picó, H. D. Battista, P. Rossetti, J. Vehi y J. Bondia, «Safety Auxiliary Feedback Element for the Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60 (8), pp. 2113-2122, 2013.
- [7] P. Keith-Hynes, B. Mize, A. Robert y J. Place, «The Diabetes Assistant: A Smartphone-Based System for Real-Time Control of Blood Glucose,» *Electronics*, vol. 3, pp. 609-623, Nov. 2014.
- [8] P. Colmegna, R. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau y I. I. I. F. J. Doyle. «Reducing Risks in Type 1 Diabetes using H_∞ Control,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.* vol.61, pp.2939-2947, Dec. 2014.
- [9] P. Colmegna, R. Sánchez-Peña, R. Gondhalekar, E. Dassau y I. I. I. F. J. Doyle, «Reducing glucose variability due to meals and postprandial exercise in T1DM using switched LPV control: In silico studies,» *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 10, pp. 744-753, May 2016.
- [10] P. Colmegna, R. Sánchez-Peña y R. Gondhalekar, «Control-oriented linear parameter-

varying model for glucose control in type 1 diabetes,» de *IEEE Multi-Conference on Systems and Control*, Buenos, 2016.

- [11] F. H. El-Khatib, C. Balliro, M. A. Hillard, K. L. Magyar, L. Ekhlaspour, M. Sinha, D. Mondesir, A. Esmaili, C. Hartigan, M. J. Thompson, S. Malkani, J. P. Lock, D. M. Harlan, P. Clinton, E. Frank, D. M. Wilson, D. DeSalvo, L. Norlander, T. Ly, B. A. Buckingham, J. Diner, M. Dezube, L. A. Young, A. Goley, M. S. Kirkman, J. B. Buse, H. Zheng, R. R. Selagamsetty, E. R. Damiano y S. J. Russell, «Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial,» *Lancet (London, England)*, vol. 389, pp. 369-380, jan 2018.