



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA EN TECNOLOGÍAS INDUSTRIALES

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

AUTORA: LAURA ANDRÉS LÓPEZ

TUTOR: JOSÉ LUÍS DÍEZ RUANO

COTUTOR: JORGE BONDÍA COMPANY

Curso Académico: 2015-16

Agradecimientos

Aprovecho esta ocasión para hacer constar mi agradecimiento a todas aquellas personas, sin las cuales, sin su apoyo y ayuda, hubiera sido imposible realizar este Trabajo Final de Grado.

En primer lugar mi agradecimiento más sincero a mi tutor José Luíz Díez y a mi cotutor Jorge Bondía, por su apoyo constate en cada dificultad y cada vez que los resultados no eran los esperados. Por su paciencia y sus aportaciones.

No puedo olvidarme de mis padres, Mariasun y Carlos, los cuales siempre han confiado en mí y en mi capacidad de alcanzar los objetivos propuestos. Gracias por estar siempre disponibles en los momentos de estrés y desesperación, apoyándome no solo en la realización de este trabajo, sino también en los cuatro años del grado.

También quiero aquí nombrar a mis amigos, porque gracias a ellos la realización del trabajo se ha hecho mucho más llevadera. Porque con ellos los días en la biblioteca no eran tan largos y las dificultades eran más fáciles de superar.

Por último, me gustaría agradecer también a los pacientes de diabetes que han colaborado en la investigación aguantando las largas horas de los estudios clínicos a los que han sido sometidos.

A todos y cada uno de ellos,

MUCHAS GRACIAS

Resumen

Este Trabajo Final de Grado se encuentra enmarcado en el contexto del páncreas artificial o control automático de glucosa en pacientes que sufren diabetes tipo 1.

Para su correcto funcionamiento es necesario disponer de medidas frecuentes y precisas de la glucosa plasmática. Esta labor es realizada por sistemas de monitorización continua de glucosa, generalmente instalados en el líquido intersticial; siendo necesaria una calibración para obtener el valor de la glucosa plasmática.

Actualmente la precisión es bastante baja, por lo que para su mejora es conveniente la realización de estudios tanto in vitro como in vivo. Así, en este trabajo se parte de estudios in vivo realizados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para evaluar y mejorar las prestaciones de los sensores.

Se cuantificará la desviación de las medidas aportadas por los sensores con respecto a las tomadas con un dispositivo estándar de laboratorio durante los ensayos. Además, se compararán los valores de dos sensores instalados en paralelo en cada paciente. Para completar esto, se validarán los sistemas para el autodiagnóstico con la norma UNE-EN ISO 15197.

Tras unos resultados no esperados, se procederá a un análisis de las posibles causas de este mal comportamiento. Esta búsqueda se centrará principalmente en las diferencias a lo largo de la vida útil del sensor.

Con respecto a las métricas no se encuentra un comportamiento patrón. Pero el estudio realizado comparando la sensibilidad (relación entre la intensidad y la glucosa plasmática) a lo largo de la vida útil de los sensores, demuestra una mejora cuanto menor es su variación.

Basado en este resultado se propondrá un algoritmo de calibración adaptativo, que corregirá el valor de glucosa plasmática para mantener la diferencia de sensibilidad dentro de unos límites. Consiguiendo un aumento significativo de la precisión de los sensores de glucosa.

Palabras clave: control, diabetes, glucosa, páncreas artificial, sensor, precisión, estudios in vivo, sensibilidad.

Resum

Aquest Treball Final de Grau es troba emmarcat en el context del pàncrees artificial o control automàtic de glucosa en pacients que pateixen diabetis tipus 1.

Per al seu correcte funcionament és necessari disposar de mesures freqüents i precises de la glucosa plasmàtica. Aquesta tasca és realitzada per sistemes de monitorització continua de glucosa, generalment instal·lats en el líquid intersticial; sent necessari un calibratge per obtenir el valor de la glucosa plasmàtica.

Actualment la precisió és prou baixa, de manera que per la seua millora és convenient la realització d'estudis tant in vitro com in vivo. Així, a aquest treball es parteix d'estudis in vivo realitzats a l'Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València per a avaluar i millorar les prestacions dels sensors.

Es quantificarà la desviació de les mesures aportades pels sensors respecte a les preses amb un dispositiu estàndard de laboratori durant els assaigs. A més, es compararan els valors de dos sensors instal·lats en paral·lel en cada pacient. Per completar això, es validaran els sistemes per a l'autodiagnòstic amb la norma UNE-EN ISO 15197.

Després d'uns resultats no esperats, es procedirà a un anàlisi de les possibles causes d'aquest mal comportament. Aquesta recerca es centrarà principalment en les diferències al llarg de la vida útil del sensor.

Pel que fa a les mètriques no es troba un comportament patró. Però l'estudi realitzat comparant la sensibilitat (relació entre la intensitat i la glucosa plasmàtica) al llarg de la vida útil dels sensors, demostra una millora quant menor és la seua variació.

Basat en aquest resultat es proposarà un algoritme de calibratge adaptatiu, que corregirà el valor de glucosa plasmàtica per mantenir la diferència de sensibilitat dins d'uns límits. Aconseguint un augment significatiu de la precisió dels sensors de glucosa.

Paraules clau: control, diabetis, glucosa, pàncrees artificial, sensor, precisió, estudis in vivo, sensibilitat.

Abstract

This Final Graduation Project belongs to the context of artificial pancreas or automatic control of glucose for patients with type 1 diabetes.

In order to get a proper operation, it is necessary to have frequent and accurate blood glucose measurements. This work is carried out by continuous glucose monitoring systems, which are usually located in the interstitial compartment. Then, to obtain the value of plasma glucose, it is necessary a calibration algorithm.

Currently, the accuracy of these devices is quite low, so for improvement, in vitro and in vivo studies are convenient. Thus, this project, based on in vivo studies in La Fe Polytechnic University Hospital of Valencia, will try to assess and improve the performance of the sensors.

In the studies, blood glucose measurements were taken with a standard laboratory device, these measurements will be compared with the measurements provided by sensors. Furthermore, the values of two sensors, in parallel in each patient, will be compared. To complete the analysis, the systems will be validated for self-diagnosis with standard UNE-EN ISO 15197.

After some unexpected results, it will be made an analysis to find the possible causes of this misbehavior. This search will focus mainly on differences along the life of the sensor.

In the performance metric, a pattern behavior was not found. But the study comparing the sensitivity (ratio between the intensity and plasma glucose) throughout the life of the sensors, demonstrates that the smaller variation of sensitivity, the higher precision of the sensors.

Based on this result, it will be proposed an adaptive calibration algorithm. This algorithm will correct the plasma glucose value to keep the variation of sensitivity within limits. In this way, a significant increase in the accuracy of the glucose sensor it is achieved.

Key words: control, diabetes, glucose, artificial pancreas, sensor, accuracy, in vivo studies, sensitivity.

Contenido del documento

- I. MEMORIA**
- II. PRESUPUESTO**

Índice de la memoria

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	1
1.2. INTRODUCCIÓN A LA DIABETES.....	3
1.2.1. <i>Definición de Diabetes Mellitus</i>	3
1.2.2. <i>Tipos de diabetes</i>	3
1.2.3. <i>Diagnóstico</i>	5
1.2.4. <i>Tratamientos</i>	6
2. ESTIMACIÓN DEL NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE	9
2.1. SENSORES DE GLUCOSA	9
2.2. DINÁMICA ENTRE SANGRE E INTERSTICIO.....	11
2.3. ALGORITMO DE CALIBRACIÓN	13
2.4. COMPLEMENTOS DEL ALGORITMO DE CALIBRACIÓN	15
2.4.1. <i>Filtrado de la señal</i>	15
2.4.2. <i>Predicción de hipoglucemias e hiperglucemias</i>	15
2.4.3. <i>Detección de pérdidas de señal y errores de medida</i>	16
2.5. INFORMACIÓN DE LOS SENSORES COMERCIALES.....	17
2.6. CONCLUSIONES Y EXPECTATIVAS DE FUTURO.....	19
3. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DEL SENSOR IPRO2 DE MEDTRONIC	21
3.1. ESTUDIOS REALIZADOS	23
3.1.1. <i>Descripción del estudio</i>	23
3.1.2. <i>Resultados del estudio</i>	25
3.2. EVALUACIÓN DE LOS SENSORES	31
3.2.1. <i>Métricas</i>	31
3.2.2. <i>Conclusiones</i>	34
3.3. ANÁLISIS DE VARIANZA	35
3.3.1. <i>Introducción al análisis de varianza</i>	35
3.3.2. <i>Diferencias a lo largo de la vida útil del sensor</i>	35
3.3.3. <i>Conclusiones</i>	36
3.4. SENSIBILIDAD DEL SENSOR.....	39
3.4.1. <i>Concepto de sensibilidad</i>	39
3.4.2. <i>Sensibilidad en los ensayos</i>	39
3.4.3. <i>Relación entre la diferencia de sensibilidad y la MARD</i>	42
4. ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO	49
4.1. PROPUESTA E IMPLEMENTACIÓN	51
4.2. PRUEBAS Y SELECCIÓN DEL NUEVO ALGORITMO	55
4.3. CONCLUSIONES DE LAS PRUEBAS	59
4.4. ANÁLISIS DE SIGNIFICANCIA	63
5. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	67
6. REFERENCIAS	69

Índice del presupuesto

1. PRECIO DE LA MANO DE OBRA Y LOS MATERIALES	1
1.1. MANO DE OBRA.....	1
1.2. MATERIALES	1
1.3. CUADRO DE PRECIOS DE RECURSO	2
2. PRECIOS DE LAS UNIDADES DE OBRA	3
2.1. PRECIOS UNITARIOS.....	3
2.2. PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	3
3. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	7

MEMORIA

1. Introducción

1.1. Justificación y objetivos

Este Trabajo Final de Grado se encuentra integrado en la línea de investigación del páncreas artificial, cuyo completo desarrollo permitiría mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos tipo 1. Como consecuencia de ello, el principal objetivo de este proyecto es colaborar con esta línea de investigación.

Tal y como se detallará en los siguientes apartados, el páncreas artificial es el resultado del uso combinado de un sistema de medición de glucosa, un conjunto de algoritmos de control y un sistema de inyección de insulina. Con lo que, para continuar avanzando en la mejora del mismo, es necesario reducir las limitaciones individuales de cada uno de sus componentes.

De acuerdo con esto, el presente documento se centrará en la mejora de las prestaciones de los sistemas de monitorización continua de glucosa (o sensores de glucosa), con el objetivo de aumentar la precisión y fiabilidad de las medidas aportadas. Para el alcance de este objetivo es necesaria la realización de estudios in vivo y así investigar con mayor detalle las causas de los posibles fallos de comportamiento.

El objetivo final de este proyecto es proponer un nuevo algoritmo de calibración adaptativo para los sistemas de monitorización continua de glucosa que incremente la precisión de las medidas aportadas. Enmarcado siempre en el ambicioso objetivo del control de la insulina inyectada a partir de medidas fiables de glucosa.

El trabajo se puede justificar de forma académica ya que permite la aplicación de los conocimientos adquiridos a lo largo del grado. Además permite el desarrollo de conocimientos de automatización industrial, así como conocimientos informáticos aplicados en la ingeniería. Asimismo, permite la introducción al área de la biomedicina la cual no es tratada con demasiada profundidad en el grado.

Este trabajo también desarrolla destrezas en cuanto a la toma de decisiones, el razonamiento crítico y la creatividad. Motivando el trabajo individual con un espíritu emprendedor, así como el trabajo en el ámbito de la investigación, con todas las dificultades que conlleva.

Además, este proyecto presenta un interés tecnológico e industrial. Por un lado para poder comercializar el páncreas artificial es necesario aumentar significativamente la precisión de los sensores de glucosa. Por otro lado, se utilizan procesos de automatización que en el ámbito industrial han ocasionado excelentes resultados.

También permite identificar situaciones en las que se produce un mal comportamiento del sensor, así como encontrar las posibles causas y proponer una solución a las mismas. Para ello, a lo largo del proyecto se emplearan métodos estadísticos que se emplean en el ámbito industrial.

Por último, la diabetes se trata de una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo con una tendencia de crecimiento relativamente elevada. Además, se trata de una enfermedad que no tiene cura, con lo que un correcto tratamiento es crucial para aumentar la esperanza de vida de las personas que padecen la enfermedad. De este modo, cualquier avance que se realice en este campo aumentará significativamente la calidad de vida de muchas personas en el mundo.

1.2. Introducción a la diabetes

1.2.1. Definición de Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus o Diabetes se trata de una enfermedad crónica causada bien cuando el páncreas no produce la insulina necesaria o bien cuando esta no logra actuar sobre el organismo. La insulina es una hormona cuya principal función es controlar el nivel de glucosa (azúcar en sangre). En condiciones normales, la insulina interacciona con las células permitiendo a estas transformar la glucosa en energía, además la insulina colabora en la síntesis de lípidos y la regulación de la actividad enzimática.

De este modo, la diabetes está caracterizada por provocar una elevada concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia) de forma persistente y en mayor o menor medida alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

La importancia de esta enfermedad reside en que cada año afecta a un mayor número de personas. En 2015, un estudio realizado afirmó que uno de cada 11 adultos padece la enfermedad, lo cual implica que hay 415 millones de personas con esta enfermedad. Además, si la tendencia de crecimiento continua, se estima que en 2040 este número ascenderá a 642 millones de afectados [1].

1.2.2. Tipos de diabetes

El concepto de diabetes no hace referencia a un único tipo de diagnóstico, estando en numerosos textos definida la diabetes como un conjunto de enfermedades. Así, la Asociación Americana de Diabetes (AAD) [2] distingue, de acuerdo a la dependencia o no de la insulina, entre Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Mellitus tipo 2.

Diabetes Mellitus tipo 1

La Diabetes tipo 1 o Diabetes Insulino-dependiente origina la destrucción de las células beta, encargadas de la secreción de insulina, con lo cual el cuerpo es incapaz de producir dicha hormona.

En algunos casos se trata de un trastorno en el sistema inmunológico: el cuerpo identifica de forma errónea sus propias células útiles, por ello, una infección u otro desencadenante hace que el cuerpo ataque a las células beta, estos casos son clasificados como tipo 1A. En otros casos la destrucción de las células beta se produce por razones completamente desconocidas, son los casos clasificados como 1B.

Se ha estado investigando que es lo que puede ocasionar un trastorno en el sistema inmunológico pero hasta la fecha no se tiene ninguna prueba concreta. Han sido sugeridos como causantes la predisposición genética y otros factores ambientales.

Con respecto a la predisposición genética, existen una serie de áreas genéticas que originan una mayor susceptibilidad para las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, hay algunas personas con estos genes que desarrollan la enfermedad y otras que no, esto es a lo que todavía no se le ha encontrado ningún tipo de explicación.

Entre los factores ambientales se encuentran las infecciones virales (principalmente los enterovirus), las vacunas (algunas investigaciones sostienen que las vacunas de la viruela o la tuberculosis aumentan el riesgo de sufrir diabetes tipo 1) o factores dietéticos (según algunos autores se podría reducir el riesgo disminuyendo el consumo de leche de vaca, eliminando el gluten de la dieta, o consumiendo suplementos de vitamina D).

Aunque puede afectar a personas de todas las edades, a menudo se diagnostica en niños y adolescentes, por lo que este tipo también es conocido como “diabetes juvenil”. Además la deficiencia de insulina aparece cuando se han destruido el 90% de las células beta, presentando entonces los síntomas de esta enfermedad:

- Poliuria, aumento anormal de la emisión de orina. El proceso que sigue el organismo para eliminar el exceso de glucosa es a través de la orina.
- Polidipsia, necesidad exagerada de beber. Para compensar la pérdida de líquido.
- Polifagia, sensación incontrolable de hambre. La pérdida de glucosa implica una pérdida de energía celular.
- Fatiga o cansancio. Al igual que en el caso anterior por la disminución de la energía.
- Pérdida de peso. Debido a la falta de energía el organismo quema las proteínas y grasas que tenía almacenadas.

Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 se trata del tipo más frecuente, la presentan aproximadamente el 91% de los diagnosticados con la enfermedad. En este caso, la hiperglucemia se puede producir porque la secreción de insulina no sea suficiente y/o por padecer resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina implica que el organismo no permite la interacción de la misma con las células, no siendo posible la transformación de glucosa en energía. Para eliminar el exceso de glucosa las células beta intentan producir más insulina, ocasionando una sobrecarga de trabajo que con el tiempo provoca una pérdida de capacidad de las células beta para producir insulina suficiente.

Uno de los principales problemas de este tipo de diabetes es que los afectados pueden no ser conscientes de que padecen esta enfermedad, ya que por lo general los síntomas son menos marcados que en el caso anterior. Esto ocasiona que muchas personas ya presenten complicaciones cuando son diagnosticadas con la enfermedad.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

A pesar de que las causas exactas no son conocidas, existen algunos factores que pueden aumentar el riesgo de ser diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2, entre ellos, la predisposición genética juega un papel clave, estudios han demostrado que si uno de los padres padece la enfermedad la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 es del 15%, sin embargo si los dos padres padecen la enfermedad, este porcentaje asciende al 75%.

No solo el historial familiar influye en la probabilidad de sufrir la enfermedad, también aumentan el riesgo factores como la obesidad (el 80% de las personas con diabetes tipo 2 se encuentran en esta condición), una cintura ancha, la inactividad física, la mala alimentación, presión arterial alta, colesterol o triglicéridos elevados, o ser fumador. Por último, también cabe mencionar que al igual que la diabetes tipo 1 afectaba principalmente a niños y adolescentes, la diabetes tipo 2 afecta principalmente a adultos mayores de 40 años.

Los pacientes con esta enfermedad, a parte de los síntomas ya comentados de la diabetes tipo 1, pueden presentar infecciones frecuentes en piel, encías o vejiga; visión borrosa; heridas con una lenta cicatrización; y hormigueo en manos y pies.

1.2.3. Diagnóstico

Hay diferentes tipos de exámenes que permiten diagnosticar diabetes, por lo general es necesario repetirlos dos veces, excepto si el médico ha detectado niveles elevados de glucosa o síntomas de la enfermedad. Los distintos exámenes que existen se tratan de:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c). Medida de la cantidad promedio de esta heteroproteína durante 2-3 meses. El resultado será positivo si la cantidad es superior al 6,5 %.
- Glucosa plasmática basal. Medida del nivel de glucosa a primera hora de la mañana, sin haber comido ni bebido durante las 8 horas anteriores. Se diagnostica diabetes si es mayor que 126 mg/dl.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral. Medida de glucosa antes y tras dos horas de la ingesta de una sobrecarga de glucosa. El resultado es positivo si tras las dos horas el nivel de glucosa mayor que 200 mg/dl.
- Prueba aleatoria de glucosa plasmática. Análisis de sangre cuando se presenten síntomas de diabetes severa sin importar el momento del día. Se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dl.

1.2.4. Tratamientos

La diabetes si no se mantiene bajo tratamiento puede provocar complicaciones, tales como enfermedades cardiovasculares, renales, oculares y nerviosas, llegando en algunos casos incluso a ocasionar la muerte; por lo tanto, un correcto tratamiento de la enfermedad es un factor crucial para la mejora de la calidad de vida de las personas que sufren la enfermedad.

Hasta ahora el único tratamiento que se ha utilizado ha sido el tratamiento médico, aunque en los últimos años los avances en biotecnología y la evolución paulatina del páncreas artificial han permitido empezar a introducir el tratamiento tecnológico para evitar complicaciones asociadas a la enfermedad, reducir sus síntomas y alargar la esperanza de vida del paciente.

Tratamiento médico

Con el objetivo de mantener estables los niveles de glucosa en sangre se basa principalmente en la dieta, el ejercicio físico y la medicación.

- Una dieta adecuada consiste en un control de los carbohidratos ingeridos, evitando alimentos de alto índice glucémicos. Además también es conveniente llevar una dieta equilibrada y la alimentación fraccionada (comer cada 3 o 4 horas).
- El ejercicio físico es necesario ya que el enfermo debe mantenerse en normopeso, además la actividad física afecta a los niveles de insulina producida y mejora el aprovechamiento de la misma.
- En cuanto a la medicación, para los enfermos con diabetes tipo 1 se realiza un tratamiento con insulina, suministrando la hormona a través de inyecciones en la grasa de debajo de la piel del brazo. La cantidad que se inyecta dependen de la actividad física realizada y de los alimentos ingeridos. En el caso de la diabetes tipo 2, en ocasiones se puede controlar únicamente a través de una correcta alimentación y actividad física constante, no siendo necesario el tratamiento con medicamentos. Si se requiere, existen fármacos hipoglucemiantes orales, e inyección de insulina al igual que en el tipo 1.

Tratamiento tecnológico

Actualmente la forma de realizar el tratamiento de insulina consiste en un control en lazo abierto, bien mediante múltiples inyecciones o bien a través de una bomba de insulina. Esta bomba ya supuso una gran revolución tecnológica, debido a que está programada para suministrar insulina de forma continua.

La cantidad de insulina que se va a suministrar a lo largo del día (tasa basal) ha sido previamente programada por el equipo médico o por el paciente basándose en controles del índice glucémico. Además, esta tasa basal puede ser modificada a lo largo del día. De forma complementaria, la bomba permite suministrar una mayor cantidad de insulina en cada ingesta (bolos de insulina), con el objetivo de evitar hiperglucemias.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

El objetivo que ahora se persigue es mucho más ambicioso, las investigaciones actuales están centradas en el desarrollo del páncreas artificial. El páncreas artificial se trata de un control en bucle cerrado de la glucosa en sangre, esto es, a través de retroalimentación, elaborados algoritmos de control decidirán la cantidad de insulina suministrada.

De este modo, para el correcto funcionamiento de este sistema es necesario un sistema de monitorización continua de glucosa que proporcione información acerca del nivel de azúcar en sangre del paciente, un algoritmo de control que decida la cantidad de insulina que el paciente necesita en cada momento y por último un dispositivo de infusión de insulina. Este funcionamiento se puede ver esquemáticamente en la *Figura 1.2.1*

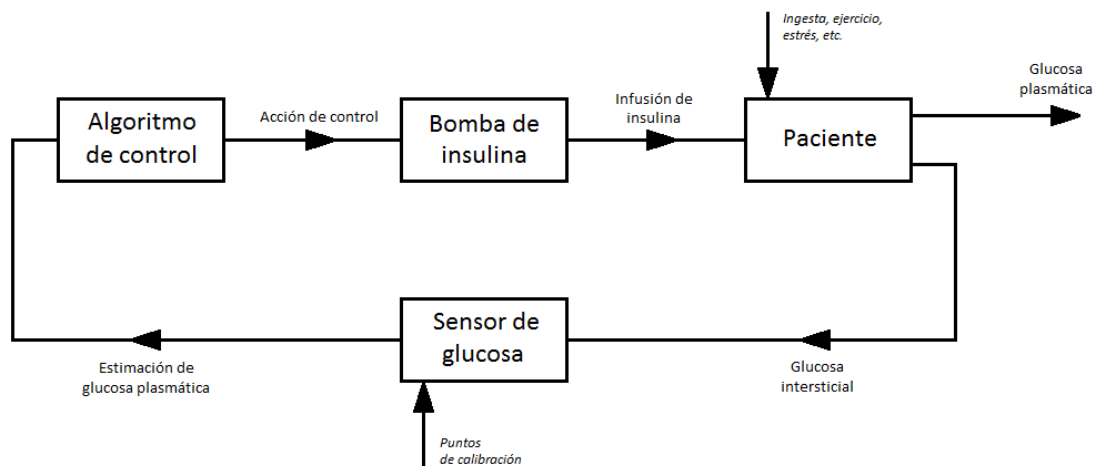


Figura 1.2.1 Esquema de funcionamiento del páncreas artificial, diagrama de bloques.

Aunque los avances tecnológicos han permitido grandes adelantos en este campo, todavía queda mucho por hacer, ya que todavía existen muchas limitaciones tanto en la monitorización de la glucosa como en los algoritmos de control.

2. Estimación del nivel de glucosa en sangre

2.1. Sensores de glucosa

Como ya se ha dicho, para el correcto funcionamiento del páncreas artificial se combina el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa, un algoritmo de control y un dispositivo de infusión de insulina.

Además, para alcanzar las prestaciones adecuadas es necesario disponer de medidas frecuentes y precisas del nivel de glucosa en sangre. Esta labor es realizada por los sensores de glucosa o sistemas de monitorización continua de glucosa. Los aparatos de medida de la concentración de glucosa generalmente se sitúan en el intersticio, por lo que es necesaria una calibración para obtener el valor de la glucosa en sangre, dependiendo por lo tanto de la exactitud de este valor del algoritmo de calibración.

El inicio del desarrollo del páncreas artificial se remonta 50 años atrás, antes de ello se realizaban medidas de glucosa en la orina y revisiones ocasionales con medidas de glucosa en sangre. No fue hasta 1970 cuando comenzaron los avances tecnológicos en este campo [3].

Los primeros monitores de glucosa en sangre estaban basados en la detección óptica, se trataba de dispositivos medidores de reflectancia. Ya en la década de 1980 esta tecnología fue sustituida por biosensores electroquímicos; siendo el primer biosensor amperométrico descubierto en 1984 y comercializado en 1987 [4]. En paralelo fueron evolucionando los electrodos de enzimas, permitiendo la monitorización continua de glucosa, de forma que en 1999 se aprobó el primer dispositivo de monitorización continua de glucosa comercial [5].

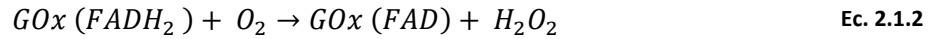
Todos los sensores comerciales de glucosa actuales están basados en la medida indirecta de la glucosa, midiendo en el espacio intersticial mediante electrodos enzimáticos amperométricos. Los sensores amperométricos miden la corriente que circula en una reacción redox. En ella, se produce la reacción de oxidación en el electrodo de trabajo al que se le aplica un cierto potencial y se produce una reacción de reducción en un contraelectrodo [6].

Los sensores de glucosa se basan en la glucosa oxidasa (GOx), esta se encuentra inmovilizada en el electrodo de trabajo actuando como catalizador de la oxidación de glucosa a gluconolactona. Para admitir los electrones de la oxidación se emplea Flavin adenina dinucleotido (FAD) que se reducirá a FADH₂. La reacción que describe el proceso se encuentra representada en la *Ecuación 2.1.1*.



Ec. 2.1.1

El FAD se encuentra muy incrustado en la estructura molecular de la GOx, siendo por tanto necesario mejorar la comunicación entre la enzima y la superficie del electrodo. Para ello es comúnmente empleado la pareja oxígeno/peróxido de hidrógeno (O_2 / H_2O_2). De esta forma, el $FADH_2$ se re-oxida en presencia de O_2 produciendo H_2O_2 . Esta reacción es la descrita en la *Ecuación 2.1.2*.



Por último, se puede obtener la cantidad de peróxido de hidrógeno producida midiendo la corriente generada tras aplicar un potencial entre el electrodo de trabajo y un electrodo de referencia. Tal y como se puede ver en la *Ecuación 2.1.3*.



Los fabricantes de este tipo de sistemas de monitorización continua deben de tener en cuenta que, por un lado, otras moléculas electro-activas pueden influenciar la medición dependiendo del potencia aplicado; y por otro lado, la concentración de glucosa es mucho mayor que la concentración de oxígeno, siendo necesario obtener una proporción adecuada.

En el primer caso se pueden utilizar membranas de forma que impidan el contacto de este tipo de moléculas con el electrodo, o se pueden construir los electrodos con materiales que requieran un menor potencial. Para el segundo problema se utilizan membranas que limitan el transporte de glucosa al electrodo, de este modo aumenta la disponibilidad del oxígeno.

2.2. Dinámica entre sangre e intersticio

Ya se ha dicho que los sistemas de monitorización continua de glucosa se encuentran instalados en el espacio intersticial, por lo que, para el correcto funcionamiento de los mismos, es necesario encontrar una relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial.

En primer lugar, el intercambio de glucosa entre estos dos espacios se produce por difusión capilar, este proceso no es instantáneo y además está influenciado por el flujo sanguíneo y la permeabilidad capilar; por lo tanto, existirá un tiempo de retardo fisiológico entre el plasma y el líquido intersticial [7].

Uno de los principales problemas es que esta dinámica es tan complicada que, en los estudios realizados hasta el momento, todavía no se han obtenido resultados homogéneos. Se ha observado un alto grado de variación, con retardos que van desde 0 a 45 minutos. Se han llegado a observar tiempos de retraso negativos en los casos en los que el estado de hipoglucemia se puede deber a la absorción de glucosa por la grasa y el músculo (fenómeno push-pull [8]). Estudios basados en ensayos clínicos sostienen que el retraso de glucosa intersticial con respecto a la glucosa plasmática puede ser menor, pero las condiciones metabólicas no controladas provocan que se hayan podido ocultar diferentes fenómenos fisiológicos.

Una posible simplificación es el ajuste de curvas de forma estadística para evaluar el tiempo de retraso, estas curvas se basan en el supuesto de que la relación entre los dos compartimentos es lineal. Pero esto no puede ser cierto, ya que se han observado diferentes tiempos de retraso a diferentes velocidades de cambio de la glucosa plasmática [9].

Además del tiempo de retraso fisiológico hay que considerar un tiempo de retraso físico, este retraso se produce por la introducción de la glucosa en el sensor y por los algoritmos de filtrado incorporados para reducir el ruido.

Por último, también es importante tener en cuenta que la inserción del sensor provoca cambios en el comportamiento habitual, presentando una respuesta inflamatoria y una reacción a un cuerpo extraño [10]. De hecho, la biocompatibilidad del sensor afecta de forma significativa a su vida útil y a su funcionalidad, siendo esta un problema crítico en la instalación de los sistemas de monitorización continua de glucosa.

Como conclusión, una estimación precisa de glucosa en sangre a partir de la glucosa plasmática requiere de modelos matemáticos complicados que describan la relación tanto en estado estacionario como dinámico; por lo tanto, es de gran importancia la búsqueda de algoritmos de calibración que incluyan los aspectos mencionados. De este modo, un buen algoritmo de calibración se trata de un factor crucial a la hora de obtener medidas precisas y fiables de glucosa, para así poder alcanzar el objetivo de una infusión de insulina controlada por la glucosa del sensor.

2.3. Algoritmo de calibración

La calibración de los sistemas de monitorización continua de glucosa generalmente se realiza con valores de glucosa capilar obtenida a través de un glucómetro. Esto también puede influenciar en la precisión de los sensores, estudios demuestran que el error disminuye cuando la calibración se realiza con valores de glucosa venosa [11]. Esto es debido a que las medidas capilares pueden estar afectadas por la codificación del glucómetro y por factores de procedimiento, entre otras cosas.

En los monitores continuos de glucosa que se encuentran actualmente en el mercado, los algoritmos de calibración implementados se basan en técnicas de regresión lineal [12]. Con ligeras modificaciones según el fabricante, pero basados todos en el mismo principio para la estimación de glucosa plasmática.

$$ISIG = (G_{sangre} - offset) sensibilidad \quad \text{Ec. 2.3.1}$$

Donde ISIG (variable dependiente) es el valor de la corriente que circula por el sensor, generalmente medida en nanoamperios (nA), y G_{sangre} (variable independiente) es el valor de la glucosa en sangre, medida en miligramos por decilitro (mg/dl). Para calcular los valores de sensibilidad del sensor y del offset, la calibración se puede realizar mediante un punto, dos puntos o múltiples puntos.

En el caso de la calibración mediante un punto se asume que si se da un valor nulo de glucosa en sangre entonces el valor de la intensidad que circulará por el sensor también será nulo, por lo tanto el offset es igual a 0. De este modo, el valor de la sensibilidad se calcula como la pendiente del punto de calibración asociado según la Ecuación 2.3.2.

$$sensibilidad = \frac{ISIG}{G_{CAP}} \quad \text{Ec. 2.3.2}$$

En la calibración a través de dos puntos, se resuelve el sistema formado por los dos pares de puntos de calibración, tal y como muestra la Ecuación 2.3.3.

$$\left. \begin{array}{l} ISIG_1 = (G_{CAP1} - offset) sensibilidad \\ ISIG_2 = (G_{CAP2} - offset) sensibilidad \end{array} \right\} \rightarrow \begin{array}{l} sensibilidad = \frac{ISIG_2 - ISIG_1}{G_{CAP2} - G_{CAP1}} \\ offset = G_{CAP2} - \frac{ISIG_2}{sensibilidad} \end{array} \quad \text{Ec. 2.3.3}$$

Por último, en el caso de la calibración con múltiples puntos, el procedimiento utilizado es tomar los valores de sensibilidad y offset que minimicen la suma de los cuadrados de los errores (diferencias entre las mediciones, G_{CAPi} , y las predicciones del modelo, \hat{G}_i).

$$\min \sum_{i=1}^N e_i^2 = \min \sum_{i=1}^N (G_{CAPi} - \hat{G}_i)^2 \quad \text{Ec. 2.3.4}$$

Donde N es el número de puntos de calibración.

Una vez calibrado el sensor, la concentración estimada de glucosa se obtiene a partir de la corriente que circula por el sensor tal y como indica la *Ecuación 3.3.5*.

$$\hat{G} = \frac{ISIG}{sensibilidad} + offset \quad \text{Ec. 2.3.5}$$

La calibración puede realizarse de forma retrospectiva o en tiempo real. En el caso del algoritmo retrospectivo, la glucosa en sangre es estimada a partir de la intensidad medida durante 12 horas antes y 12 horas después del momento en cuestión, incluyendo al menos tres pares de datos de calibración. Tras recoger los datos, el algoritmo ajusta la estimación de la glucosa en sangre para minimizar el error relativo absoluto de esta estimación con respecto a la glucosa en sangre capilar en los puntos de calibración.

En el algoritmo en tiempo real solo se dispone de instantes en los tiempos anteriores, con lo que la técnica de regresión lineal se ajusta a través de los cuatro datos de calibración más recientes [13].

Para tener en cuenta el tiempo de retraso hay que utilizar algoritmos de calibración en tiempo real, se emplean distintos tipos de filtros para predecir los valores en el futuro. Los fabricantes no dan demasiados detalles de cómo abordan este problema, aunque se sabe que aquí reside la principal diferencia entre las distintas marcas.

2.4. Complementos del algoritmo de calibración

2.4.1. Filtrado de la señal

Como todos los sensores, este tipo de sistemas presentan ruido de la señal, por lo que necesita ser filtrada antes de poder ser utilizada por cualquier algoritmo computacional. En primer lugar, se filtra la señal de intensidad con filtros analógicos para mejorar la salida del convertidor analógico digital, a pesar de ello es necesario un segundo filtro para eliminar el ruido.

Estos filtros son especialmente importantes, ya que están basados en las diferencias de las mediciones sucesivas, por lo que, en cierto sentido, tienen en cuenta la velocidad de cambio de la glucosa y el tiempo de retraso. Existen distintos filtros instalados actualmente en los dispositivos de monitorización continua de glucosa comerciales:

- Filtros de mediana. Toma como valor de la señal filtrada la mediana de un conjunto de valores de glucosa pasados y el valor actual, este filtro tiene como ventaja la posibilidad de descartar valores anómalos debidos a picos de la señal.
- Filtros de respuesta finita e infinita al impulso. Se tratan de los filtros más comunes, en el caso de los de respuesta finita, el valor de la señal filtrada consiste en la media ponderada de un conjunto de valores de glucosa pasados y el valor actual. En los de respuesta infinita, el valor filtrado es función de un conjunto de valores anteriores filtrados, y de los valores pasados y el actual sin filtrar.
- Filtros basados en la teoría de estimación óptima. Este enfoque está basado en el uso de un filtro Kalman extendido continuo discreto [14]. Para calcular el valor de la señal filtrada utiliza el valor actual de entrada, el valor anterior filtrado y su matriz de incertidumbre.

2.4.2. Predicción de hipoglucemias e hiperglucemias

El objetivo de estos dispositivos es mantener a los pacientes que sufren diabetes tipo 1 en un estado de euglucemia en la medida de lo posible. Entonces, una de las motivaciones principales, es predecir y reducir los efectos de la aparición de hipo e hiperglucemias a través de una reacción anticipada.

Este tipo de sistemas son conocidos como sistemas de alarmas y pueden estar basados en distintos tipos de técnicas.

Técnicas de proyecciones lineales. Utilizando un conjunto de mediciones de glucosa recientes, supone que la pendiente permanecerá constante en el futuro. Establece un intervalo de confianza para calcular una región de posibles valores de glucosa a lo largo del tiempo. La alarma se activará cuando el valor de la glucosa proyectada este por debajo de un umbral de hipoglucemia (cambiará dependiendo del fabricante) dentro de 10, 20 o 30 minutos según lo seleccionado por el paciente.

Técnicas de estimaciones óptimas. Para estimar los valores futuros de glucosa en sangre se basan en el filtro kalman. Para evitar falsas alarmas, considera el efecto del tiempo, el umbral de hipoglucemia y el horizonte de predicción de sensibilidad. Además, permite que el umbral de alarma se pueda cambiar para cada paciente dependiendo de su riesgo personal de hipoglucemia [15].

Métodos combinados. Dado que cada una de las técnicas anteriores presenta ventajas y desventajas, existen algoritmos que incluyen todos los anteriores [16].

Modelos no lineales. Un ejemplo es el modelo de redes neuronales artificiales [17], el cual predice los valores de glucosa a partir de los valores del sensor y de información adicional acerca del paciente (comidas, infusión de insulina, etc.). Una de las principales desventajas de los métodos no lineales es la necesidad de muchos datos previos para poder estimar los parámetros del modelo.

2.4.3. Detección de pérdidas de señal y errores de medida

Para aumentar la fiabilidad de los sistemas de monitorización continua de glucosa, es necesario que los mismos sean capaces de detectar sus propias pérdidas de señal, así como, errores en las estimaciones de glucosa.

Una forma de detectar una pérdida de señal es establecer unos límites de cambios de medición, de esta forma una medición será válida si cumple la *Ecuación 2.4.1*.

$$|\hat{G}_k - \hat{G}_{k-1}| > \delta \quad \text{Ec. 2.4.1}$$

Donde δ es el valor umbral de la tasa de cambio, k y $k-1$ son el instante actual y posterior respectivamente.

Una posible mejora consistiría en instalar una alarma de modo que avise cuando se ha producido un cierto número de medidas no válidas. Avisando de este modo al paciente de que se encuentra en una situación en lazo abierto.

Con respecto a errores en las estimaciones, se han estudiado varias opciones. Por una parte, la frecuencia de muestreo de la señal de intensidad es de 10 segundos, con lo que de las 6 medidas de cada minuto se descartan los valores máximo y mínimo y se calcula el promedio de las cuatro restantes. Cada 5 minutos el valor más alto y el más bajo se descartan y se almacena el promedio de los otros tres valores. La principal desventaja de este método es que no puede ser utilizado en estimaciones en tiempo real [18].

Para los algoritmos en tiempo real, se está estudiando la aplicación de técnicas de detección de fallos y gestión de situación anormal utilizados en procesos químicos. Así mismo, otra opción es la utilización de medidas redundantes con cuatro sensores instalados en paralelo, de forma que un algoritmo basado en la mediana permite detectar si una de las señales es incompatible con las del resto de sensores [19].

2.5. Información de los sensores comerciales

Ya se adelantaba en el resumen que la precisión de los sistemas de monitorización continua de glucosa actualmente es insuficiente, siendo por tanto el objetivo de este Trabajo Final de grado mejorar las prestaciones de los mismos.

Para que el lector se pueda hacer una idea del orden de magnitud del error que presentan los sensores, en la *Tabla 2.5.1* se muestra un resumen de los sensores que actualmente se encuentran en el mercado.

Dispositivo	Fabricante	Error
CGMS iPro	Medtronic Minimed	12,2%
Guardian REAL-Time	Medtronic Minimed	19,9%
Paradigm REAL-Time	Medtronic Minimed	15,89%
SEVEN Plus	Dexcom Inc.	15,9%
Freestyle Navigator	Abbott Inc.	12,8%

Tabla 2.5.1 Error en las mediciones de los sensores de glucosa comerciales.

También es interesante conocer la tecnología que cada fabricante utiliza para resolver las cuestiones tratadas en los apartados anteriores. En primer lugar, todos ellos son sensores subcutáneos amperométricos. Además, como ya se ha indicado, el principio en el que se basa su algoritmo de calibración se trata de la regresión lineal. En cuanto al resto de aspectos:

- Medtronic. La forma de compensar los cambios de sensibilidad es mediante la recalibración de la glucosa plasmática minimizando el error. Por su parte, el tiempo de retraso lo considera a través de un filtro del cual no proporciona detalles.
- Dexcom. En este caso se compensan los cambios de sensibilidad a través de la medida de oxígeno con un electrodo auxiliar. En cuanto al tiempo de retraso, emplea regresiones tanto lineales como no lineales para predecir valores de los siguientes 15 minutos.
- Abbott. Los cambios de sensibilidad se compensan con estimaciones de la misma a través de perturbaciones provocadas en la señal. Al igual que Medtronic realiza una estimación del tiempo de retraso a través del filtrado, del cual tampoco se tiene mucha más información.

2.6. Conclusiones y expectativas de futuro

Los dispositivos comerciales presentan una precisión muy similar a pesar de las diferencias en los algoritmos de calibración. Una posible explicación, es que la falta de precisión se puede deber a errores en las medidas de referencia, tal y como se explicado, estudios demuestran un aumento de la precisión cuando se emplea para la calibración un método de referencia en lugar de un glucómetro.

Otro motivo posible, es que el error pueda venir del hecho de que todos los algoritmos de calibración están basados en técnicas de regresión simple, en las que se asume una relación directa entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial. De hecho, por lo general se descuida el tiempo de retraso, con lo que es recomendable la calibración en estados metabólicos estacionarios.

Así, los estudios actuales se centran en estos dos motivos para mejorar las prestaciones y aumentar la precisión de los dispositivos de medición de glucosa. Por un lado, estudios recientes demuestran que el uso de modelos dinámicos (de hasta tercer orden) provoca una mejora significativa de la precisión [20]. Por otro lado, un enfoque totalmente diferente consiste en la utilización de filtros Kalman extendidos, para de este modo considerar una influencia más significativa de los tiempos de retraso [21].

La complejidad de estas dos metodologías y la falta de validación en un contexto clínico no permiten su aplicación en los sistemas de monitorización continua existentes, aunque su desarrollo puede llevar a monitores más precisos en el futuro.

También es conveniente continuar la investigación en sistemas de alarma tanto de hipo como de hiperglucemia, ya que esto supone una mejora significativa en la calidad de vida de las persona con diabetes, dado que permite actuar de forma anticipada y evitar los efectos que estos estados glucémicos causan.

Por último, es sumamente importante mejorar las técnicas para la detección de las medidas erróneas y de las pérdidas de señal, ya que esto puede provocar si no se controla errores en los algoritmos de calibración. Además, actualmente esto no se encuentra suficientemente desarrollado, con lo que una mejora supondría un aumento muy significativo de la fiabilidad de las medidas aportadas por los sensores de glucosa.

3. Análisis del comportamiento del sensor iPro2 de Medtronic

Para mejorar las prestaciones de los sensores de los que se ha hablado a lo largo del capítulo 2, se han realizado una serie de estudios in vivo, esto es, en pacientes que sufren la enfermedad. Estos estudios se han realizado con el sensor iPro2 de Medtronic, por lo que, a lo largo de este capítulo su comportamiento será analizado.

Tras describir el procedimiento seguido en los estudios, se evaluará el sensor con las métricas que hay disponibles para ello. En este análisis se observará que el comportamiento no es el esperado, presentando una precisión escasa.

Para buscar las causas de este mal comportamiento en primer lugar se realizará un análisis de varianza de estas métricas, donde no se obtienen resultados que permitan concluir una causa concreta. También se realizará un análisis de la variación de sensibilidad a lo largo de la vida del sensor, en este caso se observa que cuanto menor es la variación, mayor es la precisión obtenida. La explicación de estos análisis se puede ver de forma más detallada en las siguientes páginas.

3.1. Estudios realizados

3.1.1. Descripción del estudio

Para alcanzar el objetivo ya mencionado de mejorar las prestaciones de los sensores, se ha realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia un proyecto de investigación clínica [22] para evaluar la exactitud del algoritmo de calibración actual en hipo, eu e hiperglucemia en diferentes días de la vida útil del sensor.

Para el estudio se seleccionarán de 10 a 15 adultos con edades comprendidas entre 18 y 60 años, que hayan sido diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 al menos un año antes del estudio. Además, deben de haber estado sometidos a tratamiento con insulina, ya sea mediante bomba de insulina o múltiples dosis, al menos durante los seis meses anteriores, habiendo conseguido un control metabólico (hemoglobina glicosilada inferior al 9%).

No son estas las únicas condiciones para poder ser sometidos al estudio, exigiendo también un índice de masa corporal entre 18 y 30 kg/m². Tampoco podrán presentar complicaciones micro o macrovasculares, o cualquier otra complicación derivada de la diabetes.

En ningún caso se someterán al estudio a mujeres en etapa de embarazo o lactancia, pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco del estudio, con historial de VIH o hepatitis, diagnosticados con hipoglucemia asintomática o con enfermedades mortales progresivas. Tampoco se podrá someter al análisis si el paciente ha donado sangre hasta pasados 3 meses para los hombres y 6 para las mujeres, o si la condición mental no le permite comprender el estudio, o si no puede cumplir de forma rigurosa el protocolo clínico.

El estudio constará de 5 visitas. En la primera de ellas, tras firmar el consentimiento correspondiente, durante el mes previo a la segunda visita, se revisará el historial médico, se realizará un examen clínico, un estudio de la presión arterial, la medida del índice de masa corporal y otras pruebas clínicas de laboratorio. Además, durante esta visita, se les informará acerca de los sensores y se comprobará su habilidad para usarlos.

En la segunda visita, si el paciente cumple todos los requisitos ya expuestos, se le entregará el material necesario, así como más información sobre el uso del dispositivo de monitorización de glucosa. El día anterior a la siguiente visita se insertarán los sensores, con supervisión telefónica por parte de los investigadores para asegurarse del correcto funcionamiento.

Los dispositivos utilizados para la monitorización continua de glucosa son del tipo iPro2 de Medtronic (6 días de vida útil, frecuencia de muestreo de 5 minutos, requiere 4 punciones capilares al día, presenta una diferencia media relativa absoluta (MARD) del 12,2%). Además, la utilización de dos sensores en un mismo paciente se justifica en evitar en la medida de lo posible datos perdidos, teniendo además la ventaja de tener dos series de datos para poder comparar posteriormente.

Durante las visitas 3 y 4, se realizará el estudio propiamente dicho a través de la técnica de clamp de glucosa, esto es, cambios controlados en la glucosa plasmática. Así, en estos dos días, se realizarán las denominadas pruebas dinámicas, sometiendo a los pacientes a procedimientos de fijación de hipo-eu-hiperglucemia exactamente iguales.

Los días de estas pruebas, los pacientes ingresarán en estado de ayuno en la unidad de investigación del Hospital alrededor de las 7 de la mañana. Se comprobará el correcto funcionamiento de los sensores y se introducirán dos vías, una para el muestreo y otra para la inyección de insulina o glucosa cuando sea necesario.

Con el objetivo de establecer unas condiciones metabólicas comparables, se mantendrá el nivel de glucosa en 90 – 100 mg/dl hasta el inicio de los estudios a las 10h (establecido como tiempo 0) mediante infusión variable de insulina.

De este modo se parte de euglucemia, procediendo a continuación a la inyección de insulina (1 mU/kg/min) para así alcanzar con una caída controlada (de aproximadamente 0,8 – 1 mg/dl/min) niveles de glucosa en sangre de 50 mg/dl en aproximadamente 60 minutos, para posteriormente mantener este nivel de hipoglucemia durante unos 30 minutos.

A continuación se detiene la infusión de insulina y se ajusta la tasa de infusión de glucosa para alcanzar en 60 minutos 200 – 250 mg/dl de glucosa en sangre (niveles de hiperglucemia). Transcurrido ese tiempo se parará la infusión de glucosa y se suministrará 2U de insulina intravenosa para restaurar el estado de euglucemia. Se continuará con el análisis hasta que la glucosa en plasma sea estable en 120 – 160 mg/dl durante al menos media hora.

Se puede observar gráficamente el procedimiento descrito en los párrafos anteriores en la *Figura 3.1.1*.

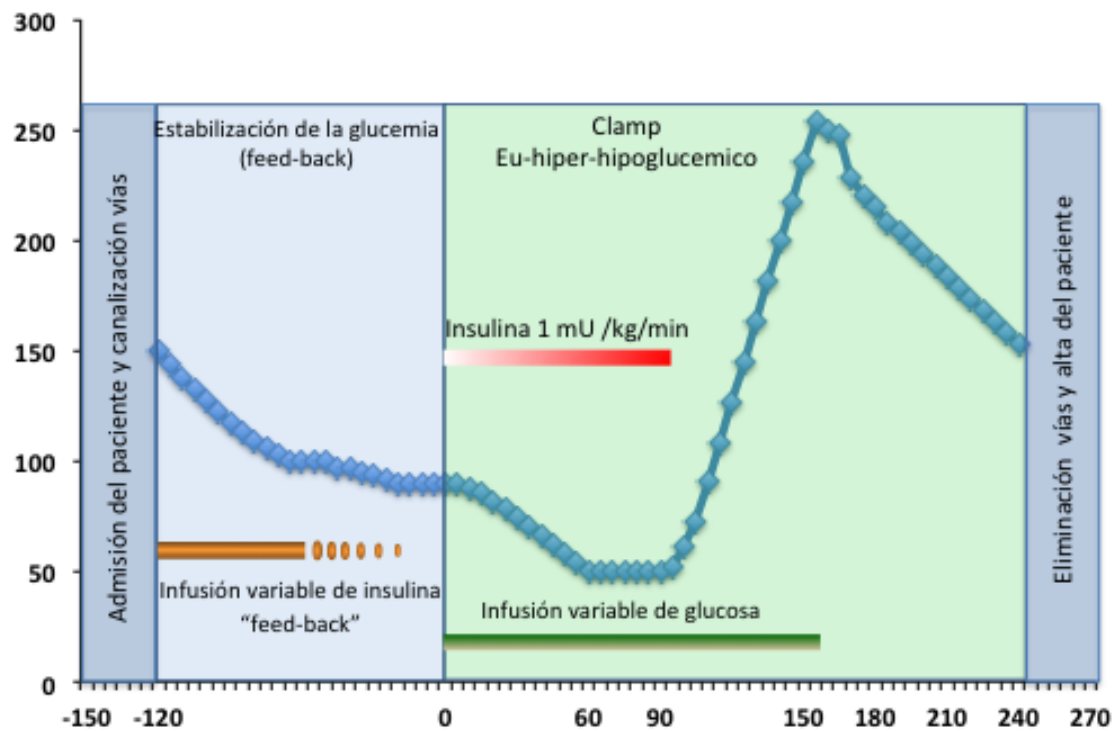


Figura 3.1.1 Representación esquemática de los estudios. [Ref 22 (pág 21)]

Para la medida de la glucosa plasmática se emplea un método de referencia (YSI 2300, YSI Incorporated Life Sciences, Yellow Springs, Ohio, EE.UU.) y así poder luego comparar con las grabaciones del sensor a analizar. Las medidas se realizarán cada 5 – 15 minutos dependiendo del momento del estudio y del estado glucémico del paciente.

La primera de estas visitas (visita 3) se realizará transcurridas 24 horas desde la inserción del sensor. Mientras que la visita 4, será el sexto día de la vida útil del mismo. De esta forma, se podrá analizar a posteriori la diferencia de comportamiento del sensor entre los distintos días de vida útil.

Durante la quinta y última visita se realizará un examen de seguimiento, esta se realizará transcurridas dos semanas desde la última de las pruebas dinámicas. En esta visita, el paciente será sometido a un examen físico y a las mismas pruebas de laboratorio que fueron realizadas en la primera de las visitas.

3.1.2. Resultados del estudio

El estudio fue llevado a cabo entre noviembre del año 2014 y julio de 2015 y se realizó a un total de 7 pacientes. La información recopilada a lo largo de los análisis fueron los valores de intensidad y glucosa proporcionados por los sensores durante los 6 días que los llevaron insertados los pacientes, las medidas capilares para la calibración y cualquier tipo de anomalía. Además, en los días de las pruebas dinámicas, se dispone de las medidas aportadas por el YSI y las infusiones de insulina y glucosa.

Para poder evaluar el comportamiento de los sensores, se han seleccionado entre las medidas aportadas por los mismos las correspondientes a los días de las pruebas dinámicas y se han comparado con los datos aportados por el YSI.

En las *Figuras 3.1.2 – 3.1.15* se puede ver gráficamente las diferencias entre las distintas series de datos, que serán analizados en los apartados posteriores. En ellas se representan los valores de glucosa estimada por los dos sensores de cada paciente (líneas azul y roja), las medidas puntuales del YSI (triángulos verdes) y los puntos de calibración (puntos violetas).

TRABAJO FINAL DE GRADO

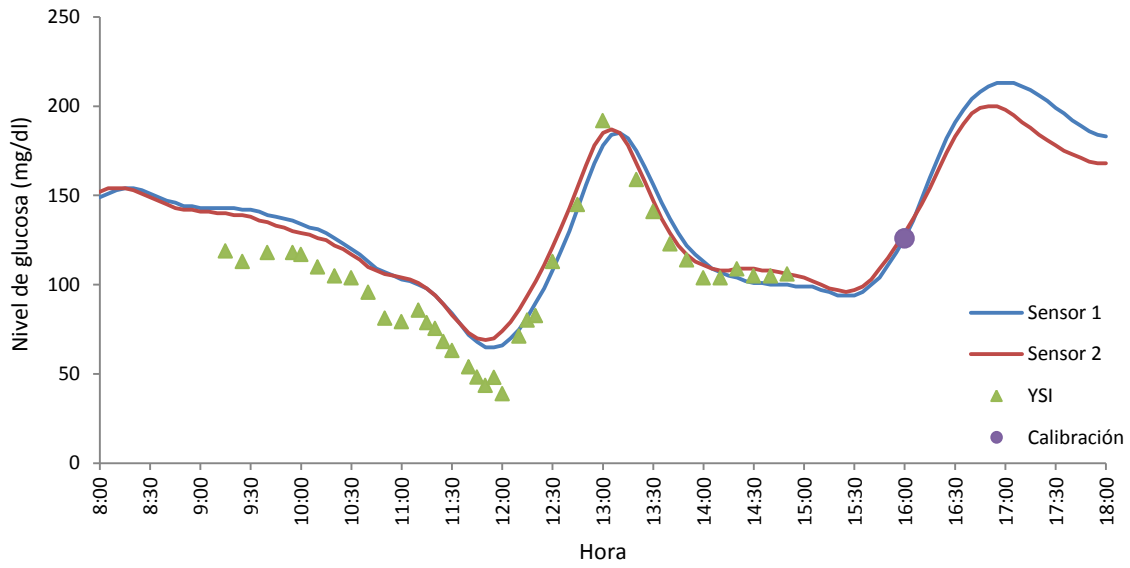


Figura 3.1.2 Primera prueba dinámica del paciente 1.

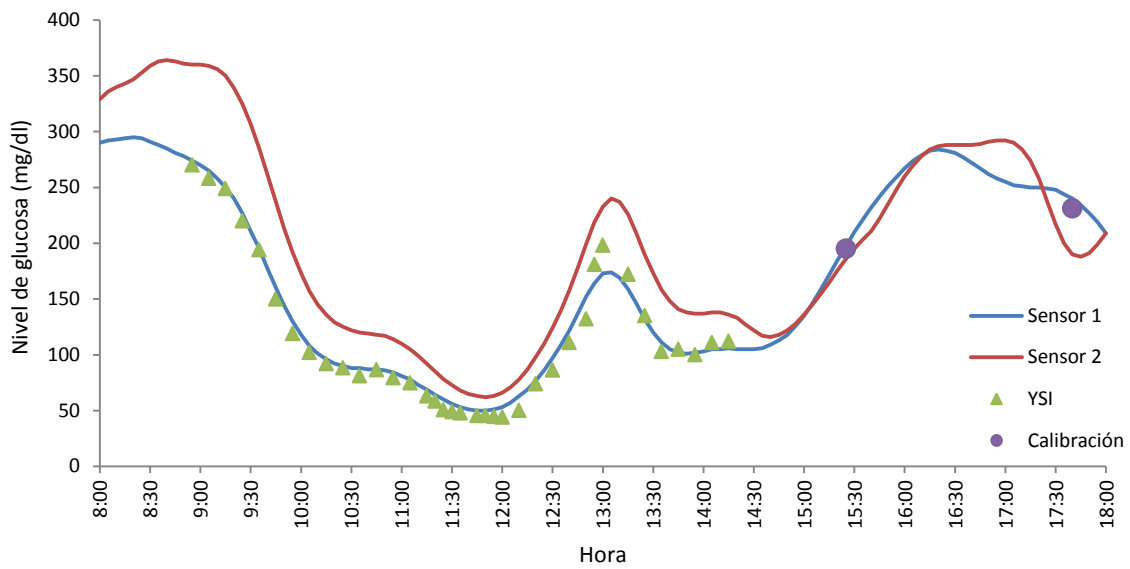


Figura 3.1.3 Segunda prueba dinámica del paciente 1.

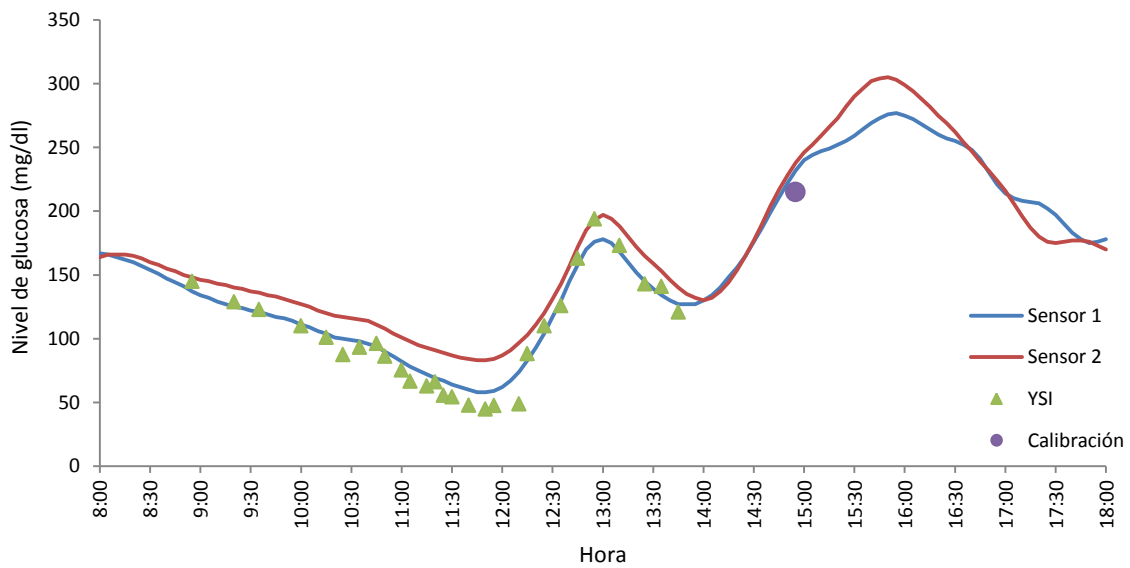


Figura 3.1.4 Primera prueba dinámica del paciente 2.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

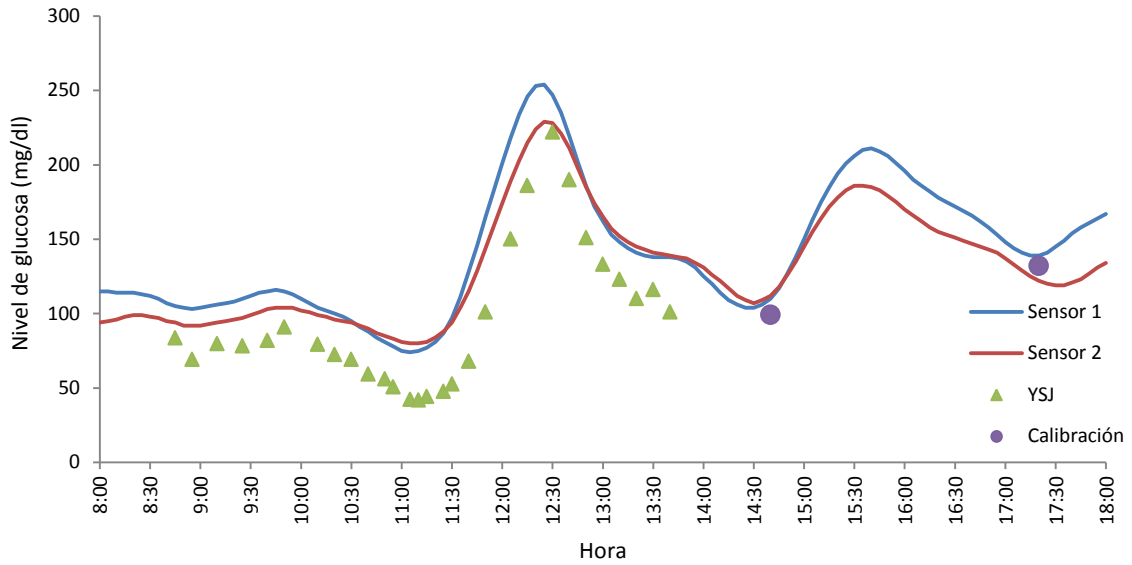


Figura 3.1.5 Segunda prueba dinámica del paciente 2.

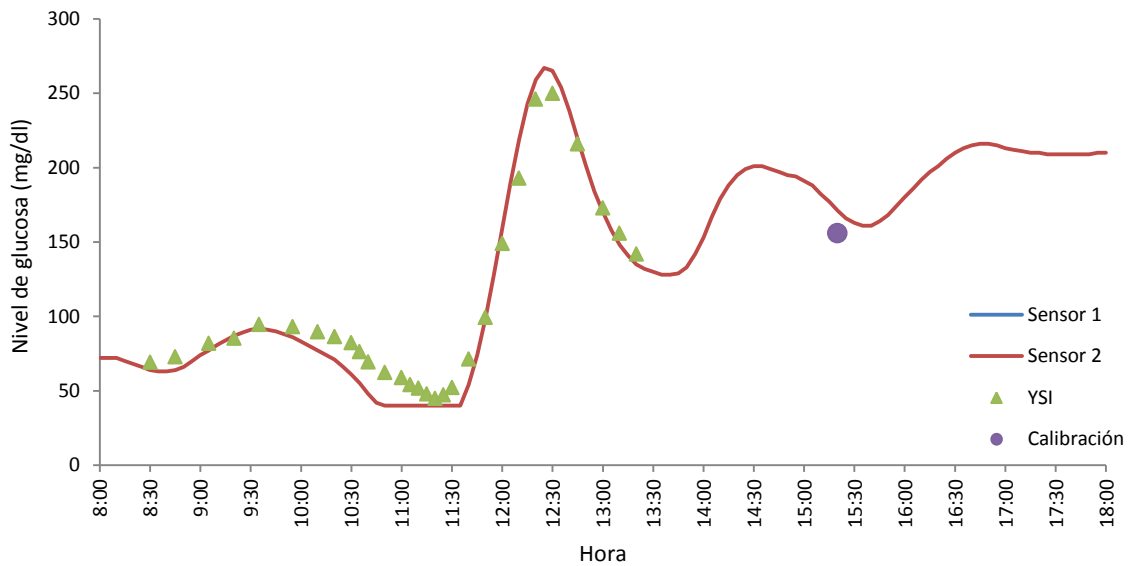


Figura 3.1.6 Primera prueba dinámica del paciente 3.

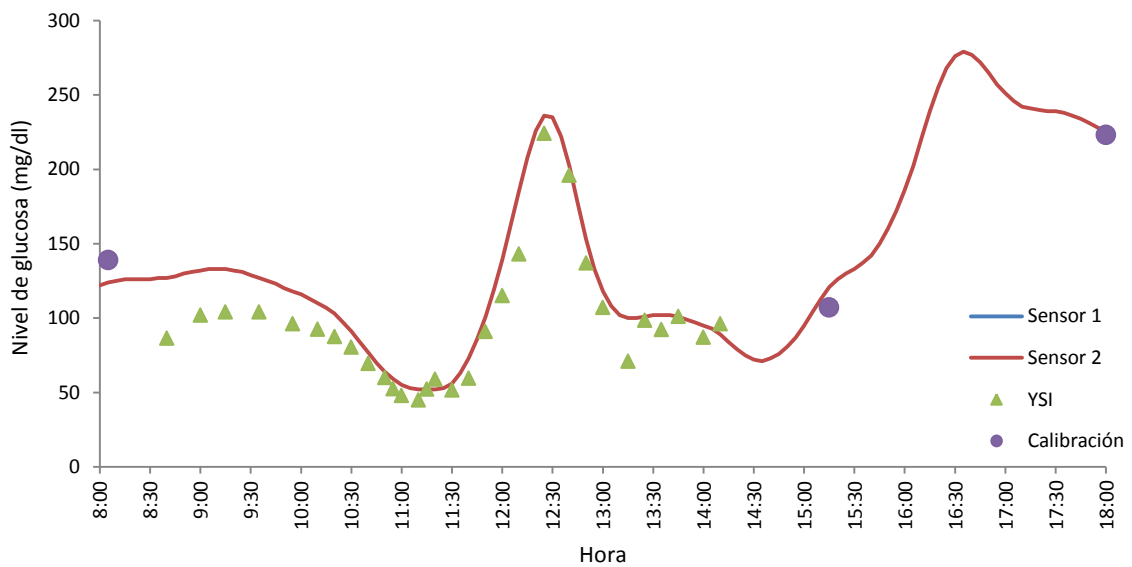


Figura 3.1.7 Segunda prueba dinámica del paciente 3.

TRABAJO FINAL DE GRADO

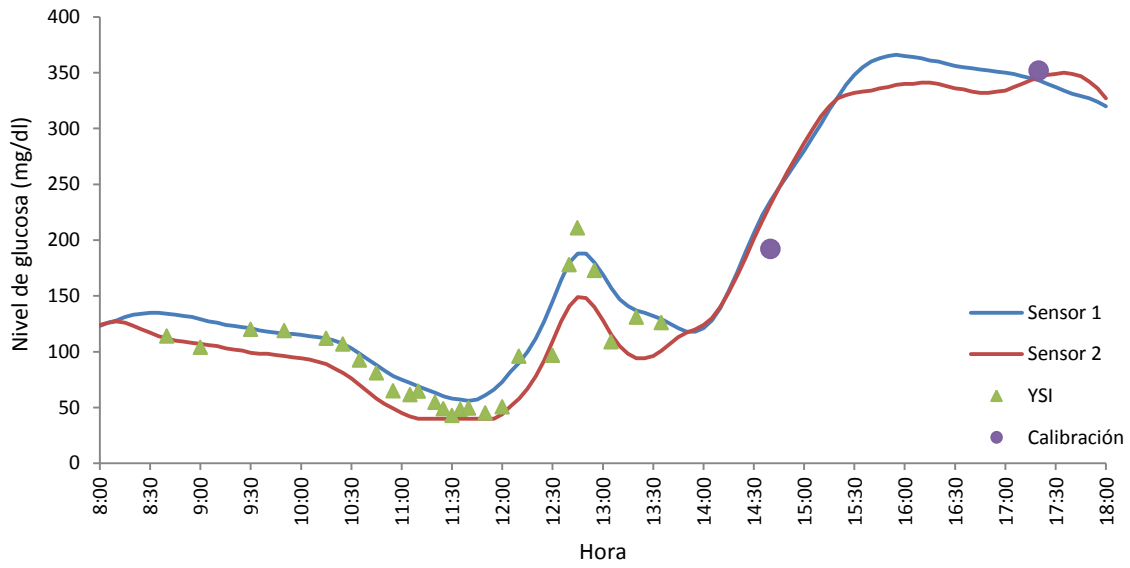


Figura 3.1.8 Primera prueba dinámica del paciente 4.

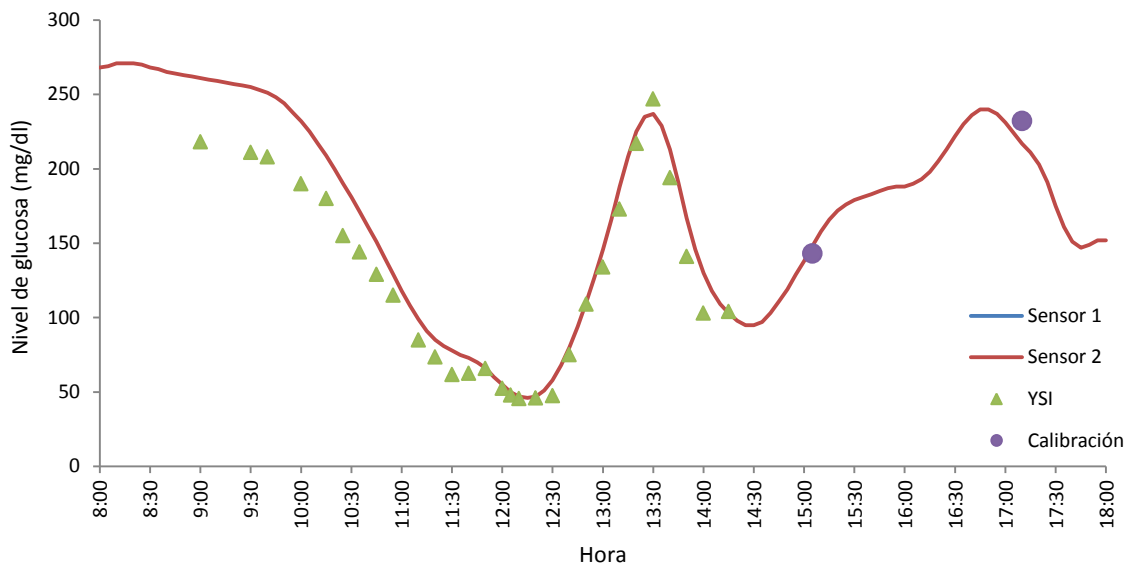


Figura 3.1.9 Segunda prueba dinámica del paciente 4.

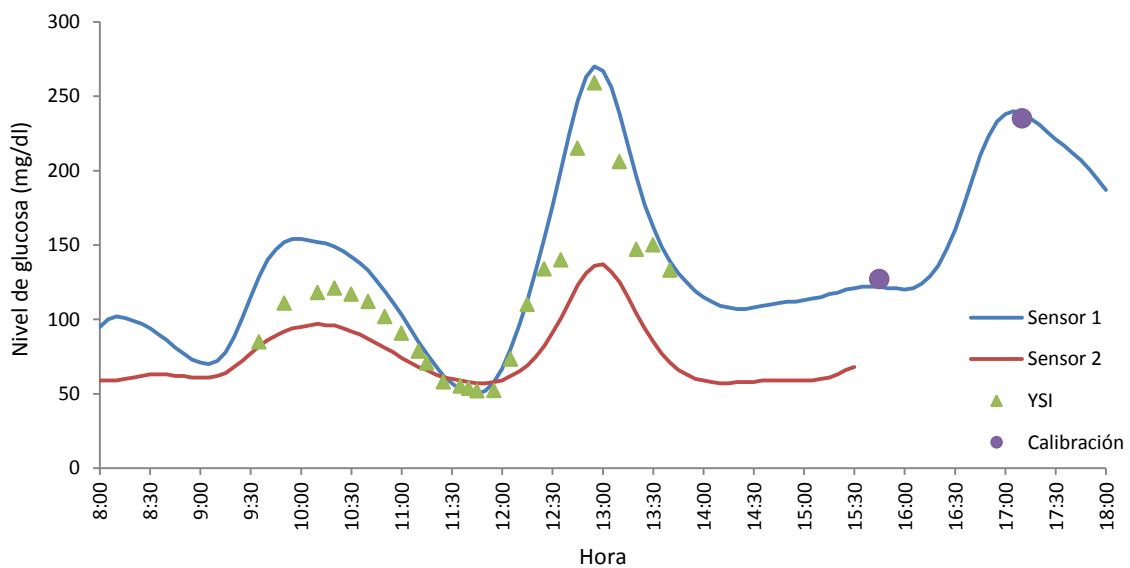


Figura 3.1.10 Primera prueba dinámica del paciente 5.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

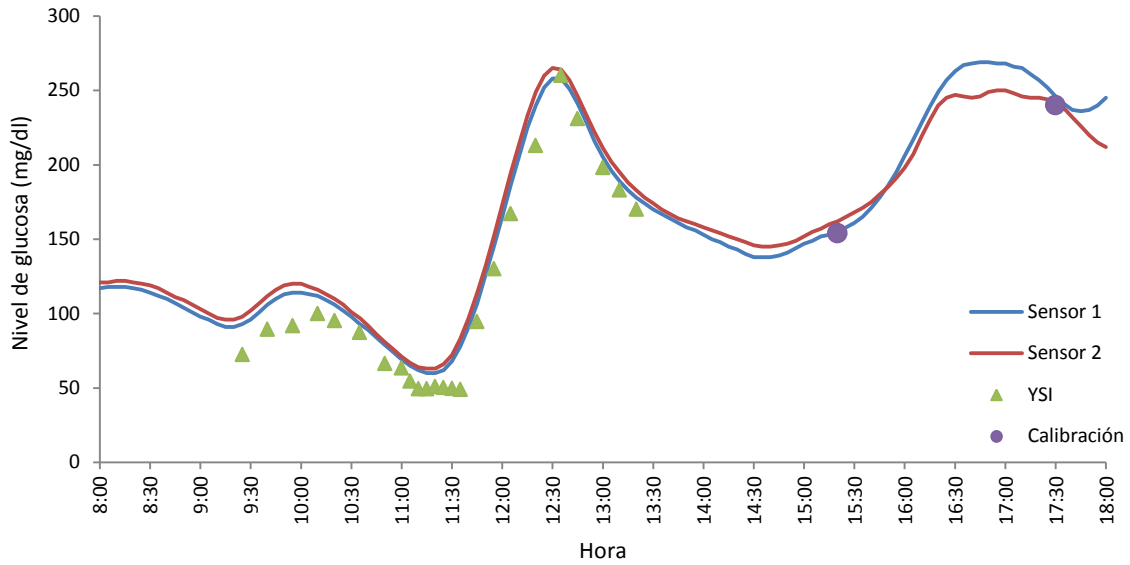


Figura 3.1.11 Segunda prueba dinámica del paciente 5.

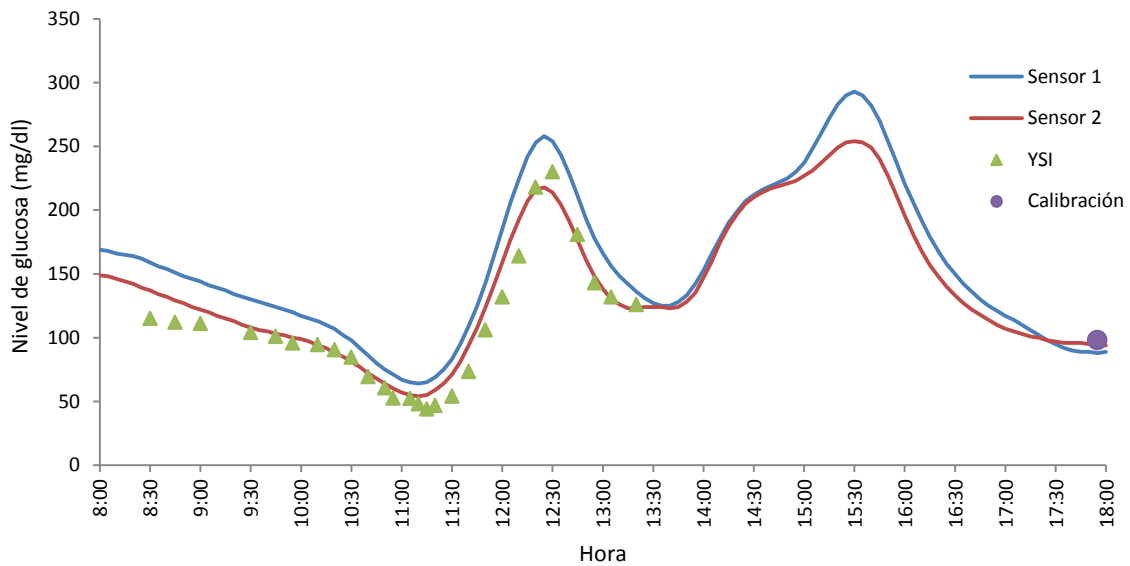


Figura 3.1.12 Primera prueba dinámica del paciente 6.

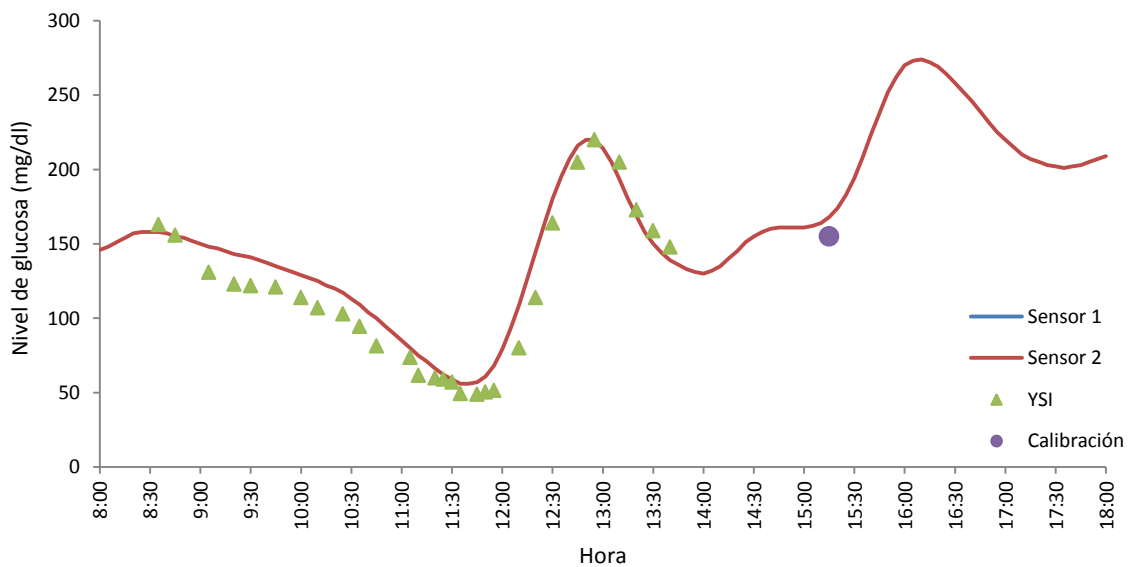


Figura 3.1.13 Segunda prueba dinámica del paciente 6.

TRABAJO FINAL DE GRADO

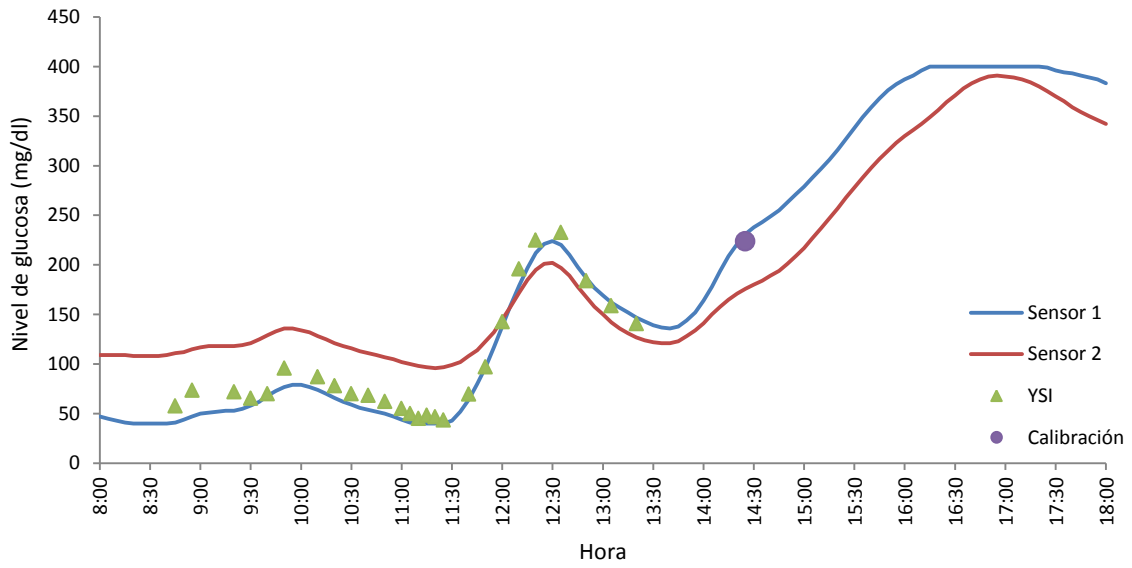


Figura 3.1.14 Primera prueba dinámica del paciente 7.

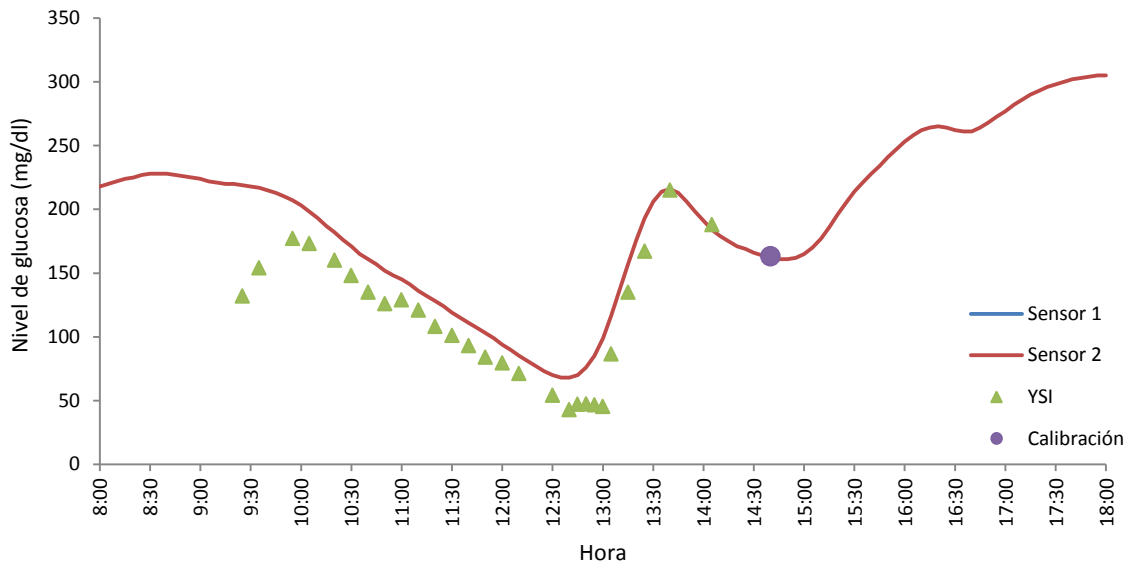


Figura 3.1.15 Segunda prueba dinámica del paciente 7.

3.2. Evaluación de los sensores

3.2.1. Métricas

A pesar de que todavía no existe ninguna norma aceptada internacionalmente para la evaluación de sistemas de monitorización continua de glucosa, existen métodos para poder valorar el comportamiento de los sensores [23].

Diversos estudios apuntan a que el cálculo de la diferencia media relativa absoluta (MARD – mean absolute relative deviation) complementado con el análisis de la precisión de la diferencia relativa absoluta (PARD – precision absolute relative deviation) permiten una adecuada caracterización del rendimiento de los sensores de glucosa.

La MARD se encarga de cuantificar la desviación entre los valores aportados por el sensor y la medida de la glucosa en sangre aportada por un dispositivo estándar de laboratorio que tome muestras de sangre venosa, en el caso del estudio descrito, el YSI. De este modo, la diferencia relativa absoluta (ARD) se define como indica la *Ecuación 3.2.1*.

$$ARD = 100 \frac{|G_{CGM} - G_{YSI}|}{G_{YSI}} \quad \text{Ec. 3.2.1}$$

Aquí, G_{YSI} se trata de la concentración de glucosa en sangre dada por el sistema de referencia y G_{CGM} es la concentración dada por el sistema de monitorización continua de glucosa en el mismo instante de tiempo.

La PARD se utiliza para complementar a la MARD, ya que las medidas de glucosa en sangre aportarán solo una fracción de las lecturas del sistema de monitorización continua. Para evitar esta pérdida de información y tener una mejor evaluación del funcionamiento de los sensores, se comparan los valores de dos sensores en paralelo para un mismo paciente. Se calcula según la *Ecuación 3.2.2*.

$$PARD = 100 \frac{|G_{CGM1} - G_{CGM2}|}{\text{media}(G_{CGM1}, G_{CGM2})} \quad \text{Ec. 3.2.2}$$

Donde G_{CGM1} y G_{CGM2} son la concentración de glucosa indicada por los dos sistemas de monitorización continua de glucosa en cada instante de tiempo.

Dado que el principal objeto de este estudio es el algoritmo de calibración, también se calculará la PARD para la señal de intensidad proporcionada por los sensores de glucosa, esto se realiza de acuerdo a la *Ecuación 3.2.3*.

$$PARD (\text{intensidad}) = 100 \frac{|ISIG_{CGM1} - ISIG_{CGM2}|}{\text{media}(ISIG_{CGM1}, ISIG_{CGM2})} \quad \text{Ec. 3.2.3}$$

En este caso, $ISIG_{CGM1}$ e $ISIG_{CGM2}$ son la señal de intensidad indicada por los dos sistemas de monitorización continua de glucosa en cada instante de tiempo.

Además, para completar estas métricas de funcionamiento de la monitorización continua de glucosa intersticial, también existe la norma UNE-EN ISO 15197 [24], la cual especifica los requisitos para los sistemas de monitorización de glucosa, validando estos sistemas para el autodiagnóstico. En este análisis se comprobará tanto la versión actualmente en vigor (2013) como la versión anterior (2003).

En ambos casos, para considerar que el sistema es válido, el 95% de los datos se tienen que encontrarse en un rango ± 15 mg/dl de los resultados de laboratorio para concentraciones inferiores a 100 mg/dl (75 mg/dl en el caso de la norma 2003) o en un rango de $\pm 20\%$ de los resultados de laboratorio en el resto de los casos.

Por último, dado que estas mediadas dependen de forma significativa del contexto en el que se realiza el estudio, es conveniente realizar evaluaciones separadas para diferentes rangos de glucosa.

De este modo, partiendo de los datos recogidos en las pruebas dinámicas descritas en el apartado anterior se han obtenido los resultados que aparecen resumidos en la *Tabla 3.2.1*.

Pac	Vis	MARD Sens 1	MARD Sens 2	PARD	PARD Intens	ISO 03 Sens 1	ISO 03 Sens 2	ISO 13 Sens 1	ISO 13 Sens 2
1	3	18,3947	19,1498	4,527	16,67	62,1622	64,8649	59,4595	62,1622
1	4	7,9615	41,8023	20,9036	16,2409	100	2,7027	100	2,7027
2	3	10,5432	31,0567	10,6378	14,9051	96,4286	53,5714	96,4286	53,5714
2	4	43,752	39,4289	9,1565	82,2399	10,3448	20,6897	10,3448	20,6897
3	3	-	14,0343	-	-	-	79,3103	-	75,8621
3	4	-	15,5355	-	-	-	73,3333	-	66,6667
4	3	15,6662	20,1124	17,4564	8,2353	76,9231	57,6923	76,9231	57,6923
4	4	-	12,7892	-	-	-	79,3103	-	79,3103
5	3	16,4039	22,8357	45,0627	102,4928	72	48	72	44
5	4	16,5595	21,5171	4,271	9,3865	83,3333	70,8333	79,1667	70,8333
6	3	28,5672	10,5929	11,9792	34,802	37,037	88,8889	29,6296	88,8889
6	4	-	12,7815	-	-	-	86,2069	-	86,2069
7	3	13,3647	57,5468	36,3267	75,1186	88,4615	26,9231	84,6154	26,9231
7	4	-	30,2336	-	-	-	59,2593	-	55,5556

Tabla 3.2.1 Métricas para todo el rango glucémico.

Además se ha realizado este mismo análisis para los diferentes rangos glucémicos (hipoglucemia, euglucemia e hiperglucemia), estos se pueden ver en las *Tablas 3.2.2 – 3.2.4*.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

Pac	Vis	MARD Sens 1	MARD Sens 2	PARD	PARD Intens	ISO 03 Sens 1	ISO 03 Sens 2	ISO 13 Sens 1	ISO 13 Sens 2
1	3	41,3926	47,738	4,3259	18,117	0	0	0	0
1	4	14,2464	45,7728	24,2612	8,1452	100	0	100	0
2	3	22,7806	65,4871	29,4456	3,5668	88,8889	0	88,8889	0
2	4	65,209	66,6199	5,4463	78,0282	0	0	0	0
3	3	-	22,1471	-	-	-	70	-	70
3	4	-	11,588	-	-	-	100	-	100
4	3	22,5068	20,862	43,2448	16,0174	70	70	70	70
4	4	-	10,0508	-	-	-	87,5	-	87,5
5	3	6,2861	8,1219	7,6537	73,7365	100	100	100	100
5	4	25,661	31,4448	4,3882	5,5989	77,7778	66,6667	77,7778	66,6667
6	3	36,0168	15,3472	16,4793	53,0326	25	87,5	25	87,5
6	4	-	15,2812	-	-	-	87,5	-	87,5
7	3	17,433	93,3151	80,0173	50,887	90	0	90	0
7	4	-	66,431	-	-	-	0	-	0

Tabla 3.2.2 Métricas para hipoglucemia.

Pac	Vis	MARD Sens 1	MARD Sens 2	PARD	PARD Intens	ISO 03 Sens 1	ISO 03 Sens 2	ISO 13 Sens 1	ISO 13 Sens 2
1	3	13,2263	12,7838	4,7829	17,7054	75,8621	79,3103	72,4138	75,8621
1	4	6,0899	42,1305	31,1096	4,4003	100	0	100	0
2	3	4,4948	15,5382	13,6958	11,333	100	77,7778	100	77,7778
2	4	32,8484	25,4181	6,9488	78,9679	6,6667	20	6,6667	20
3	3	-	10,6252	-	-	-	80	-	73,3333
3	4	-	18,5976	-	-	-	57,8947	-	47,3684
4	3	11,4236	18,9945	27,5814	8,6362	80	53,3333	80	53,3333
4	4	-	13,5426	-	-	-	85,7143	-	85,7143
5	3	20,2354	23,5695	44,9112	102,0793	58,8235	41,1765	58,8235	35,2941
5	4	14,1891	19,535	4,5321	6,334	80	60	70	60
6	3	27,5072	9,5372	16,5746	28,555	31,25	87,5	18,75	87,5
6	4	-	13,1775	-	-	-	83,3333	-	83,3333
7	3	12,6243	42,7784	46,8530	71,5241	83,3333	25	75	25
7	4	-	21,8488	-	-	-	73,6842	-	68,4211

Tabla 3.2. 3 Métricas para euglucemia.

Pac	Vis	MARD Sens 1	MARD Sens 2	PARD	PARD Intens	ISO 03 Sens 1	ISO 03 Sens 2	ISO 13 Sens 1	ISO 13 Sens 2
1	3	7,2917	3,6458	3,8567	21,0365	100	100	100	100
1	4	4,3303	35,1927	31,6965	4,0355	100	14,2857	100	14,2857
2	3	9,2784	0,5155	9,2141	12,8928	100	100	100	100
2	4	19,5942	9,7822	8,3900	77,1479	66,6667	100	66,6667	100
3	3	-	6,5362	-	-	-	100	-	100
3	4	-	4,2092	-	-	-	100	-	100
4	3	10,9005	29,3839	23,1454	9,7007	100	0	100	0
4	4	-	14,4122	-	-	-	57,1429	-	57,1429
5	3	11,5549	43,2005	65,0986	113,265	100	0	100	0
5	4	4,9177	7,6113	2,8086	8,9082	100	100	100	100
6	3	14,3548	3,5455	16,9867	20,0554	100	100	100	100
6	4	-	3,7398	-	-	-	100	-	100
7	3	5,4153	12,4311	8,5195	85,5808	100	100	100	100
7	4	-	1,2964	-	-	-	100	-	100

Tabla 3.2.4 Métricas para hiperglucemia.

3.2.2. Conclusiones

Cabe mencionar que, como ya se podía ver en la gráficas de las pruebas dinámicas, debido a diversos fallos, hay para algunos pacientes en los que solo se disponía de información de uno de los sensores, por lo tanto, en estos casos no se pueden calcular ni la PARD (tanto de glucosa como de intensidad), ni la MARD y el porcentaje de datos que cumplen la norma UNE-EN ISO 15197 correspondiente al sensor con un funcionamiento no correcto.

A partir de las tablas se puede concluir que la diferencia media relativa absoluta es, en la mayoría de los casos, significativamente superior a la esperada del 12,2% indicada por el fabricante. Conclusión que ya se podía intuir de forma gráfica viendo las *Figuras 3.1.2 – 3.1.15*. Además, la mayoría de series de datos, debido a la elevada MARD que presentan no cumplen con la norma UNE-EN ISO 15197. También es importante mencionar, que no únicamente la MARD es superior a la esperada, sino también la PARD lo es, ya que para un mismo paciente los dos sensores en funcionamiento indican un nivel de glucosa distinto.

Tal y como se ha dicho, el análisis se ha llevado a cabo para los distintos rangos glucémicos, en lo que a esto respecta, se puede observar una clara mejoría del comportamiento del sensor cuando el paciente se encuentra en estado de hiperglucemia, aunque esta no se puede considerar un conclusión vinculante ya que el número de medidas en este rango no es suficiente para llegar a alguna conclusión. En general, en el resto de rangos se puede observar un comportamiento similar al obtenido sin distinguir el rango glucémico.

Por último, en todas las tablas presentadas se puede observar una diferencia bastante significativa entre la PARD de la glucosa y la de la intensidad, con lo que se puede deducir que entre los dos sensores existe un algoritmo de calibración bastante diferenciado.

3.3. Análisis de varianza

3.3.1. Introducción al análisis de varianza

Una vez analizado el comportamiento de los sensores y concluir que el mismo no es el esperado, se han sometido a los datos a un análisis de varianza para poder determinar a que pueden deberse las discrepancias observadas con respecto a lo indicado por el fabricante; y de este modo, averiguar cómo poder disminuir la MARD mediante el algoritmo de calibración adaptativo objeto de este proyecto.

El análisis de varianza (ANOVA, ANalysis Of VAriance) se utiliza para determinar si dos poblaciones tienen el mismo comportamiento o por el contrario presentan diferencias significativas. Existen diferentes funciones en Matlab que permiten realizar este análisis.

En primer lugar se encuentra la función *ttest*, en este caso, establece como hipótesis nula que las dos poblaciones provienen de distribuciones con la misma media, y realiza el análisis con un nivel de significancia del 5%. Para este análisis, al utilizar el valor de la media, las distribuciones que deben seguir las poblaciones a comparar, deben tratarse de distribuciones normales. En el caso de que los datos a comparar no sigan una distribución normal, existe la función *signrank*, la cual compara las medianas de las dos poblaciones.

Para saber que función es la idónea en cada uno de los análisis realizados, será necesario comprobar si los datos comparados en cada caso siguen o no una distribución normal, para ello, Matlab dispone de la función *probplot* la cual permite comparar la distribución existente con la distribución normal.

3.3.2. Diferencias a lo largo de la vida útil del sensor

Es lógico pensar que la MARD, o lo que es lo mismo, la precisión que presentan los sensores, no será la misma a lo largo de los 6 días de vida útil del sensor. Además, hay diversos estudios que avalan esta forma de pensar.

Por este motivo, con ayuda del ANOVA se comprobará si existe diferencia significativa entre la MARD de los sensores los dos días de las pruebas dinámicas. En la *Tabla 3.3.1* se puede ver el resultado individual para cada paciente, indicando si hay o no diferencia significativa en cada caso. Así mismo, de forma cualitativa en la *Figura 3.3.1* se puede ver tanto el número de pacientes que presentan diferencias significativas como los que no lo hacen.

Como ya se ha indicado, en el caso de hiperglucemia el número de datos no es suficiente como para realizar un análisis de este tipo, por este motivo en el presente documento se omiten los resultados del mismo. También se omiten los resultados del ANOVA para la PARD, tanto de glucosa como de intensidad, debido a que la ausencia de información sobre los dos sensores en numerosos pacientes impide que estos análisis sean significativos.

Paciente	Rango Completo	Hipoglucemia	Euglucemia
1	NO	NO	NO
2	NO	NO	NO
3	SI	NO	NO
4	NO	NO	SI
5	SI	NO	SI
6	SI	SI	SI
7	SI	SI	NO

Tabla 3.3.1 Comprobación diferencias de MARD en las dos pruebas dinámicas realizadas.

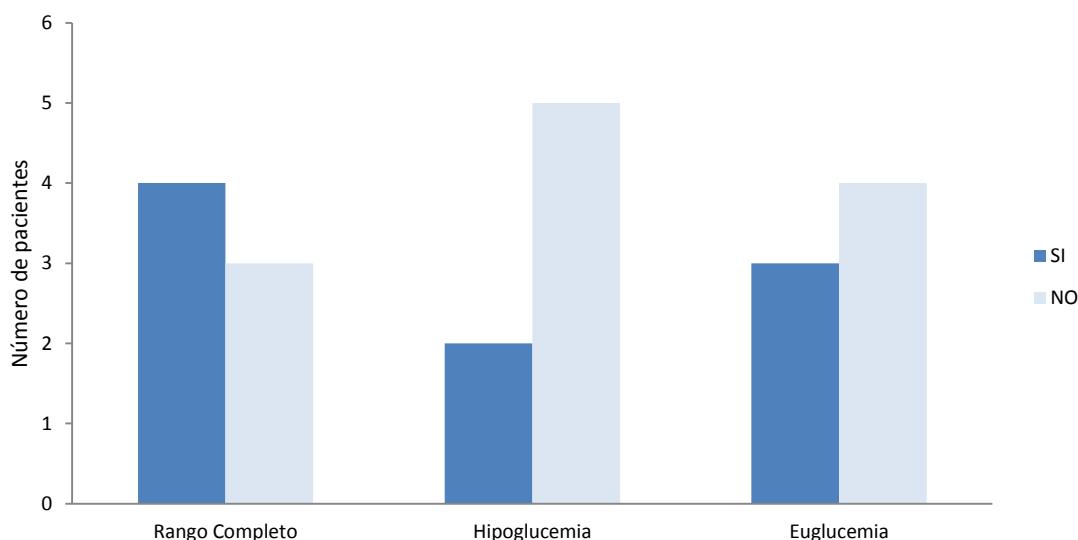


Figura 3.3.1 Diagrama cualitativo sobre la diferencia de comportamiento de los sensores.

3.3.3. Conclusiones

Se puede ver que no existe un comportamiento patrón, con lo que no se pueden obtener conclusiones trascendentes. En algunos de los pacientes si existe diferencia significativa entre la MARD de las dos pruebas dinámicas y en otros no, del mismo modo, tampoco se observa ningún comportamiento semejante para los distintos rangos glucémicos.

También se ha realizado el ANOVA para la serie de datos completa, esto es, sin distinguir entre pacientes, en este caso se ha obtenido que, sin distinguir en que rango glucémico se encuentran los pacientes, no existe diferencia significativa entre el segundo y el sexto día de vida útil del sensor (días en los que se realizaron las pruebas dinámicas). Sin embargo, según el análisis, si existe diferencia en el caso de hipo e hiperglucemia.

Independientemente de si la diferencia es o no significativa, se puede comparar gráficamente la tendencia de la MARD a lo largo de la vida útil de los sensores. De este modo, en las Figuras 3.3.2 – 3.3.5 se representa la evolución de la MARD para los distintos rangos glucémicos, tanto para cada paciente de forma individual, como para toda la serie de datos. En todas la graficas la línea roja gruesa representa la evolución sin distinguir entre los distintos pacientes y sensores con el objetivo de observar un comportamiento medio.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

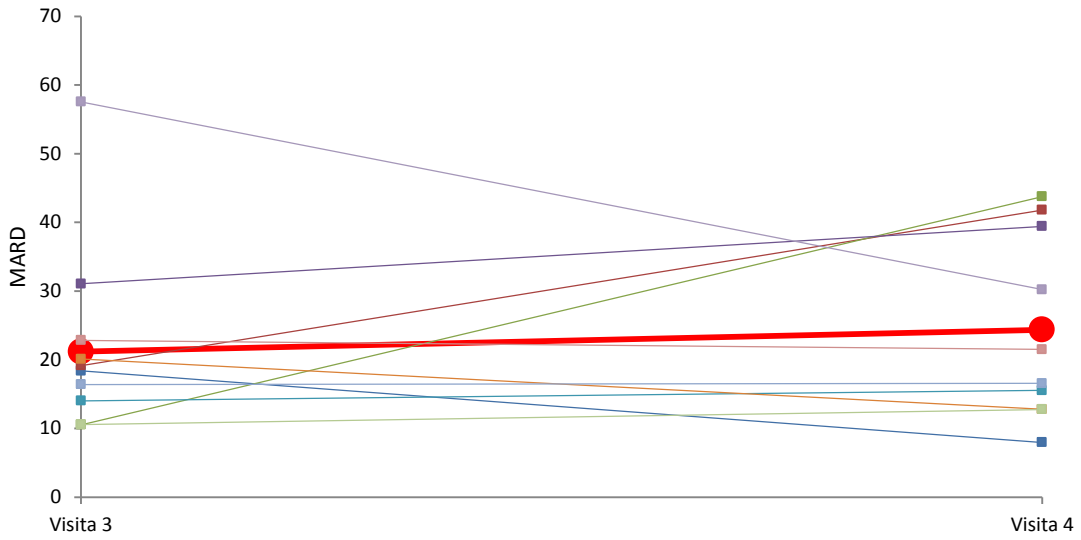


Figura 3.3.2 Cambio de la MARD a lo largo de la vida de los sensores sin distinguir el rango glucémico.

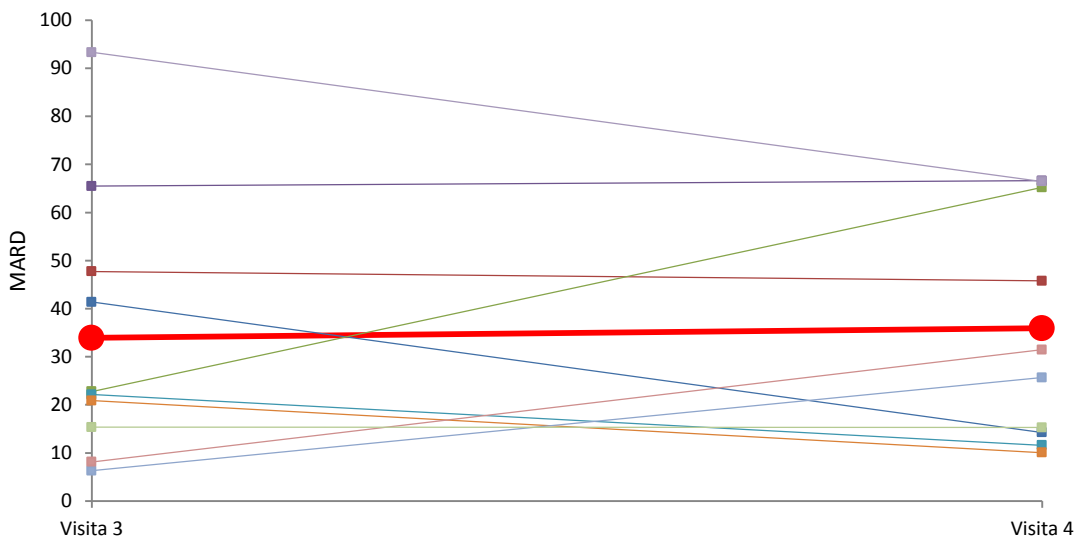


Figura 3.3.3 Cambio de la MARD a lo largo de la vida de los sensores en hipoglucemia.

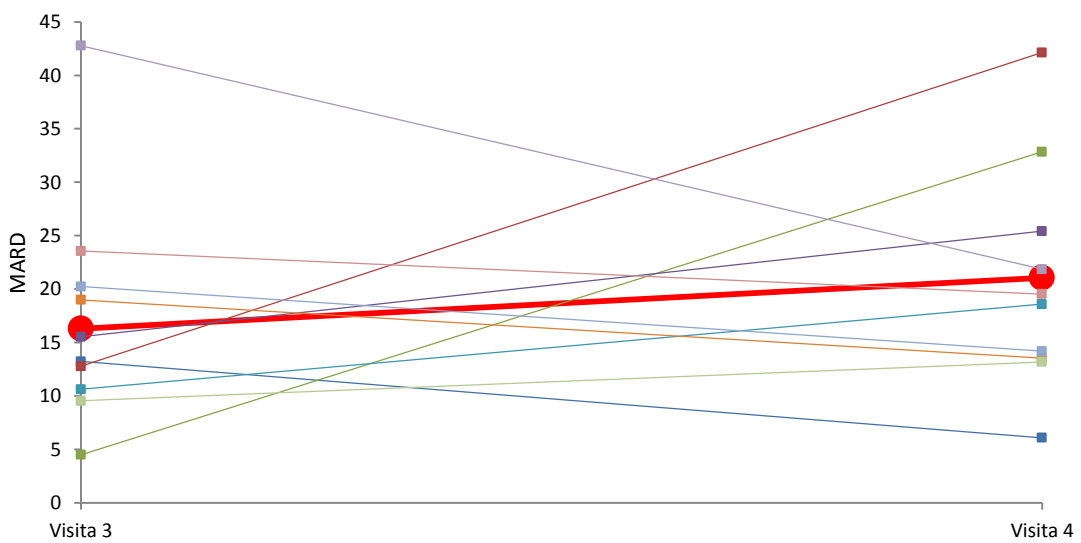


Figura 3.3.4 Cambio de la MARD a lo largo de la vida de los sensores en euglucemia.

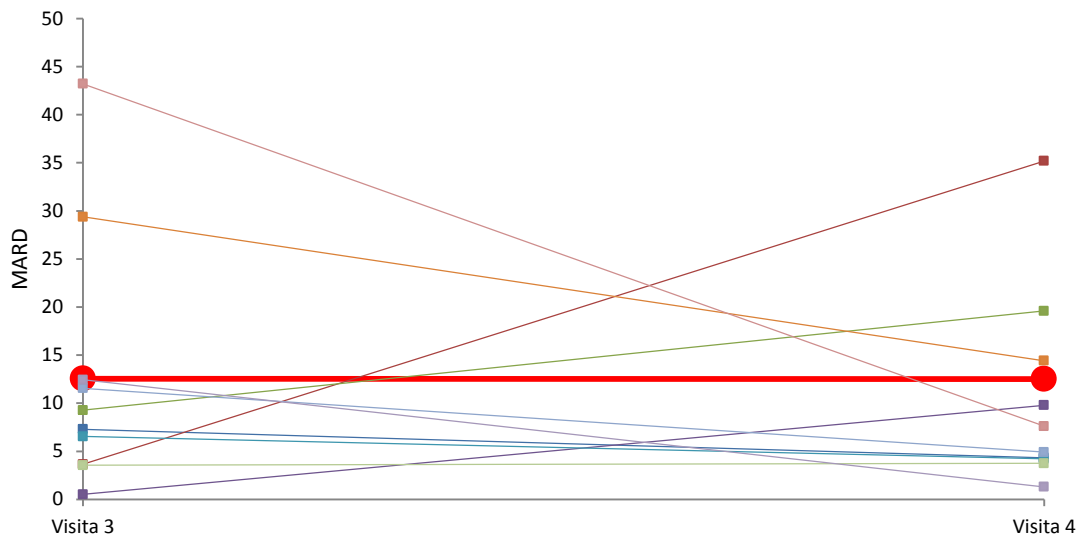


Figura 3.3.5 Cambio de la MARD a lo largo de la vida de los sensores en hiperglucemia.

Como era de esperar, en estas gráficas se observa que no existe ningún comportamiento patrón para todos los sensores, sino que cada cual presenta un comportamiento propio, en algunos casos la MARD de la cuarta visita disminuye y en otros aumenta con respecto a la MARD de la tercera visita. Tampoco se puede observar que el incremento o decremento presente un valor similar, sino que también depende del caso concreto. Debido a ello, tampoco se puede extraer ninguna conclusión significativa de estas gráficas.

3.4. Sensibilidad del sensor

3.4.1. Concepto de sensibilidad

Ya se adelantaba que los cambios de sensibilidad a lo largo de la vida del sensor podrían tratarse de una fuente de errores en las mediciones de glucosa. En este apartado se comprobará si esta hipótesis puede o no considerarse cierta en base a los ensayos in vivo realizados.

La sensibilidad está definida como la relación existente entre la cantidad de corriente que circula por el sensor y la medida del nivel de glucosa plasmática que este indica.

$$sensibilidad = \frac{intensidad}{glucosa} \quad \text{Ec. 3.4.1}$$

Generalmente, en los sensores de glucosa comerciales se puede observar una disminución de la precisión de la medida de glucosa en las 24 horas posteriores a la inserción del sensor, esta pérdida de precisión es causada por una reducción de la sensibilidad. Aunque esto no ocurre en todos los implantes, se suele resolver en un plazo de 24 horas desde la implantación.

Basándose en ensayos in vitro donde demuestran los efectos negativos de los coágulos de sangre sobre la precisión de los sensores, Klueh y colaboradores [25], realizaron un estudio en ratones a partir de modelos de hemorragias. Los estudios consistían en la inyección de sangre en el lugar de implantación del sensor, estas hemorragias provocaron una caída muy significativa de la salida del sensor.

A través de este estudio, queda demostrado que hemorragias agudas influyen de forma significativa en la precisión del sensor, ya que disminuyen notablemente la sensibilidad del mismo. Estas hemorragias pueden ocurrir debido a la rotura de vasos sanguíneos cercanos a la zona de implantación.

3.4.2. Sensibilidad en los ensayos

Viendo la importancia de la sensibilidad de los sensores en la precisión de las medidas aportadas, se realizará en el presente proyecto, el cálculo de la misma en los ensayos que se han estado analizando.

En primer lugar, se calculará el valor de sensibilidad para cada medida del nivel de glucosa plasmática. De esta forma se obtiene una serie de medidas de sensibilidad para cada sensor de cada paciente. Se ha realizado el cálculo en los días en los que se realizaron las pruebas dinámicas para así poder disponer de información acerca de la MARD.

En la *Tabla 3.4.1* aparecen las medias de las distintas series de medidas de sensibilidad mencionadas en el párrafo anterior. Se ha calculado tanto sin distinguir el estado glucémico del paciente, como distinguiendo entre hipo, eu e hiperglucemia.

Pac	Vis	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2
1	3	0,2048	0,2427	0,2189	0,2523	0,2060	0,2428	0,1969	0,2340
1	4	0,2558	0,1821	0,2850	0,2059	0,2611	0,1847	0,2467	0,1744
2	3	0,1691	0,1330	0,1694	0,1220	0,1698	0,1323	0,1684	0,1350
2	4	0,2442	0,1096	0,2450	0,1067	0,2446	0,1123	0,2445	0,1178
3	3	-	0,2004	-	0,2441	-	0,2180	-	0,1707
3	4	-	0,2291	-	0,2794	-	0,2301	-	0,2049
4	3	0,2237	0,2623	0,2494	0,3302	0,2278	0,2764	0,2162	0,2475
4	4	-	0,2568	-	0,3183	-	0,2599	-	0,2383
5	3	0,1732	0,0907	0,2034	0,0874	0,1718	0,0878	0,1601	0,0871
5	4	0,2139	0,1914	0,2386	0,2159	0,2188	0,1963	0,2049	0,1822
6	3	0,1410	0,2246	0,1213	0,2464	0,1404	0,2211	0,1514	0,2195
6	4	-	0,2508	-	0,2742	-	0,2514	-	0,2436
7	3	0,2147	0,0785	0,2476	0,0629	0,2265	0,0690	0,1970	0,0859
7	4	-	0,2152	-	0,1958	-	0,2108	-	0,2204

Tabla 3.4.1 Sensibilidad media por paciente y prueba dinámica considerando toda la serie de datos y distinguiendo entre los distintos rangos glucémicos.

Tal y como se esperaba, salvo casos excepcionales (marcados con letra granate), el valor de la sensibilidad es menor el día de la primera prueba dinámica (en la cual solo habían transcurrido 24 horas de la inserción del sensor) que el día de la segunda prueba dinámica. El valor de este incremento se presenta en la *Tabla 3.4.2*.

Pac	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2
1	0,0510	-0,0606	0,0661	-0,0464	0,0551	-0,0582	0,0498	-0,0596
2	0,0752	-0,0234	0,0756	-0,0152	0,0748	-0,0200	0,0760	-0,0171
3	-	0,0287	-	0,0354	-	0,0121	-	0,0342
4	-	-0,0055	-	-0,0120	-	-0,0165	-	-0,0092
5	0,0407	0,1041	0,0352	0,1285	0,0469	0,1085	0,0447	0,0951
6	-	0,0262	-	0,0278	-	0,0304	-	0,0241
7	-	0,1367	-	0,1329	-	0,1418	-	0,1345

Tabla 3.4.2 Incremento de sensibilidad del día de la segunda prueba dinámica con respecto a la primera prueba dinámica considerando toda la serie de datos y distinguiendo entre los distintos rangos glucémicos.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

A lo largo de los estudios, se sometió a los pacientes a estados controlados de hipo, eu e hiperglucemia, con lo que se puede calcular la sensibilidad para cada uno de estos casos cuando el correspondiente estado glucémico se ha estabilizado. Así, calculando la media únicamente de los valores donde el estado del paciente era estable en hipo, eu e hiperglucemia se han obtenidos los valores de sensibilidad indicados en la *Tabla 3.4.3*.

Pac	Vis	Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2
1	3	0,1979	0,2368	0,2191	0,2527	0,2125	0,2518
1	4	0,2519	0,1762	0,2897	0,2094	0,2601	0,1865
2	3	0,1677	0,1321	0,1696	0,1206	0,1665	0,1296
2	4	0,2437	0,1077	0,2450	0,1131	0,2430	0,1011
3	3	-	0,1868	-	0,2135	-	0,1761
3	4	-	0,2348	-	0,2439	-	0,2558
4	3	0,2206	0,2648	0,2505	0,3243	0,2145	0,2363
4	4	-	0,2433	-	0,3010	-	0,2717
5	3	0,1621	0,0871	0,2024	0,0874	0,1754	0,0875
5	4	0,2068	0,1840	0,2201	0,1973	0,2118	0,1881
6	3	0,1430	0,2302	0,1403	0,2278	0,1496	0,2204
6	4	-	0,2467	-	0,2746	-	0,2500
7	3	0,2016	0,0796	0,2178	0,0750	0,1948	0,0857
7	4	-	0,2161	-	0,2043	-	0,2174

Tabla 3.4.3 Sensibilidad media por paciente y prueba dinámica cuando la situación glucémica del paciente se encuentra estable.

Al igual que en el caso anterior, el valor de la sensibilidad es menor el día de la primera prueba dinámica que el día de la segunda. Se muestra el incremento en la *Tabla 3.4.4*.

Pac	Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2	Sens 1	Sens 2
1	0,0540	-0,0606	0,0706	-0,0433	0,0476	-0,0653
2	0,0760	-0,0244	0,0754	-0,0075	0,0765	-0,0286
3	-	0,0479	-	0,0304	-	0,0797
4	-	-0,0215	-	-0,0233	-	0,0354
5	0,0447	0,0969	0,0177	0,1099	0,0363	0,1006
6	-	0,0165	-	0,0469	-	0,0296
7	-	0,1365	-	0,1293	-	0,1317

Tabla 3.4.4 Incremento de sensibilidad del día de la segunda prueba dinámica con respecto a la primera prueba dinámica cuando la situación glucémica del paciente se encuentra estable.

Se ha realizado un ANOVA para comprobar si los valores de incremento de la sensibilidad, entre los días de la visita 3 y 4 de los pacientes al hospital, presentan la misma distribución para la serie de datos de hipo, eu e hiperglucemia. El resultado obtenido en el mismo es que todas las series comparadas dos a dos no presentan diferencias significativas, esto implica que la forma de actuar en los apartados posteriores puede ser la misma para los distintos rangos glucémicos.

3.4.3. Relación entre la diferencia de sensibilidad y la MARD

Las investigaciones realizadas por Klueh y colaboradores indicaban que esta pérdida de sensibilidad implica una disminución de la precisión. Para comprobar que esta hipótesis también se cumple en los estudios analizados se representará este incremento de sensibilidad frente a la medida de la precisión del sensor (la MARD).

La forma de proceder para ello, ha sido calcular el valor de la MARD media de las dos pruebas dinámicas realizadas por paciente y representar este valor frente al incremento de sensibilidad.

En primer lugar se ha realizado para toda la serie de datos sin distinguir entre los distintos rangos glucémicos, lo cual está representado en la *Figura 3.4.1*.

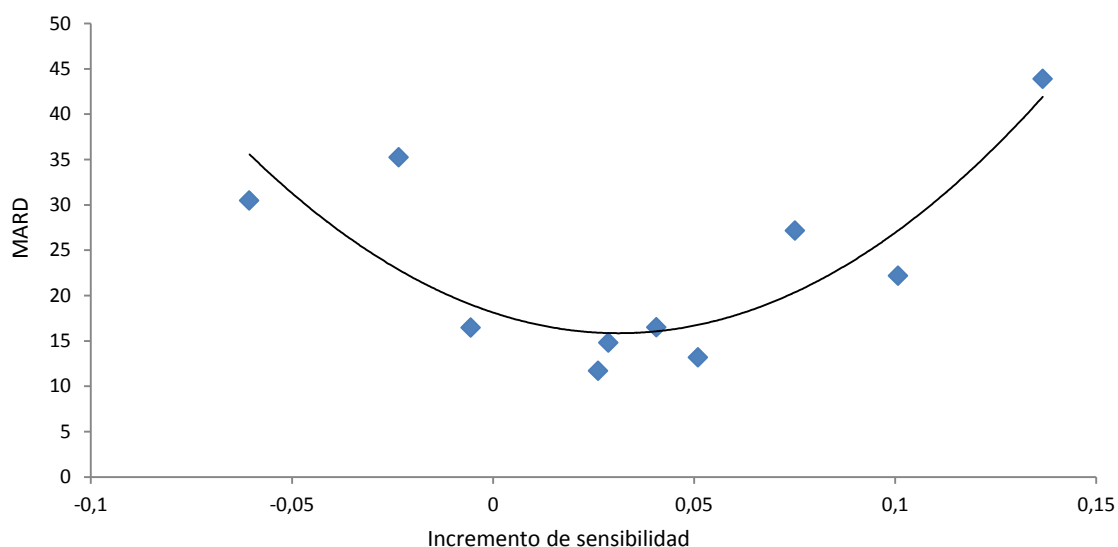


Figura 3.4.1 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos.

A continuación se ha realizado lo mismo pero distinguiendo entre los distintos rangos glucémicos. Esto es lo que aparece representado en las *Figuras 3.4.2 – 3.4.4*.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

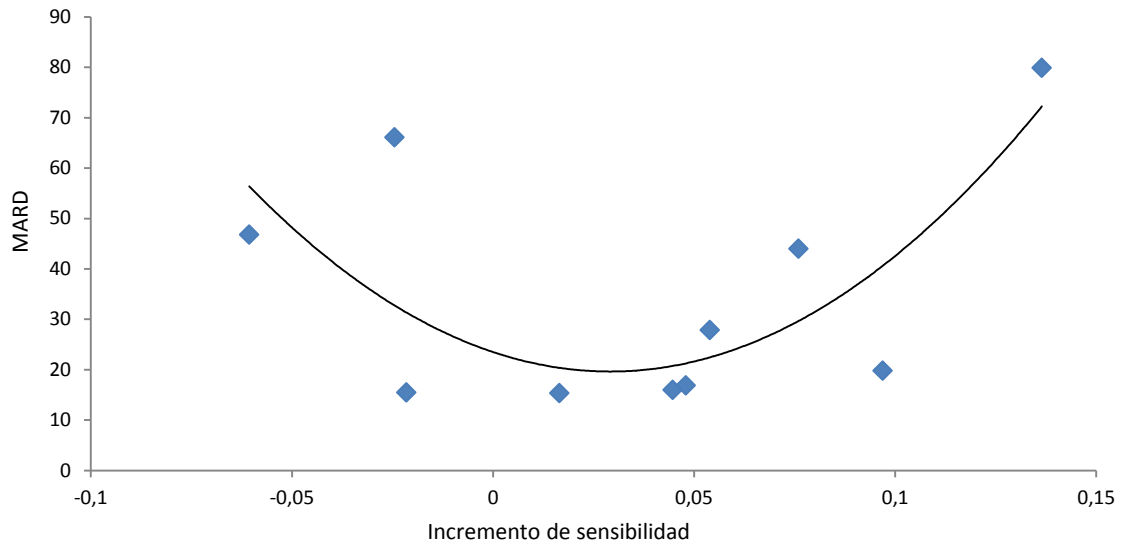


Figura 3.4.2 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para hipoglucemia.

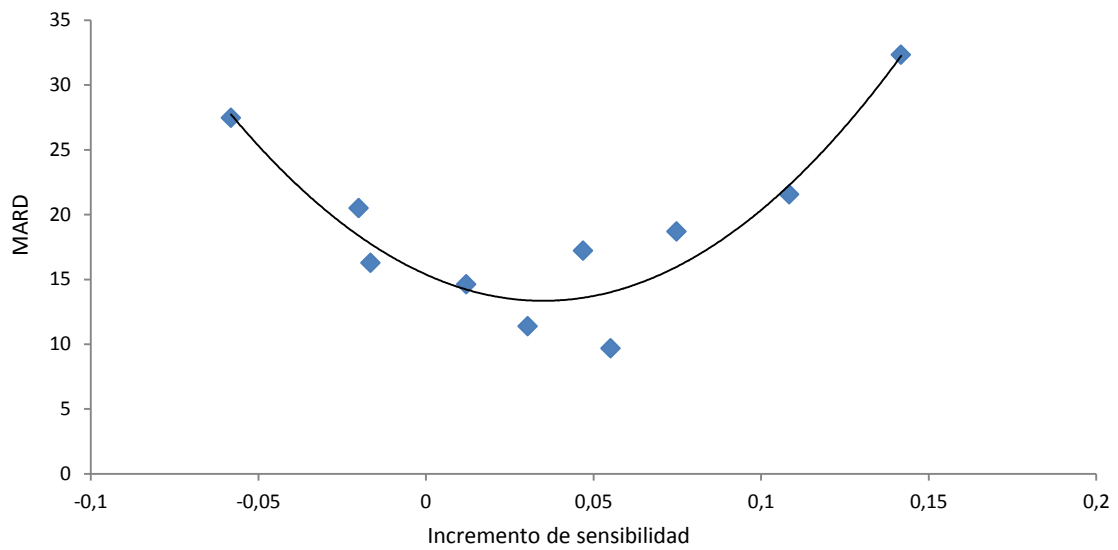


Figura 3.4.3 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para euglucemia.

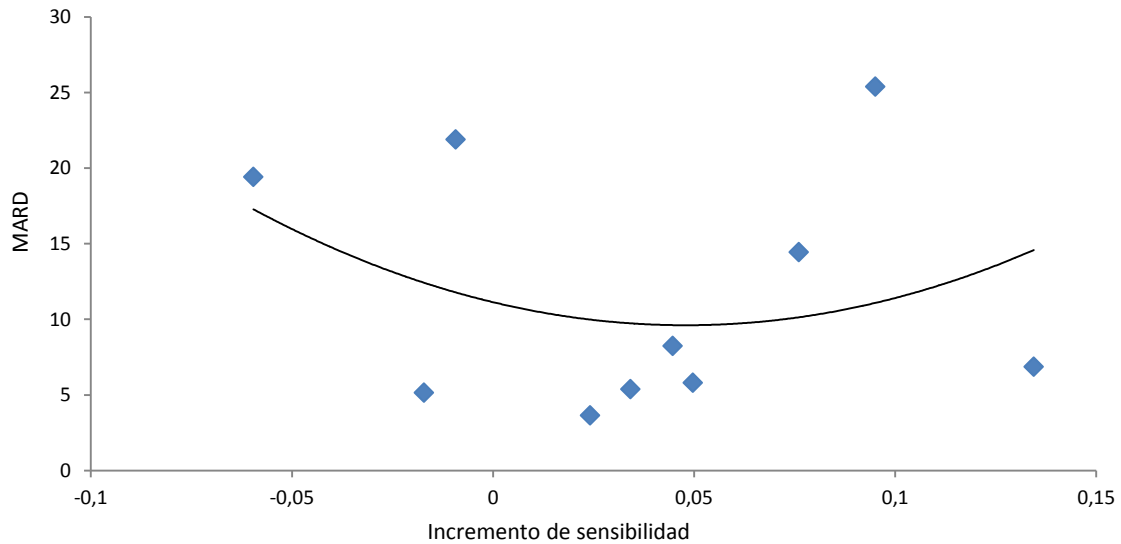


Figura 3.4.4 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para hiperglucemia.

Además, como ya se ha indicado, en el caso de hiperglucemia el número de datos en este estado no es muy elevado, por lo que también se representa en la *Figura 3.4.5* la representación de la MARD frente al incremento de sensibilidad juntando los estados de eu e hiperglucemia.

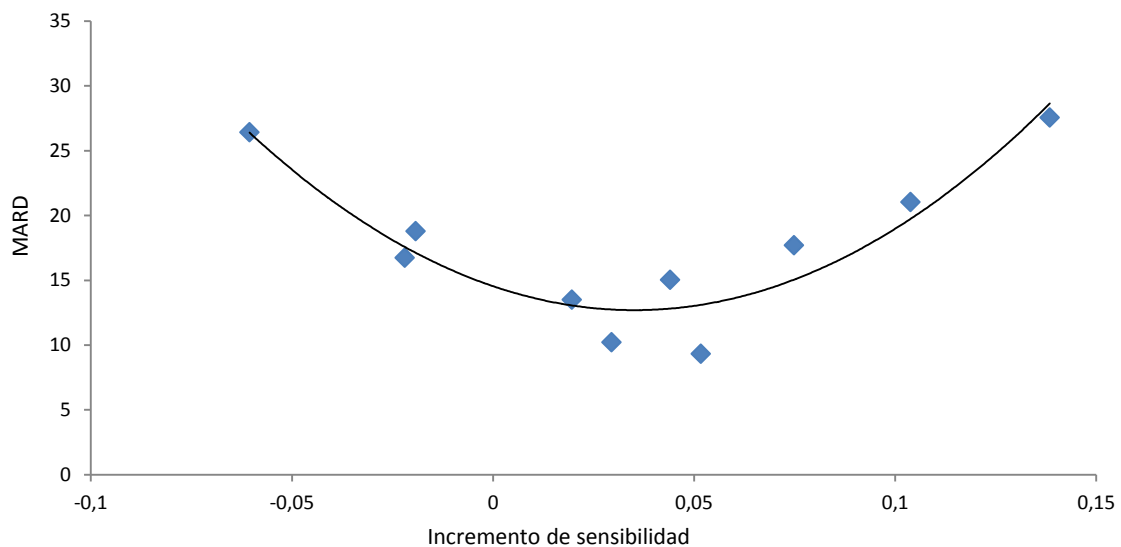


Figura 3.4.5 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para eu e hiperglucemia.

En el caso de las medidas de sensibilidad cuando los datos ya se han estabilizado, en primer lugar se representan todos los datos juntos (*Figura 3.4.6*) donde se puede observar una idea general del comportamiento. En las siguientes gráficas aparecen los datos separados por rango glucémico (*Figuras 3.4.7 – 3.4.9*). Por último, al igual que en caso de las series de datos sin considerar si el paciente ha alcanzado o no un estado estable, se representan los datos de eu e hiperglucemia juntos (*Figura 3.4.10*).

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

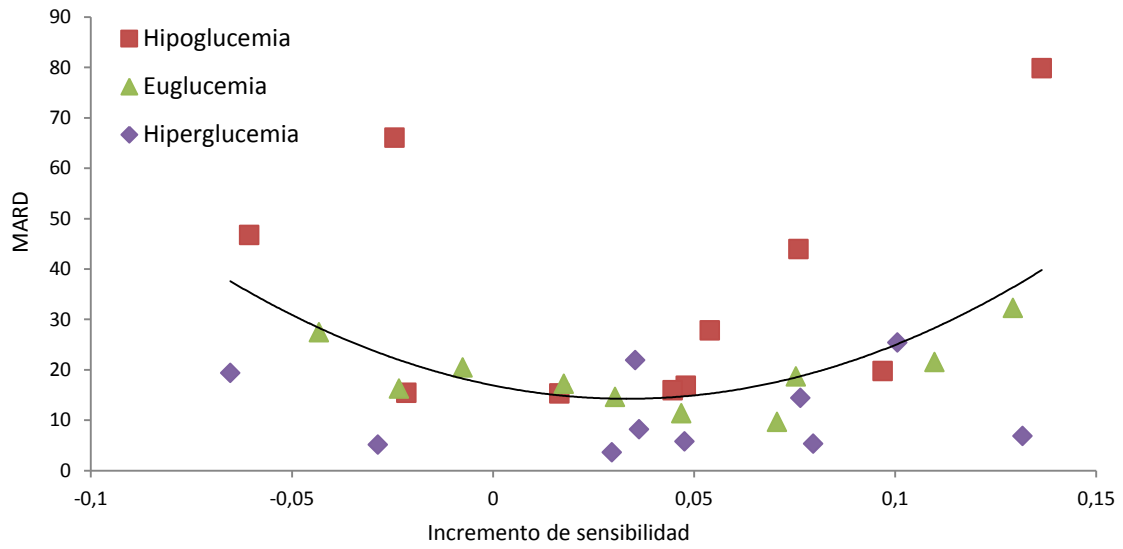


Figura 3.4.6 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos con estado glucémico estabilizado.

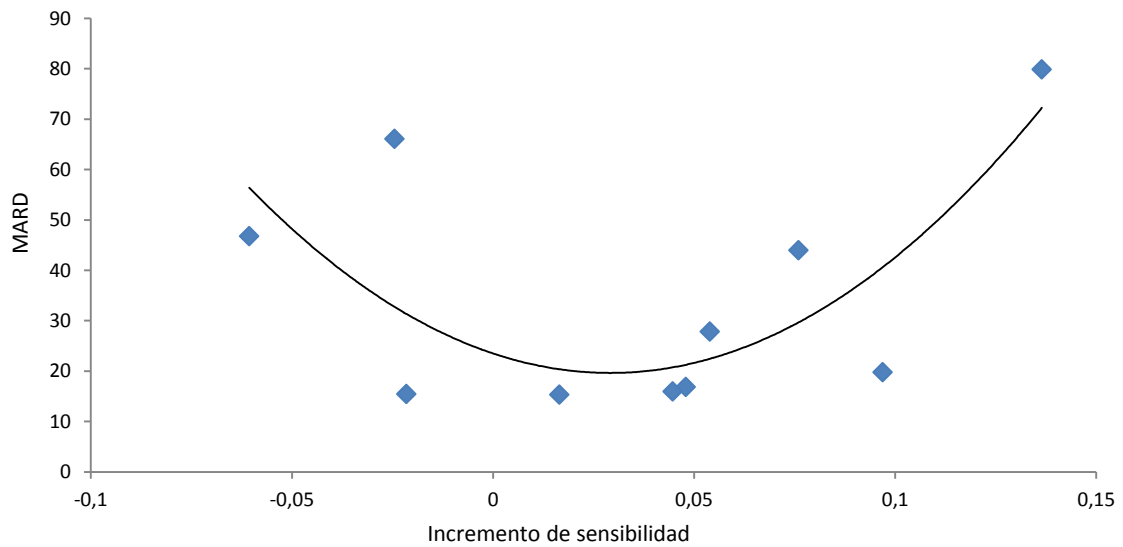


Figura 3.4.7 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos con estado de hipogluceemia estabilizado.

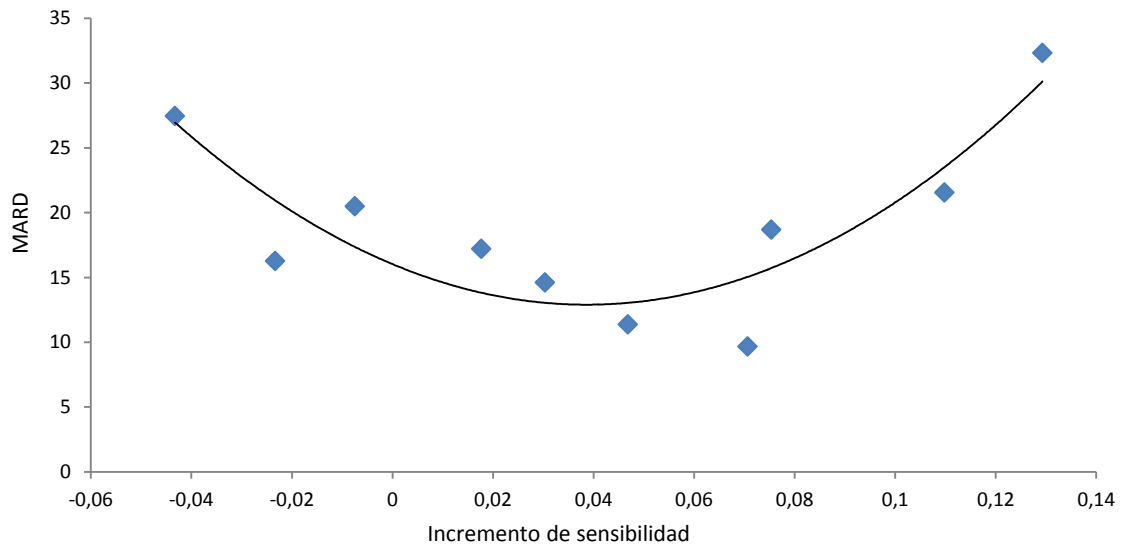


Figura 3.4.8 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos con estado de euglucemia estabilizado.

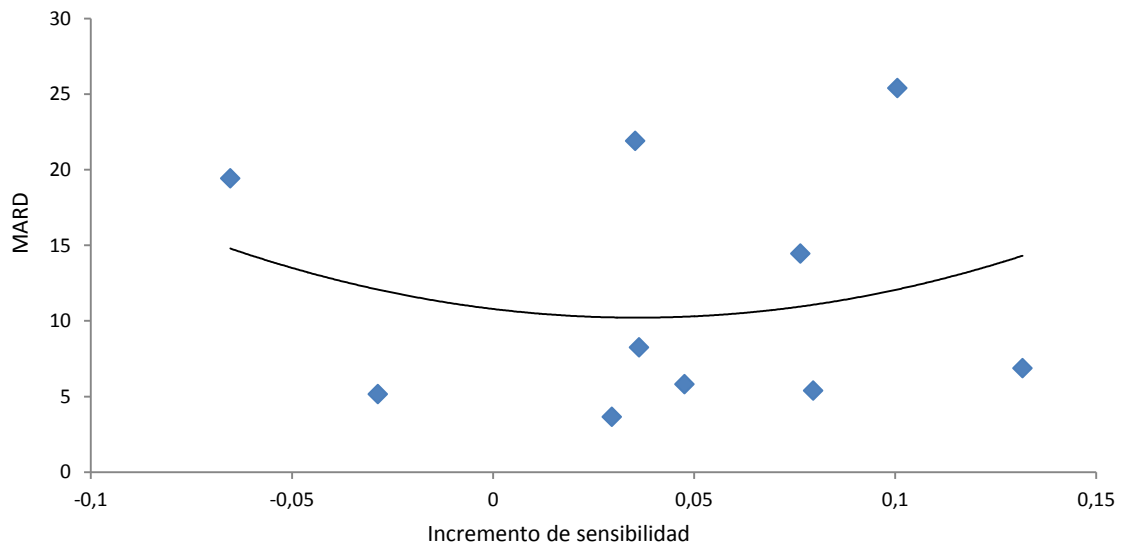


Figura 3.4.9 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos con estado de hiperglucemia estabilizado.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

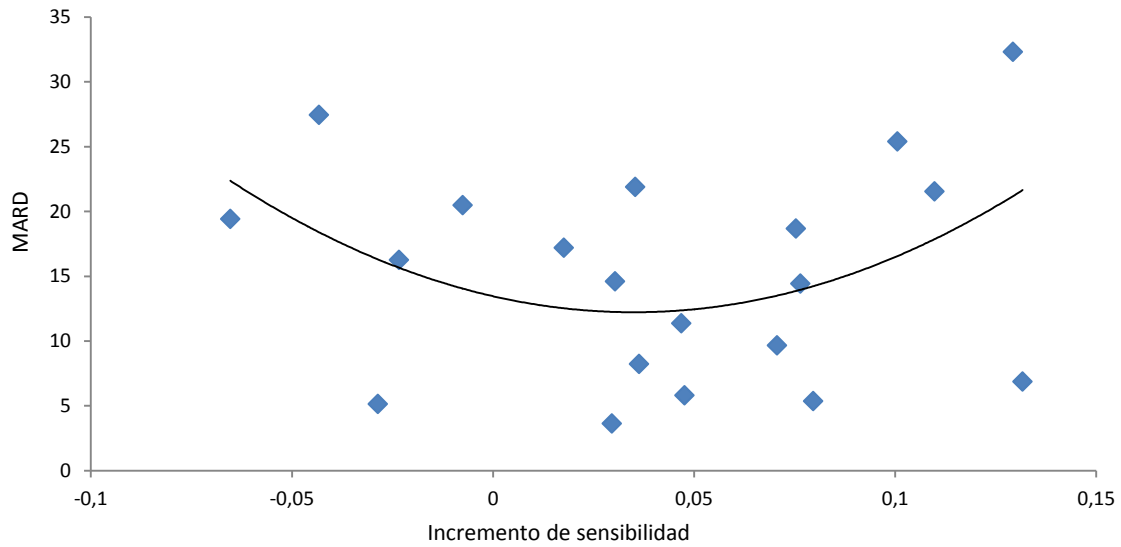


Figura 3.4.10 Relación entre MARD y diferencia de sensibilidad entre la primera y la segunda prueba dinámica para toda la serie de datos con estado de eu e hiperglucemia estabilizado.

Exceptuando algunos casos puntuales, en todas las gráficas se puede apreciar una disminución del valor de la MARD cuanto menor es el valor absoluto del incremento de sensibilidad. Cabe destacar la importancia de este resultado, ya que implica que cuanto más constante es el valor de la sensibilidad a lo largo de la vida útil del sensor mayor es la precisión media del mismo.

Basado en este resultado, en el siguiente capítulo, se propondrá un algoritmo de calibración adaptativo para intentar minimizar los cambios de la sensibilidad de los sensores con el objetivo de disminuir la MARD.

4. Algoritmo de calibración adaptativo

En base a los resultados obtenidos en el capítulo 3, en este capítulo se desarrollará un algoritmo de calibración adaptativo, el cual corregirá el valor de la glucosa plasmática propuesta por el sensor para así obtener una mejor precisión.

En primer lugar se presentará la deducción del mismo y como se ha llevado a cabo la implementación en Matlab. Una vez se dispone del algoritmo se puede ejecutar para las distintas series de datos.

Con todo esto, se obtiene el valor de la glucosa propuesta con el nuevo algoritmo de calibración, tras ello se calcularán las métricas del mismo modo que se hizo para los datos originales.

En el valor de estas métricas queda reflejada la disminución del error, o lo que es lo mismo, el aumento de la precisión con la utilización del algoritmo adaptativo. Cabe destacar que se han realizado distintas pruebas que se diferencian en el valor de los parámetros que definen el nuevo algoritmo.

Para las pruebas que presentan una mayor disminución del error se presentarán los resultados de forma más detallada, y además, para poder concluir que estos resultados son significativos, se realizará un análisis de varianza.

4.1. Propuesta e implementación

En el apartado anterior se ha llegado a la conclusión de que, a menor valor de incremento de sensibilidad, menor valor de MARD, o lo que es lo mismo, mayor precisión. En base a esto, a lo largo de este apartado se buscará mantener la sensibilidad con el objetivo de disminuir el valor de la MARD.

En primer lugar los puntos de las *Figuras 3.4.1 – 3.4.10* siguen aproximadamente una tendencia parabólica, por lo que se puede ajustar de este modo la MARD en función del incremento de sensibilidad. A continuación se presentan las ecuaciones de los ajustes (*Ecuaciones 4.1.1 – 4.1.10*).

- Toda la serie de datos:
$$y = 2342,23x^2 - 146,19x + 18,13$$
 Ec. 4.1.1
- Hipoglucemia:
$$y = 3777,22x^2 - 310,93x + 29,19$$
 Ec. 4.1.2
- Euglucemia:
$$y = 1657,15x^2 - 115,92x + 15,38$$
 Ec. 4.1.3
- Hiperglucemia:
$$y = 663,55x^2 - 63,59x + 11,13$$
 Ec. 4.1.4
- Eu e hiperglucemia:
$$y = 1494,79x^2 - 105,16x + 14,55$$
 Ec. 4.1.5
- Serie de datos estabilizados:
$$y = 2399,21x^2 - 159,73x + 16,92$$
 Ec. 4.1.6
- Hipoglucemia estabilizada:
$$y = 4565,7x^2 - 265,86x + 23,51$$
 Ec. 4.1.7
- Euglucemia estabilizada:
$$y = 2095,88x^2 - 161,98x + 16,03$$
 Ec. 4.1.8
- Hiperglucemia estabilizada:
$$y = 446,41x^2 - 32,04x + 10,79$$
 Ec. 4.1.9
- Eu e hiperglucemia estabilizadas:
$$y = 1007,9x^2 - 70,54x + 13,46$$
 Ec. 4.1.10

Donde x representa el incremento de sensibilidad e y el valor de la MARD.

El objeto del presente proyecto se trata de un aumento de la precisión de los sistemas de monitorización continua de glucosa, precisión que según se ha visto mantiene una relación con el incremento de sensibilidad a lo largo de la vida útil del sensor; por lo tanto, si se limita el valor de este incremento, teóricamente también disminuirá el valor de la MARD.

Para establecer los valores límites del incremento de sensibilidad, la forma de proceder será establecer un valor máximo del MARD del 15%, a partir de ahí, con los ajustes parabólicos ya realizados, se pueden obtener los límites buscados. En la *Tabla 4.1.1* aparecen los resultados de estos cálculos.

	Límite inferior	Límite superior
Toda la serie de datos	-	-
Hipoglucemia	-	-
Euglucemia	0,00343	0,06652
Hiperoglucemia	-0,04221	0,13803
Eu e hiperoglucemia	-0,00407	0,07442
Serie de datos estabilizados	0,01574	0,05084
Hipoglucemia estabilizada	-	-
Euglucemia estabilizada	0,00698	0,07031
Hiperoglucemia estabilizada	-0,06762	0,13939
Eu e hiperoglucemia estabilizadas	-0,01748	0,08747

Tabla 4.1.1 Límites de incremento de sensibilidad calculados estableciendo un valor de MARD máximo del 15%.

Así, partiendo de estos límites, de forma online, cuando se obtenga un punto de calibración del sensor, se calculará la diferencia entre la sensibilidad con la medida de glucosa aportada por el sensor en ese momento y la sensibilidad con la medida de glucosa capilar aportada para la calibración, tal y como aparece en la *Ecuación 4.1.11*.

$$\left. \begin{aligned} S_{CGM} &= \frac{ISIG_{CGM}}{G_{CGM}} \\ S_{CAP} &= \frac{ISIG_{CGM}}{G_{CAP}} \end{aligned} \right\} \rightarrow \Delta S = S_{CGM} - S_{CAP} \quad \text{Ec. 4.1.11}$$

El algoritmo de calibración propuesto se tratará de un algoritmo de calibración adaptativo, lo cual significa que partirá del nivel de glucosa aportado por el algoritmo de calibración implementado en el sistema de monitorización de glucosa para realizar las modificaciones que se proponen en los párrafos posteriores y proponer un nuevo valor de glucosa plasmática.

En primer lugar se definirá un parámetro corrector, resultado del cociente de las sensibilidades definidas en la *Ecuación 4.1.11*. Este parámetro únicamente modificará su valor cuando el incremento de sensibilidad se encuentre fuera de los límites admitidos; en caso contrario, el parámetro mantendrá el valor que poseía en la calibración anterior; por ello, inicialmente tomará el valor de la unidad, para así evitar que realice ninguna modificación hasta no realizar la comprobación de los límites del incremento de sensibilidad.

$$\gamma = \frac{S_{CGM}}{S_{CAP}} \rightarrow G_{PROP} = \gamma G_{CGM} \quad \text{Ec. 4.1.12}$$

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

A partir de aquí, el algoritmo de calibración adaptativo puede ser predictivo o retrospectivo. Como su propio nombre indica, en el algoritmo predictivo se recalculará el parámetro cuando proceda y se corregirán los valores de glucosa con el mismo hasta la siguiente calibración. En el algoritmo retrospectivo, del mismo modo, se recalculará el parámetro en caso de que el incremento de sensibilidad este fuera de los límites y se corregirán los valores de glucosa aportados desde la anterior calibración del sistema de monitorización continua.

La forma de implementar estos algoritmos ha sido a través de Matlab, en las *Figuras 4.1.1* y *4.1.2* se muestran los script para el algoritmo predictivo y retrospectivo respectivamente.

```
function [G_prop] = algoritmo_adaptativo_predictivo(G_cgm, G_cap, ISIG)

%G_cgm = Glucosa del sistema de monitorización continua
%G_cap = Puntos de calibración - contiene NaN cuando no hay calibración
%ISIG = Corriente del sistema de monitorización continua
%G_prop = Glucosa propuesta por el algoritmo adaptativo

%Establecer los valores de los límites de incremento de sensibilidad
lim_inf = X;
lim_sup = Y;

%Número de medidas del sensor
n=length(G_cgm);

%Inicialización del parámetro corrector
param_corrector = 1;

for i=1:n %Recorre todos los datos

    if (~isnan(G_cap(i))) %Únicamente entrará cuando haya calibración

        S_cgm = ISIG(i-1)/G_cgm(i-1);
        S_cap = ISIG(i-1)/G_cap(i);
        inc_S = S_cgm - S_cap;

        if (inc_S < lim_inf || inc_S > lim_sup) %Comprobación límites

            param_corrector = S_cgm/S_cap;

        end
    end

    %Cálculo de la glucosa propuesta
    G_prop(i) = param_corrector * G_cgm(i);

end
end
```

Figura 4.1.1 Algoritmo de calibración adaptativo predictivo.

```

function [G_prop] = algoritmo_adaptativo_retrospectivo(G_cgm, G_cap, ISIG)

%G_cgm = Glucosa del sistema de monitorización continua
%G_cap = Puntos de calibración - contiene NaN cuando no hay calibración
%ISIG = Corriente del sistema de monitorización continua
%G_prop = Glucosa propuesta por el algoritmo adaptativo

%Establecer los valores de los límites de incremento de sensibilidad
lim_inf = X;
lim_sup = Y;

%Número de medidas del sensor
n=length(G_cgm);

%Inicialización del parámetro corrector
param_corrector = 1;

%Variable para guardar el punto de calibración anterior
pos_anterior = 1;

for i=1:n %Recorre todos los datos

    if (~isnan(G_cap(i))) %Únicamente entrará cuando haya calibración

        S_cgm = ISIG(i-1)/G_cgm(i-1);
        S_cap = ISIG(i-1)/G_cap(i);
        inc_S = S_cgm - S_cap;

        if (inc_S < lim_inf || inc_S > lim_sup) %Comprobación límites

            param_corrector = S_cgm/S_cap;

        end

        for j=pos_anterior:i %Desde el anterior punto de calibración

            %Cálculo del la glucosa propuesta
            G_prop(i)= param_corrector * G_cgm(i);

        end

        pos_anterior = i; %Actualiza la posición del punto de calibración
    end

    for j=pos_anterior:n %Predictivo cuando no hay calibración posterior

        G_prop(i)= param_corrector * G_cgm(i);

    end

end
end
end

```

Figura 4.1.2 Algoritmo de calibración adaptativo retrospectivo.

4.2. Pruebas y selección del nuevo algoritmo

Una vez se han programado los algoritmos, se han ejecutado para las medidas extraídas de los sistemas de monitorización continua de glucosa. De este modo, una vez obtenidos los valores de glucosa plasmática propuesta para toda la vida útil de los sensores, se puede realizar un selección de datos para obtener los correspondientes a las dos pruebas dinámicas de cada paciente, para así poder recalculer la MARD y comparar las diversas pruebas del algoritmo de calibración adaptativo con el algoritmo de calibración original.

Se han realizado diferentes pruebas con los distintos límites calculados y expuestos en el apartado anterior. Además, estos límites se han probado tanto para el algoritmo predictivo como para el algoritmo retrospectivo.

Este procedimiento se ha seguido para los dos sensores de cada paciente los dos días de las pruebas dinámicas. Para poder observar de forma cualitativa el comportamiento de las diferentes pruebas, se muestra en las *Figuras 4.2.1 – 4.2.4* el valor del sumatorio del decremento de MARD de cada una de las prueba con respecto al algoritmo original de todos los pacientes, sensores y las dos visitas; tanto sin considerar el rango glucémico como distinguiendo entre hipo, eu e hiperglucemia. Posteriormente se presentarán resultados más detallados de aquellas pruebas que presenten mejor comportamiento (mayor decremento). El ajuste empleado para obtener los límites del incremento de sensibilidad de las distintas pruebas que aparecen en las mencionadas figuras se especifican en la *Tabla 4.2.1*.

Prueba	Detalles
1	Ajuste para euglucemia con todos los datos
2	Ajuste para hiperglucemia con todos los datos
3	Ajuste para eu e hiperglucemia con todos los datos
4	Ajuste para el conjunto de datos estabilizados
5	Ajuste para el estado de euglucemia estabilizado
6	Ajuste para el estado de hiperglucemia estabilizado
7	Ajuste para los estados de eu e hiperglucemia estabilizados
8	Diferentes ajustes para cada estado glucémico

Tabla 4.2.1 Límites del incremento de sensibilidad empleados en las distintas pruebas del algoritmo de calibración adaptativo

Especial mención merece la prueba 8, ya que se trata de una combinación de otras pruebas, es decir, se ha empleado un límite distinto para cada estado glucémico. Para seleccionar estos límites, se han realizado antes las otras 7 pruebas y se ha comprobado cual tenía mayor disminución de MARD para hipo, eu e hiperglucemia. Así, en la prueba 8, se han establecido los límites para cada rango glucémico de la prueba que mejor comportamiento presentaba en dicho rango. De este modo, para hipoglucemia se ha seleccionado la prueba 7, la prueba 1 se ha seleccionado para euglucemia y para hiperglucemia la prueba 6.

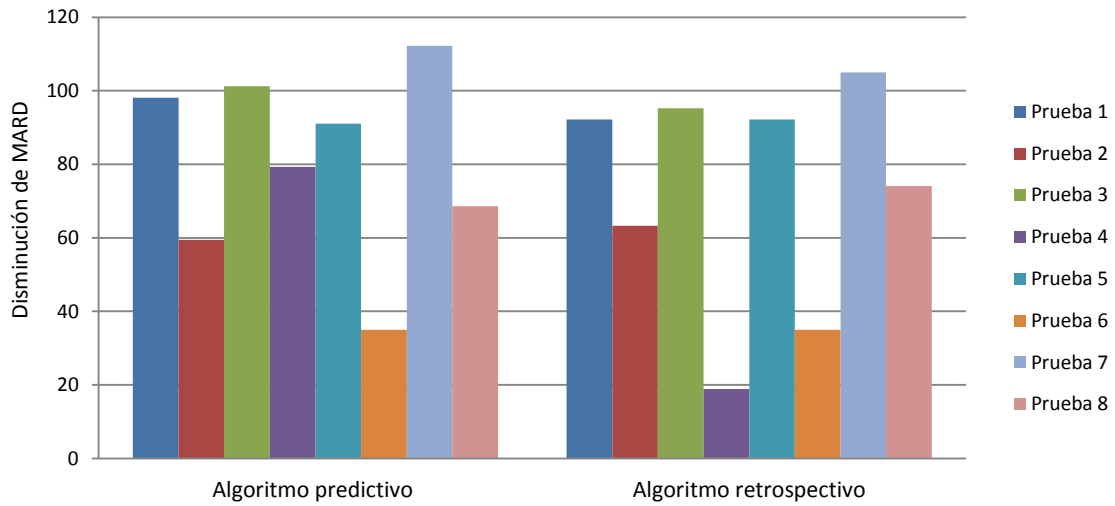


Figura 4.2.1 Disminución del valor de MARD en las pruebas del algoritmo de calibración adaptativo sin diferenciar el estado glucémico

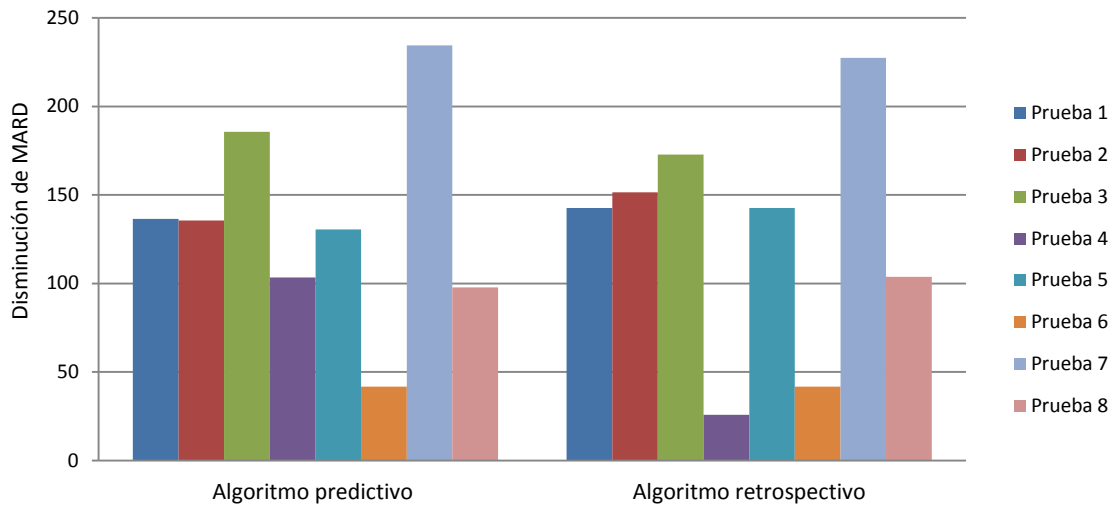


Figura 4.2.2 Disminución del valor de MARD en las pruebas del algoritmo de calibración adaptativo en hipoglucemia.

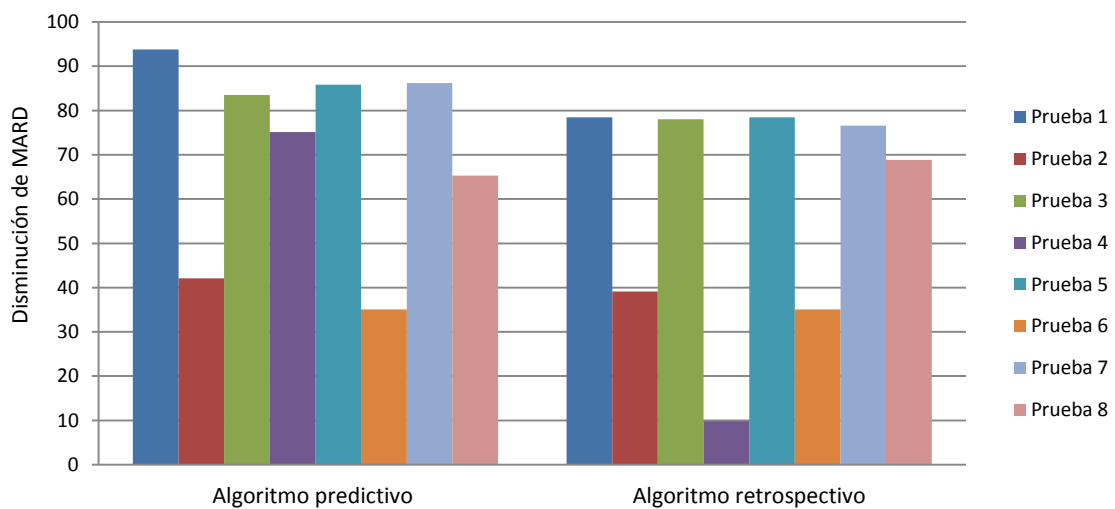


Figura 4.2.3 Disminución del valor de MARD en las pruebas del algoritmo de calibración adaptativo en euglucemia.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

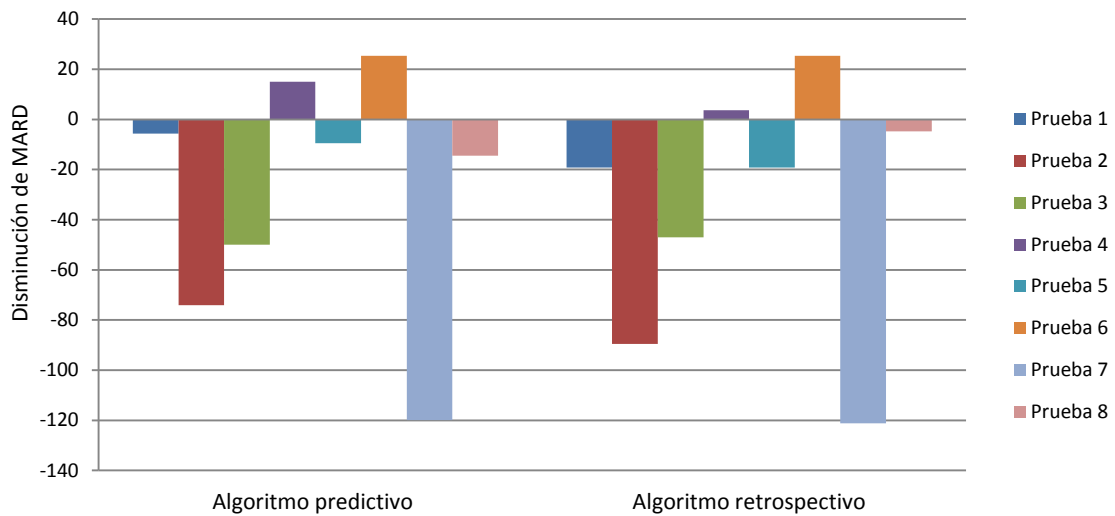


Figura 4.2.4 Disminución del valor de MARD en las pruebas del algoritmo de calibración adaptativo en hiperglucemia.

Es importante aquí señalar que se han omitido los datos que por fallos provocaban un error demasiado elevado que distorsionaban las medidas. Así mismo, se han realizado otras pruebas (con pequeñas modificaciones de código) donde únicamente se modificaba el parámetro corrector cuando el valor del incremento de sensibilidad se situaba fuera de los límites en dos ocasiones. Los resultados de estas pruebas se han omitido ya que aun mejorando el comportamiento con respecto al algoritmo original, las diferencias respecto a este eran menores que en el caso de modificar el parámetro corrector siempre que el incremento de sensibilidad se encontraba fuera de los límites establecidos.

4.3. Conclusiones de las pruebas

Para seleccionar los límites óptimos, el criterio seguido ha sido escoger aquellos que provocaran una mayor disminución de la MARD. De acuerdo a esto, las pruebas que se han considerado más atractivas son la 1, ya que es aquella que mayor disminución de MARD muestra en estado de euglucemia, y la 7 debido a que es la que mejor comportamiento demuestra para hipoglucemia y de forma general (sin distinguir el rango glucémico).

También se obtiene del análisis de las figuras anteriores, y de los datos detrás de las mismas, que en general el algoritmo predictivo presenta un mejor comportamiento que el algoritmo retrospectivo, por lo tanto, el algoritmo seleccionado es el predictivo.

A continuación, en las *Tablas 4.3.1 y 4.3.2*, se presentan los valores de la MARD de la glucosa plasmática propuesta obtenida con los límites para el incremento de sensibilidad de las pruebas y el algoritmo seleccionado.

Pac	Vis	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2
1	3	11,2034	14,1555	23,4948	39,6428	7,9667	8,1837	19,0269	8,9255
1	4	8,2231	23,8468	14,6727	27,3145	6,2992	24,1334	4,5064	18,0741
2	3	9,9806	22,2504	20,8003	52,9502	4,5284	7,6893	10,7416	8,0522
2	4	37,824	29,3659	58,3962	54,1856	27,3701	16,0585	14,6624	4,8973
3	3	-	17,4659	-	26,8655	-	14,9991	-	3,2177
3	4	-	10,5016	-	7,3474	-	12,8513	-	2,3724
4	3	15,6662	24,1527	22,5068	25,9528	11,4236	22,3011	10,9005	33,9264
4	4	-	10,6561	-	7,9134	-	11,3754	-	12,352
5	3	-	21,9365	-	10,7378	-	21,7203	-	41,8263
5	4	14,7853	14,3528	23,601	23,2295	12,3171	12,064	3,8534	2,9525
6	3	7,8357	8,9550	9,255	7,8561	6,8723	8,5757	9,1888	13,9083
6	4	-	9,2291	-	9,3676	-	9,664	-	6,2502
7	3	14,9364	49,3143	19,3532	78,1531	13,9616	35,2869	6,8187	19,2993
7	4	-	29,4734	-	65,3843	-	21,0825	-	1,455

Tabla 4.3.1 Valores de la MARD obtenidos con la prueba 1 del algoritmo de calibración adaptativo.

Pac	Vis	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2
1	3	11,2034	13,5457	23,4948	38,2065	7,9667	7,7201	19,0269	9,8622
1	4	8,2878	23,8468	3,8685	27,3145	8,6591	24,1334	13,5402	18,0741
2	3	11,8006	17,1558	8,6998	28,4377	12,8191	11,2019	21,3746	22,7881
2	4	30,4416	19,4857	49,9119	40,0168	20,5476	6,7775	8,5206	7,746
3	3	-	14,0343	-	22,1471	-	10,6252	-	6,5362
3	4	-	8,4683	-	6,5455	-	9,4121	-	8,1546
4	3	11,5324	33,5699	7,5226	35,4971	13,3931	31,6936	23,7205	42,443
4	4	-	7,9665	-	10,4471	-	7,1605	-	6,7437
5	3	-	34,9852	-	12,5823	-	38,2051	-	54,077
5	4	7,9878	8,9338	9,1688	13,5246	5,7515	5,3480	10,3343	7,8422
6	3	7,8357	8,955	9,255	7,8561	6,8723	8,5757	9,1888	13,9083
6	4	-	10,2561	-	7,2276	-	10,3588	-	17,7164
7	3	29,2704	57,5468	33,0538	93,3151	28,3249	42,7784	22,6487	12,4311
7	4	-	14,8609	-	42,99	-	5,9846	-	14,7987

Tabla 4.3.2 Valores de la MARD obtenidos con la prueba 7 del algoritmo de calibración adaptativo.

Por último, en las *Tablas 4.3.3 y 4.3.4* se muestran los resultados de los cálculos de la disminución de MARD de las pruebas con respecto al algoritmo original para cada paciente, prueba dinámica y sensor.

Pac	Vis	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2
1	3	7,1913	4,9943	17,8978	8,0952	5,2596	4,6001	-11,735	-5,28
1	4	-0,262	17,9555	-0,426	18,4582	-0,209	17,997	-0,176	17,1186
2	3	0,5626	8,8063	1,9803	12,5369	-0,034	7,8489	-1,463	-7,537
2	4	5,9279	10,063	6,8127	12,4343	5,4783	9,3596	4,9317	4,8849
3	3	-	-3,432	-	-4,718	-	-4,374	-	3,3185
3	4	-	5,0339	-	4,2406	-	5,7462	-	1,8367
4	3	0	-4,04	0	-5,091	0	-3,307	0	-4,543
4	4	-	2,1332	-	2,1374	-	2,1672	-	2,0602
5	3	-	0,8991	-	-2,616	-	1,8491	-	1,3742
5	4	1,7742	7,1642	2,06	8,2153	1,872	7,4709	1,0642	4,6588
6	3	20,7315	1,6379	26,7618	7,4911	20,6348	0,9615	5,1660	-10,363
6	4	-	3,5525	-	5,9136	-	3,5135	-	-2,51
7	3	-1,572	8,2325	-1,92	15,162	-1,337	7,4916	-1,403	-6,868
7	4	-	0,7601	-	1,0467	-	0,7663	-	-0,159

Tabla 4.3.3 Decremento de MARD con respecto al algoritmo sin modificar para la prueba 1.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

Pac	Vis	Todo el rango		Hipoglucemia		Euglucemia		Hiperglucemia	
		MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2	MARD Sens 1	MARD Sens 2
1	3	7,1913	5,6041	17,8978	9,5315	5,2596	5,0637	-11,735	-6,216
1	4	-0,326	17,9555	10,3780	18,4582	-2,569	17,997	-9,21	17,1186
2	3	-1,257	13,9009	14,0808	37,0493	-8,324	4,3364	-12,096	-22,273
2	4	13,3104	19,9432	15,2971	26,6032	12,3008	18,6405	11,0735	2,0362
3	3	-	0	-	0	-	0	-	0
3	4	-	7,0672	-	5,0425	-	9,1855	-	-3,945
4	3	4,1338	-13,458	14,9842	-14,635	-1,969	-12,699	-12,82	-13,059
4	4	-	4,8227	-	-0,396	-	6,3821	-	7,6685
5	3	-	-12,149	-	-4,46	-	-14,636	-	-10,876
5	4	8,5717	12,5832	16,4922	17,9202	8,4376	14,187	-5,417	-0,231
6	3	20,7315	1,6379	26,7618	7,4911	20,6348	0,9615	5,166	-10,363
6	4	-	2,5254	-	8,0536	-	2,8188	-	-13,977
7	3	-15,906	0	-15,621	0	-15,701	0	-17,233	0
7	4	-	15,3727	-	23,4410	-	15,8642	-	-13,502

Tabla 4.3.4 Decremento de MARD con respecto al algoritmo sin modificar para la prueba 7.

Ya se había visto en las figuras anteriores, que haciendo referencia al sumatorio, ambas pruebas mejoraban su comportamiento. En estas tablas se puede observar que dependiendo del sensor en algunos casos mejora (decremento positivo) y en otros casos empeora (decremento negativo marcado en color granate), a pesar de ello el sumatorio demuestra que mejora más que empeora.

Además, cabe destacar que donde más claramente se ve un aumento de MARD en las pruebas es en el estado de hiperglucemia, y ya se había dicho en apartados anteriores que el número de datos no era suficiente como para sacar conclusiones contundentes.

4.4. Análisis de significancia

En las tablas del apartado anterior se observa una clara disminución de la MARD, y por lo tanto aumento de la precisión (salvo excepciones). Pero para concluir que estos resultados son trascendentes es necesario realizar un ANOVA que demuestre que las diferencias son significativas.

Para las dos pruebas seleccionadas en el apartado anterior se realizará dicho análisis. En el análisis se ha comparado para cada sensor de cada paciente en ambas pruebas dinámicas la MARD del algoritmo original con la MARD del algoritmo adaptativo. Para ambas pruebas, es conveniente dividir el análisis para los casos donde la precisión mejora y para los casos en los que empeora.

Procediendo de este modo, para la prueba 1 se resume el análisis de mejora y empeoramiento en las *Figuras 4.4.1 y 4.4.2* respectivamente. Este ANOVA, tal y como ya se ha dicho, responde a la pregunta de si existen diferencias entre la MARD de la glucosa plasmática del algoritmo original y la del algoritmo adaptativo propuesto.

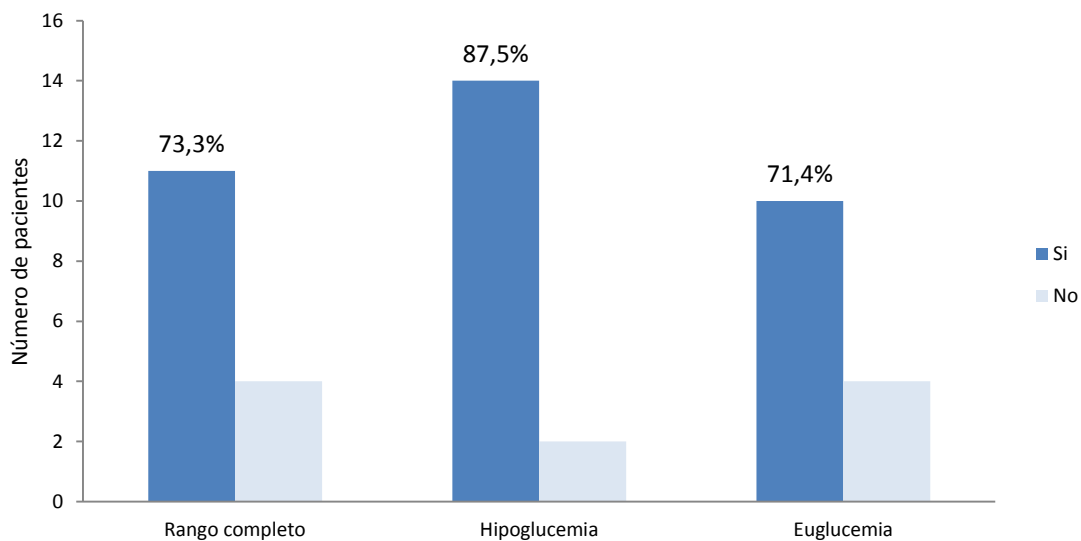


Figura 4.4.1 Comprobación mediante ANOVA de la existencia de diferencias significativas para los sensores en los que se puede observar una mejora del algoritmo adaptativo prueba 1 con respecto al algoritmo original.

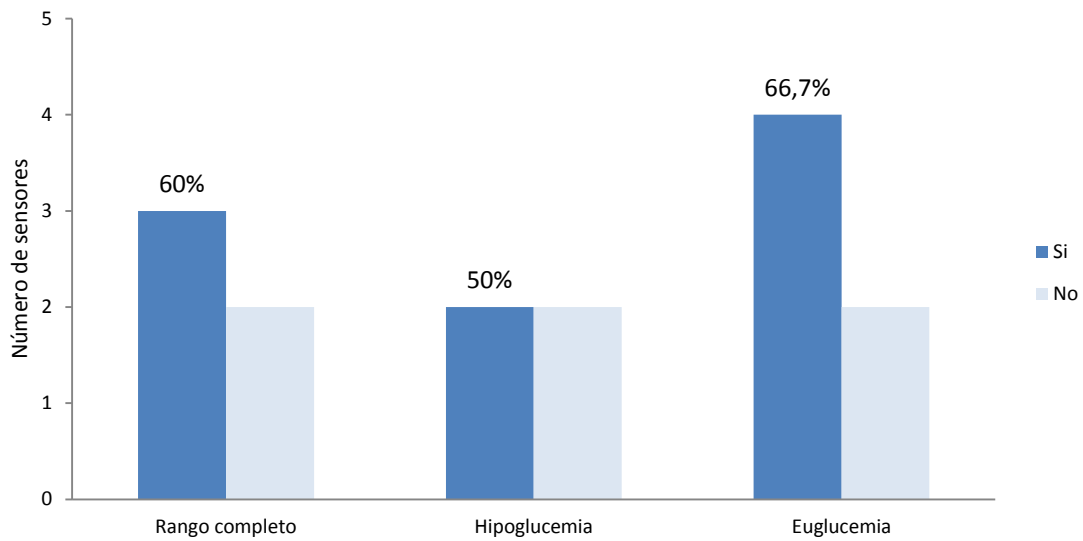


Figura 4.4.2 Comprobación mediante ANOVA de la existencia de diferencias significativas para los sensores en los que se puede observar un empeoramiento del algoritmo adaptativo prueba 1 con respecto al algoritmo original.

En primer lugar, como ya se veía en las tablas, el número de sensores que presentan un aumento de la MARD con respecto al algoritmo original es menor en comparación con los que muestran una disminución de la MARD. Por otro lado, el porcentaje de casos en los que la mejora es significativa es considerablemente elevado y además es superior al porcentaje de diferencia significativa en el caso de empeoramiento.

Del mismo modo para la prueba 7 se resume el análisis de mejora y empeoramiento en las Figuras 4.4.3 y 4.4.4 respectivamente.

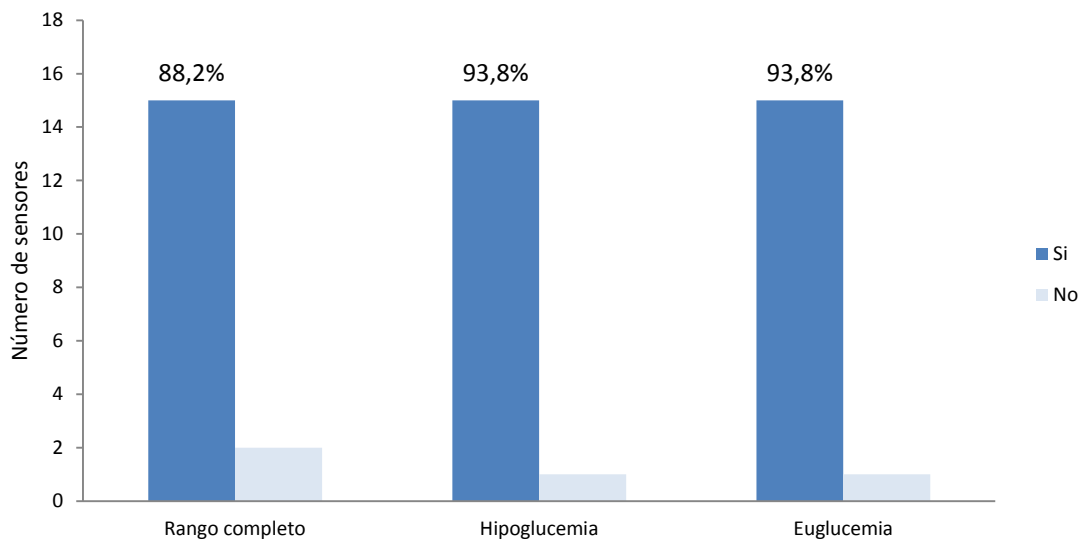


Figura 4.4.3 Comprobación mediante ANOVA de la existencia de diferencias significativas para los sensores en los que se puede observar una mejora del algoritmo adaptativo prueba 7 con respecto al algoritmo original.

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

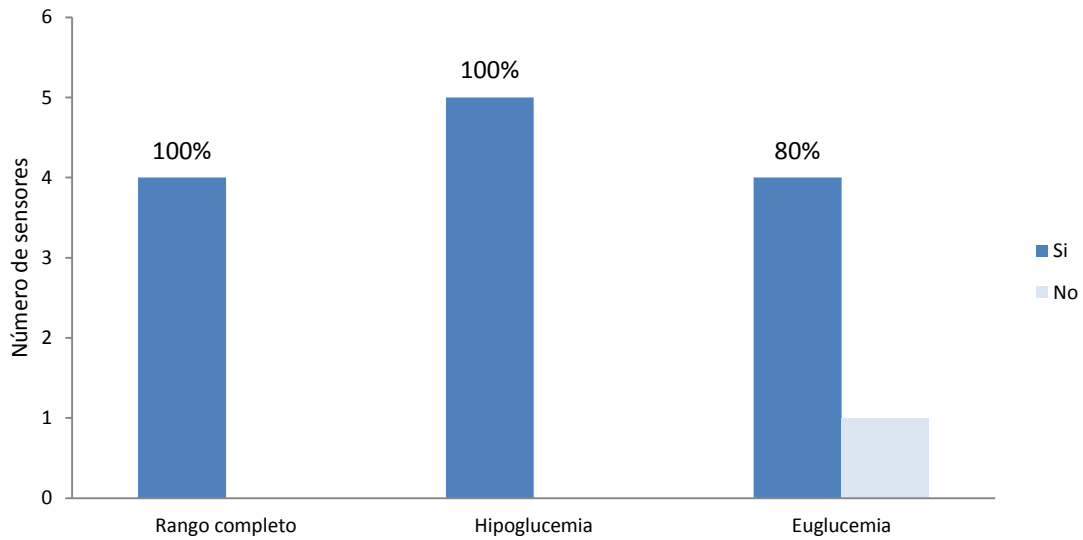


Figura 4.4.4 Comprobación mediante ANOVA de la existencia de diferencias significativas para los sensores en los que se puede observar un empeoramiento del algoritmo adaptativo prueba 7 con respecto al algoritmo original.

En este caso, al igual que el anterior, el número de sensores que presentan una disminución de la MARD es mayor que el número que aumenta la MARD. En esta prueba, los cambios tanto positivos como negativos son mucho más bruscos, esto queda demostrado por el porcentaje de sensores con diferencias significativas con respecto al algoritmo original.

Al igual que ya se ha hecho en apartados anteriores se han omitido los resultados para el caso de hiperglucemia ya que al no contar con una serie de datos los suficientemente abundante no se tienen sentido realizar un análisis de este tipo.

5. Conclusiones y trabajos futuros

La diabetes afecta a millones de personas en el mundo, con lo que el desarrollo del páncreas artificial en general, y este trabajo en particular, pretenden mejorar la calidad de vida de estas personas, permitiendo un control automático del nivel de glucosa en sangre y así evitar que los pacientes sean tan dependientes de los tratamientos que esta enfermedad requiere.

De acuerdo con esto, a lo largo de este documento, se ha realizado el análisis de estudios in vivo para evaluar y mejorar las prestaciones de los sistemas de monitorización continua de glucosa (componente clave del páncreas artificial).

Estos análisis han permitido finalmente poder afirmar que diferencias de sensibilidad a lo largo de la vida útil del sensor provocan un decremento de la precisión de los mismos, tras esta afirmación se ha propuesto un algoritmo de calibración adaptativo. En el mismo, se ha empleado un parámetro corrector que se modifica dependiendo del incremento de sensibilidad para mantener este incremento dentro de unos límites.

Se ha demostrado que la precisión de este algoritmo es significativamente superior al algoritmo original. A pesar de ello, presenta diversos problemas que se exponen a continuación.

Por un lado, se observa que en ocasiones el error aumenta mucho cuando se produce una pérdida de la señal. Esto es debido, a que en los momentos de pérdida de señal, el valor de la glucosa capilar difiere mucho del valor de la glucosa propuesta por el sensor, con lo que el valor del parámetro según está definido será muy elevado, como consecuencia de ello, cuando el sensor recupere la señal el parámetro corrector provocará que los valores de glucosa propuestos no sean los adecuados.

En este aspecto ya se está trabajando, se está buscando implementar algoritmos de calibración que detecten sus propias pérdidas de señal. De este modo, una posible solución sería modificar el algoritmo de calibración adaptativo de forma que no cambiara el valor del parámetro corrector cuando el sistema de monitorización continua se encuentre sin señal.

Otro de los problemas observados es un mal comportamiento en estado de hiperglucemia. En este caso, como se ha mencionado a lo largo de todo el documento en repetidas ocasiones, no se dispone de suficientes datos para discernir si este mal comportamiento es o no es trascendente, por lo tanto, sería conveniente la realización de más estudios en los que el paciente se encuentre en este estado glucémico para poder concluir algo en este aspecto.

Cabe señalar que a pesar de haber disminuido el valor de la MARD significativamente, este valor sigue siendo todavía demasiado elevado. Con lo que es necesario continuar trabajando en este campo para mejorar todavía más la precisión de los sensores.

De este modo, los trabajos futuros podrían centrarse por un lado en la mejora del algoritmo de calibración adaptativo propuesto, y por otro lado en la validación de algoritmos de calibración totalmente distintos.

Para el desarrollo del algoritmo propuesto, las posibles mejoras a introducir son las alarmas que indiquen los momentos en los que se pierde la señal del sensor. Y además, la realización de estudios con datos suficientes en estado de hiperglucemia, que permitan decidir si el mal comportamiento observado en este proyecto se trata de un caso puntual, o si, por el contrario, se debe a que el algoritmo de calibración adaptativo no es adecuado para este estado glucémico.

Por otro lado, también sería conveniente la validación en ensayos clínicos de los algoritmos de calibración no basados en una regresión lineal, en los cuales se tiene más en consideración la dinámica entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial.

6. Referencias

1. International Diabetes Federation. (2015). *IDF Diabetes atlas*.
2. Asociación Americana de Diabetes. Recuperado en 2016 de <http://www.diabetes.org/>
3. Rossetti, P.; Bondía, J.; Vehí, J.; Fanelli, C.G. (2010). *Estimating Plasma Glucose from Interstitial Glucose: The Issue of Calibration Algorithms in Commercial Continuous Glucose Monitoring Device*.
4. Cass, A.E.; Davis, G.; Francis, G.D.; Hill, H.A.; Aston, W.J.; Higgins, I.J.; Plotkin, E.V.; Scott, L.D.; Turner, A.P. (1984). *Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose* (56, 667-671). *Anal. Chem.*
5. Mastrototaro, J. (1999). *The miniMed continuous glucose monitoring system (CGMS)* (12, 751-758). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*
6. McGarraugh, G. (2009). *The chemistry of commercial continuous glucose monitors*. *Diabet* (11, S17-S24). *Technol. Ther.*
7. Renkin, E. (1984). *Capillary permeability to small solutes*. In *Handbook of Physiology: The Cardiovascular system, Microcirculation*; American Physiology Society: Bethesda, MD, USA, Volume IV.
8. Sternberg, F.; Meyerhoff, C.; Mennel, F.J.; Mayer, H.; Bischof, F.; Pfeiffer, E.F. (1996). *Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose?* (39, 609-612). *Diabetologia*.
9. Kovatchev, B.P.; Shields, D.; Breton, M. (2009). *Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag* (11, 139-143). *Diabet. Technol. Ther.*
10. Onuki, Y.; Bhardwaj, U.; Papadimitrakopoulos, F.; Burgess, D.J. (2008). *A review of the biocompatibility of implantable devices: current challenges to overcome foreign body response* (2, 1003-1015). *J. Diabet. Sci. Technol.*
11. Kamath, A.; Mahalingam, A.; Brauker, J. (2009). *Analysis of time lags and other sources of error of the DexCom SEVEN continuous glucose monitor* (11, 689-695). *Diabet. Technol. Ther.*
12. Bequette, B.W. (2010). *Continuous glucose monitoring: Real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms*. *J. Diabet. Sci. Technol.*
13. Shin, J.J.; Holtzclaw, R.; Danbgui, N.D.; Kanderian, S.; Mastrototaro, J.; Hong, P.I. (18 April 2006). *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm*. U.S. Patent 7.029.444 B2.
14. Knobbe, E.J.; Buckingham, B. (2005). *The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring* (7, 15-27). *Diabetes Technol. Ther.*
15. Buckingham, B. (2008). *Clinical overview of continuous glucose monitoring*. *J Diabetes Sci Technol.*

16. Cameron, F.M.; Niemeyer, G.; Palerm, C.C.; Dassau, E.; Doyle, F.J.; Lee, H.; Bequett, B.W.; Chase, H.P.; Buckingham, B.A. (2008). *Early detection of hypoglycemia combining multiple predictive methods on retrospective clinical continuous glucose monitoring data. J Diabetes Sci Technol.*
17. Bremer, T.; Gough, D.A. (1999). *Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. Diabetes.*
18. Mastrototaro, J.J.; Gross, T.M.; Shin, J.J. (23 Jul 2002). *Glucose monitor calibration methods. United States patent US 6.424.847.*
19. Ward, W.K.; Casey, H.M.; Quinn, M.J.; Federiuk, I.F.; Wood, M.D. (2003). *A fully implantable subcutaneous glucose sensor array: enhanced accuracy from multiple sensing units and a median-based algorithm. Diabetes Technol Ther.*
20. Leal, Y.; Garcia-Gabin, W.; Bondia, J.; Esteve, E.; Ricart, W.; Fernandez-Real, J.M.; Vehi, J. (2010). *Real-time glucose estimation algorithm for continuous glucose monitoring using autoregressive models (4, 391-403). J. Diabet. Sci. Technol.*
21. Kuure-Kinsey, M.; Palerm, C.C.; Bequette, B.W. (2006). *A dual-rate Kalman filter for continuous glucose monitoring (1, 63-66). IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*
22. Merino, J.F. (2014). *Evaluation of a new local model-based calibration algorithm for continuous glucose monitoring (CGM) in patients with type 1 diabetes*
23. Karin, B.S.; Schmelzeisen, G.; Schoemaker, M.; Klotzer, H.M.; Kirchsteiger, H.; Eikmeier, H.; Re, L. (2013). *Performance Evaluations of Continuous Glucose Monitoring Systems: Precision Absolute Relative Deviation Is Part of the Assessment (4, 824-832). J. Diabet. Sci. Technol.*
24. ISO. Consulta en 2016 de http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=54976
25. Klueh, U.; Liu, Z.; Feldman, B.; Henning, T.P.; Cho, B.; Ouyang, T.; Kreutzer, D. (2011). *Metabolic Biofouling of Glucose Sensors in Vivo: Role of Tissue Microhemorrhages (3, 583-595). J. Diabet. Sci. Technol.*

PRESUPUESTO

1. Precio de la mano de obra y los materiales

1.1. Mano de obra

Con respecto al coste de la mano de obra, se distingue entre el precio del ingeniero industrial que se ha encargado de la realización del proyecto y el precio del ingeniero industrial especializado en el campo del páncreas artificial.

En el primero de los casos el coste se ha establecido en 21,42 €/h. El precio del ingeniero industrial especializado asciende a 27,06 €/h.

Como ya se ha dicho, el ingeniero industrial es el encargado de la ejecución del proyecto, por su parte el ingeniero industrial especialista se ha encargado de apoyar y resolver las dudas del ingeniero industrial, a través de diversas consultas a lo largo de la realización del proyecto; por lo tanto, en el presente presupuesto se hará referencia al mismo como ingeniero de consulta.

Cabe destacar aquí que el proyecto se ha realizado entre septiembre de 2015 y junio de 2016, con lo que la duración total del mismo ha sido de 10 meses. Además, considerando una jornada laboral de 3 horas, y los festivos y periodos vacacionales correspondientes al calendario académico, el número de horas realizadas por el ingeniero industrial asciende a un total de 576.

1.2. Materiales

Los materiales utilizados durante la ejecución del trabajo se pueden resumir como hardware, software y material de reprografía.

En cuanto a hardware se ha empleado un ordenador Acer equipado con un procesador Intel Core i7 - 6500U, una memoria RAM de 8GB y una tarjeta gráfica NVIDIA GeForce 920M. El precio de este ordenador se trata de 800 €. El plazo de amortización del mismo se ha establecido en 3 años (36 meses), con lo que, el precio proporcional a los 10 meses de ejecución del proyecto es de 222,22 €. Conviene aquí indicar que en el precio del ordenador viene incluido el precio del sistema operativo, es este caso Windows 8.

Los programas necesarios para la realización del proyecto son Matlab 2015b y Microsoft Office 2013, en el caso de este ultimo los complementos utilizados han sido Microsoft Word y Microsoft Excel.

El precio de estas licencias es anual, con lo que del mismo modo que para el ordenador es necesario calcular el precio proporcional para los diez meses de uso, de este modo:

- Matlab 2015b. El costo anual es de 135 € con lo que el costo de 10 meses es de 112,5 €.
- Microsoft Office 2013. El costo anual es de 90 € con lo que el costo de 10 meses es de 75 €.

Con respecto a la amortización, tanto del ordenador como de las licencias, es conveniente considerar que también sería necesario tener en cuenta que en un proyecto industrial, fuera del ámbito académico, los programas no se utilizarían únicamente para un proyecto. Pero debido a que esto es imposible de contemplar en un Trabajo Final de Grado, se realizarán los cálculos sucesivos con el valor indicado en los párrafos anteriores.

Tras calcular el precio total del uso de hardware y software durante los 10 meses, se ha calculado un precio por hora simbólico como el cociente entre este precio y el número de horas totales en los que se ha empleado el programa, así se obtiene:

- Ordenador Acer: 0,3858 €/h.
- Matlab 2015b: 0,2691 €/h.
- Office 2013: 0,2294 €/h.

Por último, dentro del material de reprografía se incluyen los gastos de impresión, folios y bolígrafos, entre otros. El precio total de este tipo de materiales se trata de 47,32 €.

También se pueden incluir aquí los medios auxiliares o costes directos complementarios que se establecen en este trabajo como un 2% del resto de jornales y materiales de cada unidad de obra.

1.3. Cuadro de precios de recurso

	<i>Descripción del recurso</i>	<i>Precio</i>
1	Mano de obra	
1.1	h Ingeniero industrial	21,42
1.2	h Ingeniero industrial de consulta	27,06
2	Materiales	
2.1	h Ordenador Acer	0,3858
2.2	h Matlab 2015b	0,2691
2.3	h Office 2013	0,2294
2.4	u Material de reprografía	47,32
3	Medios auxiliares	
3.1	% Costes directos complementarios	

2. Precios de las unidades de obra

2.1. Precios unitarios

El proyecto puede ser dividido en distintas unidades de obra de acuerdo a las distintas fases desarrolladas en el Trabajo Final de grado. De este modo, se han definido las unidades de obras que se detallan en el cuadro de precios unitarios.

<i>Act.</i>	<i>Descripción de las unidades de obra</i>	<i>Precio</i>
1	u Recopilación de datos Partiendo de los documentos aportados por el hospital y los informes extraídos de los sistemas de monitorización continua de glucosa se emparejaran los datos y se dividirán por paciente, sensor y visita al hospital. Tras esto se introducirán dichos datos a Matlab.	1.180,81
2	u Análisis de datos Implementando los programas necesarios en Matlab, incluye una evaluación de los sensores a través de las distintas métricas, un ANOVA y un análisis de sensibilidad.	5.369,21
3	u Propuesta y prueba del algoritmo Implementación del algoritmo adaptativo a partir de Matlab, así como la prueba con diferentes parámetros y la comparación de estas pruebas en busca de la prueba óptima.	5.785,19
4	u Redacción del informe Desarrollo de un documento en el que se recojan todos los procedimientos seguidos y los resultados de los mismos.	2.215,91

2.2. Precios descompuestos

Para la ejecución de cada unidad de obra ha sido necesario el empleo de diversos recursos, de este modo en el cuadro de precios descompuestos se muestra el desglose de las mismas.

<i>Act.</i>	<i>Unidades de obra</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Precio</i>	<i>Importe</i>
1	u Recopilación de datos			
1.1	h Ingeniero industrial	46	21,42	985,32
1.2	h Ingeniero industrial consulta	4	27,06	108,24
1.3	h Ordenador Acer	46	0,39	17,75
1.4	h Microsoft Excel	41	0,23	9,40
1.5	h Matlab 2015b	12	0,27	3,23
1.6	% Medios auxiliares	2%	1.123,94	22,48
1.7	% Costes indirectos	3%	1.146,42	34,39
	TOTAL			1.180,81
2	u Análisis de datos			
2.1	h Ingeniero industrial	209	21,42	4.476,78
2.2	h Ingeniero industrial consulta	18	27,06	487,08
2.3	h Ordenador Acer	209	0,39	80,63
2.4	h Microsoft Excel	51	0,23	11,70
2.5	h Microsoft Word	12	0,23	2,75
2.6	h Matlab 2015b	192	0,27	51,67
2.7	% Medios auxiliares	2%	5.110,62	102,21
2.8	% Costes indirectos	3%	5.212,83	156,38
	TOTAL			5.369,21
3	u Propuesta y prueba del algoritmo			
3.1	h Ingeniero industrial	229	21,42	4.905,18
3.2	h Ingeniero industrial consulta	16	27,06	432,96
3.3	h Ordenador Acer	229	0,39	88,35
3.4	h Microsoft Excel	93	0,23	21,33
3.5	h Microsoft Word	5	0,23	1,15
3.6	h Matlab 2015b	214	0,27	57,60
3.7	% Medios auxiliares	2%	5.506,56	110,13
3.8	% Costes indirectos	3%	5.616,69	168,50
	TOTAL			5.785,19

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

4	u	Redacción del informe			
4.1	h	Ingeniero industrial	92	21,42	1.970,64
4.2	h	Ingeniero industrial consulta	1	27,06	27,06
4.3	h	Ordenador Acer	92	0,39	35,49
4.4	h	Microsoft Excel	33	0,23	7,57
4.5	h	Microsoft Word	92	0,23	21,10
4.6	u	Material de reprografía	1	47,32	47,32
4.7	%	Medios auxiliares	2%	2.109,18	42,18
4.8	%	Costes indirectos	3%	2.151,37	64,54
		TOTAL			2.215,91

3. Presupuesto de ejecución por contrata

Una vez se dispone de los precios unitarios se puede calcular el presupuesto de ejecución material, así como el presupuesto de ejecución por contrata incluyendo el beneficio industrial y los gastos generales. Por último, para la obtención del presupuesto total se le aplicará, como a todo proyecto industrial, un IVA del 21%.

<i>Unidades de obra</i>	<i>Importe</i>
1. Recopilación de datos	1.180,81
2. Análisis de datos	5.369,21
3. Propuesta y prueba del algoritmo	5.785,19
4. Redacción del informe	2.215,91
TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL	14.551,13
13% Gastos generales	1.891,65
6% Beneficio industrial	873,07
TOTAL EJECUCIÓN POR CONTRATA	17.315,84
21% IVA	3.636,33
TOTAL PRESUPUESTO	20.952,17

Asciende el presente presupuesto a la expresada cantidad de:

VEINTEMIL NOVECIENTOS CINCUENTA Y DOS EUROS CON DIECISIETE CENTIMOS

DISEÑO DE UN NUEVO ALGORITMO DE CALIBRACIÓN ADAPTATIVO PARA LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1