

Proyecto de diseño de una Bomba de Insulina Inteligente

Abstract— La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad que se produce cuando el páncreas no produce insulina. Si ésta no se administra de manera externa, el organismo no puede regular los valores de glucemia. Numerosos estudios indican que el control estricto de los valores de glucemia reduce significativamente las complicaciones de la enfermedad. La automatización de la infusión de insulina es una de las maneras más eficaces de controlar la glucemia. Es un objetivo que se busca desde principios de los años 70 del siglo XX cuando se desarrolló el Biostator, primer equipo automático de infusión de insulina basado en un controlador PID lineal. En la actualidad a este dispositivo se lo denomina páncreas artificial. Está compuesto de un sensor de glucosa, un algoritmo de control y una bomba de infusión de insulina. En la actualidad, los algoritmos de control lineal solo pueden regular la glucosa en el entorno de un valor basal por lo que, cuando se ingiere una comida se tiene que agregar manualmente una dosis adicional de insulina (bolo).

Nuestro grupo ha desarrollado varios algoritmos de control que automatizan totalmente el proceso. Están basados en técnicas geométrico-diferenciales de control no lineal cuya efectividad se ha comprobado por medio de simulaciones numéricas. Hemos usado linealización exacta y control basado en flatness, técnicas por las cuales un sistema no lineal se convierte en un sistema lineal y controlable. En este trabajo se muestra un prototipo funcional de una bomba de infusión de insulina para comprobar en forma experimental los algoritmos de control desarrollados.

Keywords— diabetes, bomba de insulina, flatness, controlador

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una de las hormonas que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. En la Diabetes Insulino Dependiente o Diabetes Tipo 1 (DMT1) y en etapas avanzadas de la Diabetes Tipo 2 (DMT2), se requiere la administración regular de insulina [1]. Existen numerosos tipos de diabetes, pero el presente trabajo está enfocado en el tratamiento de la DMT1, en este caso, las células del páncreas no producen insulina y ésta debe ser suministrada de manera exógena. La terapia tradicional de la enfermedad consiste en la administración de varias dosis de insulina junto con la medición de los valores de glucemia, a lo largo del día. Cuanto más altos sean los niveles de glucosa en sangre de una persona, con niveles similares en el resto de los factores, mayor será su riesgo de desarrollar complicaciones de origen diabético. Además, el riesgo de complicaciones, como la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia renal, las lesiones oculares y las úlceras del pie, es proporcional al tiempo durante el cual no se controlan los niveles de glucosa.

Las organizaciones de diabetes nacionales e internacionales han recomendado, a lo largo de los años, unos objetivos cada vez más estrictos para el control glucémico. Para mantener los valores de glucosa dentro de un rango normal, la infusión continua de insulina tiene notables ventajas respecto de la inyección manual subcutánea varias veces al día. Se requiere para eso de un sistema compuesto de una bomba de infusión continua de insulina, de un sensor de glucosa y de un algoritmo de control de lazo cerrado. A este conjunto se lo ha dado en llamar "páncreas artificial".

II. DINÁMICA Y CONTROL DE SISTEMAS NO LINEALES

La teoría de sistemas dinámicos proporciona una comprensión básica de todos los sistemas dinámicos, así como una mejor apreciación y utilización de las leyes fundamentales de su naturaleza. En los sistemas de control se usan con frecuencia componentes de distintos tipos, por ejemplo, componentes mecánicos, eléctricos, hidráulicos, neumáticos y combinaciones de estos. Sin embargo, los fundamentos existen como conceptos aislados con muy pocos lazos de unión entre ellos. A su vez, el estudio de la teoría de control permite visualizar la similitud que existe en las estructuras dinámicas entre los (aparentemente) muy diferentes problemas de control. Aplicaciones tradicionalmente reservadas a los motores de corriente continua y estrategias de control lineal pueden analizarse con ventajas desde el punto de vista de los sistemas no lineales. Los problemas a resolver tienen que ver con la dificultad de medir determinadas variables como por ejemplo el flujo magnético en el entrehierro, así como los relacionados con la velocidad de procesamiento de datos necesaria para efectuar un control efectivo dinámico de la planta.

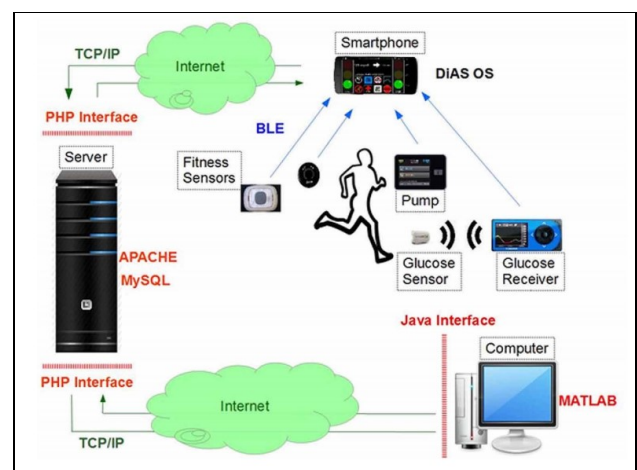


Fig. 1. Plataforma de páncreas artificial [19]

Son útiles los métodos de control geométrico diferencial desarrollados por Isidori, Satri y otros [4]. En particular, con la técnica de linealización exacta se puede realizar un cambio de variables llamado difeomorfismo que convierte a un

sistema no lineal en uno lineal y controlable. Sin embargo, su desventaja es la sensibilidad a los errores en la estimación de parámetros que se producen en este tipo de máquinas lo que hacen que la cancelación de no linealidades no sea exacta y el control pierda eficiencia. Para encontrar soluciones a esta problemática se puede recurrir al concepto de "flatness". Este concepto se remonta a los trabajos de E. Cartan y D. Hilbert en el contexto de conjuntos subdeterminados de ecuaciones diferenciales pero su formulación precisa en el contexto de sistemas de control se debe a los trabajos de Fliess, Lévine, Martin y Rouchon. Introducido en 1992, se convirtió en una nueva rama de la teoría de control no lineal de sistemas continuo con aplicaciones concretas en el mundo industrial [5].

Se dice que un sistema dinámico es "flatness" o plano si es posible encontrar un conjunto de variables llamadas salidas planas o "flats", tal que el sistema es (no diferencialmente) algebraico sobre el campo diferencial generado por el conjunto de salidas planas. Dentro de la teoría de control, los sistemas flatness o planos pueden considerarse como una extensión de los sistemas dinámicos lineales, aunque, sin embargo, las técnicas de control utilizadas son de naturaleza totalmente diferente.

La propiedad "flatness" fue definida por primera vez en el ámbito de la teoría de control de sistemas dinámicos por Fliess et. al. en 1992 y el término plano se utiliza en el sentido de que las salidas planas juegan un papel similar al de los planos coordenados en el contexto del teorema de Frobenius en geometría diferencial [6], [7], [8]. Los sistemas dinámicos que satisfacen la propiedad "flatness" son aquellos cuyas curvas integrales se pueden mapear en forma inyectiva en curvas algebraicas lo que permite realizar la planificación de trayectorias de soluciones nominales de una manera más sencilla que si trabajamos con otras técnicas de control no lineal. Esto implica que si el modelo dinámico del proceso en estudio cumple las condiciones necesarias entonces el problema de control se puede simplificar lo suficiente como para quedar solamente el núcleo esencial del mismo. Esto convierte a la propiedad "flatness" en una poderosa herramienta de diseño.

El término "flatness" no describe un algoritmo de control específico sino que puede considerarse como un enfoque genérico en el diseño de sistemas dinámicos. La teoría de control flatness se puede desarrollar utilizando diferentes herramientas matemáticas, por ejemplo, la transformación de Lie Bäcklund junto con elementos de geometría diferencial de jets y prolongaciones de dimensión infinita.

Además, está estrechamente relacionada con la linealización exacta y es posible decir que todo sistema que admite linealización exacta también es linealizable por métodos flatness [9].

Esta vinculación entre los conceptos de Linealización exacta y "flatness" está dada por el concepto de realimentación endógena o linealización por realimentación "feedforward". El concepto de linealización por realimentación "feedforward" se basa en la propiedad "flatness" y agrega la robustez necesaria para hacer que el control se pueda implementar de manera práctica.

III. APLICACIÓN A LA DIABETES MELLITUS

La tecnología de las bombas de infusión de insulina y los sensores continuos de glucosa se ha evolucionado mucho

desde la época del Biostator, el primer equipo desarrollado para el control de la glucosa [4] pero todavía quedan varias cuestiones a resolver, ya que la concentración de glucosa en sangre depende de un complejo equilibrio hormonal muy difícil de estimar. Desde el punto de vista de la instrumentación del proceso, solo podemos medir los valores de glucosa a nivel intravenoso (IV) o subcutáneo (SC) pero sabemos que el sistema gluco regulatorio utiliza una cantidad enorme de hormonas como el glucagón por ejemplo [5], en tanto que la ingestión de alimentos, la actividad física o los niveles de stress afectan la absorción celular de glucosa o su liberación desde el hígado.

Desde el punto de vista del control basado en modelos, el uso de variables de estado que no están disponibles en forma directa implica el desarrollo de observadores de estado.

También se conoce que el suministro de insulina por vía subcutánea no es fisiológico ya que el páncreas secreta insulina directamente al sistema circulatorio, mientras que si se realiza la infusión a nivel subcutáneo se debe considerar el retardo que se produce en la acción de la insulina que debe llegar al torrente sanguíneo y luego al compartimiento extracelular. El tiempo necesario para que se realice este proceso es variable de paciente a paciente, y aún en el mismo paciente, también varía según el horario del día, condición física, tipo de ingesta, velocidad a la cual se lleva a cabo la ingesta, etc. Ello plantea dificultades a los algoritmos de control, ya que una sobredosificación de insulina inducirá episodios de hipoglucemia. La hipoglucemia conduce a la pérdida de la conciencia, a un estado de coma y eventualmente a la muerte. Respecto a la monitorización continua de glucosa se observan problemas de exactitud y gran dispersión en la medición, afectando especialmente al rango de valores basales con el riesgo de provocar hipoglucemia. En condiciones de ayuno nocturno, la absorción de glucosa es realizada predominantemente por las células nerviosas, de un modo independiente de la acción de la insulina, ya que en el tejido nervioso el ingreso de glucosa se produce debido al gradiente de concentración entre los medios extracelular e intracelular, haciendo que el control en estas condiciones se vuelva extremadamente no lineal. Estas condiciones plantean un reto a la aplicación práctica de los dispositivos portátiles.

Hasta el momento existen muy pocos dispositivos comerciales disponibles [10] en tanto que se están desarrollando algunos prototipos de bombas de infusión [11], [12], [13].

IV. ESTADO DEL ARTE

Este proyecto es integrador del de "Control no lineal de motores con aplicaciones biomédicas", en el que se están desarrollando nuevos algoritmos de control avanzado para la regulación de la glucemia en pacientes diabéticos insulino dependientes evitando la hipoglucemia, un software de simulación del sistema gluco regulatorio y aplicaciones de software que pueden integrarse a un páncreas artificial.

Como el sistema gluco regulatorio es un sistema dinámico no lineal, variante en el tiempo y sometido a fuertes incertidumbres, el algoritmo de control debe necesariamente ser no lineal. Nuestras aplicaciones se basan en técnicas de geometría diferencial y algebraica como linealización exacta [14] y flatness [15,16,17,18], de inteligencia artificial con redes neuronales y lógica difusa. Compensan ruidos e incertidumbres provenientes de un entorno desconocido,

parámetros biológicos variantes en el tiempo y otros aspectos que no son considerados en el modelo matemático del controlador. Estos desarrollos tienen las siguientes utilidades prácticas:

1. El software puede integrarse a un conjunto formado por:
 - a. un sensor de glucosa de monitoreo continuo que entregue al menos una lectura cada cinco minutos.
 - b. Una bomba de infusión de insulina programable para formar un sistema totalmente automático de infusión de insulina de lazo cerrado (páncreas artificial).
2. En caso de no utilizar la bomba de infusión programable y contar solamente con el sensor de monitoreo continuo, el software puede servir como:
 - a. un sistema de decisión inteligente que guíe al médico/paciente en el cálculo de la dosis de insulina óptima en tiempo real.
 - b. Un sistema de control de seguridad para alertar al médico/paciente sobre situaciones de riesgo hipoglucémico.
 - c. Holter glucémico con monitoreo remoto.

Además, se han desarrollado simulaciones dinámicas donde se prueba el algoritmo de control en un ambiente con ruido y retardos de transporte en la medición de glucosa y en la dosificación de insulina con excelentes resultados.

V. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO

Desarrollar un sistema de control y monitoreo para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1, diseñando un prototipo de bomba de infusión de insulina con comunicación inalámbrica y usando un teléfono inteligente como interfaz hombre-máquina. El registro de la información se realizará desde el dispositivo móvil a un servidor WEB accesible por el paciente y el médico, desarrollado con características de seguridad.

La metodología de trabajo se basa en el análisis de modelos matemáticos de la enfermedad e identificación de parámetros, para el desarrollo de un modelo de Mínimo de Bergman discretizado, que sirve para validar los diseños ya realizados.

Se continuó con el diseño de nuevas estrategias de control, su simulación numérica y luego sometida a una discusión interdisciplinaria. Se prevé contrastar los resultados obtenidos con datos clínicos provenientes de mediciones reales basadas en el test de tolerancia oral a la glucosa, el de tolerancia intravenosa a la glucosa y en lo posible en mediciones continuas de glucosa obtenidas en la Escuela de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de San Martín. Se diseñará un prototipo de bomba de infusión que servirá para contrastar experimentalmente los algoritmos de control. En principio se usará un motor paso a paso, una placa Arduino y un sistema electromecánico *ad hoc*. Se realizará una simulación funcional y luego el desarrollo experimental.

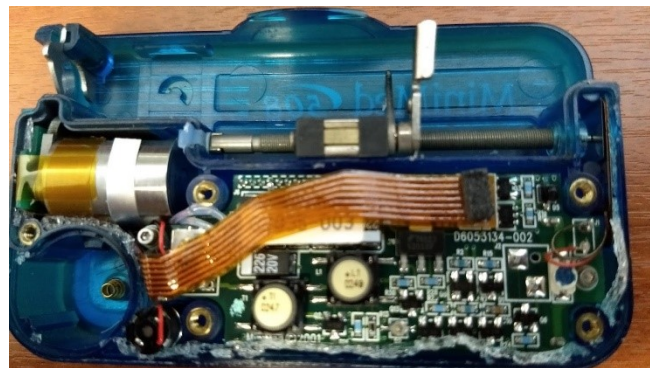


Fig. 2. Bomba de insulina comercial utilizada para las pruebas iniciales

VI. CONCLUSIONES

Actualmente la forma más común de tratar la diabetes tipo 1 es la aplicación de insulina exógena. Los pacientes se controlan la glucemia mediante tiras reactivas y se inyectan insulina para mantener los niveles basales y en bolo de acuerdo a los patrones de ingesta de hidratos de carbono (o equivalente). Este procedimiento es impreciso y sufre de la debilidad que depende fuertemente del nivel cultural y del compromiso del paciente. Una alternativa que se está planteando es la generación de un páncreas “bio-artificial”. En la Argentina se ha realizado un trial clínico con islotes de Langerhans encapsulados en alginato. Se utilizaron islotes de cerdos libres de PARV procedentes de Nueva Zelanda.

Estas capsulas con los islotes en su interior se inyectan en la cavidad peritoneal. Si bien es una técnica prometedora está afectada por los bajos niveles de O₂ en la cavidad peritoneal y de ahí la supervivencia de las células β . También se han desarrollado bombas de insulina a nivel comercial que deben ser programadas de acuerdo a los patrones de ingesta y que funcionan en sistemas de lazo abierto. Si bien este sistema es superior al control de la glucemia por el propio paciente, estos sistemas son caros y también son dependientes del paciente dado que requieren de la programación por parte del paciente.

Con este proyecto proponemos desarrollar un prototipo de bomba de insulina con costos sensiblemente inferiores al que tiene el uso de sistemas importados al mismo tiempo que implementar un algoritmo de control de la bomba de insulina, en el que hemos avanzado considerablemente en modelos virtuales. Si bien no hemos entrado en tratativas con ingenieros de la Universidad de Mar del Plata, sabemos que ellos están desarrollando sensores de glucemia no invasivos. Eventualmente podríamos asociar esfuerzos si fuera de interés de las partes.

Uno de los elementos no menos importantes es que existe una población de diabéticos tipo 1 que son lábiles, que en Argentina son alrededor de 40000 enfermos. Esto es, el control de la glucemia no se puede efectuar adecuadamente con insulina administrada en forma exógena y estos pacientes desarrollan episodios de hipoglucemia que muchas veces son mortales. Un control de la glucemia con un sistema de bomba controlado a lazo abierto debería disminuir sensiblemente estos episodios de hipoglucemia en estos pacientes lábiles. Este proyecto no sólo mejoraría la calidad de vida de los pacientes diabéticos sino que permitiría el desarrollo de tecnología con alto valor agregado con posibilidades de competir internacionalmente.

Resumiendo, podríamos definir varios beneficios que se podrían obtener con la aplicación del sistema propuesto, algunos directos y otros derivados de los mismos:

Beneficios directos

- Población diabéticos tipo 1 (400000 pacientes en la Argentina).
- Población diabéticos tipo 1 lábiles (40000 pacientes en la Argentina).
- Diabéticos tipo 2 insulino dependientes.

Beneficios indirectos

- Sistema de salud estatal, obras sociales (costos de diálisis, cardiopatías, ceguera, mutilaciones, etc.)
- Industria nacional
- Desarrollos tecnológicos en el sistema universitario
- Formación de recursos humanos
- Desarrollo de proyectos entre la industria nacional y el sistema científico tecnológico nacional
- Desarrollo de productos con alto valor agregado

REFERENCIAS

- [1] Robert B Northrop "Endogenous and Exogenous Regulation and Control of Physiological Systems." Chapman & Hall/CRC. 1999.
- [2] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1993,329, 977-986.
- [3] R.Turner, R. Holman, The UK Prospective Diabetes Study. UK Prospective Diabetes Study Group., *Ann Med*. 1996 Oct;28(5):439-44.
- [4] C. E. D'ATELLIS, INTRODUCCIÓN A LOS SISTEMAS NO LINEALES DE CONTROL Y SUS APLICACIONES. AADECA, 1992, ISBN950-99994-1-5
- [5] H.W. Kuhn , N. Petit, P. Rouchon, J-M. Boueilh, F. Guérin, P. Pinvidic, A.W. Tucker, Control of an industrial polymerization reactor using flatness , *Lecture Notes in Control and Information Sciences* Volume 259, (2001), pp 237-243.
- [6] M. Fliess, J. Levine, P. Rouchon, Flatness and Defect of Nonlinear Systems. Introductory theory and examples. *Journal of Control*, Vol.61, No.6, (1995).
- [7] M. Fliess, J. Levine, P. Martin and P. Rouchon, On a Sur les Systèmes Non Lineaires différenciellement plats. *C.R.Acad Sel.Paris*, Vol.315, (1992).
- [8] S. Waldherr, M. Zeitz, Conditions for the existence of a flat input. *Vol 81, Issue 3*, (2008), pp 439-443.
- [9] A Sufficient Condition for Full Linearization via Dynamic State Feedback. A. Isidori, C.H. Moog et A. De Luca. 25th CDC IEEE, Athens, Greece, pp. 203 - 208, 1986
- [10] Medtronics, <http://www.medtronicdiabeteslatino.com/>
- [11] Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health. Document issued on: November 9, 2012.
- [12] Insulin Micropump with Embedded Pressure Sensors for Failure Detection and Delivery of Accurate Monitoring, Dimitry Dumont-Fillon, Hassen Tahriou, Christophe Conan and Eric Chappel, *Micromachines* 2014, 5, 1161-1172; doi:10.3390/mi5041161.
- [13] Insulin pump testing platform for robust control framework, Gy. Eigner, P. Sas, L Kovács, IEEE 9th International Conference on Computational Cybernetics, July 8-10, 2013 Tihany, Hungary.
- [14] Carlos E. D'Attellis "Introducción a los sistemas no lineales de control y sus aplicaciones". AADECA. 1992.
- [15] M. Fliess, J. Levine, P. Rouchon, Flatness and Defect of Nonlinear Systems. Introductory theory and examples. *Journal of Control*, Vol. 61, No. 6 (1995).
- [16] M. Fliess, J. Levine, P. Martin and P. Rouchon, On a Sur les Systèmes Non Lineaires différenciellement plats. *C.R.Acad Sel. Paris*, Vol. 315 (1992).
- [17] S. Waldherr, M. Zeitz, Conditions for the existence of a flat input. *Vol 81, Issue 3* (2008), pp 439-443.
- [18] Bergman, R.N. Phillips, L.S. Cobelli, C. (1981) "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose," *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 68, 1456-1467.
- [19] Caterina Lazaro Et. Al, "Hardware and Software Implementation of an Artificial Pancreas System on a Mobile Device", *International Journal of Handheld Computing Research* Volume 8 • Issue 1 • January-March 2017.