

CONTROL PREDICTIVO APLICADO A LA DOSIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

*Diego Fernando Sendoya Losada, Faiber Ignacio Robayo Betancourt,
John Fredy Perafán Javela, Victoria Eugenia Gutiérrez Cuevas y
Miosotis Borrero Ortiz¹⁷*

RESUMEN

La ingeniería de control influencia la medicina moderna a través de la cirugía robótica, los sistemas electrofisiológicos (marcapasos y desfibriladores automáticos implantables), los sistemas para soporte de vida (corazones y respiradores artificiales), y la cirugía guiada por imagen. Un área adicional de la medicina influenciada por las aplicaciones de control es la farmacología clínica, en la cual el modelamiento matemático juega un papel sobresaliente. Aunque numerosas drogas están disponibles para el tratamiento de enfermedades, la dosificación apropiada es con frecuencia imprecisa, resultando en incremento de costos, morbilidad y mortalidad.

En este trabajo, una aplicación potencial de la ingeniería de control a la farmacología clínica, específicamente al control de la dosificación de drogas es presentada. El objetivo principal es desarrollar un dispositivo para controlar la concentración de glucosa en la sangre en personas con diabetes tipo 1, utilizando un algoritmo de control predictivo.

Un análisis de las diferentes relaciones dinámicas entre la glucosa y la insulina disponibles en la literatura debe ser realizado, para encontrar y seleccionar un modelo apropiado para la predicción. Este modelo permitirá diseñar un controlador adecuado.

Finalmente, la robustez del controlador será probada teniendo en cuenta suposiciones como: el algoritmo debe ser aplicado a diferentes pacientes y el modelo del paciente podría cambiar durante el tiempo.

Palabras clave: control automático de dosificación de drogas, diabetes, control de insulina, control basado en modelos.

ABSTRACT

Control engineering influences the modern medicine through robotic surgery, electrophysiological systems (pacemakers and automatic implantable defibrillators), life support systems (ventilators and artificial hearts), and image-guided surgery. An additional area of medicine suited for applications of control is clinical pharmacology, in which

¹⁷ Grupo de Investigación: Buinaima Aima, Código de registro del grupo en Colciencias: COL0047279, Red de investigación: Inteligencia Artificial.UNAD.

mathematical modeling plays a prominent role. Although numerous drugs are available for treating disease, proper dosing is often imprecise, resulting in increased costs, morbidity and mortality.

In this work, a potential application of the control engineering to clinical pharmacology, specifically the control of drug dosing is presented. The principal goal is to develop a device in order to control the blood glucose concentration for people with type 1 diabetes, using a predictive control algorithm.

An analysis upon several dynamic relationships between the glucose and the insulin available in the literature must be performed, in order to find and select a proper model for prediction. This model will permit to design an adequate controller.

Finally, the controller robustness will be tested taking into account assumptions as: the algorithm must be applied on different patients and the patient-model could change along the time.

Key words: drug dosing automatic control, diabetes, insulin control, based model control.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo humano tiene dificultades o es incapaz de producir la insulina necesaria para regular el nivel de glucosa en la sangre. Existen dos tipos principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2.

En la diabetes tipo 1, el sistema inmunológico destruye las células del páncreas encargadas de producir insulina; esta diabetes se presenta principalmente en niños y adolescentes. En la diabetes tipo 2, el páncreas de la persona produce la insulina, pero el organismo es incapaz de utilizarla eficazmente. Esto conlleva efectos que causan serios daños a todos los órganos del cuerpo humano. Por lo tanto, las personas que padecen esta enfermedad deben consumir medicamentos para controlarla y en ocasiones necesitan inyectarse insulina para sobrevivir.

Hoy en día, los pacientes diabéticos pueden monitorear su propio nivel de glucosa mediante dispositivos conocidos como glucómetros, los cuales producen un resultado en más o menos 5 segundos, a partir de una pequeña muestra de sangre. También, existen bombas de insulina que administran un flujo continuo, de esta hormona, de acuerdo con un programa preestablecido; éstas funcionan las 24 horas del día, durante un máximo de tres días entre recargas de insulina.

Sin embargo, estas estrategias para mantener el nivel de glucosa de los niños y adolescentes dentro de los límites permitidos, traen algunos inconvenientes como:

- Incapacidad del paciente para interpretar los resultados del monitoreo.
- Monitoreo costoso y doloroso.

- Incomodidad en el uso de las estrategias, disminuyendo el bienestar del paciente.
- Falta de monitoreo debido al descuido del paciente.
- Dosificación imprecisa, resultando en incremento de casos de hiper- ó hipoglicemia y mortalidad.

Con el propósito de eliminar estos inconvenientes, se busca desarrollar un dispositivo que permita suministrar, de forma automática, los niveles de insulina requeridos por el paciente, con base en lecturas en tiempo real del nivel de glucosa en la sangre. Para ello, se implementará un algoritmo de control predictivo que se pueda adaptar a cada paciente de manera individual. Este algoritmo está basado en modelos matemáticos que describen la dinámica entre el nivel de glucosa en la sangre y la aplicación de diferentes dosis de insulina en el cuerpo.

Dado que se trata de un proyecto a largo plazo, la parte inicial del mismo se desarrollará utilizando un ambiente de simulación que permita analizar, comparar y evaluar el desempeño del controlador diseñado frente a otros controladores encontrados en el mercado.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un algoritmo de control predictivo para la dosificación automática de insulina en personas con diabetes tipo 1.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

Determinar los diferentes modelos dinámicos que describan la manera como la insulina afecta los niveles de glucosa en la sangre.

Analizar y comparar el comportamiento de los diferentes modelos matemáticos para seleccionar el que mejor describa la dinámica del paciente.

Plantear una estrategia de control predictivo que permita mantener los niveles de insulina de la sangre entre los límites establecidos para los pacientes.

Validar la robustez del controlador realizando cambios en el modelo matemático del paciente mediante simulaciones.

Comparar el desempeño del controlador predictivo frente a otras estrategias clásicas de control utilizadas normalmente en la industria.

METODOLOGÍA

Inicialmente se realizará un estudio teórico de la bibliografía existente, para determinar los diferentes modelos matemáticos que describen la dinámica del nivel de glucosa en la sangre del paciente diabético frente a la aplicación de diferentes dosis de insulina en el cuerpo.

Una vez se establezcan los modelos a ser utilizados, se realizará un análisis dinámico y estático de cada uno de ellos con el fin de determinar, cuál describe de una mejor manera la relación entre la insulina aplicada al paciente y el nivel de glucosa presente en la sangre. Durante esta etapa se deben diseñar algunos experimentos que permitan identificar el mejor modelo a ser empleado.

Después de determinar el mejor modelo matemático, se procederá con el diseño y la implementación del controlador predictivo que permita entregar la dosis de insulina adecuada al paciente para mantener los niveles de glucosa dentro de los límites establecidos. Esto se efectuará utilizando herramientas de simulación adecuadas.

Cuando se cuente con el controlador, se realizarán ajustes de parámetros con el fin de que el desempeño del mismo permita alcanzar el nivel de glucosa deseado en el menor tiempo posible, pero manteniendo los niveles de seguridad establecidos para la aplicación de la insulina.

Debido a que el modelo del paciente utilizado para la predicción del comportamiento del sistema representa a un paciente promedio y en la vida real ese modelo puede variar de una persona a otra, se deben efectuar pruebas de robustez del controlador con el fin de determinar cuáles son las condiciones reales bajo las cuales el controlador puede ser implementado.

Finalmente, se realizarán pruebas de simulación que permitan comparar y evaluar el desempeño del controlador diseñado frente al desempeño de otros controladores comúnmente encontrados en la práctica.

RESULTADOS PARCIALES

Estado del arte

Cuando una persona ingiere alimentos, el cuerpo se encarga de digerirlos. Los alimentos parcialmente digeridos descienden por el esófago hasta llegar al estómago para después pasar al intestino delgado. Durante la digestión, la comida libera glucosa en el intestino delgado.

La glucosa es la fuente más importante de energía del cuerpo. Es el principal tipo de azúcar que hay en la sangre (King y Rubin, 2003). La glucosa aporta la energía necesaria para que una persona pueda caminar, correr y moverse. Después de que la glucosa ingresa en el torrente sanguíneo se traslada por todo el cuerpo y esto hace que aumente el nivel de glucosa en la sangre. Sin embargo, se necesita de una hormona llamada insulina para que la glucosa pueda entrar en las células del cuerpo.

El páncreas es un órgano que se encuentra cerca del estómago y es el encargado de producir la insulina. Cuando el páncreas detecta que el nivel de glucosa en la sangre es elevado libera más insulina en la sangre. La insulina y la glucosa se desplazan a través de la sangre por todo el cuerpo. Los pequeños vasos sanguíneos llevan la insulina y la glucosa hasta muy cerca de cada célula del cuerpo.

Cuando la insulina está presente actúa como una especie de “llave” que abre la “puerta” de cada célula. Cuando la puerta de la célula está abierta la glucosa puede ingresar en esta. Una vez que se encuentra dentro de la célula, la glucosa proporciona la energía necesaria para permitir el funcionamiento normal de esta. En el interior de las células del cuerpo, la glucosa puede utilizarse como fuente de energía o almacenarse para el futuro. Sin la insulina, la glucosa no puede llegar hasta las células de manera que se queda en el flujo sanguíneo. Como resultado, el nivel de azúcar en la sangre alcanza niveles más altos de lo normal. Los niveles elevados de azúcar representan un problema porque pueden provocar varios problemas de salud (Bergman *et al.*, 1981).

La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo humano tiene dificultades o es incapaz de producir la insulina necesaria para regular el nivel de glucosa en la sangre. Existen dos tipos principales de diabetes: Tipo 1 y Tipo 2. Ambos tipos hacen que los niveles de azúcar sean más elevados que lo normal. Sin embargo, ambos pueden provocar ese efecto de distintas maneras.

La diabetes de Tipo 1 (antiguamente denominada diabetes insulino dependiente o diabetes juvenil) se manifiesta cuando el páncreas pierde su capacidad de producir la hormona insulina. Con la diabetes Tipo 1 el mismo sistema inmune de la persona ataca y destruye las células del páncreas que producen insulina. Una vez que esas células son destruidas, nunca más volverán a producir insulina.

Aunque nadie conoce con certeza las causas, los científicos piensan que tiene algo que ver con los genes. Pero generalmente tener los genes no es razón suficiente para tener diabetes. Probablemente una persona ha de tener que estar expuesta a algo más —a un virus, por ejemplo— para tener diabetes Tipo 1.

La diabetes Tipo 1 no puede ser prevenida y no existe una manera práctica de predecir quien la adquirirá. Una vez que una persona contrae diabetes Tipo 1, la enfermedad no desaparece y requiere tratamiento de por vida. Las personas con diabetes Tipo 1 dependen de inyecciones de insulina diarias o de una bomba de insulina para controlar los niveles de glucosa en la sangre (Dua y Doyle, 2005).

El incremento de la diabetes en el mundo es alarmante. De acuerdo con las estadísticas suministradas por la Federación Internacional de la Diabetes, en 1985 había 30 millones de personas diabéticas en el mundo; en 1998, un poco más de una década después, la cifra se incrementó a 143 millones de afectados; y de seguir la situación en esas condiciones se calcula que para el 2025 la cifra puede llegar a los 300 millones de personas que padecerán la enfermedad.

En el país las estadísticas son igualmente preocupantes. Según la Asociación Colombiana de Diabetes se estima que el 7% de la población colombiana mayor de 30 años que reside en área urbana tiene diabetes Tipo 2. Esta diabetes consiste en que el páncreas de la persona produce la insulina, pero el organismo es incapaz de utilizarla eficazmente por lo que en muchos de ellos se hace necesario el consumo de medicamentos para controlar la enfermedad.

De igual forma, de acuerdo con las estadísticas de la Asociación Colombiana de Diabetes, en Colombia anualmente aparecen entre 3 y 4 casos de diabetes Tipo 1 por cada 100.000 niños menores de 15 años. Las personas que tienen diabetes Tipo 1 no producen suficiente insulina y necesitan inyectarse esta hormona para sobrevivir. Como tal, la diabetes Tipo 1, es más común en niños y adolescentes, y representa un 10% de toda la diabetes. Cabe aclarar que la diabetes Tipo 1 no es consecuencia de los malos hábitos alimenticios.

Según el Diabetes Atlas de la International Diabetes Federation, Colombia ocupa el puesto número 5 en personas con diabetes, entre los países de Centro y Sur América: 4.8% de la población actual (cerca de 1.427.300 colombianos) sufren de esta enfermedad. Se estima que este porcentaje aumentará a 6.2% en el 2025. Cada año alrededor de 11.400 personas mueren en el país como consecuencia de esta enfermedad. Actualmente el gobierno invierte cerca de \$ 623.534.000 al año para el tratamiento de la enfermedad y se estima que esta cifra se incremente a \$ 1.085.028.000 para el año 2025.

PERSPECTIVAS DEL TRABAJO

Durante el desarrollo de este proyecto se pretende obtener un impacto científico y social a corto, mediano y largo plazo, lo que permitirá la generación y aplicación de nuevos conocimientos en el campo de la dosificación automática de drogas.

A corto plazo, se pretende generar un nuevo conocimiento mediante la obtención de un modelo dinámico que represente la relación entre el nivel de glucosa en la sangre y la dosis de insulina aplicada en los pacientes. Del mismo modo se busca fortalecer la comunidad científica, realizando un nuevo planteamiento de las técnicas de control avanzado, como el control predictivo, para la automatización en la dosificación de drogas.

A mediano plazo, se espera diseñar un controlador predictivo basado en modelos dinámicos para el control de los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, lo que contribuirá de igual manera a la generación de nuevo conocimiento y al fortalecimiento de la comunidad científica.

Finalmente, a largo plazo, se busca que el desarrollo de un prototipo capaz de mantener los niveles de insulina de los pacientes diabéticos dentro de los márgenes requeridos por el organismo, permita la apropiación social del conocimiento y contribuya con el mejoramiento de la calidad de vida y el bienestar de los niños y adolescentes que padecen de diabetes tipo 1 en Colombia.

DISCUSIÓN

Una persona puede tener diabetes y no darse cuenta porque los síntomas no siempre son obvios y pueden tardar mucho tiempo en manifestarse. La diabetes Tipo 1 puede aparecer de manera gradual o repentina.

Los síntomas típicos de diabetes Tipo 1 son:

- Orina con frecuencia. Los riñones responden a niveles altos de glucosa en el flujo sanguíneo desechando la glucosa sobrante en la orina. Una persona con diabetes necesita orinar con más frecuencia y en volúmenes mayores;
- Se siente inusualmente sediento. Debido a que pierde mucho líquido al orinar demasiado, la persona siente mucha sed porque necesita evitar el deshidratarse. Una persona que adquirió diabetes consume mucho líquido en su afán por mantener un nivel normal de agua en el organismo;
- Pierde peso (o no aumenta) pese a que tiene buen apetito. Las personas que desarrollan diabetes Tipo 1 probablemente tendrán más apetito, pero a menudo pierden peso. Eso se debe a que el cuerpo humano agota los músculos y las grasas acumuladas en un esfuerzo por proveer la energía que necesitan las células extenuadas;
- A menudo se siente cansado porque el cuerpo no pueden convertir la glucosa en energía adecuadamente.

Si estos síntomas tempranos de diabetes no son reconocidos y no se empieza un tratamiento, unos elementos químicos denominados acetonas pueden desarrollarse en la sangre y producir dolores de estómago, náuseas, vómitos, mal aliento, problemas de respiración e incluso pérdida de conciencia. A veces esos síntomas son confundidos con los signos de la gripe o la apendicitis. Los médicos denominan esta condición seria cetoacidosis diabética, o DKA por sus siglas en inglés.

Además de los problemas a corto plazo como los mencionados arriba, la diabetes puede causar complicaciones a largo plazo en algunas personas, incluso enfermedades del corazón, apoplejía, trastornos visuales y afecciones en el riñón. La diabetes también puede provocar otros problemas en otras partes del organismo, en los vasos sanguíneos, los nervios y las encías. Estos problemas generalmente no se manifiestan en niños con diabetes Tipo 1 que tienen la enfermedad. No obstante, éstos pueden mostrarse en la edad adulta en algunas personas con diabetes, particularmente si no han manejado o controlado su diabetes adecuadamente.

Los niños y adolescentes con diabetes necesitan observar y controlar sus niveles de glucosa (Bellazzi *et al.*, 2001). Tienen que:

- Medir los niveles de azúcar en la sangre unas cuantas veces al día por medio del examen de una muestra de sangre.
- Administrarse inyecciones de insulina, dejar que un adulto le administre las inyecciones o usar una bomba de insulina.
- Alimentarse con una dieta balanceada y saludable y prestar atención especial a los niveles de azúcares y almidón en las comidas y el horario de las mismas.
- Hacer ejercicio con regularidad para controlar los niveles de azúcar en sangre y evitar algunos de los problemas de salud a largo plazo que la diabetes puede causar, como las enfermedades del corazón.

- Trabajar de cerca con su médico y el equipo de salud para lograr el mejor control posible de la enfermedad y la detección de los signos de complicaciones por diabetes y otros problemas de salud que frecuentemente se manifiestan.

Vivir con diabetes es un desafío, no importa cual sea la edad del niño, pero los niños pequeños y los adolescentes, a menudo tienen asuntos especiales que atender. Los niños pequeños tal vez no entiendan por qué las muestras de sangre y las inyecciones de insulina son necesarias. Pueden asustarse, enojarse y negarse a cooperar.

Los adolescentes pueden sentirse diferentes con respecto a otros jóvenes y tal vez anhelan experimentar un estilo de vida más espontáneo que el permitido por la diabetes. Incluso cuando siguen a conciencia el régimen de tratamiento, los adolescentes con diabetes pueden sentirse frustrados cuando los cambios corporales durante la pubertad dificulten aún más el control de la diabetes.

CONCLUSIONES

Los médicos y los investigadores están desarrollando nuevos equipos y tratamientos para ayudar a las personas a lidiar con los problemas característicos de la diabetes (Parker *et al.*, 2001).

Algunos niños y adolescentes ya están utilizando aparatos que hacen que las muestras de glucosa sanguínea y las inyecciones de insulina sean más fáciles, menos dolorosas y más efectivas (Owens *et al.*, 2006). Uno de esos aparatos es la bomba de insulina, un aparato mecánico que puede ser utilizado para compensar las falencias del páncreas en la distribución de la insulina. También se ha registrado algún progreso en el desarrollo de un "páncreas artificial" portátil o en forma de implante.

Los médicos y los científicos también están investigando una potencial cura para la diabetes. Consiste en el trasplante de células productoras de insulina en el organismo de la persona con diabetes. Los investigadores también están probando métodos para evitar la diabetes antes de que se manifieste. Por ejemplo, los científicos están estudiando si la diabetes puede ser prevenida en las personas que pudieron haber heredado un alto riesgo de contraer la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLAZZI, R., NUCCI, G., COBELLI, C. (2001), Closed-loop and partially closed-loop control strategies for insulin delivery and measuring glucose concentration, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 54-64.
- BERGMAN, R. N., LAWRENCE, S., COBELLI, C. (1981), Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man, *J Clin Invest*, 68, 1456-1467.

- DUA, P., DOYLE, F. J., PISTIKOPOULOS, E. N. (2005), Multi-objective parametric control of blood glucose concentration for type 1 diabetes, Proc of the 44th Joint IEEE Conference on Decision and Control - European Control Conference CDC-ECC2005, 885-889.
- KING, K. M., RUBIN, G. (2003), A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin, British J Nursing, 12, 1091-1095.
- OWENS, C., ZISSER, H., JOVANOVIC, L., SRINIVASAN, B., BONVIN, D., DOYLE, F. J. (2006), Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with type 1 diabetes mellitus, IEEE Trans on Biomed Eng, 53 (6), 996- 1005.
- PARKER, R. S., DOYLE, F. J., PEPPAS, N. A. (2001), A review of control algorithms for noninvasive monitoring and regulation in type I diabetic patients, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 65-73.