

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 068**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2003 E 03785156 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1534121**

54 Título: **Método, sistema y producto de programa informático para el procesamiento de datos de auto-supervisión de glucemia (SMBG) para mejorar la autogestión diabética**

30 Prioridad:

13.08.2002 US 402976 P
13.06.2003 US 478377 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2014

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION
(100.0%)
250 WEST MAIN STREET, SUITE 300
CHARLOTTESVILLE, VA 22902, US

72 Inventor/es:

KOVATCHEV, BORIS P. y
COX, DANIEL J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 456 068 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método, sistema y producto de programa informático para el procesamiento de datos de auto-supervisión de glucemia (SMBG) para mejorar la autogestión diabética

5

Campo de la invención

El presente sistema se refiere en general al control glucémico de individuos con diabetes y, más particularmente, a un sistema informatizado y un método para la evaluación de hemoglobina glucosilada predictiva (HbA_{1c} y HbA_1) y el riesgo de desarrollar hipoglucemia.

10

Antecedentes de la invención

Estudios exhaustivos, incluyendo el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (véase DCCT Research Group: The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications Of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329: 978-986, 1993), el Stockholm Diabetes Intervention Study (véase Reichard P, Phil M: Mortality and Treatment Side Effects During Long-term Intensified Conventional Insulin Treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*, 43: 313-317, 1994), y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (véase UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of Intensive Blood Glucose Control With Metformin On Complications In Patients With Type 2 Diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352: 837-853, 1998), han demostrado repetidamente que la manera más eficaz de prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes es mantener estrictamente los niveles de glucemia (BG) dentro de un intervalo normal usando terapia con insulina intensiva.

15

20

25

30

35

Sin embargo, los mismos estudios han documentado también algunos efectos adversos de la terapia con insulina intensiva, el más agudo de los cuales es el riesgo incrementado de hipoglucemia grave (SH) frecuente, una afección definida como un episodio de neuroglucopenia que imposibilita el auto-tratamiento y requiere ayuda externa para la recuperación (véase DCCT Research Group: Epidemiology of Severe Hypoglycemia In The Diabetes Control and Complications Trial. *American Journal of Medicine*, 90: 450-459, 1991, y DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 46: 271-286, 1997). Dado que la SH puede dar como resultado accidentes, coma e incluso la muerte, los pacientes y los profesionales sanitarios están disuadidos de seguir una terapia intensiva. Por consiguiente, la hipoglucemia ha sido identificada como una barrera fundamental para un control glucémico mejorado (Cryer PE: Hypoglycemia is the Limiting Factor in the Management Of Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15: 42-46, 1999).

40

Por lo tanto, los pacientes con diabetes se enfrentan a un problema de optimización permanente de mantener un estricto control glucémico sin incrementar su riesgo de hipoglucemia. Un desafío fundamental relacionado con este problema es la creación de métodos sencillos y fiables que sean capaces de evaluar tanto el control glucémico del paciente como su riesgo de hipoglucemia, y que puedan aplicarse en sus entornos cotidianos.

45

Se ha sabido bien durante más de veinte años que la hemoglobina glucosilada es un marcador para el control glucémico de individuos con Diabetes Mellitus (de tipo I o tipo II). Numerosos investigadores han investigado esta relación y han descubierto que la hemoglobina glucosilada generalmente refleja los niveles promedio de BG de un paciente durante los dos meses previos. Dado que, en la mayoría de los pacientes con diabetes, los niveles de BG fluctúan considerablemente a lo largo del tiempo, se sugirió que la conexión real entre el control de glucosa integrado y la HbA_{1c} se observaría solamente en pacientes que se sabe que están en un control de glucosa estable durante un largo periodo de tiempo.

50

Estudios anteriores de dichos pacientes produjeron una relación casi determinista entre el nivel de BG promedio en las 5 semanas precedentes y HbA_{1c} , y esta asociación curvilínea produjo un coeficiente de correlación de 0,98 (véase Aaby Svendsen P, Lauritzen T, Soegard U, Nerup J (1982). Glycosylated Hemoglobin and Steady-State Mean Blood Glucose Concentration in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes, *Diabetologia*, 23, 403-405). En 1993 el DCCT concluyó que HbA_{1c} era el "candidato lógico" para un ensayo de hemoglobina glucosilada de referencia, y el DCCT estableció una relación lineal entre la BG media anterior y la HbA_{1c} (véase Santiago JV (1993). Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes*, 42, 1549-1554).

55

Se desarrollaron directrices que indicaban que una HbA_{1c} del 7 % corresponde a una BG media de 8,3 mM (150 mg/dl), una HbA_{1c} del 9 % corresponde a una BG media de 11,7 mM (210 mg/dl), y un incremento del 1 % de HbA_{1c} corresponde a un incremento de BG media de 1,7 mM (30 mg/dl, 2). El DCCT también sugería que, dado que la medición de la BG directamente no es práctica, se podría evaluar el control glucémico de un paciente con una única y sencilla prueba, concretamente HbA_{1c} . Sin embargo, los estudios demuestran claramente que la HbA_{1c} no es sensible a la hipoglucemia.

60

De hecho, no existe ningún indicador fiable del riesgo inmediato de SH de un paciente a partir de datos cualesquiera. El DCCT concluyó que solamente aproximadamente el 8 % de futura SH podría predecirse a partir de variables conocidas tales como el historial de SH, baja HbA_{1c} , y desconocimiento de hipoglucemia. Una reciente

65

revisión detalla el actual estado clínico de este problema, y proporciona opciones para prevenir SH, que están disponibles para pacientes y sus profesionales sanitarios (véase Bolli, GB: How To Ameliorate The Problem of Hypoglycemia In Intensive As Well As Nonintensive Treatment Of Type I Diabetes. Diabetes Care, 22, Suplemento 2: B43-B52, 1999).

5 Los dispositivos supervisores de BG domésticos contemporáneos proporcionan los medios para frecuentes mediciones de BG a través de Auto-Supervisión de BG (SMBG). Sin embargo, el problema con la SMBG es que existe un eslabón perdido entre los datos recogidos por los dispositivos supervisores de BG, y HbA_{1c} e hipoglucemia. En otras palabras, actualmente no existen métodos fiables para evaluar la HbA_{1c} y reconocer hipoglucemia
10 inminente basado en las lecturas de SMBG (véase Bremer T y Gough DA: Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. Diabetes 48: 445-451, 1999).

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar este eslabón perdido proponiendo tres algoritmos distintos, pero compatibles, para evaluar HbA_{1c} y el riesgo de hipoglucemia a partir de de datos de SMBG, que se usarán para predecir el riesgo de hipoglucemia a corto plazo y a largo plazo, y el riesgo de hiperglucemia a largo plazo.
15

Los inventores han descrito anteriormente que una razón para un eslabón perdido entre los datos de SMBG disponibles de forma rutinaria y la evaluación de HbA_{1c} y el riesgo de hipoglucemia, es que los sofisticados métodos de recogida de datos y evaluación clínica usados en la investigación sobre diabetes, están apoyados de forma infrecuente por procedimientos estadísticos específicos de diabetes y matemáticamente sofisticados:
20

Respondiendo la necesidad de análisis estadísticos que tienen en cuenta la distribución específica de datos de BG, los inventores desarrollaron una transformación simetrizante de la escala de medición de la glucemia (véase Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA y WL Clarke (1997). Symmetization of the Blood Glucose Measurement Scale and Its Applications, Diabetes Care, 20, 1655-1658) que funciona de la siguiente manera. Los niveles de BG se miden en mg/dl en los Estados Unidos, y en mmol/l (o mM) en la mayoría de los demás países. Las dos escalas están directamente relacionadas mediante 18 mg/dl = 1 mM. Todo el intervalo de BG se proporciona en la mayoría de referencias como de 1,1 a 33,3 mM, y se considera que éste cubre prácticamente todos los valores observados. De acuerdo con las recomendaciones del DCCT (véase DCCT Research Group (1993) The Effect Of Intensive Treatment of Diabetes On the Development and Progression of Long-Term Complications of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. New England Jopurnal of Medicine, 329, págs. 978-986) el intervalo de BG diana - también conocido como intervalo euglucémico - para una persona con diabetes es de 3,9 a 10 mM, la hipoglucemia se produce cuando la BG cae por debajo de 3,9 mM, e hiperglucemia es cuando la BG se eleva por encima de 10 mM. Desafortunadamente, esta escala es numéricamente asimétrica – el intervalo hiperglucémico (de 10 a 33,3mM) es más amplio que el intervalo hipoglucémico (de 1,1 a 3,9 mM), y el intervalo euglucémico (de 3,9 a 10 mM) no está centrado dentro de la escala. Los inventores corrigen esta asimetría introduciendo una transformación, $f(BG)$, que es una función continua definida en el intervalo de BG [1,1, 33,3], que tiene la forma analítica de dos parámetros:
25
30
35

$$f(BG, \alpha, \beta) = [(\ln(BG))^\alpha - \beta], \quad \alpha, \beta > 0$$

y que cumple las suposiciones:

40 A1: $f(33,3, \alpha, \beta) = -f(1,1, \alpha, \beta)$

y

A2: $f(10,0, \alpha, \beta) = -f(3,9, \alpha, \beta)$.

A continuación, $f(.)$ se multiplica por un tercer parámetro de conversión a escala para fijar los valores mínimo y máximo del intervalo de BG transformado en $-\sqrt{10}$ y $\sqrt{10}$ respectivamente. Estos valores son convenientes, dado que una variable aleatoria con una distribución normal estándar tiene el 99,8 % de sus valores dentro del intervalo $[-\sqrt{10}, \sqrt{10}]$. Si BG se mide en mmol/l, cuando se resuelve numéricamente con respecto a las suposiciones A1 y A2, los parámetros de la función $f(BG, \alpha, \beta)$ son $\alpha = 1,026$, $\beta = 1,861$, y el parámetro de cierre es $\gamma = 1,794$. Si BG se mide en mg/dl en su lugar, se calcula que los parámetros son $\alpha = 1,084$, $\beta = 5,381$ y $\gamma = 1,509$.
45

50 Por lo tanto, cuando la BG se mide en mmol/l, la transformación simetrizante es $f(BG) = 1,794[(\ln(BG))^{1,026} - 1,861]$ y, cuando BG se mide en mg/dl, la transformación simetrizante es $f(BG) = 1,509[(\ln(BG))^{1,084} - 5,381]$.

Sobre la base de la transformación simetrizante $f(.)$ los inventores presentaron el índice de BG baja - una nueva medición para evaluar el riesgo de hipoglucemia a partir de lecturas de SMBG (véase Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, Clarke WL: Frequency of Severe Hypoglycemia In IDDM Can Be Predicted From Self-Monitoring Blood Glucose Data. Journal of Clinical Endocrinology, y Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke WL. Assessment of Risk for Severe Hypoglycemia Among Adults With IDDM: Validation of the Low Blood Glucose Index, Diabetes Care 21: 1870-1875,1998). Dada una serie de datos de SMBG, el índice de BG baja se calcula como el promedio de $10 \cdot f(BG)^2$ tomado para valores de $f(BG) < 0$ y 0 en caso contrario. También se sugirió un índice de BG alta, computado de manera simétrica al índice de BG
55
60

baja, sin embargo este índice no encontró su aplicación práctica.

Usando el índice de BG baja en un modelo de regresión, los inventores fueron capaces de explicar el 40 % de la varianza de episodios de SH en los 6 meses posteriores basado en el historial de SH y datos de SMBG, y más tarde de mejorar esta predicción al 46 % (véase Kovatchev BP, Straume M, Farhi LS, Cox DJ: Estimating the Speed of Blood Glucose Transitions and its Relationship With Severe Hypoglycemia. Diabetes, 48: Suplemento 1, A363, 1999).

Además, los inventores desarrollaron algunos datos respecto a HbA_{1c} y SMBG (véase Kovatchev BP, Cox DJ, Straume M, Farhi LS. Association of Self-monitoring Blood Glucose Profiles with Glycosylated Hemoglobin. En: Methods in Enzymology, vol. 321: Numerical Computer Methods, Parte C, Michael Johnson and Ludvig Brand, Eds., Academic Press, NY; 2000).

Estos desarrollos se convirtieron en parte de los antecedentes teóricos de esta invención. Para llevar esta teoría a la práctica, se añadieron varios componentes teóricos clave, entre otras cosas, tal como se describe en las siguientes secciones. En particular, se desarrollaron tres métodos para emplear la evaluación de HbA_{1c}, riesgo de hipoglucemia a largo plazo y a corto plazo. El desarrollo de estos métodos se basaba, aunque sin limitarse a ello, en análisis detallado de datos para 867 individuos con diabetes que incluían más de 300.000 lecturas de SMBG, registros de hipoglucemia grave y determinaciones de HbA_{1c}.

El documento EP 0 881 495 A1 desvela una gestión de diabetes basada en un método para supervisar la eficacia del tratamiento de diabetes. El método predice el nivel del componente de HbA_{1c} de hemoglobina glucosilada en la sangre de un paciente. El modelo matemático subyacente predice el comportamiento del componente de HbA_{1c} con respecto al nivel de glucemia usando mediciones previas de ambos componentes (HbA_{1c} y nivel de glucemia). El modelo se actualiza cada vez que se mide un nuevo nivel y aplica posteriormente el modelo actualizado para predecir niveles de HbA_{1c} adicionales entre mediciones de ese nivel usando mediciones del nivel de glucemia obtenidas desde la última medición de HbA_{1c}.

Los inventores han buscado, por lo tanto, mejorar respecto a las limitaciones mencionadas anteriormente asociadas con los métodos convencionales, y proporcionar de este modo métodos sencillos y fiables que sean capaces de evaluar tanto el control glucémico de los pacientes como el riesgo de hipoglucemia, y que puedan aplicarse a sus entornos cotidianos.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un método tal como se define en la reivindicación 1, un sistema definido en la reivindicación 2, y un producto de programa informático tal como se define en la reivindicación 23.

Realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

El anterior y otros objetos, características y ventajas de la presente invención, así como la propia invención, se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas, cuando se lee junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La **figura 1** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de un mes después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 2** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de tres meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 3** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 4** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para 2 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de tres meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 5** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para 2 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 6** es un diagrama de bloques funcional para un sistema informático para la implementación de la presente invención.

Las **figuras 7-9** son diagramas de bloques esquemáticos de variaciones alternativas de procesadores, en

elaces de comunicación y sistemas relacionados con la presente invención.

La **figura 10** presenta gráficamente las probabilidades empíricas y teóricas para 3 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja del ejemplo N° 1.

La **figura 11** muestra gráficamente el análisis de los valores residuales de este modelo que mostraba una distribución cercana a la normal de los valores residuales para el conjunto de datos de capacitación 1 del ejemplo N° 1.

La **figura 12** muestra gráficamente el análisis de los valores residuales de este modelo que mostraba una distribución cercana a la normal de los valores residuales 1 del ejemplo N° 1.

La **figura 13** muestra gráficamente una evidencia estadística para lo que se proporciona mediante la representación gráfica de probabilidad 1 del ejemplo N° 1.

La **figura 14** presenta gráficamente la dependencia suavizada entre la tasa de aciertos y la relación R_{ud} expresada en porcentaje en el ejemplo N° 1.

La **figura 15** presenta gráficamente la dependencia entre el periodo de predicción y la tasa de aciertos correspondiente en el ejemplo N° 1.

Las **figuras 16 (A)-(B)** presentan gráficamente un riesgo en un mes de hipoglucemia significativa en T1DM predicho mediante el LBGI para ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo ($F = 7,2$, $p < 0,001$) y ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo ($F = 13,9$, $p < 0,001$) en el ejemplo N° 2.

Las **figuras 17 (A)-(B)** presentan gráficamente un riesgo en 3 meses de hipoglucemia significativa en T1DM predicho mediante el LBGI para ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo ($F = 9,2$, $p < 0,001$) y ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo ($F = 14,7$, $p < 0,001$) en el ejemplo N° 2.

Las **figuras 18 (A)-(B)** presentan gráficamente un riesgo en un mes de hipoglucemia significativa en T2DM predicho mediante el LBGI para ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo ($F = 6,0$, $p < 0,005$) y ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo ($F = 25,1$, $p < 0,001$) en el ejemplo N° 2.

Las **figuras 19 (A)-(B)** presentan gráficamente un riesgo en 3 meses de hipoglucemia significativa en T2DM predicho mediante el LBGI para ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo ($F = 5,3$, $p < 0,01$) y ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo ($F = 20,1$, $p < 0,001$) en el ejemplo N° 2.

Descripción detallada de la invención

La invención hace posible, aunque sin limitarse a ello, la creación de métodos precisos para la evaluación del control glucémico en diabéticos, e incluye un código de firmware y software que se utilizarán para calcular los componentes clave del método. Los métodos de la invención para evaluar HbA_{1c} , la probabilidad a largo plazo de SH y el riesgo de hipoglucemia a corto plazo, también están validados basado en los exhaustivos datos recogidos, tal como se describirá más adelante en este documento. Finalmente, los aspectos de estos métodos pueden combinarse en una presentación o matriz estructurada.

I. Evaluación de HbA_{1c}

La invención incluye un método, sistema y producto de programa informático para evaluar HbA_{1c} a partir de un periodo predeterminado de datos de SMBG recogidos, por ejemplo 4-6 semanas. En una realización, la invención proporciona un método y sistema informatizado (o de otro tipo) para evaluar la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un lapso de tiempo predeterminado. El método incluye evaluar la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un primer lapso de tiempo predeterminado, comprendiendo el método: preparar los datos para estimar HbA_{1c} usando una secuencia predeterminada de fórmulas matemáticas. Las fórmulas matemáticas definidas como: pre-procesamiento de los datos; estimación de HbA_{1c} usando al menos una de cuatro fórmulas predeterminadas; y validación de la estimación mediante criterios de selección de la muestra. El primer lapso de tiempo predeterminado puede ser de aproximadamente 60 días, o como alternativa el primer lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 75 días, o entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 90 días, o según se desee. El preprocesamiento de los datos para cada paciente comprende: la conversión de BG en plasma en BG en sangre completa en mg/dl; la conversión de BG medida en mg/dl en unidades de mmol/l; y el cálculo del índice de glucemia baja (RLO1) y el índice de glucemia alta (RHI1). El preprocesamiento de los datos para cada paciente usa una fórmula matemática predeterminada definida como: la conversión de BG en plasma en BG en sangre completa en mg/dl mediante $BG = PLASBG \text{ (mg/dl) } / 1,12$; la conversión de BG medida en mg/dl en unidades de mmol/l mediante $BGMM = BG/18$; y el cálculo del índice de glucemia baja (RLO1) y el índice de glucemia alta (RHI1). El preprocesamiento de los datos usa además una fórmula matemática predeterminada definida como: $Scale = [\ln(BG)]^{1,0845} - 5,381$, en la que BG se mide en unidades de mg/dl; $Risk1 = 22,765(Scale)^2$, en la que $RiskLO = Risk1$ si (BG es menor de aproximadamente 112,5) y por lo tanto el riesgo de LBGI existe, en caso contrario $RiskLO = 0$; $RiskHI = Risk1$ si (BG es mayor de aproximadamente 112,5) y, por lo tanto, el riesgo de HBGI existe, en caso contrario $RiskHI = 0$; $BGMM1 =$ promedio de BGMM por paciente; $RLO1 =$ promedio de RiskLO por paciente; $RHI1 =$ promedio de RiskHI por paciente; $L06 =$ promedio de

RiskLO calculado solamente para lecturas durante la noche, en caso contrario ausente si no hay lecturas durante la noche; N06, N12, N24 son el porcentaje de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo; NC1 = número total de lecturas de SMBG en el primer lapso de tiempo predeterminado; y NDAY5 = número de días con lecturas de SMBG en el primer lapso de tiempo predeterminado. Los N06, N12, N24 son el porcentaje de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo de periodo de tiempo de aproximadamente 0-6:59 horas; periodo de tiempo de aproximadamente 7-12:59 horas, y periodo de tiempo de aproximadamente 18-23:59 horas, respectivamente, u otros porcentajes y números de intervalos deseados.

El método comprende además asignar un grupo dependiendo del índice de BG alta calculado del paciente usando una fórmula matemática predeterminada. Esta fórmula puede definirse como: si (RHI1 es \leq aproximadamente 5,25 o si RHI1 es \geq aproximadamente 16) entonces el grupo asignado = 0; si (RHI1 es $>$ aproximadamente 5,25 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 7,0) entonces el grupo asignado = 1; si (RHI1 es \geq aproximadamente 7,0 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 8,5) entonces el grupo asignado = 2; y si (RHI1 es \geq aproximadamente 8,5 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 16) entonces el grupo asignado = 3.

A continuación, el método puede incluir, además, proporcionar estimaciones usando una fórmula matemática predeterminada definida como: $E0 = 0,55555 \cdot BGMM1 + 2,95$; $E1 = 0,50567 \cdot BGMM1 + 0,074 \cdot L06 + 2,69$; $E2 = 0,55555 \cdot BGMM1 - 0,074 \cdot L06 + 2,96$; $E3 = 0,44000 \cdot BGMM1 + 0,035 \cdot L06 + 3,65$; y si (Grupo = 1) entonces $EST2 = E1$, o si (Grupo = 2) entonces $EST2 = E2$, o si (Grupo = 3) entonces $EST2 = E3$, en caso contrario $EST2 = E0$.

El método comprende proporcionar corrección adicional de las estimaciones usando una fórmula matemática predeterminada definida como: si ((L06)ausente) $EST2 = E0$, si (RLO1 es \leq aproximadamente 0,5 y RHI1 es \leq aproximadamente 2,0) entonces $EST2 = E0 - 0,25$; si (RLO1 es \leq aproximadamente 2,5 y RHI1 es $>$ aproximadamente 26) entonces $EST2 = E0 - 1,5 \cdot RLO1$; y si ((RLO1/RHI1) es \leq aproximadamente 0,25 y L06 es $>$ aproximadamente 1,3) entonces $EST2 = EST2 - 0,08$.

La estimación de la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante el primer lapso de tiempo predeterminado puede conseguirse estimando HbA_{1c} usando al menos una de cuatro fórmulas matemáticas predeterminadas definidas como:

- HbA_{1c} = el EST2 definido anteriormente o tal como se ha corregido anteriormente;
- $HbA_{1c} = 0,809098 \cdot BGMM1 + 0,064540 \cdot RLO1 - 0,1516733 \cdot RHI1 + 1,873325$, en la que BGMM1 es la BG promedio (mmol/l), RLO1 es el índice de BG baja, RHI1 es el índice de BG alta;
- $HbA_{1c} = 0,682742 \cdot HBA0 + 0,054377 \cdot RHI1 + 1,553277$, en la que HBA0 es una lectura de HbA_{1c} de referencia previa tomada aproximadamente un segundo periodo predeterminado antes de la estimación, en la que RHI1 = es el índice de BG alta; o
- $HbA_{1c} = 0,41046 \cdot BGMM1 + 4,0775$ en la que BGMM1 es la BG promedio (mmol/l). El segundo lapso de tiempo predeterminado puede ser de aproximadamente tres meses; de aproximadamente 2,5 meses a aproximadamente 3,5 meses; o de aproximadamente 2,5 meses a seis meses, o según se desee.

La validación de la estimación usando criterios de selección de la muestra de la estimación de HbA_{1c} se consigue solamente si la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado cumple al menos uno de los siguientes cuatro criterios:

- un criterio de frecuencia de prueba en el que si la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado contiene un promedio de al menos aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 pruebas por día; b) un criterio de frecuencia de prueba alternativa solamente si la muestra del lapso de tiempo predeterminado contiene al menos un tercer periodo de muestra predeterminado con lecturas con una frecuencia promedio de aproximadamente 1,8 lecturas/día (u otra frecuencia promedio deseada);
- un criterio de aleatoriedad de datos 1 en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (RLO1/RHI1 \geq aproximadamente 0,005), en la que: RLO1 es el índice de BG baja, RHI1 es el índice de BG alta; o
- un criterio de aleatoriedad de datos en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (N06 \geq aproximadamente el 3 %), y en el que N06 es el porcentaje de lecturas durante la noche. El tercer lapso de tiempo predeterminado puede ser de al menos 35 días, variar entre aproximadamente 35 días y aproximadamente 40 días, o entre aproximadamente 35 días y aproximadamente tan largo como el primer lapso de tiempo predeterminado, o según se desee.

II. Probabilidad a largo plazo de hipoglucemia grave (SH).

Otro aspecto incluye un método, sistema y producto de programa informático para estimar la probabilidad a largo plazo de hipoglucemia grave (SH). Este método usa lecturas de SMBG de un periodo predeterminado, por ejemplo de aproximadamente 4-6 semanas, y predice el riesgo de SH en el lapso de tiempo de los siguientes 6 meses aproximados. En una realización, la invención proporciona un método y sistema informatizado (o de otro tipo) para evaluar la probabilidad a largo plazo de hipoglucemia grave (SH) de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un lapso de tiempo predeterminado. El método para evaluar la probabilidad a largo plazo de hipoglucemia

grave (SH) o hipoglucemia moderada (MH) de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un lapso de tiempo predeterminado comprende: calcular el LBGI basado en los datos de BG recogidos; y estimar el número de futuros episodios de SH usando una fórmula matemática predeterminada basado en el LBGI calculado. El LBGI calculado se define matemática a partir de una serie de lecturas de BG x_1, x_2, \dots, x_n tomadas en momentos t_1, t_2, \dots, t_n como:

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n lbgi(x_i; a), \text{ donde: } lbgi(BG; a) = 10 \cdot f(BG)^a \text{ si } f(BG) > 0 \text{ y } 0$$

en caso contrario, y $a =$ aproximadamente 2, representando un parámetro de ponderación (u otro parámetro de ponderación según se desee).

10 Se define una categoría de riesgo predeterminada (RCAT), con lo que cada una de las categorías de riesgo (RCAT) representa un intervalo de valores para LBGI; y el LBGI se asigna a al menos una de dichas categorías de riesgo (RCAT). Las categorías de riesgo (RCAT) se definen de la siguiente manera:

- 15 categoría 1, en la que dicho LBGI es menor de aproximadamente 0,25;
- categoría 2, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,50;
- categoría 3, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 0,50 y aproximadamente 0,75;
- categoría 4, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,0;
- categoría 5, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,25;
- 20 categoría 6, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 1,25 y aproximadamente 1,50;
- categoría 7, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 1,75;
- categoría 8, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 1,75 y aproximadamente 2,0;
- categoría 9, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,5;
- categoría 10, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 3,0
- 25 categoría 11, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 3,5;
- categoría 12, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 4,25;
- categoría 13, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 4,25 y aproximadamente 5,0;
- categoría 14, en la que dicho LBGI está entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 6,5; y
- categoría 15, en la que dicho LBGI es superior a aproximadamente 6,5.

30 A continuación, la probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de SH se define respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT). Definir una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de SH dentro de un siguiente primer lapso de tiempo predeterminado respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la que: $a =$ aproximadamente -4,19 y $b =$ aproximadamente 1,75 (a y/o b pueden ser otros valores deseados). El primer lapso de tiempo predeterminado puede ser de aproximadamente un mes; variar entre aproximadamente 0,5 meses y aproximadamente 1,5 meses, o variar entre aproximadamente 0,5 meses y aproximadamente 3 meses, o según se desee.

40 También, se define la probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de SH dentro de de un siguiente segundo lapso de tiempo predeterminado respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la que: $a =$ aproximadamente -3,28 y $b =$ aproximadamente 1,50 (a y/o b pueden ser otros valores deseados). El segundo lapso de tiempo predeterminado puede ser de aproximadamente tres meses, variar entre aproximadamente 2 meses y aproximadamente 4 meses, o aproximadamente 3 meses y aproximadamente 6 meses, o según se desee.

45 Además, una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de SH dentro del siguiente tercer lapso de tiempo predeterminado se define respectivamente para cada una de las categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquiera $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la que: $a =$ aproximadamente -3,06 y $b =$ aproximadamente 1,45 (a y/o b pueden ser otros valores deseados). El tercer lapso de tiempo predeterminado puede ser de aproximadamente 6 meses, variar entre aproximadamente 5 meses y aproximadamente 7 meses, o variar entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 9 meses, o según se desee.

55 Como alternativa, una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de MH dentro del siguiente primer periodo predeterminado (intervalos de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 0,5-1,5 meses, aproximadamente 0,5-3 meses, o según se desee) se define respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la que: $a =$ aproximadamente -1,58 y $b =$ aproximadamente 1,05 (a y/o b pueden ser otros valores deseados).

60 Como alternativa, una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de MH dentro del siguiente segundo periodo predeterminado (intervalos de aproximadamente 3 meses, aproximadamente 2-4 meses, aproximadamente 3-6 meses, o según se desee) se define respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la

que: a = aproximadamente -1,37 y b = aproximadamente 1,14 (a y/o b pueden ser otros valores deseados).

Como alternativa, una probabilidad de incurrir en un número seleccionado de episodios de MH dentro del siguiente tercer periodo predeterminado (intervalos de aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5-7 meses, aproximadamente 3-9 meses, o según se desee) se define respectivamente para cada una de dichas categorías de riesgo asignadas (RCAT), usando la fórmula: $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario, en la que: a = aproximadamente -1,37 y b = aproximadamente 1,35 (a y/o b pueden ser otros valores deseados).

Además, se asignan clasificaciones de riesgo para futura hipoglucemia significativa del paciente. Las clasificaciones se definen de la siguiente manera: riesgo mínimo, en el que dicho LBGI es menor de aproximadamente 1,25; bajo riesgo, en el que dicho LBGI está entre aproximadamente 1,25 y aproximadamente 2,50; riesgo moderado, en el que dicho LBGI está entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5; y riesgo alto, en el que dicho LBGI está por encima de aproximadamente 5,0 (otros intervalos de clasificación pueden implementarse según se deseen).

III. Probabilidad a corto plazo para hipoglucemia grave (SH).

Otro aspecto más incluye un método, sistema y producto de programa informático para identificar periodos de 24 horas (u otros periodos seleccionados) de riesgo de hipoglucemia incrementado. Esto se consigue mediante el cálculo del riesgo de hipoglucemia a corto plazo usando lecturas de SMBG recogidas durante las 24 horas previas.

En una realización, la invención proporciona un método y sistema informatizado para evaluar el riesgo a corto plazo para hipoglucemia grave (SH) de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un lapso de tiempo predeterminado. El método para evaluar la probabilidad a corto plazo para hipoglucemia grave (SH) de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un lapso de tiempo predeterminado comprende: calcular valores de escala basado en dichos datos de BG recogidos; y calcular el valor de riesgo de BG bajo (RLO) para cada dato de BG. El RLO(BG) calculado se define matemáticamente como: $Scale = [\ln(BG)]^{1,0845} - 5,381$, en la que BG se mide en unidades de mg/dl; $Risk = 22,765(Scale)^2$; si (BG es menor de aproximadamente 112,5) entonces: $RLO(BG) = Risk$, en caso contrario $RLO(BG) = 0$. Como alternativa, el RLO(BG) calculado se define matemáticamente como: $Scale = [\ln(BG)]^{1,026} - 1,861$, en la que BG se mide en unidades de mmol/l; $Risk = 32,184(Scale)^2$; si (BG es \leq aproximadamente 112,5) entonces: $RLO(BG) = Risk$, en caso contrario $RLO(BG) = 0$.

El LBGI puede calcularse basado en los datos de BG recogidos. El LBGI calculado se define matemáticamente a partir de una serie de lecturas de BG x_1, x_2, \dots, x_n tomadas en momentos t_1, t_2, \dots, t_n como:

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n lbgi(x_i; 2), \text{ donde: } lbgi(BG; a) = RLO(BG).$$

El LBGI provisional puede calcularse basado en los datos de BG recogidos. El LBGI provisional calculado se define matemáticamente como: $LBGI(1) = RLO(x_1)$; $RLO2(1) = 0$; $LBGI(j) = ((j-1)/j) * LBGI(j-1) + (1/j) * RLO(x_j)$; y $RLO2(j) = ((j-1)/j) * RLO2(j-1) + (1/j) * (RLO(x_j) - LBGI(j))^2$.

El SBGI puede calcularse usando una fórmula matemática definida como $SBGI(n) = \sqrt{(RLO2(n))}$.

A continuación, la invención proporciona una calificación o advertencia de SH a corto plazo inminente. La calificación o advertencia se proporciona si: ($LBGI(150) \geq 2,5$ y $LBGI(50) \geq (1,5 * LBGI(150))$ y $SBGI(50) \geq SBGI(150)$) entonces dicha expedición de advertencia se califica o proporciona, o $RLO \geq (LBGI(150) + 1,5 * SBGI(150))$ entonces dicha expedición de advertencia se califica o proporciona, en caso contrario, no se califica o proporciona necesariamente una advertencia.

Como alternativa, a continuación, la invención proporciona una calificación o advertencia de SH a corto plazo inminente. La calificación o advertencia de se proporciona si:

($LBGI(n) \geq \alpha$ y $SBGI(n)$ mayor o igual que (β)) entonces dicha expedición de advertencia se califica o proporciona, y/o ($RLO(n) \geq (LBGI(n) + \gamma * SBGI(n))$) entonces dicha expedición de advertencia se califica o proporciona; en caso contrario no se califica o proporciona necesariamente una advertencia, en la que α, β y γ son parámetros umbral.

Los parámetros umbral α, β y γ se definen como $\alpha =$ aproximadamente 5, $\beta =$ aproximadamente 7,5, $\gamma =$ aproximadamente 1,5. Otras posibles combinaciones de parámetros se presentan en la tabla a continuación. Los valores pueden ser aproximaciones de los valores presentados a continuación así como cualquier combinación intermedia de valores en la tabla a continuación.

α	β	γ	α	β	γ
6,4	8,2	1,5	5,0	7,5	1,3
6,0	7,5	1,5	4,9	7,0	1,2

5,5	7,5	1,5	4,8	7,0	1,2
-----	-----	-----	-----	-----	-----

IV. Sistemas ejemplares

- 5 El método de la invención puede implementarse usando hardware, software o una combinación de los mismos y puede implementarse en uno o más sistemas informáticos u otros sistemas de procesamiento, tales como asistentes personales digitales (PDA), o directamente en dispositivos de auto-supervisión de glucemia (medidores de SMBG con memoria) equipados con capacidades de memoria y de procesamiento adecuadas. En una realización ejemplar, la invención se implementó en software ejecutado en un ordenador de uso general **900** tal como se ilustra en la **figura 6**. El sistema informático **600** incluye uno o más procesadores, tales como el procesador **604**. El procesador **604** está conectado a una infraestructura de comunicación **606** (por ejemplo, un bus de comunicaciones, barra de división o red). El sistema informático **600** puede incluir una interfaz de visualización **602** que emite gráficos, texto y otros datos procedentes de la infraestructura de comunicación **606** (o desde una memoria búfer de fotogramas que no se muestra) para visualización en la unidad de visualización **630**.
- 10 El sistema informático **600** también incluye una memoria principal **608**, preferentemente memoria de acceso aleatorio (RAM), y también puede incluir una memoria secundaria **610**. La memoria secundaria **610** puede incluir, por ejemplo, una unidad de disco duro **612** y/o a unidad de almacenamiento amovible **614**, que representa una disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, una memoria Flash, etc. La unidad de almacenamiento amovible **614** lee de y/o escribe en una unidad de almacenamiento amovible **618** de manera bien conocida. La unidad de almacenamiento amovible **618**, representa un disco flexible, cinta magnética, disco óptico, etc., que es leído por y en el que escribe la unidad de almacenamiento amovible **614**. Tal como se apreciará, la unidad de almacenamiento amovible **618** incluye un medio de almacenamiento utilizable por ordenador que tiene almacenado en su interior software y/o datos informáticos.
- 15 En realizaciones alternativas, la memoria secundaria **610** puede incluir otros medios para permitir que programas informáticos u otras instrucciones se carguen en el sistema informático **600**. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, una unidad de almacenamiento amovible **622** y una interfaz **620**. Los ejemplos de dichas unidades de almacenamiento amovibles/interfaces incluyen un cartucho de programa e interfaz de cartucho (tal como se encuentra en dispositivos de videojuegos), un chip de memoria amovible (tal como un ROM, PROM, EPROM o EEPROM) y el receptáculo asociado, y otras unidades de almacenamiento amovibles **622** e interfaces **620** que permiten que software y datos se transfieran desde la unidad de almacenamiento amovible **622** al sistema informático **600**.
- 20 El sistema informático **600** también puede incluir una interfaz de comunicaciones **624**. La interfaz de comunicaciones **624** permite que el software y los datos sean transferidos entre el sistema informático **600** y dispositivos externos. Los ejemplos de interfaz de comunicaciones **624** pueden incluir un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones (por ejemplo, en serie o en paralelo, etc.), una ranura y tarjeta PCMCIA, un módem, etc. El software y los datos transferidos mediante la interfaz de comunicaciones **624** están en forma de señales **628** que pueden ser electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales capaces de ser recibidas por la interfaz de comunicaciones **624**. Las señales **628** se proporcionan a la interfaz de comunicaciones **624** mediante una trayectoria de comunicaciones (es decir, canal) **626**. El canal **626** porta las señales **628** y puede implementarse usando alambre o cable, fibra óptica, una línea telefónica, un en elace por teléfono móvil, un en elace de RF, un en elace infrarrojo y otros canales de comunicaciones.
- 25 En este documento, las expresiones “medio de programa informático” y “medio utilizable por un ordenador” se usan para referirse, en general, a medios tales como la unidad de almacenamiento amovible **614**, un disco duro instalado en la unidad de disco duro **612**, y las señales **628**. Estos productos de programa informático son medios para proporcionar software al sistema informático **600**. La invención incluye dichos productos de programa informático.
- 30 Los programas informáticos (también llamados lógica de control informática) se almacenan en la memoria principal **608** y/o la memoria secundaria **610**. Los programas informáticos también pueden recibirse mediante la interfaz de comunicaciones **624**. Dichos programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten al sistema informático **600** realizar las características de la presente invención tal como se describen en el presente documento. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten al procesador **604** realizar las funciones de la presente invención. Por consiguiente, dichos programas informáticos representan controladores del sistema informático **600**.
- 35 En una realización en la que la invención se implementa usando software, el software puede almacenarse en un producto de programa informático y cargarse al sistema informático **600** usando la unidad de almacenamiento amovible **614**, el disco duro **612** o la interfaz de comunicaciones **624**. La lógica de control (software), cuando es ejecutada por el procesador **604**, hace que el procesador **604** realice las funciones de la invención tal como se describe en el presente documento.
- 40 En otra realización, la invención se implementa principalmente en hardware usando, por ejemplo, componentes de hardware tales como circuitos integrados específicos de aplicación (ASIC). La implementación de la máquina de

estados del hardware para realizar las funciones descritas en el presente documento será evidente para los expertos en la materia.

En otra realización más, la invención se implementa usando una combinación tanto de hardware como de software.

5 En una realización ejemplar de software de la invención, los métodos descritos anteriormente se implementaron en lenguaje de control SPSS, pero podrían implementarse en otros programas tales como, aunque sin limitarse a, lenguaje de programación C++ u otros programas disponibles para los expertos en la materia.

10 Las **figuras 7-9** muestran una representación en diagrama de bloques de realizaciones alternativas de la invención. Con referencia a la **figura 7**, se muestra una representación en diagrama de bloques del sistema **710** que esencialmente comprende el glucómetro **728** usado por un paciente **712** para registrar, *inter alia*, lecturas de dosificación de insulina y niveles de glucemia ("BG") medidos. Los datos obtenidos por el glucómetro **728** se transfieren preferentemente a través de enlaces de comunicación apropiados **714** o el módem de datos **732** a una
15 estación o chip de procesamiento, tal como un ordenador personal **740**, PDA, o teléfono móvil, o mediante un portal de Internet apropiado. Por ejemplo, los datos almacenados pueden almacenarse dentro del glucómetro **728** y pueden descargarse directamente al ordenador personal **740** a través de un cable de interfaz apropiado y a continuación transmitirse por Internet a una ubicación de procesamiento. Un ejemplo es el sistema de supervisión o medidor ONE TOUCH de LifeScan, Inc., que es compatible con el software IN TOUCH que incluye un cable de
20 interfaz para descargar los datos a un ordenador personal.

El glucómetro es común en la industria e incluye esencialmente cualquier dispositivo que pueda funcionar como un mecanismo de adquisición de BG. El medidor o mecanismo, dispositivo, herramienta o sistema de adquisición de BG
25 incluye diversos métodos convencionales dirigidos a extraer una muestra de sangre (por ejemplo mediante pinchazo en el dedo) para cada prueba, y una determinación del nivel de glucosa usando un instrumento que lee las concentraciones de glucosa mediante métodos electromecánicos o calorimétricos. Recientemente, se han desarrollados diversos métodos para determinar la concentración de analitos de sangre sin extraer sangre. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.267.152 de Yang et al., describe una técnica no invasiva de medir la concentración de glucosa en sangre usando espectroscopía láser de reflexión difusa de radiación cercana a la IR.
30 Dispositivos espectrométricos cerca del IR similares también se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.086.229 de Rosenthal et al., y la Patente de Estados Unidos N° 4.975.581 de Robinson et al.

La Patente de Estados Unidos N° 5.139.023 de Stanley describe un aparato de supervisión de glucemia transdérmica que depende de un potenciador de la permeabilidad (por ejemplo, una sal biliar) para facilitar el
35 movimiento transdérmico de glucosa a lo largo de un gradiente de concentración establecido entre el líquido intersticial y un medio de recepción. La Patente de Estados Unidos N° 5.036.861 de Sembrowich describe un supervisor de glucosa pasivo que recoge transpiración a través de un parche cutáneo, donde se usa un agente colinérgico para estimular la transpiración desde la glándula sudorípara ecrina. Dispositivos de recogida de transpiración similares se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.076.273 de Schoendorfer y la Patente de
40 Estados Unidos N° 5.140.985 de Schroeder.

Además, la Patente de Estados Unidos N° 5.279.543 de Glikfeld describe el uso de iontoforesis para muestrear de forma no invasiva una sustancia a través de la piel en un receptáculo sobre la superficie de la piel. Glikfeld enseña
45 que este procedimiento de muestreo puede acoplarse con un biosensor específico de glucosa o electrodos específicos de glucosa para supervisar la glucemia. Además, la Publicación Internacional N° WO 96/00110 de Tamada describe un aparato iontoforético para supervisión transdérmica de una sustancia diana, en la que se usa un electrodo iontoforético para mover a un analito a un depósito de recogida y se usa un biosensor para detectar al analito diana presente en el depósito. Finalmente, la Patente de Estados Unidos N° 6.144.869 de Berner describe un sistema de muestreo para medir la concentración de un analito presente.
50

Adicionalmente, el medidor o mecanismo de adquisición de BG puede incluir catéteres permanentes y muestreo de fluido de tejido subcutáneo.

El ordenador o PDA **740** incluye el software y el hardware necesarios para procesar, analizar e interpretar los datos
55 del paciente de diabetes auto-registrados de acuerdo con secuencias de flujo predefinidas (tal como se ha descrito anteriormente en detalle) y generar una salida de interpretación de datos apropiada. Preferentemente, los resultados del análisis y la interpretación de los datos realizados en los datos del paciente almacenados por el ordenador **740** se visualizan en forma de un informe en papel generado a través de una impresora asociada con el ordenador personal **740**. Como alternativa, los resultados del procedimiento de interpretación de datos pueden visualizarse
60 directamente en una unidad de pantalla de video asociada con el ordenador **740**.

La **figura 8** muestra una representación en diagrama de bloques de una realización alternativa que tiene un sistema de gestión de diabetes que es un aparato manejado por el paciente **810** que tiene una carcasa preferentemente lo suficientemente compacta para permitir que el aparato **810** sea sujetado con una mano y portado por un paciente.
65 Una banda guía para recibir una tira reactiva de glucemia (no se muestra) está ubicada en una superficie de la carcasa **816**. La banda guía es para recibir una muestra de sangre del paciente **812**. El aparato incluye un

microprocesador **822** y una memoria **824** conectada al microprocesador **822**. El microprocesador **822** está diseñado para ejecutar un programa informático almacenado en la memoria **824** para realizar los diversos cálculos y funciones de control tal como se ha descrito con más detalle anteriormente. Un teclado numérico **816** está conectado al microprocesador **822** a través de un decodificador de teclado numérico estándar **826**. La pantalla **814** está conectada al microprocesador **822** a través de una unidad de visualización **830**. El microprocesador **822** se comunica con la unidad de visualización **830** mediante una interfaz, y la unidad de visualización **830** actualiza y renueva la pantalla **814** bajo el control del microprocesador **822**. Un altavoz **854** y un reloj **856** también están conectados al microprocesador **822**. El altavoz **854** funciona bajo el control del microprocesador **822** para emitir tonos audibles que alertan al paciente de posible futura hipoglucemia. El reloj **856** suministra la fecha y la hora actuales al microprocesador **822**.

La memoria **824** también almacena valores de glucemia del paciente **812**, los valores de dosis de insulina, los tipos de insulina, y los valores de parámetros usados por el microprocesador **822** para calcular los futuros valores de glucemia, dosis de insulina suplementarias, y suplementos de carbohidratos. Cada valor de glucemia y valor de dosis de insulina se almacena en la memoria **824** con una fecha y hora correspondientes. La memoria **824** es preferentemente una memoria no volátil, tal como una memoria de solo lectura borrable eléctricamente (EEPROM).

El aparato **810** también incluye un medidor de glucemia **828** conectado al microprocesador **822**. El glucómetro **828** está diseñado para medir muestras de sangre recibidas en tiras reactivas de glucemia y para producir valores de glucemia a partir de mediciones de las muestras de sangre. Tal como se ha mencionado anteriormente, dichos medidores de glucosa se conocen bien en la técnica. El glucómetro **828** es, preferentemente, del tipo que produce valores digitales que son emitidos directamente al microprocesador **822**. Como alternativa, el medidor de glucemia **828** puede ser del tipo que produce valores analógicos. En esta realización alternativa, el medidor de glucemia **828** está conectado al microprocesador **822** a través de un convertidor de analógico a digital (no se muestra).

El aparato **810** incluye, además, un puerto de entrada/salida **834**, preferentemente un puerto en serie, que está conectado al microprocesador **822**. El puerto **834** está conectado a un módem **832** mediante una interfaz, preferentemente una interfaz RS232 estándar. El módem **832** es para establecer un enlace de comunicación entre el aparato **810** y un ordenador personal **840** o el ordenador de un profesional sanitario **838** a través de una red de comunicación **836**. Técnicas específicas para conectar dispositivos electrónicos a través de cables de conexión se conocen bien en la técnica. Otro ejemplo alternativo es la comunicación por tecnología "bluetooth".

Como alternativa, la **figura 9** muestra una representación en diagrama de bloques de una realización alternativa que tiene un sistema de gestión de diabetes que es un aparato manejado por el paciente **910**, similar a tal como se muestra en la **figura 8**, que tiene una carcasa preferentemente lo suficientemente compacta para permitir que el aparato **910** sea sujetado con una mano y portado por un paciente. Por ejemplo, un glucómetro separado o desprendible o mecanismo/módulo de adquisición de BG **928**. Ya existen dispositivos de auto-supervisión que son capaces de calcular directamente los algoritmos 1, 2, 3 y mostrar los resultados al paciente sin transmitir los datos a ninguna otra cosa. Los ejemplos de dichos dispositivos son ULTRA SMART de Lifescan Inc., Milpitas, CA y FREESTYLE TRACKER de Therasense, Alameda, CA.

Por consiguiente, las realizaciones descritas en el presente documento son capaces de ser implementadas en redes de comunicación de datos tales como Internet, realizando evaluaciones, estimaciones e información accesible para cualquier procesador u ordenador en cualquier ubicación remota, tal como se representa en las **figuras 6-9** y/o la Patente de Estados Unidos N° 5.851.186 de Wood. Como alternativa, los pacientes ubicados en ubicaciones remotas pueden hacer que los datos de BG sean transmitidos a un asistente sanitario o residencia central, o una ubicación remota diferente.

En resumen, la invención propone un método y sistema informatizado (o no informatizado) de análisis de datos para la evaluación simultánea de los dos componentes más importantes del control glucémico en individuos con diabetes: HbA1c y el riesgo de hipoglucemia. El método, aunque usando solamente datos de SMBG de rutina, proporciona, entre otras cosas, tres conjuntos de salida.

Las potenciales implementaciones del método, sistema y producto de programa informático de la invención es que proporciona las siguientes ventajas, aunque sin limitarse a éstas. En primer lugar, la invención mejora los dispositivos de supervisión de BG domésticos existentes produciendo y mostrando: 1) categorías estimadas para HbA1c, 2) probabilidad estimada de SH es los seis meses posteriores, y 3) riesgo de hipoglucemia a corto plazo estimado (es decir durante las próximas 24 horas). Esto último puede incluir advertencias, tales como una alarma, que indica episodios hipoglucémicos inminentes. Estos tres componentes también pueden estar integrados para proporcionar información continua sobre el control glucémico de individuos con diabetes, y para mejorar la supervisión de su riesgo de hipoglucemia.

Como ventaja adicional, la invención mejora software o hardware existente que recupera datos de SMBG. Dicho software o hardware es producido por virtualmente cualquier fabricante de dispositivos de supervisión de BG domésticos y es usado normalmente por pacientes y profesionales sanitarios para interpretar datos de SMBG. Los métodos y el sistema de la invención pueden incorporarse directamente en dispositivos supervisores de glucemia

domésticos existentes, o usarse en la mejora de software que recupera datos de SMBG, introduciendo un componente de interpretación de datos capaz de predecir tanto HbA_{1c} como periodos de riesgo de hipoglucemia incrementado.

5 Otra ventaja adicional más, la invención evalúa la precisión de dispositivos de supervisión de BG domésticos, en los intervalos tanto de baja como de alta BG, y en toda la escala de BG.

Además, otra ventaja, la invención evalúa la eficacia de diversos tratamientos para diabetes.

10 Adicionalmente, dado que los pacientes con diabetes se enfrentan a un problema de optimización permanente de mantener un estricto control glucémico sin incrementar su riesgo de hipoglucemia, la presente invención alivia este problema relacionado mediante el uso de sus métodos sencillos y fiables, es decir, la invención es capaz de evaluar tanto el control glucémico de los pacientes como su riesgo de hipoglucemia, y al mismo tiempo aplicarlo en sus entornos cotidianos.

15 Adicionalmente, la invención proporciona el eslabón perdido proponiendo tres algoritmos distintos, pero compatibles, para evaluar HbA_{1c} y el riesgo de hipoglucemia a partir de datos de SMBG, que se usarán para predecir los riesgos a corto plazo y a largo plazo de hipoglucemia, y el riesgo de hiperglucemia a largo plazo.

20 Otra ventaja, la invención evalúa la eficacia de nueva insulina o dispositivos de administración de insulina. Cualquier fabricante o investigador de insulina o dispositivos de administración de insulina puede utilizar las realizaciones de la invención para poner a prueba el éxito relativo de los tipos de insulina o diseños de dispositivo de administración propuestos o puestos a prueba.

25 Finalmente, otra ventaja, la invención evalúa la eficacia de fármacos que complementan a la terapia con insulina.

Ejemplos de la invención

I. EJEMPLO NO. 1

30 Este ejemplo No. 1 está constituido por tres algoritmos para evaluación simultánea, cuatro datos de SMBG de rutina, de los dos componentes más importantes del control glucémico en diabetes, HbA_{1c} y riesgo de hipoglucemia. Este método se refiere directamente a la mejora de dispositivos de supervisión de BG domésticos existentes introduciendo un componente de interpretación de datos inteligente capaz de predecir tanto HbA_{1c} como periodos de riesgo de hipoglucemia incrementado. El método de análisis de datos tiene tres componentes (algoritmos):

35

■ **Algoritmo 1:** Evaluación de HbA_{1c};

■ **Algoritmo 2:** Evaluación del riesgo de hipoglucemia grave a largo plazo (SH), y

40 ■ **Algoritmo 3:** Evaluación de riesgo de hipoglucemia a corto plazo (en un lapso de tiempo de 24-48 horas).

Los algoritmos 1 y 2 proporcionan supervisión ininterrumpida e información sobre el control glucémico global de un individuo con diabetes mellitus de Tipo 1 o Tipo 2 (T1DM, T2DM), que cubre tanto el extremo superior como el inferior de la escala de BG. Se supone que el algoritmo 3 se activa cuando el algoritmo 2 indica un riesgo de hipoglucemia a largo plazo incrementado. En el momento de la activación, el algoritmo 3 requiere supervisión más frecuente (4 veces al día) y proporciona una predicción de 24 a 48 horas del riesgo de hipoglucemia moderada/grave.

45

Otro importante objetivo del ejemplo 1 era poner a prueba con datos existentes una serie de hipótesis e ideas que potencialmente podrían conducir a algoritmos alternativos que estiman HbA_{1c} y calculan el riesgo de hipoglucemia de una manera que es conceptualmente diferente de la propuesta en la divulgación de la invención. El objetivo era descubrir soluciones potencialmente mejores, o simplemente verificar que algunas ideas no conducen a mejores resultados, lo que es esencial para optimización y rapidez del análisis de los datos que están siendo recogidos actualmente en el ejemplo N° 2 del estudio.

55

CONJUNTOS DE DATOS

Para garantizar que los resultados de la optimización de los inventores pueden generalizarse a nivel de la población, los algoritmos 1 y 2 se optimizaron en primer lugar usando conjuntos de datos de capacitación y, a continuación, se puso a prueba su precisión usando un conjunto de datos de prueba no relacionado. Para el algoritmo 3 actualmente se tiene solamente un conjunto de datos que contienen una SMBG paralela y registros de SH. A continuación se da una descripción detallada de la población de pacientes:

60

65 (1) Conjunto de datos de capacitación 1: Noventa y seis pacientes con T1DM, a los que se les diagnosticó al menos 2 años antes del estudio. Cuarenta y tres de estos pacientes presentaron al menos dos episodios de hipoglucemia grave en el último año y 53 pacientes no presentaron dichos episodios durante el mismo periodo.

Había 38 varones y 58 mujeres. La edad media era de 35±8 años, la duración media de la enfermedad de 16±10 años, unidades medias de insulina/kg por día 0,58±0,19, y la HbA_{1c} media era del 8,6±1,8 %. Estos sujetos recogieron aproximadamente 13.000 lecturas de SMBG durante un periodo de 40-45 días. La frecuencia de SMBG era de aproximadamente 3 lecturas/día. A esta recogida de datos le siguieron 6 meses de diarios mensuales de episodios hipoglucémicos moderados y graves. Este conjunto de datos se usó como un conjunto de datos de capacitación para el algoritmo 1 (sin HbA_{1c} anterior) y para el algoritmo 2.

(2) Conjunto de datos de capacitación: Ochenta y cinco pacientes con T1DM, diagnosticados al menos 2 años antes del estudio, todos los cuales presentaron episodios de SH en el último año. Había 44 varones y 41 hembras. La edad media era de 44±10 años, la duración media de la enfermedad de 26±11 años, unidades medias de insulina/kg por día 0,6±0,2, la HbA_{1c} media inicial era del 7,7±1,1 %, y la HbA_{1c} media a los 6 meses era del 7,4±1 % (HbA_{1c} a los 6 meses disponible para 60 sujetos). Estos sujetos recogieron aproximadamente 75.500 lecturas de SMBG durante los 6 meses entre los dos ensayos de HbA_{1c}. La frecuencia de SMBG en el conjunto de datos 2 era mayor - 4-5 lecturas por día. Además, durante los 6 meses de SMBG los sujetos mantuvieron diarios de episodios hipoglucémicos moderados y graves con fecha y hora de su aparición, dando como resultado 399 episodios de SH. Este conjunto de datos se usó como un conjunto de datos de capacitación para el algoritmo 1 (con HbA_{1c} anterior) y para todos los análisis relativos al algoritmo 3.

(3) El conjunto de datos de prueba que se usó contiene datos para N = 600 sujetos, 277 con T1DM y 323 con T2DM, todos los cuales usaban insulina para gestionar su diabetes. Estos datos fueron recogidos por Amylin Pharmaceuticals, San Diego, CA e incluían 6-8 meses de datos de SMBG (aproximadamente 300.000 lecturas), acompañados por determinaciones de HbA_{1c} inicial y a los 6 meses y algunos datos demográficos. Estos sujetos estaban participando en un ensayo clínico que investigaba los efectos de pramlintide (en dosis de 60 a 120 microgramos) sobre el control metabólico. El uso de pramlintide por los sujetos se aleatorizó en los grupos de T1DM y T2DM (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas de los sujetos en el conjunto de datos de prueba.

Variable	T1DM - Media (DE)	T2DM - Media (DE)	Nivel de p
Edad (años)	38,0 (13,4)	58,1 (9,4)	< 0,001
Género: Masculino/Femenino	136/141	157/166	Ns
HbA _{1c} inicial	9,74 (1,3)	9,85 (1,3)	Ns
HbA _{1c} en el mes 6	8,77 (1,1)	8,98 (1,3)	0,04
Duración de diabetes (años)	14,6 (9,8)	13,5 (7,6)	Ns
Edad en la aparición (años)	23,4 (12,8)	44,6 (10,4)	< 0,001
Nº de lecturas de SMBG / sujeto / día	3,2 (1,1)	2,9 (0,9)	< 0,005

La **Tabla 1** presenta características demográficas y comparación de sujetos con T1DM frente a T2DM. Durante los 6 primeros meses del estudio, la HbA_{1c} promedio disminuyó significativamente en grupos tanto de T1DM como de T2DM, quizás debido al uso de medicación, que está fuera del alcance de esta presentación (**Tabla 1**). Este relativamente rápido cambio de HbA_{1c} permitía una mejor estimación de la capacidad predictiva del algoritmo 1. En todos los conjuntos de datos, la SMBG se realizó usando los medidores ONE TOUCH II u ONE TOUCH PROFILE de Lifescan.

ALGORITMO 1: EVALUACIÓN DE HBA_{1c}

El ejemplo No. 1 prevé, aunque sin limitarse a ello, una optimización de la predicción de HbA_{1c} (*algoritmo 1*) mediante: (1) Ponderación más elevada de la SMBG más proximal; (2) Ponderación más elevada de eventos de BG elevada más prolongados; (3) Calibración del índice de BG alta con una HbA_{1c}, más temprana y (4) Incorporación de otras variables de pacientes, tales como la edad, el género y la duración de la enfermedad.

El algoritmo 1 incluye una función óptima de datos de SMBG que evalúa la HbA_{1c} subsiguiente, así como recomendaciones para la duración óptima del periodo de recogida de datos y la frecuencia óptima de auto-supervisión durante ese periodo. Es esencial observar, sin embargo, que el objetivo más amplio del algoritmo 1 es evaluar el estatus del control glucémico de los pacientes. Aunque HbA_{1c} es la "referencia" aceptada para la evaluación del control glucémico, actualmente no está claro si otra medición, tal como SMBG promedio o índice de BG alta, no sería un mejor indicador de complicaciones a largo plazo en diabetes que HbA_{1c}. Hasta que se aclare este asunto, el objetivo del algoritmo 1 será estimar HbA_{1c}. Para aproximarse lo máximo posible a futuras aplicaciones reales del algoritmo 1, se procedió de la siguiente manera:

(1) En primer lugar, varias funciones óptimas que usan diferentes variables independientes, duración óptima, y frecuencia óptima de SMBG se derivaron de dos *conjuntos de datos de capacitación* 1 y 2, recogidos en los

estudios previos que implicaban pacientes con T1DM;

(2) A continuación, todos los coeficientes se fijaron y el algoritmo 1 se aplicó al mucho mayor *conjunto de datos de prueba* que contenía datos para sujetos tanto de T1DM como de T2DM recogidos en condiciones muy diferentes en un ensayo clínico realizado por Amylin Pharmaceuticals.

(3) La estimación detallada de la precisión del algoritmo 1 para diversas funciones óptimas se realizó usando el *conjunto de datos de prueba* solamente.

Esta separación de conjuntos de datos de *capacitación* y *prueba* permite reivindicar que la precisión estimada del algoritmo 1 puede generalizarse a cualesquiera otros datos de sujetos con T1DM o T2DM. Además, dado que los datos de Amylin (conjunto de datos de prueba) se recogieron de sujetos que estaban sometidos a tratamiento para rebajar su HbA_{1c} y, por lo tanto, mostraban una inusualmente gran variación de su HbA_{1c} durante el periodo de observación de 6 meses, puede reivindicarse que el algoritmo 1 es predictivo no solamente de HbA_{1c} relativamente constante, sino también de cambios grandes e inusualmente rápidos en HbA_{1c}. Junto a estas mismas líneas, el algoritmo 1 sería el más útil para pacientes que tienen como objetivo optimizar su HbA_{1c}, que es presumiblemente el grupo de pacientes que es más probable que esté interesado en adquirir un medidor con características avanzadas tales como evaluación continua de HbA_{1c}.

Resumen de los resultados

- El periodo de recogida de datos de SMBG óptimo es de 45 días;
- La frecuencia óptima de SMBG es de 3 lecturas por día;
- Se desarrollaron dos funciones óptimas de estimación de HbA_{1c}: **F1** - que usa solamente datos de SMBG, y **F2** - que usa datos de SMBG más una lectura de HbA_{1c} tomada aproximadamente 6 meses antes de la HbA_{1c} que está siendo predicha;
- La evaluación de la precisión de la predicción de HbA_{1c} en el *conjunto de datos de prueba* (N = 573 sujetos) se realizó mediante varios criterios que se detallan en las páginas siguientes (**Tabla 2**). En el presente documento, se mencionará que, en T1DM, la precisión global (en el 20 % de la HbA_{1c} medida) de **F1** era del 96,5 % y la precisión global de **F2** era del 95,7 %. Para T2DM, la precisión global de **F1** era del 95,9 %, la precisión global de **F2** era del 98,4 %. Por lo tanto, la precisión tanto de **F1** como de **F2** es comparable a una medición directa de HbA_{1c};
- De la forma más importante, para pacientes cuya HbA_{1c} cambiaba 2 o más unidades desde su lectura inicial (N = 68), la precisión de **F1** en la predicción de este cambio era del 100 % tanto en T1DM como en T2DM, mientras que la precisión de **F2** era del 71 % y del 85 % en T1DM y T2DM respectivamente;
- Tanto **F1** como **F2** proporcionaban una estimación sustancialmente más precisa de HbA_{1c} a los 6 meses que la estimación de HbA_{1c} original el mes 0. El uso de la BG media como una estimación directa de HbA_{1c} tampoco es preciso;
- Se pusieron a prueba una serie de estrategias alternativas, tales como seleccionar horas específicas del día (lectura postprandial) para la evaluación de HbA_{1c}, diferente ponderación de lecturas de SMBG de acuerdo con el tiempo transcurrido entre cada lectura de SMBG y determinación de la HbA_{1c}, evaluación separada de sujetos con diferente relación de glucemia con respecto a HbA_{1c} promedio, etc. Aunque algunas de estas estrategias alternativas conseguían ciertos mejores resultados que las dos funciones propuestas anteriormente, ninguna era mejor globalmente. Puede concluirse que las funciones óptimas **F1** y **F2** se usarán en futuras aplicaciones del algoritmo 1.

Resultados detallados - Conjunto de datos de prueba

La parte más importante de la evaluación del algoritmo 1 es la evaluación de su rendimiento en unos datos que no están relacionados con los datos usados para su desarrollo y optimización. A partir del conjunto de datos de prueba, los datos de 573 sujetos, N = 254 con T1DM y N = 319 con T2DM, eran lo suficientemente completos para usarlos para la evaluación del algoritmo 1.

Algoritmo óptimo 1: Para cada sujeto, se seleccionó un subconjunto de 45 días de su lectura de SMBG. Este subconjunto tenía una fecha de inicio de aproximadamente 75 días antes del ensayo de HbA_{1c} a los 6 meses del sujeto y una fecha de finalización aproximadamente 30 días antes de ese ensayo. Dado que en este conjunto de datos, el momento del ensayo de HbA_{1c} se conoce solamente de forma aproximada, el tiempo transcurrido entre la última lectura de SMBG tomada en el análisis y HbA_{1c} no es exacto. Este periodo de tiempo se seleccionó mediante optimización secuencial de su duración y su punto de finalización (cuánto tiempo antes de HbA_{1c}). La duración óptima era de 45 días. El tiempo de finalización óptimo era 1 mes antes de HbA_{1c}. En otras palabras, una SMBG de 45 días predeciría los valores de HbA_{1c} aproximadamente con un mes de antelación. Sin embargo, la predicción de cualquier otro valor de HbA_{1c} entre los días 45 y 75 es casi tan buena - las diferencias son numéricas en lugar de con significación clínica. Análogamente, la diferencia entre un periodo de supervisión de 45 días y un periodo de supervisión de 60 días no es grande. Sin embargo, periodos de supervisión menores de 45 días causan un rápido declive del poder de predicción.

Las funciones de estimación óptimas son lineales y vienen dadas por las fórmulas:

Estimación 1 - Sin conocimiento previo de HbA_{1c}:

$$F1 = 0,809098 * BGMM1 + 0,064540 * LBG11 - 0,151673 * RHI1 + 1,873325$$

5 Estimación 2 – Conociendo una HbA_{1c} anterior (hace aproximadamente 6 meses).

$$F2 = 0,682742 * HBA0 + 0,054377 * RHI1 + 1,553277$$

10 En estas fórmulas, BGMM1 es la glucemia promedio calculada a partir de los 45 días de lecturas de SMBG; LBG11 y RHI1 son los índices de BG baja y alta calculados a partir de las mismas lecturas, y HBA0 es la lectura de HbA_{1c} inicial que se usa para la estimación 2 solamente. Los valores de los coeficientes se optimizan usando el conjunto de datos de capacitación y estadísticas y gráficas relevantes se presentan en la sección Resultados detallados - Conjunto de datos de capacitación.

15 Las funciones **F1** y **F2** producen estimaciones puntuales de HbA_{1c}, es decir cada función produce un valor estimado de HbA_{1c}. Pueden obtenerse estimaciones de intervalo usando las estimaciones de error y regresión presentadas en la sección Resultados detallados - Conjunto de datos de capacitación. Sin embargo, aplicadas al conjunto de datos de prueba, estas estimaciones de intervalo no serán auténticos intervalos de confianza al 90 % o al 95 % para HbA_{1c} dado que se derivan originalmente del conjunto de datos de capacitación y solamente se aplican a los datos de prueba (véase también la nota estadística en la siguiente sección).

Evaluación de la precisión del algoritmo 1: Las **Tablas 2A y 2B** presentan resultados de la evaluación del algoritmo 1 óptimo con datos del conjunto de datos de prueba para sujetos con T1DM y T2DM, respectivamente. Se usaron varios criterios:

- 25 (1) Desviación absoluta (AERR) de HbA_{1c} estimada respecto a la medida;
- (2) Desviación porcentual absoluta (PERR) de HbA_{1c} estimada respecto a la medida;
- 30 (3) Estimaciones porcentuales dentro del 20 % de la HbA_{1c} medida (HIT 20),
- (4) Lecturas porcentuales dentro de 10 de la HbA_{1c} medida (HIT 10), y
- 35 (5) Lecturas porcentuales fuera de una zona del 25 % alrededor de la HbA_{1c} medida (MISS 25).

Tabla 2A: Precisión del algoritmo 1 en T1DM (N = 254 sujetos).

	F1	F2	BG promedio	HbA _{1c} anterior	Valor P
AERR	0,77	0,61	1,68	1,1	< 0,001
PERR (%)	8,3	7,1	19,4	12,8	< 0,001
HIT20 (%)	96,5	95,7	61,0	81,0	< 0,001
HIT10(%)	65,4	75,5	29,9	48,2	< 0,001
MISS 25 (%)	2,4	1,6	28,4	9,9	

Tabla 2B: Precisión del algoritmo 1 en T2DM (N = 319 sujetos).

	F1	F2	BG promedio	HbA _{1c} anterior	Valor P
AERR	0,72	0,57	1,92	0,87	< 0,001
PERR (%)	7,6	6,4	20,9	11,7	< 0,001
HIT20 (%)	95,9	98,4	56,4	82,8	< 0,001
HIT10 (%)	70,2	79,3	29,5	53,3	< 0,001
MISS 25 (%)	1,2	0,6	36,7	8,2	< 0,001

40 Las dos primeras columnas en las **Tablas 2A y 2B** presentan los resultados para las funciones óptimas **F1** y **F2** respectivamente. La tercera columna presenta la precisión de la estimación si la BG promedio (en mmol/l) se tomaba como una estimación de HbA_{1c}. La cuarta columna presenta las mismas mediciones de precisión calculadas usando el ensayo de HbA_{1c} a tiempo 0 como una estimación de HbA_{1c} a los 6 meses. Es evidente que, tanto para T1DM como para T2DM, **F2** es una estimación global de HbA_{1c} un poco mejor que **F1**. De la forma más importante, tanto

45 **F1** como **F2** son estimaciones sustancialmente mejores de HbA_{1c} que su valor anterior, o que la BG promedio. Esto es especialmente cierto para las estimaciones % que estaban fuera de la zona de precisión del 25 %. La diferencia entre el rendimiento de **F1** y **F2** y la estimación a partir de un ensayo de HbA_{1c} anterior es altamente significativa

(columna 4).

Nota estadística: es importante observar que no es apropiado evaluar la precisión del algoritmo 1 usando criterios tradicionales, de tipo de regresión, tales como R^2 o F y valores p de la tabla de ANOVA. Esto se debe a que las estimaciones de parámetros se derivaban de otro conjunto de datos no relacionado (los datos de capacitación) y se aplican solamente a este conjunto de datos de prueba. Por lo tanto, las suposiciones estadísticas para el modelo subyacente son violadas (por ejemplo en el conjunto de datos de prueba la suma de los valores residuales no será cero) y por lo tanto R^2 , F y p pierden su significado estadístico.

- 5
- 10 Una evaluación adicional de la precisión del algoritmo 1 en el conjunto de datos de prueba se realizó revisando los sujetos con T1DM y T2DM que presentaban un cambio sustancial en la lectura de SMBG desde el valor inicial hasta un seguimiento de 6 meses. Las **Tablas 3A y 3B** presentan la lista de los sujetos con T1DM y T2DM que presentaban un cambio absoluto en su HbA_{1c} igual a o mayor de 2 unidades. En cada grupo de sujetos, 34 sujetos presentaban dicho cambio en HbA_{1c}. El algoritmo 1, función F1, predijo el 100 % de dichos cambios tanto en T1DM como en T2DM. El poder de predicción de F2 disminuyó debido a la inclusión de la HbA_{1c} inicial en la ecuación (que parcialmente arrastra a las estimaciones de vuelta al valor inicial de HbA_{1c}) y era del 71 % en T1DM y el 85 % en T2DM. La HbA_{1c} inicial estaba fuera de la zona del 20 % a partir de la HbA_{1c} a los 6 meses para todos excepto 2 sujetos:

20 **Tabla 3A: sujetos con T1DM que experimentaron un cambio en su HbA_{1c} \geq 2 unidades.**

ID HBA0	HBA0	HBA6	DHBA	F1	F2	HIT F1	HIT F2	HIT
6504	12,0	7,0	5,00	6,82	9,90	100,00	0,00	0,00
6613	10,5	6,8	3,70	8,02	9,37	100,00	0,00	0,00
4003	12,4	8,9	3,50	8,45	10,73	100,00	0,00	0,00
6204	11,0	7,5	3,50	7,29	9,45	100,00	0,00	0,00
3709	13,0	9,7	3,30	8,99	11,54	100,00	100,00	0,00
4701	12,8	9,5	3,30	9,50	11,61	100,00	0,00	0,00
3614	11,9	8,7	3,20	8,24	10,30	100,00	100,00	0,00
3602	11,5	8,3	3,20	7,93	9,94	100,00	100,00	0,00
6008	11,3	8,3	3,00	9,30	10,53	100,00	0,00	0,00
3723	13,0	10,1	2,90	8,80	11,46	100,00	100,00	0,00
7010	12,7	9,8	2,90	8,09	10,89	100,00	100,00	0,00
6208	11,5	8,7	2,80	8,42	10,09	100,00	100,00	0,00
6202	10,6	7,8	2,80	7,91	9,37	100,00	0,00	0,00
3924	9,9	7,2	2,70	7,71	8,72	100,00	0,00	0,00
8211	11,0	8,3	2,70	8,76	10,32	100,00	0,00	0,00
6012	9,3	6,7	2,60	7,82	8,35	100,00	0,00	0,00
3913	11,0	8,4	2,60	7,88	9,54	100,00	100,00	0,00
6701	11,2	8,6	2,60	8,75	10,07	100,00	100,00	0,00
2307	10,6	8,1	2,50	7,95	9,27	100,00	100,00	0,00
3516	11,8	9,3	2,50	7,76	10,03	100,00	100,00	0,00
5808	9,6	7,2	2,40	7,61	8,52	100,00	100,00	0,00
2201	11,8	9,5	2,30	8,90	10,71	100,00	100,00	0,00
4010	12,4	10,1	2,30	8,57	11,15	100,00	100,00	0,00
6210	11,9	9,6	2,30	8,33	10,40	100,00	100,00	0,00
4904	11,3	9,1	2,20	8,63	10,29	100,00	100,00	0,00
6709	10,3	8,1	2,20	7,83	9,04	100,00	100,00	0,00
6619	9,5	7,3	2,20	7,64	8,57	100,00	100,00	0,00
3921	10,9	8,8	2,10	7,20	9,19	100,00	100,00	0,00
6603	11,0	8,9	2,10	8,18	9,89	100,00	100,00	0,00

ES 2 456 068 T3

7415	10,6	8,5	2,10	7,94	9,27	100,00	100,00	0,00
6515	9,8	7,8	2,00	7,13	8,54	100,00	100,00	0,00
3611	10,3	8,3	2,00	8,36	9,23	100,00	100,00	0,00
3732	13,2	11,2	2,00	9,30	11,99	100,00	100,00	100,00
7409	10,0	8,0	2,00	7,99	9,04	100,00	100,00	0,00

Tabla 3B: sujetos con T2DM que experimentaron un cambio en su HbA_{1c} \geq 2 unidades.

ID HBA0	HBA0	HBA6	DHBA	F1	F2	HIT F1	HIT F2	HIT
6754	10,8	7,0	3,80	6,90	9,03	100,00	0,00	0,00
6361	11,3	7,6	3,70	8,51	10,20	100,00	0,00	0,00
6270	12,0	8,6	3,40	7,85	10,03	100,00	100,00	0,00
6264	11,1	7,8	3,30	8,31	9,70	100,00	0,00	0,00
6355	11,8	8,6	3,20	7,99	9,90	100,00	100,00	0,00
3961	10,8	8,0	2,80	9,13	9,73	100,00	0,00	0,00
6555	11,1	8,3	2,80	8,11	9,55	100,00	100,00	0,00
8052	11,7	8,9	2,80	7,68	9,80	100,00	100,00	0,00
5356	9,7	7,0	2,70	6,75	8,20	100,00	100,00	0,00
3966	10,3	7,7	2,60	8,08	9,07	100,00	100,00	0,00
908	9,5	6,9	2,60	7,47	8,23	100,00	100,00	0,00
6554	10,7	8,1	2,60	8,16	9,42	100,00	100,00	0,00
2353	11,1	8,7	2,40	8,99	9,90	100,00	100,00	0,00
4064	11,3	8,9	2,40	7,89	9,88	100,00	100,00	0,00
6351	10,1	7,7	2,40	7,92	8,63	100,00	100,00	0,00
7551	12,2	9,8	2,40	9,17	11,02	100,00	100,00	0,00
6358	8,4	6,1	2,30	7,00	7,32	100,00	0,00	0,00
3965	10,1	7,8	2,30	7,83	8,64	100,00	100,00	0,00
914	11,1	8,8	2,30	9,57	10,33	100,00	100,00	0,00
1603	10,2	7,9	2,30	8,02	8,88	100,00	100,00	0,00
1708	10,8	8,6	2,20	7,62	9,24	100,00	100,00	0,00
3761	12,4	10,2	2,20	9,13	10,86	100,00	100,00	0,00
3768	11,2	9,0	2,20	8,29	9,74	100,00	100,00	0,00
326	10,3	8,2	2,10	7,45	8,78	100,00	100,00	0,00
109	9,3	7,2	2,10	7,70	8,18	100,00	100,00	0,00
1501	11,9	9,8	2,10	8,52	10,18	100,00	100,00	0,00
3964	13,7	11,6	2,10	10,08	12,65	100,00	100,00	100,00
4352	12,2	10,1	2,10	9,51	11,14	100,00	100,00	0,00
7858	12,1	10,0	2,10	9,53	11,01	100,00	100,00	0,00
4256	10,6	8,6	2,00	8,76	9,69	100,00	100,00	0,00
4752	10,1	8,1	2,00	8,51	8,87	100,00	100,00	0,00
6556	11,1	9,1	2,00	8,72	9,68	100,00	100,00	0,00
6562	7,9	5,9	2,00	7,07	7,04	100,00	100,00	0,00
8255	10,9	8,9	2,00	8,90	9,87	100,00	100,00	0,00

En las Tablas 3A y 3B:

ID - número de ID del sujeto;
 HBA0 - HbA_{1c} inicial;
 HBA6 - HbA_{1c} medida a los 6 meses;

DHBA - diferencia absoluta entre la HbA_{1c} inicial y a los 6 meses;
 F1- HbA_{1c} estimada mediante la función **F1**, datos de SMBG solamente;
 F2 - HbA_{1c} estimada mediante la función **F2** usando un ensayo de HbA_{1c} anterior;
 Hit F1 = 100 si la **F1** está dentro del 20 % de la lectura de HbA_{1c} a los 6 meses, en caso contrario 0;
 Hit F2 = 100 si **F2** está dentro del 20 % de la lectura de HbA_{1c} a los 6 meses, en caso contrario 0, y
 Hit HbA0 =100 si la HbA_{1c} inicial está dentro del 20 % de la lectura de HbA_{1c} a los 6 meses, en caso contrario 0.

Resultados detallados - Conjunto de datos de capacitación

5 Esta sección describe las etapas para la optimización del algoritmo 1. Esta optimización incluía dos partes: (1) Suponer que no hay ninguna lectura de HbA_{1c} previa, y (2) Suponer que una HbA_{1c} anterior podría usarse para la predicción de HbA_{1c}.

10 Se consideraron varias funciones diferentes para la descripción de la relación entre los datos de SMBG y HbA_{1c}. Óptima, en términos de precisión y sencillez del cálculo, parecía ser una función lineal del promedio de las lecturas de SMBG, índices de BG baja y alta, si no se usa ninguna lectura de HbA_{1c} anterior y otra función lineal de una HbA_{1c} anterior y el índice de BG alta. Las relaciones no lineales no mejoraban la bondad de ajuste de los modelos y por lo tanto no se consideran para aplicación práctica.

15 **Conjunto de datos de capacitación 1 - Ninguna HbA_{1c} anterior** Se usó un modelo de regresión lineal para optimizar el coeficiente de la función **F1**. Los coeficientes óptimos se presentaron en la sección anterior. En ésta se dan datos sobre la bondad de ajuste del modelo:

R múltiple 0,71461
 R Cuadrado 0,51067

20 Análisis de la varianza

	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrática
Regresión	3	154,57097	51,52366
Valor Residual	90	148,10903	1,64566

F = 31,30889 F Signif. = 0,0000

25 El análisis de los valores residuales de este modelo mostraba una distribución cercana a la normal de los valores residuales (véase la figura 11). La DE de los valores residuales era 1,2 (la media es 0 por definición). Por lo tanto, puede aceptarse que este modelo describía bien los datos.

30 **Conjunto de datos de capacitación 2 - HbA_{1c} anterior:** de nuevo, se usó un modelo de regresión lineal para optimizar el coeficiente de la función **F2**. Los coeficientes óptimos se presentaron en la sección anterior. En ésta se dan datos sobre la bondad de ajuste del modelo:

R múltiple 0,86907
 R Cuadrado 0,75528

Análisis de la varianza

	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrática
Regresión	4	38,70237	9,67559
Valor Residual	54	12,54000	0,23222

35

F = 41,66522 F Signif. = 0,0000

El análisis de los valores residuales de este modelo mostraba una distribución cercana a la normal de los valores residuales (véase la figura 12). La DE de los valores residuales era de 0,47. Por lo tanto, puede aceptarse que este modelo describía bien los datos.

5 Además, comparando los modelos sin y con una HbA_{1c} anterior, puede concluirse que si una HbA_{1c} anterior está disponible para inclusión en los cálculos, el modelo resultante es sustancialmente mejor tanto en términos de R² como en términos de error residual.

10 Sin embargo, como se vio en la sección anterior, una HbA_{1c} anterior no contribuye a la precisión global de predicción en un conjunto de datos no relacionado y, en algunos casos cuando la HbA_{1c} cambiaba sustancialmente, está incluso obstaculizando la capacidad del algoritmo para explicar cambios rápidos. Por lo tanto, puede concluirse que, incluso aunque una HbA_{1c} anterior pueda ser mejor desde un punto de vista estadístico, puede no tener una suficiente utilidad práctica para justificar una inclusión de entrada de una lectura en futuros medidores. Tampoco sabemos cuál podría ser el tiempo transcurrido entre un ensayo de HbA_{1c} y el perfil de SMBG que seguiría haciendo a la lectura de HbA_{1c} útil. Quizás esto depende del cambio de HbA_{1c} durante ese periodo de tiempo - como se vio en la sección anterior, un cambio de 2 unidades de HbA_{1c} hace a una lectura de HbA_{1c} anterior completamente inútil.

20 **La relación de SMBG con respecto a HbA_{1c}**

A continuación se presentará una manera alternativa de mejorar la precisión estadística del ajuste del modelo y de mantener una aplicabilidad clínica razonable. Resulta que la relación entre el promedio de 45 días de lecturas de SMBG y HbA_{1c} es una medición que tiene una distribución normal casi perfecta (tal como se demostró mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) y, de la forma más importante, identifica tres grupos de sujetos para los cuales esta relación está por debajo de 1,0, entre 1,0 y 1,2, y por encima de 1,2. Cada uno de los dos primeros grupos supone aproximadamente el 40 % de los sujetos, el tercer grupo supone aproximadamente el 20 % de los sujetos. Esto es válido tanto para T1DM como para T2DM y se observa en el conjunto de datos de capacitación así como en el de prueba. Además, esta relación parece ser bastante estable a lo largo del tiempo y es, quizás, una medición que refleja los hábitos de SMBG de los pacientes (por ejemplo, si la SMBG se realiza en la mayoría de los casos en momentos en los que la BG es baja, el promedio resultante subestimarán la HbA_{1c} y la relación correspondiente estará por debajo de 1,0). Teniendo en mente que esto es sólo una hipótesis que no puede validarse con los datos disponibles, se realizan algunos análisis que parecen demostrar cierta utilidad para conocer la relación de cada persona en algún punto en el tiempo. Esto puede parecer equivalente a conocer una HbA_{1c} anterior y quizás es equivalente en términos de entrada de datos, sin embargo el uso de la relación es muy diferente al uso de una HbA_{1c} anterior. En lugar de incluirse directamente en la fórmula de predicción, la relación se usa para clasificar a la persona en el uso de una de tres fórmulas de predicción diferentes. Estas nuevas fórmulas no incluyen HbA_{1c} directamente y, por lo tanto, no padecen la inercia de predicción que dicha inclusión puede causar. Además, la HbA_{1c} promedio no es sustancialmente diferente entre los tres grupos definidos por la relación y no se correlaciona con la relación, así como la razón para diferentes relaciones en diferentes personas no debe estar relacionada con la HbA_{1c}.

Si se clasifican en primer lugar los sujetos en tres grupos de acuerdo con su relación y se realiza regresión separada en el conjunto de datos de capacitación, la bondad de ajuste de los modelos de regresión se incrementa: (1) En el grupo 1 (relación < 1,0) se consigue R múltiple = 0,86 y R² = 0,73; (2) En el grupo 2 (relación entre 1,0 y 1,2) el ajuste es casi perfecto, R = 0,97, R² = 0,94, y (3) En el grupo 3 (relación > 1,2) el ajuste es el peor R = 0,69, R² = 0,47. Dado que los tres modelos de regresión no incluyen una HbA_{1c} anterior, puede concluirse que la bondad de ajuste se incrementa drásticamente para aproximadamente el 80 % de los sujetos, permanece igual para el 20 % restante de los sujetos, y aquellos sujetos para los cuales el ajuste será peor pueden identificarse con antelación.

50 Además, separando el conjunto de datos de prueba en tres grupos de acuerdo con la relación del sujeto, conseguimos una precisión de predicción similar a la precisión que se ha conseguido antes (Tablas 4A y 4B):

Tabla 4A: Precisión del algoritmo 1 en T1DM (N = 254 sujetos).

	Relación < 1,0	1,0 ≤ Relación ≤ 1,2	Relación > 1,2
AERR	0,70	0,63	0,74
PERR (%)	7,8	7,4	7,9
HIT20 (%)	93,8	93,0	95,5
HIT10 (%)	68,8	73,4	72,7
MISS 25 (%)	3,1	2,6	0,0

Tabla 4B: Precisión del algoritmo 1 en T2DM (N = 319 sujetos).

	Relación < 1,0	1,0 ≤ Relación ≤ 1,2	Relación > 1,2
AERR	0,63	0,68	0,89
PERR (%)	7,6	7,8	8,8
HIT20 (%)	97,4	95,0	95,3
HIT10 (%)	67,2	65,3	57,7
MISS 25 (%)	0,0	1,7	0,0

En resumen, conocer la relación de SMBG con respecto a HBA1c para cada sujeto y usar estimaciones separadas en consecuencia, parece mejorar el rendimiento estadístico de los modelos sin perder precisión clínica.

5

Otra hipótesis e ideas que se pusieron a prueba

Se pusieron a prueba una serie de otras hipótesis e ideas que pueden demostrar ser útiles al menos para un análisis rápido y más enfocado de los datos que son recogidos por el ejemplo No. 2. A continuación se proporciona un breve recuento de los resultados:

10

(1) La HbA_{1c} está más asociada (correlacionada) con lecturas de SMBG tomadas en las horas vespertinas - desde las 12 del medio día hasta las 6 p.m. y menos asociada con lecturas de SMBG en ayunas (4 a.m. - 8a.m.). Sin embargo, de esto no se deduce que tomar solamente lecturas de SMBG postprandiales mejoraría la predicción de HbA_{1c}. Al contrario, la predicción empeoraría si la [relativamente pequeña pero importante] contribución de todas las horas a lo largo del día es ignorada. Es posible mejorar la predicción de HbA_{1c} un poco si diferentes horas durante todo el día consiguen diferente ponderación, sin embargo la mejora no es suficiente para justificar esta complicación adicional del modelo;

15

(2) La relación entre HbA_{1c} y SMBG promedio es sustancialmente más fuerte en T2DM en comparación con T1DM, incluso si los dos grupos se emparejan por HBA_{1c}. En términos de correlación directa, en T1DM el coeficiente es de aproximadamente 0,6 mientras que en T2DM el coeficiente es de aproximadamente 0,75 durante todos los estudios;

20

(3) Experimentos con diferente ponderación de lectura de SMBG dependiente del tiempo transcurrido entre SMBG y el ensayo de HBA_{1c} (tal como ponderación mayor de resultados más proximales) no produjeron una mejor predicción de HBA_{1c};

25

(4) La inclusión de variables demográficas, tales como edad, duración de la diabetes, género, etc., no mejora la predicción de HBA_{1c};

30

(5) La relación lineal más sencilla posible entre HbA_{1c} y SMBG promedio (medida en mmol/l) viene dada por la fórmula: $HbA_{1c} = 0,41046 \cdot BGMM + 4,0775$. Aunque estadísticamente inferior a las fórmulas **F1** y **F2**, esta fórmula proporciona estimaciones de HbA_{1c} que son aproximadamente el 95 % precisas tanto en T1DM como en T2DM (en términos de desviación menos del 20 % respecto al ensayo de HbA_{1c}) y pueden ser útiles si el cálculo de los índices de BG baja y alta presenta un problema para la incorporación en un medidor (sin embargo, la predicción de hipoglucemia no puede realizarse sin calcular el índice de BG baja y, por lo tanto, esta fórmula podría ser útil solamente para medidores que incluyen el algoritmo 1 pero no incluyen los algoritmos 2 y 3).

35

ALGORITMO 2: EVALUACIÓN de RIESGO de SH A LARGO PLAZO.

El ejemplo No. 1 prevé, aunque sin limitarse a ello, una expansión del algoritmo 2 para incluir probabilidades individuales de estimación para *hipoglucemia bioquímica significativa* (BSH, definida como lectura de BG ≤ 39 mg/dl) o *hipoglucemia bioquímica moderada* (BMH, se define como 39 mg/dl < lectura de BG ≤ 55 mg/dl). Además, se planificó evaluar si el algoritmo 2 predice mejor la aparición de SH nocturna (de media noche a 7:00 am), en comparación con SH diurna.

45

El algoritmo 2 es un algoritmo de clasificación. Es decir, basado en datos de SMBG para un sujeto, clasifica el sujeto en cierta categoría de riesgo para futura BSH o MSH. Para aproximarse el máximo posible a futuras aplicaciones reales del algoritmo 2, se procedió de la siguiente manera:

50

(4) En primer lugar, varias variables de clasificación óptimas y categorías de clasificación óptimas, duración óptima, y frecuencia óptima de SMBG se derivaron del *conjunto de datos de capacitación 1*;

(5) A continuación, el conjunto de datos de prueba se dividió en dos secciones: primeros 45 días, y el resto de los datos. Los parámetros óptimos del algoritmo 2 se aplicaron a la parte de los primeros 45 días de los datos y las probabilidades estimadas de este modo para futura BSH o MSH se usaron para predecir BSH y MSH en la

55

segunda parte de los datos;

(6) La estimación detallada de la precisión del algoritmo 2, se realizó usando *datos de prueba solamente*.

Esta separación de los *conjuntos de datos de capacitación* y de *prueba* permite reivindicar que la precisión estimada del algoritmo 2 puede generalizarse a cualesquiera otros datos de sujetos con T1DM o T2DM. Además, dado que los datos de Amylin se recogieron de sujetos que se estaban sometiendo a tratamiento intensivo, puede especularse que el algoritmo 2 está puesto a prueba y ha demostrado ser útil en sujetos con riesgo de hipoglucemia cambiante y creciente.

10 **Resumen de los resultados**

■ El periodo de recogida de datos de SMBG óptimo necesario para estimación de la probabilidad de futura BSH o BMH es de 40 a 45 días. La frecuencia óptima de SMBG es de 3 a 4 lecturas por día. Números más grandes de lecturas no conducen a un incremento sustancial del poder de predicción del algoritmo 2. Con menos de 3 lecturas por día, el poder de predicción disminuye. Sin embargo, este requisito se refiere al número promedio de lecturas por día para el periodo de observación de 45 días, no significa necesariamente que es necesario realizar 3-4 lecturas todos los días;

■ La relación entre variables indicadoras y futura SH y MH es estrictamente no lineal. Por consiguiente, métodos lineales no son aplicables para predicción óptima, aunque una $R^2 = 50\%$ puede conseguirse mediante un modelo lineal directo (en comparación, el mejor resultado en el DCCT era el 8 % de predicción de futura SH);

■ Una predicción separada de SH nocturna es, generalmente, más débil que la predicción de SH diurna;

■ Se identificaron quince categorías de riesgo para futura BSH y BMH. La mejor separación de categorías se conseguía basado en el índice de BG baja en solitario, aunque combinaciones entre el índice de BG baja y otras variables funcionaban análogamente bien;

■ Aunque las frecuencias de BSH y BMH eran diferentes entre T1DM y T2DM (véase la **Tabla 5**), las frecuencias condicionales, dada una categoría de riesgo, no eran diferentes entre T1DM y T2DM. Esto permitió una estrategia unificada para el riesgo de SH y MH;

■ Se calcularon diversas *probabilidades empíricas* para el futuro y se compararon para las 15 categorías de riesgo. Todas las comparaciones eran altamente significativas, p 's < 0,0005.

■ Estas probabilidades empíricas se aproximaban mediante una distribución de Weibull de dos parámetros que produce *probabilidades teóricas* de futura BSH y BMH en cada categoría de riesgo.

■ La bondad de ajuste de esta aproximación era muy buena - todos los coeficientes de determinación estaban por encima del 85 %, algunos de hasta el 98 % (véase las **figuras 1-5 y 9-10**).

Resultados detallados - Conjunto de datos de prueba

Identificación de categorías de riesgo personales para SH/MH: Los datos para los 600 sujetos se usaron para estos análisis. El índice de BG baja (LBGI se calculó para cada sujeto a partir de sus primeros 45 días de recogida de datos de SMBG. A continuación, el LBGI se clasificó en una de las 15 categorías de riesgo óptimas (RCAT variable, que varía entre 0 y 14) según se deriva en el conjunto de datos de capacitación 1. Estas categorías de riesgo se definen mediante las desigualdades:

si (LBGI menor o igual que 0,25) RCAT = 0.

si (LBGI mayor que 0,25 y LBGI menor o igual que 0,5) RCAT = 1.

si (LBGI mayor que 0,50 y LBGI menor o igual que 0,75) RCAT = 2.

si (LBGI mayor que 0,75 y LBGI menor o igual que 1,00) RCAT = 3.

si (LBGI mayor que 1,00 y LBGI menor o igual que 1,25) RCAT = 4.

si (LBGI mayor que 1,25 y LBGI menor o igual que 1,50) RCAT = 5.

si (LBGI mayor que 1,50 y LBGI menor o igual que 1,75) RCAT = 6.

si (LBGI mayor que 1,75 y LBGI menor o igual que 2,00) RCAT = 7.

si (LBGI mayor que 2,00 y LBGI menor o igual que 2,50) RCAT = 8.

si (LBGI mayor que 3,00 y LBGI menor o igual que 3,50) RCAT = 9.

si (LBGI mayor que 3,50 y LBGI menor o igual que 4,00) RCAT = 10.

si (LBGI mayor que 4,00 y LBGI menor o igual que 4,50) RCAT = 11.

si (LBGI mayor que 4,50 y LBGI menor o igual que 5,25) RCAT = 12.

si (LBGI mayor que 5,25 y LBGI menor o igual que 6,50) RCAT = 13.

si (LBGI mayor que 6,50) RCAT = 14.

Frecuencia observada de BSH y BMH: Para cada sujeto, cualesquiera apariciones de BSH y BMH registradas por SMBG se contaron para periodos de 1 mes, 3 meses y 6 meses después de la recogida de datos inicial de 45 días. La **Tabla 5A** presenta las frecuencias observadas de 0, >= 1, >= 2, y >= 3 BSH y BMH para T1DM, la **Tabla 5B** presenta los mismos datos para T2DM:

5

Tabla 5A: Frecuencia observada de BSH y BMH en T1DM

	BSH (BG ≤ 39 mg/dl)			BMH (39 mg/dl < BG ≤ 55 mg/dl)		
	1 mes	3 meses	6 meses	1 mes	3 meses	6 meses
Nº promedio/ sujeto	0,82	1,77	2,74	3,64	8,33	12,93
% Suj con 0 episodios	62,8	50,8	46,6	25,2	18,0	17,7
% Suj con ≥ 2 episodios	18,8	33,1	38	64,3	75,6	77,1
% Suj con ≥ 3 episodios	9,8	23,3	28,2	50,8	68,0	71,1

Tabla 5B: Frecuencia observada de BSH y BMH en T2DM

	BSH (BG ≤ 39 mg/dl)			BMH (39 mg/dl < BG ≤ 55 mg/dl)		
	1 mes	3 meses	6 meses	1 mes	3 meses	6 meses
Nº promedio/ sujeto	0,18	0,53	0,76	1,11	2,93	4,59
% Suj con 0 episodios	91,4	84,9	81,3	73,0	61,1	55,8
% Suj con ≥ 2 episodios	3,6	8,6	10,1	18,1	26,7	30,3
% Suj con ≥ 3 episodios	1,5	5,9	7,4	13,9	21,4	25,8

10 **BSH y BMH nocturnas** representaban aproximadamente el 15 % de todos los episodios registrados por SMBG. Como en el conjunto de datos de capacitación la correlación entre episodios nocturnos y todas las variables indicadoras era más débil. Se concluye que una predicción dirigida de episodios nocturnos será ineficaz.

15 **Probabilidades empíricas de futuras BSH y BMH:** Algunas probabilidades empíricas de futura BSH y BMH se calcularon en cada una de las 15 categorías de riesgo. Estas probabilidades incluyen: (1) Probabilidades de al menos una BSH o BMH dentro del próximo 1 mes, 3 meses y 6 meses; (2) Probabilidades de al menos dos BSH o BMH dentro de los próximos 3 meses y 6 meses, y (3) Probabilidades de al menos tres BSH o BMH dentro de los próximos 6 meses. Por supuesto, es posible calcular cualesquiera otras combinaciones de probabilidades a petición.

20 Una conclusión más importante de este análisis era que, dada una categoría de riesgo, las probabilidades de futura BSH y BMH no diferían significativamente entre T1DM y T2DM. Esto permite una estrategia unificada para la estimación empírica y teórica de estas probabilidades tanto en T1DM como en T2DM. Por consiguiente, los datos para pacientes con T1DM y T2DM se combinaron para los siguientes análisis.

25 Las **Figuras 1-5 y 9-10** presentan diagramas de dispersión de las seis probabilidades empíricas calculadas representadas a lo largo de las 15 categorías de riesgo. Las probabilidades empíricas de BSH se presentan mediante triángulos negros, mientras que las probabilidades empíricas de BMH se presentan como cuadrados rojos.

30 Todos los conjuntos de probabilidades empíricas se compararon en las 15 categorías de riesgo usando ANOVA univariantes, y todos los niveles de p estaban por debajo de 0,0005. Por lo tanto, se observan diferencias altamente significativas entre las frecuencias de episodios de BSH y BMH en las diferentes categorías de riesgo.

35 **Probabilidades teóricas de futura BSH y BMH:** Para ser capaces de usar estimación de fórmula directa de las probabilidades de futura BSH y BMH, se aproximaron las probabilidades empíricas usando distribución de probabilidad de Weibull de dos parámetros. La función de distribución de Weibull viene dada por la fórmula:

$$F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b) \text{ para cualquier } x > 0 \text{ y } 0 \text{ en caso contrario}$$

40 **Nota estadística:** Los parámetros a y b son mayores de 0 y se denominan parámetro de escala y de forma, respectivamente. En el caso especial b = 1, la distribución de Weibull se vuelve exponencial. Esta distribución se usa frecuentemente en problemas de ingeniería como la distribución de fallos técnicos que se producen de forma aleatoria que no están completamente no relacionados entre sí (si los fallos están completamente no relacionados, entonces formarían un proceso de Poisson que se describiría mediante una distribución exponencial, por ejemplo b = 1). La situación en este caso es remotamente similar - es necesario describir la distribución de eventos (fallos) que no son completamente independiente y tienden a producirse en grupos tal como demuestra la investigación previa. Cada conjunto de probabilidades empíricas se aproximó mediante la fórmula teórica dada anteriormente. Los

parámetros se estimaron usando mínimos cuadrados no lineales (con estimaciones de parámetro iniciales dadas por un modelo doble logarítmico lineal). La bondad de ajuste de cada modelo se evaluó mediante su coeficiente de determinación (D^2). Esta estadística tiene un significado similar al de R^2 en regresión lineal, sin embargo R^2 no es aplicable a modelos no lineales.

5 Los ajustes del modelo se presentan en las figuras 1-6 como líneas continuas para las probabilidades de BSH y como líneas discontinuas para las probabilidades de BMH. Por encima de cada figura se presenta las estimaciones de parámetros para los modelos correspondientes, por lo tanto se dan fórmulas directas para calcular probabilidades de 0, ≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 episodios de BSH o BMS en periodos de 1 mes, 3 meses y 6 meses después de la SMBG inicial. Algunas de estas fórmulas, o sus versiones, pueden estar incluidas en dispositivos o software de supervisión como indicadores de riesgo de SH y MH.

10 Los valores de D^2 (y su raíz cuadrada D) se cada debajo de cada figura como indicadores de la precisión de aproximación. Todos los valores están por encima del 85 % y algunos alcanzan el 98 %, lo que demuestra que la aproximación es muy buena y confirma que podrían usarse probabilidades teóricas, en lugar de empíricas en futuros estudios/aplicación.

15 Las probabilidades teóricas para uno o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestra **en la figura 1**:

20
$$P (MH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-1,5839) * Risk^{**} 1,0483)$$

$$P (SH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-4,1947) * Risk^{**} 1,7472)$$

25 La **figura 1** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de un mes después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja. Dado que los modelos son no lineales, la bondad de ajuste es evaluada por su coeficiente de determinación D^2 , un análogo de R^2 en modelos lineales. Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

30 Modelo de SH: $D^2 = 96\%$, $D=98\%$.

Modelo de MH: $D^2 = 87\%$, $D = 93\%$.

35 Las probabilidades teóricas de uno o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestran **en la figura 2** :

$$P (MH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-1,3731) * Risk^{**} 1,1351)$$

$$P (SH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-3,2802) * Risk^{**} 1,5050)$$

40 La **figura 2** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de tres meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja.

Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

45 Modelo de SH: $D^2 = 93\%$, $D=97\%$.

Modelo de MH: $D^2 = 87\%$, $D = 93\%$.

50 Las probabilidades teóricas de uno o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestra **en la figura 3**:

$$P (MH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-1,3721) * Risk^{**} 1,3511)$$

$$P (SH \geq 1) = 1 - \exp (-\exp (-3,0591) * Risk^{**} 1,4549)$$

55

La **figura 3** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de hipoglucemia moderada (línea discontinua) y grave (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja.

Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

5

$$\text{Modelo de SH: } D^2 = 86\%, D=93\%.$$

$$\text{Modelo de MH: } D^2 = 89\%, D = 95\%$$

10 Las probabilidades teóricas de dos o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestra **en la figura 4**:

$$P (MH \geq 2) = 1 - \exp (-\exp (-1,6209) * Risk^{**} 1,0515)$$

15

$$P (SH \geq 2) = 1 - \exp (-\exp (-4,6862) * Risk^{**} 1,8580)$$

La **figura 4** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de 2 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de tres meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja.

20

Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

$$\text{Modelo de SH: } D^2 = 98\%, D=99\%.$$

25

$$\text{Modelo de MH: } D^2 = 90\%, D = 95\%.$$

Las probabilidades teóricas de dos o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestra **en la figura 5**:

30

$$P (MH \geq 2) = 1 - \exp (-\exp (-1,7081) * Risk^{**} 1,1955)$$

$$P (SH \geq 2) = 1 - \exp (-\exp (-4,5241) * Risk^{**} 1,9402)$$

La **figura 5** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de 2 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja.

35

Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

40

$$\text{Modelo de SH: } D^2 = 98\%, D=99\%.$$

$$\text{Modelo de MH: } D^2 = 89\%, D = 95\%.$$

Las probabilidades teóricas de tres o más episodios hipoglucémicos moderados o graves vienen dadas por las fórmulas tal como se muestran **en la figura 9**:

45

$$P (MH \geq 3) = 1 - \exp (-\exp (-2,0222) * Risk^{**} 1,2091)$$

$$P (SH \geq 3) = 1 - \exp (-\exp (-5,5777) * Risk^{**} 2,2467)$$

50

La **figura 10** presenta las probabilidades empíricas y teóricas de 3 o más episodios hipoglucémicos moderados (línea discontinua) y graves (línea continua) en el lapso de tiempo de seis meses después de la evaluación de SMBG para cada una de las 15 categorías de nivel de riesgo definidas por el índice de BG baja.

Los coeficientes de determinación y sus raíces cuadradas son los siguientes:

Modelo de SH: $D^2 = 97\%$, $D=99\%$.

5

Modelo de MH: $D^2 = 90\%$, $D = 95\%$.

Resultados detallados - Conjunto de datos de capacitación

10 El conjunto de datos de capacitación contenía datos de SMBG seguidos por diarios mensuales de hipoglucemia grave. En oposición al conjunto de datos de prueba donde BSH y BMH se identificaron mediante valores límite de BG, los diarios mensuales contenían un informe de episodios graves sintomáticos definidos como inconsciencia, estupor, incapacidad para auto-tratamiento, o alteración cognitiva significativa debido a hipoglucemia. En el lapso de tiempo de 6 meses después de SMBG, los sujetos presentaban de promedio 2,24 de dichos episodios por persona con el 67 % de los sujetos no presentando dichos episodios. Desde un punto de vista estadístico, esto en solitario hace a la distribución de episodios de SH sustancialmente sesgada e inadecuada para aplicación de métodos lineales. Sin embargo podría usarse regresión lineal para evaluar la contribución relativa de diversas variables a la predicción de SH, pero no para construir el modelo final. Se realizaron los siguientes tres análisis:

20 (1) Sin conocimiento del historial de SH: Ignorando cualquier conocimiento del historial de SH, se usó regresión para predecir futura SH a partir de HbA_{1c} inicial y características de SMBG tales como BG promedio, índice de BG baja, y tasa de cambio de riesgo de BG estimada (todas las variables se describen en la divulgación de la invención original). Tal como se ha descubierto repetidamente anteriormente, HbA_{1c} y BG promedio no tenían ninguna contribución a la predicción de SH. El modelo de regresión final incluía el índice de BG baja y la tasa de cambio de riesgo de BG y tenía la siguiente bondad de ajuste:

25

R Múltiple 0,61548
R Cuadrada 0,37882

Análisis de la Varianza

F = 27,74772 F Signif. = 0,0000

----- Variables en la Ecuación -----

Variable	B	SE B	Beta	T	T Sig.
LBGI	4,173259	0,649189	2,104085	6,428	0,0000
TASA	-5,749637	1,091007	-1,724931	-5,270	0,0000
(Constante)	-2,032859	0,790491		-2,572	0,0117

(2) Conocimiento de SH anterior: Cuando se incluyó el número de episodios de SH en el año anterior según se indicó en un cuestionario de cribado, esta variable supuso un 11 % adicional de la varianza de futura SH:

R Múltiple 0,70328
R Cuadrada 0,49461

Análisis de la Varianza

F = 29,35999 F Signif. = 0,0000

----- Variables en la Ecuación -----

Variable	B	SE B	Beta	T	T Sig.
SH	0,337323	0,074286	0,375299	4,541	0,0000
LDR	-4,350779	1,036380	-1,305264	-4,198	0,0001
RLO	3,134519	0,631684	1,580371	4,962	0,0000
(Constante)	-2,136619	0,717334		-2,979	0,0037

30

(3) Sin conocimiento del número de SH anterior, solamente sabiendo si una persona tenía o no había tenido SH anterior, se pudo explicar el 45 % de la varianza de futura SH usando solamente variables de SMBG;

5 (4) Finalmente, dos modelos lineales diferentes suponían el 55 % de la varianza en SH diurna frente al 25 % de la varianza en SH nocturna. Las correlaciones directas de todas las variables indicadoras con SH nocturna también eran más débiles. Los episodios nocturnos representaban el 30 % de toda la SH.

10 Se concluyó que un modelo predictivo lineal podría explicar directamente aproximadamente del 40 al 50 % de la varianza de futura SH. Sin embargo, dicho modelo no está bien equilibrado en términos de sus errores residuales (lo que se debe a la distribución altamente sesgada del número de episodios de SH en la población diabética). Una evidencia estadística para lo que se proporciona mediante la representación gráfica de probabilidad de la **figura 13**, que muestra una desviación sustancial de los valores residuales estandarizados de sus valores esperados:

15 Por lo tanto, se adopta otra estrategia para predecir SH basado en la clasificación de sujetos en categorías de riesgo usando sus datos de SMBG y la estimación de las probabilidades de SH posterior en estas categorías. Se probaron diversos modelos de clasificación que maximizan la diferencia entre las categorías de riesgo y que intentan conseguir una resolución máxima de la evaluación del riesgo (en términos de número máximo de categorías).

20 Los mejores resultados se consiguieron mediante la clasificación basada en el índice de BG baja en solitario que tenía 15 categorías de riesgo (presentadas al comienzo de la sección anterior).

25 Además de su mejor separación entre categorías, este resultado presenta también otras ventajas: (1) No se requiere conocimiento anterior del historial de SH; (2) El cálculo es relativamente sencillo y no requiere rastreo de variables temporales tales como tasa de cambio de BG, y (3) La clasificación parecía ser igualmente aplicable a pacientes tanto de T1DM como de T2DM (lo que es coherente con ningún requisito de conocimiento de SH anterior).

ALGORITMO 3: EVALUACIÓN del RIESGO DE HIPOGLUCEMIA A CORTO PLAZO

30 El ejemplo No. 1 prevé, aunque sin limitarse a ello, una optimización del *algoritmo 3* en términos de:

- (1) Utilización de riesgo a largo plazo inicial (del *algoritmo 2*) y HbA_{1c} (del *algoritmo 1*);
- (2) Criterio/umbral de riesgo para alerta de hipoglucemia;
- (3) Frecuencia de SMBG;
- (4) Si hay que emitir una alerta de hipoglucemia si se detecta un riesgo de hipoglucemia incrementado y no hay SMBG durante cierto periodo de tiempo, y
- (5) Contribución de variables demográficas tales como historial de hipoglucemia grave.

Introducción

40 Al contrario que los algoritmos 1 y 2, que tienen un historial de desarrollo más largo, el algoritmo 3 trata con una propuesta que, hasta hace poco, se consideraba imposible. De hecho, sigue existiendo una percepción general de que la predicción de cualquier valor de BG futura (hipoglucemia en particular) no es posible basado en valores conocidos previamente (Bremer T y Gough DA. Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. Diabetes, 1999, 48: 445-451.). El trabajo anterior de los inventores, descrito en un manuscrito y presentado en detalle en la divulgación de la invención disponible para Lifescan, Inc., discrepa con esta percepción general. Para explicar las bases para esta discrepancia y para aclarar el razonamiento tras el algoritmo 3, se incluye el siguiente párrafo.

50 **La "filosofía" en la cuantificación de características de la diabetes:** Las interacciones hormonales están regidas por redes bioquímicas de control dinámico que tienen una estructura más o menos compleja de ganglios principales y conductos, dependiendo del sistema endocrino estudiado. La diabetes altera el control de la red de la dinámica de insulina-glucosa en diversos niveles. Por ejemplo, en T1DM la producción natural de insulina es completamente eliminada, mientras que en T2DM la utilización de insulina en las células resulta obstruida por una mayor resistencia a insulina. En T1DM (y frecuentemente en T2DM) se requiere alguna forma de sustitución de insulina externa, lo que hace al sistema de control vulnerable a factores externos imperfectos, incluyendo la temporización y la cantidad de píldora o inyección de insulina, comida ingerida, actividad física, etc. Esto conduce frecuentemente a desplazamientos de BG extremos a hipoglucemia e hiperglucemia. En muchos, aunque no en todos los casos, la hipoglucemia desencadena una respuesta endocrina, conocida como contrarregulación. Por lo tanto, en términos matemáticos, las fluctuaciones de BG a lo largo del tiempo son el resultado medible de la acción de un complejo sistema dinámico, influido por una serie de factores internos y externos. Sin embargo, se conoce bien a partir de la teoría de sistemas dinámicos que, cuando la complejidad de control se incrementa, un sistema puramente determinista evoluciona para mostrar un macro-comportamiento aleatorio. Por consiguiente, en cortos periodos de tiempo (minuto) las fluctuaciones de BG observadas a nivel humano serían *casi-deterministas*, mientras que durante periodos de tiempo más largos, las fluctuaciones serían *casi-aleatorias*, incluyendo transiciones extremas, tales como episodios de SH. Por lo tanto, *la modelización estocástica y la inferencia estadística* son las más apropiadas para el análisis del sistema durante periodos de tiempo más largos- un paradigma adoptado por los algoritmos 1 y 2

que usan las mediciones desarrolladas originalmente por los inventores, tales como el LBG1 y el HBG1, para predecir, después de cierto periodo de observación, un intervalo de valores, o una probabilidad de un evento. Durante cortos periodos de tiempo las fluctuaciones de BG pueden modelizarse y predecirse usando *redes deterministas*, que podría ser el caso con futuros dispositivos de administración de insulina inteligentes en elazados a supervisión continua.

El algoritmo 3 funciona en una escala de tiempo intermedia de varias horas a varios días y, por lo tanto, requiere una *combinación de inferencia estadística y modelización determinista*. La primera se usará para evaluar el riesgo inicial de SH para un individuo, mientras que la última se usará para un rastreo dinámico de parámetros individuales y la previsión de episodios de SH antes de su aparición. Cuando se implementa en un dispositivo, al algoritmo 3 funcionaría de la siguiente manera:

- (1) El dispositivo recoge cierta información inicial para el sujeto y establece parámetros iniciales individuales;
- (2) A continuación, el dispositivo comienza a rastrear cierto conjunto de propiedades de los datos de SMBG;
- (3) El dispositivo está equipado con una norma de toma de decisiones que decide cuando izar una bandera para SH inminente y cuando arriar esta bandera si los datos indican que la amenaza es reducida;
- (4) Cuando la bandera está izada, se supone que el sujeto está advertido de SH en las siguientes 24 horas (tiempo de predicción).

Esta predicción dinámica crea problemas teóricos tanto a nivel de optimización del parámetro modelo como a nivel de la evaluación de la precisión de la solución óptima. Se empezará por aclarar el segundo problema, dado que es el más importante para entender la acción del algoritmo 3.

Evaluación de la precisión del algoritmo 3: Aunque los algoritmos 1 y 2 emplean una previsión estadística y el criterio para la evaluación de estos algoritmos es teóricamente evidente - un mejor valor predictivo, con el algoritmo 3 el criterio de optimización ya no es directo. Esto es porque al incrementar el porcentaje de episodios de SH predichos, inevitablemente se incrementa el número de “banderas izadas”, lo que, a su vez, incrementa el número de “falsas alarmas” potenciales. El asunto se complica adicionalmente por el hecho de que una “falsa alarma” no está claramente definida. En su forma pura, una falsa alarma sería una bandera izada que no viene seguida por un episodio de SH. Sin embargo, la SH podría evitarse si la persona percibe síntomas y emprende una acción apropiada. Por lo tanto, incluso si el potencial bioquímico de SH pueda presentarse, un evento puede no ocurrir. Para tratar con este problema se adopta el siguiente criterio de optimización:

- (1) Maximizar la predicción de SH inminente en un lapso de tiempo de 24 horas;
- (2) Minimizar la relación R_{uid} de periodos de duración de “bandera izada” con respecto a “bandera arriada”.

Aunque el primero de estos dos puntos está claro, el segundo puede requerir una explicación adicional. Mirando desde la perspectiva de una implementación del algoritmo 3 en un medidor, en cada determinación de SMBG, el medidor decide si izar o no izar una bandera para SH inminente. Cuando la bandera está izada, puede permanecer izada durante algún tiempo (a lo largo de varias lecturas SMBG sucesivas) hasta que toma la decisión de arriar la bandera. Por lo tanto, habrá un proceso alterno de “bandera izada” y “bandera arriada” con los cambios ocurriendo en puntos de la SMBG. La relación R_{uid} mencionada en el punto (2) anteriormente, es el tiempo promedio para una persona, contado mientras la bandera está izada, dividido por el tiempo promedio contado mientras la bandera está arriada.

El mejor resultado anterior de los inventores presentado en la divulgación de la invención era una predicción del 44 % de episodios de SH en un lapso de tiempo de 24 horas, y $R_{uid} = 1:7$, por ejemplo un día de alerta de alto riesgo se alternaba con 7 días sin alerta. Dado que, en ese momento, se supuso que el periodo de advertencia era de al menos 24 horas, el algoritmo se optimizó para izar una bandera no más frecuentemente que una vez por semana. Dado que este análisis se realizó usando datos para sujetos que estaban experimentando una elevada tasa de episodios de SH, esta relación se consideraba aceptable.

Durante el ejemplo No. 1 de este estudio, se tuvo que usar el mismo conjunto de datos para refinamiento del algoritmo 3 dado que no hay otros datos disponibles que incluyen registros de SMBG simultáneos y registros de SH. También se usó un criterio similar para evaluar la precisión del Algoritmo 3. Sin embargo, se *cambió sustancialmente todo lo demás*. El rastreo de los datos, la estimación de parámetros, todos los valores umbral y la norma de toma de decisiones ya no son iguales. Estos cambios fueron causados por una nueva idea de que la SH viene precedida por cierto “agotamiento” de las reservas del cuerpo para contrarregular y que este *agotamiento puede ser rastreado usando datos de SMBG*. La implementación exacta de esta idea se describe en la sección “Norma de toma de decisiones”. Dado que la norma de toma de decisiones implica un criterio continuo y un límite algo artificial, varias soluciones se presentan y una se selecciona como óptima para investigación adicional. Sin embargo, en el momento de la presentación de estos resultados, puede decidirse seleccionar otra solución a implementar en futuras

aplicaciones del algoritmo 3.

Resumen de los resultados

- 5 En primer lugar, es importante observar que todos los resultados presentados a continuación van mucho más allá de la significación estadística. Tal como se verá en varios ejemplos en la siguiente sección, las diferentes observadas son *siempre* altamente significativas (con valores p por debajo de cualquier nivel de significación imaginable). El objetivo del algoritmo 3 es predecir la aparición de episodios de SH de forma individual. Los resultados son:
- 10 (1) El periodo de observación inicial mínimo es de 50 lecturas de SMBG tomadas durante aproximadamente dos semanas con una frecuencia de 3-4 lecturas por día. Después de este tiempo, cada sujeto se clasifica en uno de dos grupos de riesgo que más adelante usan diferentes normas de toma de decisiones;
- 15 (2) A partir de los 6 meses de datos que se tienen, se descubre que es suficiente realizar esta asignación de grupo una vez al comienzo de la observación. Por lo tanto, podemos suponer que aproximadamente cada 6 meses, el medidor usaría 50 lecturas para reevaluar la asignación de grupo de su propietario;
- 20 (3) El retardo óptimo de rastreo de SMBG es de 100 a 150 lecturas tomadas con una frecuencia de 3-4 lecturas por día. En otras palabras, el criterio de toma de decisiones óptimo se basaría en un cálculo usando las 150 lecturas en la memoria de un medidor. Esto se realizó para simular la capacidad de la memoria de ONE TOUCH ULTRA. En general, se consiguen buenos resultados usando un retardo de solamente 20 lecturas tomadas durante una semana, pero un retardo produce una mejor predicción;
- 25 (4) Las normas de toma de decisiones se basan en un nuevo procedimiento de cálculo que rastrea el índice de BG baja del sujeto y otros parámetros relacionados usando cálculo de la "media provisional". Se diseñó un software especial para implementar este procedimiento y para procesar los datos que teníamos disponibles. Desde un punto de vista de programación, el código necesario para la implementación de este procedimiento tiene solamente aproximadamente 20 líneas, que incluye el cálculo del LBGi;
- 30 (5) Se investigaron varias normas de toma de decisiones (usando diversos parámetros). Independientemente de la frecuencia de SMBG, estas normas conseguían una predicción de SH en un lapso de tiempo de 24 horas en cualquier punto desde el 43,4 % con $R_{ud} = 1:25$ al 53,4 % con $R_{ud} = 1:7$. Por lo tanto, comparada con el resultado previo de los inventores, la predicción de SH en un lapso de tiempo de 24 horas se incrementaba en un 10 %;
- 35 (6) Como una solución óptima para investigación adicional, se seleccionó la norma de toma de decisiones que predecía el 50 % de SH en un lapso de tiempo de 24 horas y tenía $R_{ud} = 1:10$. Los siguientes resultados se refieren a esta solución óptima en diferentes condiciones:
- 40 (7) La frecuencia óptima de SMBG es de 4 lecturas por día. Si se consigue esta frecuencia, la predicción de SH en un lapso de tiempo de 24 horas se incrementa al 57,2 % con la misma $R_{ud} = 1:10$. Otras frecuencias de SMBG son investigadas y se indican también;
- 45 (8) Si se prolonga el periodo de predicción a 36 o 48 horas, la predicción de SH se incrementa al 57 % y el 63 % respectivamente, con la misma $R_{ud} = 1:10$;
- 50 (9) La utilización de información inicial incrementa sustancialmente la predicción de SH. De hecho, el incremento del 10 % respecto a la versión previa de los inventores del algoritmo 3 se debe enteramente al uso de rastreo inicial. Sin embargo, este rastreo inicial está modelizado ahora como un periodo de dos semanas de auto-calibración del medidor que no usa ninguna entrada adicional por parte del sujeto.;
- 55 (10) La información personal/demográfica, tal como historial de SH o HbA_{1c} anterior, no contribuye a una mejor predicción a corto plazo de SH;
- 60 (11) El izado de una bandera en cuando se produce un periodo prolongado sin actividad de SMBG no está justificado. Los únicos momentos en los que el medidor emitiría una advertencia para SH inminente serían los momentos de uso. Esto se debe a que una parte fundamental de la predicción de SH se basa en la recurrencia (agrupamiento) de BG muy bajas. Una evaluación de esta recurrencia se presenta en un resumen (Kovatchev et al. Recurrent Hypoglycemia and Severe Hypoglycemia (SH) in T1DM Patients With History of Multiple SH) elaborado para la reunión de ADA de junio del 2002 ADA (Véase el Apéndice).

Descripción detallada del procesamiento de datos

El medidor almacena lecturas de SMBG junto con la fecha y la hora exacta (hora, minuto, segundo) de cada lectura. Por lo tanto, en el conjunto de datos de capacitación 2 se tiene para cada sujeto cierta secuencia temporal de registros de SMBG. Durante el estudio, un total de 75.495 lecturas de SMBG (de promedio $4,0 \pm 1,5$ por sujeto por día) se descargaron desde los medidores con memoria de los participantes. A partir de los diarios mensuales de los

sujetos, se tenía la fecha y hora de episodios de SH que se habían producido. Los sujetos indicaron 399 (4,7±6,0 por sujeto) episodios de SH. Sesenta y ocho (el 80 %) de los participantes experimentaron uno o más episodios de SH. Estos sujetos no diferían de aquellos que no experimentaban SH (el 20 % restante de los sujetos) en términos de cualquiera de sus características demográficas.

5 **Pre-procesamiento de los datos:** Se desarrolló un software especial para *pre-procesamiento de los datos*. Esto incluía: (1) Recopilación de los datos del medidor con memoria para cada sujeto en una secuencia de 6-8 meses continua de lecturas de BG, y (2) Emparejamiento de los registros de cada sujeto de SH con su secuencia por fecha y hora. Esto último se realizó de la siguiente manera: para cada lectura de SMBG el tiempo (horas/minutos) hasta el episodio de SH más cercano, y el tiempo transcurrido desde el último episodio de SH, se calcularon. Por lo tanto, esto era posible para: (1) periodos de tiempo de 24 horas, 48 horas, etc., después y antes de cada episodio de SH, y (2) periodos de tiempo entre lecturas de SMBG. Debido a la naturaleza de SH (estupor, inconsciencia), ninguna SMBG se realizó exactamente en el momento de SH, por lo tanto episodios de SH para el propósito del algoritmo 3 no incluyen hipoglucemia bioquímica significativa que se usó para el algoritmo 2. El tiempo transcurrido mínimo promedio por episodio de SH entre SH y la lectura de SMBG anterior más cercana era de 5,2±4,1 horas; 29 episodios de SH (el 7 %) estuvieron precedidos por una lectura de SMBG en un lapso de tiempo de 15 minutos. Para cada episodio de SH, se contaron cuántas lecturas de SMBG se realizaron en un lapso de tiempo de 24 h, 36 h, 48 h y 72 h antes de ese episodio.

20 **Cálculo de valores de riesgo iniciales y auto-calibración:** El índice de BG baja para cada sujeto se calcula sobre sus primeras lecturas de SNBG. Se determinó que el número mínimo de lecturas requeridas para calcular un LBGI inicial es de 50 tomadas durante aproximadamente 2 semanas. Por lo tanto, para cada nuevo medidor, se necesita prever un periodo inicial de auto-calibración de dos semanas durante el cual el medidor estaría explorando el riesgo global de SH de su propietario. Después del periodo inicial, la persona es clasificada en uno de dos grupos de riesgo: riesgo bajo-moderado (LBGI ≤ 3,5, Grupo LM) o riesgo moderado a alto (LBGI > 3,5, Grupo MH). Los datos de prueba muestran que una clasificación más precisa no sería necesaria. Esta clasificación permite que se usen diferentes normas de toma de decisiones en los grupos LM y MH y eleva la tasa de aciertos del algoritmo en aproximadamente el 10 % en comparación con su tasa de aciertos original presentada en la divulgación de la invención.

30 Con los datos de prueba, la re-calibración del riesgo inicial no era necesaria. Por lo tanto, puede suponerse que si la persona no experimenta cambios en el tratamiento, la re-calibración se realizaría aproximadamente cada 6 meses. Esto es consistente con los resultados del algoritmo 2 que muestra que la predicción a largo plazo de SH es bastante válida durante 6 meses después del periodo de observación inicial.

35 Sin embargo, si la persona experimenta cambios rápidos en su control glucémico, la re-calibración puede requerirse más frecuentemente. La decisión para la re-calibración puede automatizarse probablemente y basarse en diferencias crecientes observadas entre el valor de riesgo en ejecución (véase el siguiente párrafo) y el LBGI inicial. Sin embargo, los datos disponibles no permiten aclarar este asunto dado que los sujetos que se observaron no presentaban cambios sustanciales en su riesgo para hipoglucemia.

Cálculo de los parámetros de SMBG: Después de la etapa de pre-procesamiento, se diseñó otro software para calcular parámetros de SMBG que se usarían para la predicción de de SH inminente. Este software incluía:

45 (1) Cálculo de un valor de riesgo de BG Bajo (RLO) para cada lectura de BG que se realiza mediante el siguiente código (en este caso BG se mide en mg/dl, si las unidades son mmol/l, los coeficientes son diferentes):

```
scale=(ln(bg))**1.08405 - 5.381
risk=22.765*scale*scale
50 if (bg_1 le 112.5) then
  RLO=risk
  else
  RLO=0
  endif
```

55 (2) Para cada lectura de SMBG con un número secuencial n , BG(n), el cálculo de un valor corriente del LBGI(n), y otras estadísticas, SBGI(n) que es la desviación estándar de los valores de riesgo de BG bajo. Estos dos parámetros se calcularon con cierto retardo (k) posteriormente a cada lectura de SMBG, por ejemplo incluida esa lectura, BG(n), y ($k-1$) lecturas tomadas antes de BG(n). (3) El cálculo de LBGI(n) y SBGI(n) usaba un *nuevo procedimiento de medias provisionales* que se basa en el siguiente código recurrente:

Valores iniciales a $n-k$ (o al máximo (1, $n-k$) para ser exactos para justificar lecturas del medidor con un número secuencial menos de k):

$$\text{LBGI}(n-k) = \text{rlo}(n-k)$$

65

$$rlo2(n-k) = 0$$

Valores para cualquier iteración consecutiva entre $n-k$ y n :

$$LBGI(j) = ((j-1)/j)*LBGI(j-1) + (1/j)*RLO(j)$$

5

$$rlo2(j) = ((j-1)/j)*rlo2(j-1) + (1/j)*(RLO(j)-LBGI(j)) **2$$

Después de que este ciclo se ha completado se tiene el valor de LBGI(n) y se calcula

$$SBGI(n) = \text{sqrt}(rlo2(n))$$

10

Dado que el máximo de n es 150 para medidores ONE TOUCH ULTRA, la búsqueda de un retardo óptimo k se realizó dentro del intervalo de $k = 10$ a $k = 150$. Aunque la diferencia de rendimiento no era significativa, se determinó que el retardo óptimo era $k = 150$ (véase la siguiente sección para ejemplos).

15 **Norma de toma de decisiones:** En cada lectura de SMBG el procedimiento decide si izar una bandera que advierte de SH inminente, o no. Si la bandera es izada, el procedimiento decide si arriarla o no. Estas decisiones dependen de tres parámetros umbral, α , β , γ que funcionan de la siguiente manera:

$$FLAG=0$$

$$\text{if } (LBGI(n) \geq \alpha \text{ and } SBGI(n) \geq \beta) \text{ FLAG}=1$$

$$\text{if } (RLO(n) \geq (LBGI(n) + \gamma * SBGI(n))) \text{ FLAG}=1$$

20

Para los sujetos en el grupo de riesgo de moderado a alto solamente la segunda sentencia está activa. En otras palabras, la bandera es izada (por ejemplo se vuelve igual a 1) si tanto el valor corriente de LBGI(n) y su desviación estándar SBGI(n) superan ciertos valores umbral, y también es izada si el valor actual del riesgo de BG Bajo RLO(n) supera el valor de LBGI(n) más γ desviaciones estándar.

25

Una explicación heurística: Los valores de LBGI(n) y SBGI(n) reflejan cambios más lentos del riesgo de hipoglucemia - son necesarios varios días de SMBG para cambiar sustancialmente estos valores. Dado que un LBGI(n) elevado significa una hipoglucemia reciente más frecuente y extrema, puede concluirse que LBGI(n) y SBGI(n) reflejan un agotamiento persistente (o falta de renovación) de reservas contrarreguladoras en el transcurso de varios días. Además, SBGI(n) es un marcador de la estabilidad del sistema - un SBGI(n) más grande indica que las fluctuaciones de BG de los sujetos se incrementan y, por lo tanto, el sistema de control se vuelve inestable y vulnerable a aberraciones extremas. Por lo tanto, la primera expresión lógica refleja la noción de que SH se produce en cuanto las defensas contrarreguladoras están agotadas y los controles (externos o internos) se vuelven inestables. La segunda expresión lógica justifica cambios agudos en el riesgo de BG Bajo, activando una bandera en cuanto el actual valor de riesgo de BG bajo súbitamente se vuelve mayor que su promedio corriente. El hecho de que para sujetos en el grupo de riesgo moderado a alto solamente la segunda expresión lógica sea relevante acepta el eventual estatus de "agotamiento permanente" e "inestabilidad permanente" de estos sujetos. Dado que estos sujetos mantienen continuamente valores de BG bajos, y su BG es inestable, cualquier episodio hipoglucémico agudo sería capaz de activar SH. En general, una bandera para hipoglucemia grave es izada después de un periodo de BG inestable baja, o después de un evento hipoglucémico agudo que se desvía sustancialmente (en un espacio de riesgo) del último promedio de riesgo en ejecución (que puede ser ya alto). Se deduce que episodios SH que no están precedidos por ninguno de estos signos de advertencia permanecerán sin explicar por este algoritmo. A continuación en la **Tabla 5C** se presenta una salida de muestra que ilustra la acción del algoritmo 3 para varios sujetos:

30

35

40

Tabla 5C: Una salida de muestra que ilustra la acción del algoritmo 3 para varios sujetos:

ID	BG	SH	BANDERA	TIEMPO	Aquí $\alpha = 5, \beta = 7,5, \gamma = 1,5$
135	70	,00	,00	53,75	Para el sujeto N° 135 la primera bandera es izada aproximadamente
135	77	,00	,00	41,09	30 horas antes de la SH y permanece izada para la siguiente lectura
135	124	,00	,00	35,02	que se toma 16 horas después y 14 horas antes de la SH. Esta última
135	51	,00	1,00	30,44	lectura y las dos lecturas que siguen están en un lapso de tiempo de
135	50	,00	1,00	14,72	24 horas antes de SH, así que se considera que este episodio está
135	66	,00	< 24h	10,60	predicho. No obstante, la bandera es izada de nuevo
135	49	,00	1,00	8,30	aproximadamente 8 horas y 20 minutos antes de SH.

135		1,00			
135	97	,00	,00	140,05	Un segundo episodio de SH para este sujeto se indica con 36 minutos de antelación.
135	130	,00	,00	25,17	
135	59	,00	,00	20,20	
135	76	,00	,00	5,23	
135	41	,00	1,00	,62	
135		1,00			
219	200	,00	,00	40,72	Este sujeto recibe dos advertencias aproximadamente 28,7 y 11,2 horas antes de este episodio de SH.
219	64	,00	,00	37,88	
219	43	,00	1,00	28,73	
219	225	,00	,00	16,22	
219	38	,00	1,00	11,18	
219	43	,00	< 24h	10,87	
219	75	,00	< 24h	4,52	
219		1,00			
222	156	,00	,00	19,08	Este sujeto recibe una advertencia aproximadamente 4 horas y 45 minutos antes de este episodio de SH.
222	176	,00	,00	13,23	
2,22	83	,00	,00	9,72	
222	66	,00	,00	7,83	
222	42	,00	1,00	4,75	
222		1,00			
223	228	,00	,00	18,80	Este sujeto experimentó dos episodios de SH recurrentes en un lapso de tiempo de 12 horas. La bandera es elevada aproximadamente 6 horas antes del primer episodio y, por lo tanto, se considera que ambos episodios están en el periodo de tiempo de 24 horas de alto riesgo predicho.
223	149	,00	,00	14,15	
223	41	,00	1,00	5,85	
223		1,00			
223	110	,00	< 24H	6,00	
223		1,00			

Cada línea de esta salida presenta una lectura de SMBG, o un episodio de SH (sin una lectura). ID es el número de ID del sujeto, BG es el nivel de BG en mg/dl, SH = 1 en cuanto se produce un episodio de SH. BANDERA = 1 si el algoritmo 3 decide izar la bandera; TIEMPO es el tiempo hasta el episodio de SH más cercano en horas.

5 **Optimización del retardo del procedimiento de las medias provisionales:** En una publicación anterior, se describió que en el periodo de 48 a 24 horas antes de SH el nivel de BG promedio disminuía y la varianza de BG se incrementaba. En el periodo de 24 horas que precede inmediatamente al SH, el nivel de BG promedio caía adicionalmente, la varianza de BG continuaba incrementándose, y se producía un brusco incremento del LBGI. En el 10 periodo de 24 horas después de SH, el nivel de BG promedio se normalizaba, sin embargo la varianza de BG permanecía muy incrementada. Tanto el BG promedio como su varianza volvían a niveles iniciales en un lapso de tiempo de 48 horas después de SH (véase el documento Kovatchev et al. Episodes of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes are Preceded, and Followed, within 48 hours by Measurable Disturbances in Blood Glucose. J of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85: 4287-4292, 2000). Ahora se usan estas observaciones para optimizar el retardo 15 de los procedimiento de las medias provisionales, k, empleados por el algoritmo 3 basado en las desviaciones en los valores promedio de LBGI(n) y SBGI(n) observados en el lapso de tiempo de 24 horas antes de SH. En resumen, el retardo para calcular LBGI(n) y SBGI(n) se seleccionó para maximizar la diferencia que estas mediciones muestran

en un lapso de tiempo de 24 horas antes de SH en comparación con el resto del estudio, excluyendo periodos inmediatamente después de SH cuando el sistema está desequilibrado. Se descubrió que el retardo óptimo era $k = 150$. Las **Tablas 6A y 6B** presentan las medias de LBGI(n) y SBGI(n) para varios valores del parámetro k y para ambos grupos de sujetos, riesgo bajo-moderado y riesgo moderado-alto. Es evidente que la diferencia entre diversos valores de k no es grande, por lo tanto en una aplicación práctica cualquier valor de ≥ 10 sería apropiado. Sin embargo, basado en los actuales datos, se recomendaría $k = 150$, y todos los cálculos adicionales usan este retardo. Esta recomendación también se basa en la varianza reducida en LBGI(n) y SBGI(n) a valores de retardo mayores, esto se refleja mediante valores t más grandes a continuación:

10 **Tabla 6A:** LBGI(n) en un lapso de tiempo de 24 horas antes de SH frente al resto del tiempo para diferentes retardos:

LBGI	Riesgo bajo-moderado (Grupo LM)				Riesgo moderado-alto (Grupo MH)			
	24 h antes de SH	Resto del tiempo	t	p	24 h antes de SH	Resto del tiempo	t	p
k = 10	4,99	3,32	9,2	<0,000...	6,94	5,28	11,0	<0,000...
k = 20	4,73	3,34	9,4	<0,000...	6,56	5,32	11,0	<0,000...
k = 30	4,54	3,35	9,1	<0,000...	6,50	5,34	11,3	<0,000...
k = 50	4,53	3,34	9,8	<0,000...	6,54	5,36	11,7	<0,000...
k = 100	4,45	0,29	11,2	<0,000...	6,53	5,40	12,3	<0,000...
k = 150*	4,46	3,26	12,1	<0,000...	6,56	5,41	12,9	<0,000...

Tabla 6B: SBGI(n) en un lapso de tiempo de 24 horas antes de SH frente al resto del tiempo para diferentes retardos:

SBGI	Riesgo bajo-moderado (Grupo LM)				Riesgo moderado-alto (Grupo MH)			
	24 h antes de SH	Resto del tiempo	t	p	24 h antes de SH	Resto del tiempo	t	p
k = 10	7,50	5,35	9,0	<0,000...	9,64	7,78	11,4	<0,000...
k = 20	8,31	6,28	10,1	<0,000...	10,36	8,91	10,7	<0,000...
k = 30	8,50	6,68	9,5	<0,000...	10,82	9,38	11,5	<0,000...
k = 50	8,78	7,04	10,0	<0,000...	11,30	9,80	12,3	<0,000...
k = 100	9,19	7,33	11,7	<0,000...	11,69	10,18	13,5	<0,000...
k = 150*	9,42	7,42	13,7	<0,000...	11,88	10,33	15,1	<0,000...

* Solución óptima

15 Tal como se ve en las **Tablas 6A y 6B** tanto LBGI como SBGI se vuelven elevados de forma altamente significativa en los periodos de 24 horas que preceden a SH. Por lo tanto, existe la tentación de mantener una discriminación directa o moldeo logístico para predecir SH inminente. Desafortunadamente, dichas estadísticas estándar no funcionan muy bien, aunque ambos modelos son altamente significativos estadísticamente. El modelo discriminante (que funcionaba mejor que la regresión logística) predecía correctamente el 52,6 % de los inminentes episodios de SH. Sin embargo, su relación de bandera izada con respecto a bandera arriada era bastante mala - $R_{ud} = 1:4$. Por lo tanto este modelo estaba sesgado hacia la mayor cantidad de puntos de datos, un sesgo que debe esperarse en cualquier procedimiento estadístico. Por consiguiente, se tuvo que emplear la norma de toma de decisiones presentada anteriormente.

25 **Precisión de la predicción de hipoglucemia grave**

30 **Optimización de los parámetros umbral α , β y γ .** A continuación se presenta un recuento detallado del poder de predicción del algoritmo 3 usando diversas combinaciones de sus parámetros umbral α , β y γ . Dado que la relación entre estos parámetros y el resultado deseado (alta predicción de SH y mínima relación R_{ud}) es bastante compleja, el procedimiento de optimización que se usó no consiguió una única solución. Además, parece que tampoco existe necesidad de una única solución. Es probablemente una decisión empresarial, en lugar de una matemática, que fuera un % de predicción aceptable de SH, dada una relación de "bandera izada" con respecto a "bandera arriada". Por lo tanto, no se reivindica que ninguna de la solución presentada a continuación es óptima. Sin embargo, para explorar esta asunto adicionalmente, se acepta que una predicción del 50 % de futura SH con $R_{ud} = 1:10$ es una base para investigar periodos de predicción diferentes de 24 horas así como diversos requisitos para el número de lecturas de SMBG por día requeridas para un mejor perfil de riesgo.

40 La **Tabla 7** presenta el rendimiento del algoritmo 3 a varias combinaciones de los valores de α , β y γ que son representativas de la relación entre el porcentaje de SH predicho (tasa de aciertos) y la relación R_{ud} que podríamos llamar "índice de molestia". La **Tabla 7** también incluye el tiempo total promedio (en días) por sujeto pasado en alerta frente a estatus no de alerta durante el estudio, es decir el resultado resumido del proceso alterno de periodos de advertencia - sin advertencia que un sujeto experimentaría usando este algoritmo que ilustra el significado de la relación R_{ud} .

45

Tabla 7: Predicción de SH: Aciertos, Índice de molestia, y tiempos promedio:

α	β	γ	% de aciertos	R_{ud}	Total para el estudio (días)	
					Bandera izada	Bandera arriada
6,4	8,2	1,5	43,4	1:25	7,8	198,9
6,0	7,5	1,5	45,2	1:20	9,6	197,3
5,5	7,5	1,5	47,2	1:15	12,9	194,1
5,0	7,5	1,5	49,9	1:10	19,0	190,1
5,0	7,5	1,3	51,3	1:9,5	19,5	185,7
4,9	7,0	1,2	53,1	1:8,4	21,6	182,0
4,8	7,0	1,2	53,4	1:7	25,5	178,2

La solución resaltada se usa para todos los análisis adicionales. Dado que los participantes en este estudio experimentaron 4,7 episodios de SH de promedio, 19 días de periodos de alerta elevada parecen ser aceptables, si estas alertas impidieran el 50 % de las SH. Además, los periodos de alerta elevada tienden a venir en grupos. Por lo tanto, puede suponerse que en la práctica, periodos largos y relativamente tranquilos se alternarán con varios días de advertencias de alto riesgo. La última línea en al **Tabla 7** presenta una solución con una $R_{ud} = 1:7$, que es equivalente a la solución presentada en la divulgación de la invención. Sin embargo, la actual solución tiene una tasa de aciertos casi un 10 % más elevada, 53,4 % en comparación con 44 % en el algoritmo previo. Cuando la tasa de ciertos es comparable al algoritmo previo, la relación de molestia está por debajo de 1:20, es decir tres veces mejor.

La **figura 14** presenta la dependencia suavizada entre la tasa de aciertos y la relación R_{ud} expresada en porcentaje. Es evidente que la relación entre “bandera izada” y “bandera arriada” se incrementa rápidamente cuando la tasa de aciertos del algoritmo 3 se incrementa. Por lo tanto, dados estos datos puede estar injustificado proseguir con combinaciones de parámetros que dan como resultado una tasa de aciertos superior al 50 %:

Periodos de Predicción alternativos: Al comienzo de la descripción del algoritmo 3, se realizó la suposición básica de que un episodio de SH se consideraría predicho si la bandera es izada dentro del periodo de 24 horas de tiempo que precede a este episodio. Esta suposición dio como resultado las tasas de aciertos indicadas en la sección anterior. A continuación se presentarán cálculos de la tasa de aciertos basado en otros periodos de predicción que varían entre 12 y 72 horas. En todo este experimento, los parámetros α , β y γ permanecen fijados a 5,0, 7,5 y 1,5 respectivamente, es decir a sus valores en la solución resaltada de la **Tabla 7**. Por lo tanto, la tasa de banderas izadas sigue siendo la misma que en esta solución con $R_{ud} = 1:10$, y solamente cambia la tasa de aciertos, dado que se cambia la definición de un acierto. La **figura 15** presenta la dependencia entre el periodo de predicción y la tasa de aciertos correspondiente.

Es evidente que la tasa de aciertos se incrementa rápidamente con el incremento del periodo de predicción a aproximadamente 24 horas y a continuación el incremento de la tasa de aciertos gradualmente se ralentiza. Por lo tanto, puede concluirse que 24 horas de antelación es un periodo de previsión óptimo y razonable.

Número óptimo de lecturas de SMBG por día. Finalmente, se experimenta con el requisito de cuántas lecturas por día son necesarias para producir una previsión óptima de SH.

Tal como se ha dicho al comienzo, todos los episodios SH descritos fueron 399. De estos episodios 343 tenían cualquier lectura de SMBG disponible en las 24 horas precedentes (3 episodios adicionales tenían cualquier lectura dentro de las 48 horas precedentes y 4 episodios adicionales tenían cualquier lectura dentro de las 72 horas precedentes). De ello se deduce que más de 50 episodios de SH (el 14 %) no tenían ninguna lectura de SMBG precedente razonable que ayudaría con su predicción. Los 343 episodios que tenían al menos una lectura de SMBG anterior en un lapso de tiempo de 24 horas se usaron para el cálculo de las tasas de aciertos en la sección previa. Los otros episodios se excluyeron de forma natural del cálculo.

Un análisis adicional muestra que la tasa de aciertos se incrementa rápidamente con el número de lecturas tomadas antes de un episodio de SH. Sin embargo, si se impone un estricto requisito para que cierto número de lecturas estén disponibles para considerar un episodio de SH, se ve que el número de episodios de SH que cumplen este requisito disminuye rápidamente (**Tabla 8**). Esto se debe al incumplimiento de los sujetos con los requisitos del estudio y es quizás una buena razón para incorporar en futuros medidores alguna clase de mensaje de advertencia de que el algoritmo 3 no será útil y sería desconectado si no hay lecturas de SMBG tomadas a una tasa apropiada.

La **Tabla 8** presenta el número de episodios de SH que tenían disponibles cierto número de lecturas de SMBG precedentes y la tasa de aciertos del algoritmo 3 para estos episodios. La fila resaltada de la tabla contiene la solución óptima de la **Tabla 7** que se usó como base para todos los posteriores cálculos. Todas las tasas de aciertos se dan en términos de un periodo de predicción de 24 horas, es decir bandera en el lapso de tiempo de 24 horas

que preceden a SH. Puede concluirse que, con un cumplimiento de los sujetos incrementado, la precisión del algoritmo 3 en la predicción de SH se incrementaría sustancialmente. Con 5 lecturas de SMBG por día, la precisión es hasta el 10 % de su base del 50 % de aciertos:

5 **Tabla 8: Rendimiento del algoritmo 3, dado cierto número de lecturas de SMBG anteriores**

Número de lecturas de SMBG precedentes	Episodios de SH que cumplen el requisito en la columna 1(% del número total de SH)	Tasa de aciertos
Al menos 1 en un lapso de tiempo de 24 horas	343 (86 %)	49,9 %
Al menos 3 en un lapso de tiempo de 24 horas	260 (65 %)	54,2 %
Al menos 4 en un lapso de tiempo de 24 horas	180 (45 %)	57,2 %
Al menos 5 en un lapso de tiempo de 24 horas	103 (26 %)	64,1 %
Al menos 4 en un lapso de tiempo de 36 horas	268 (67 %)	52,6 %
Al menos 5 en un lapso de tiempo de 36 horas	205 (51 %)	54,6 %
Al menos 6 en un lapso de tiempo de 36 horas	146 (37 %)	60,3 %
Al menos 7 en un lapso de tiempo de 36 horas	107 (27 %)	60,7 %
Al menos 6 en un lapso de tiempo de 48 horas	227 (57 %)	53,3 %
Al menos 7 en un lapso de tiempo de 48 horas	187 (47 %)	54,0 %
Al menos 8 en un lapso de tiempo de 48 horas	143 (36 %)	55,9 %
Al menos 9 en un lapso de tiempo de 48 horas	107 (27 %)	59,8 %

Otras mejoras potenciales que se usaron

- 10 Los intentos de incrementar el poder de predicción del algoritmo 3 mediante la inclusión de parámetros externos, tales como el número de episodios de SH en el año anterior, o HbA1c inicial no tuvieron éxito. Evidentemente, la predicción a corto plazo de SH es principalmente dependiente de eventos actuales o recientes. Sin embargo, una limitación de este estudio es que todos los sujetos participantes tenían un historial de ≥ 2 episodios de SH en el año anterior
- 15 Finalmente, se puso a prueba si una alerta para SH debe emitirse si un riesgo de hipoglucemia incrementado es detectado y no hay ninguna SMBG durante cierto periodo de tiempo. Esto se realizó en un intento de predecir al menos algunos de los episodios de SH que no estuvieran precedidos por lecturas de SMBG cualesquiera. Esto no tuvo éxito, generando alarmas predominantemente falsas. Este resultado aparece como una confirmación adicional de la importancia del cumplimiento con un protocolo de SMBG compuesto por lecturas de SMBG suficientemente
- 20 frecuentes.

Apéndice: Resumen

- 25 El ejemplo No. 1 evalúa la frecuencia de hipoglucemia recurrente y SH (definida como estupor o inconsciencia que imposibilita auto-tratamiento) después de un episodio de baja glucemia (BG < 3,9 mmol/l).

Ochenta y cinco pacientes (41 mujeres) con T1DM e historial de >2 episodios de SH en el último año realizaron SMBG 3-5 veces al día durante de 6 a 8 meses y registraron en diarios cualesquiera episodios de SH por fecha y hora. La edad promedio de los sujetos era de 44±10 años, duración de la diabetes 26±11 años, HbA_{1c} 7,7±1,1 %.

- 5 Todas las lecturas de SMBG (n = 75.495) se mezclaron por fecha y hora con episodios de SH de los sujetos (n = 399; los eventos de SH generalmente no tienen una lectura de SMBG correspondiente). Para cada lectura de SMBG, o episodio de SH, se calculó el tiempo transcurrido desde la baja BG anterior más cercana (<3,9 mmol/l). La **Tabla 9** a continuación presenta el porcentaje de lecturas en 3 intervalos hipoglucémicos: BG < 1,9 mmol/l, 1,9-2,8 mmol/l y 2,8-3,9 mmol/l, así como el porcentaje de episodios de SH, que estaban precedidos por una baja lectura de BG (BG < 3,9 mmol/l) en un lapso de tiempo de 24 horas, 24-48 horas, 48-72 horas y más de 72 horas. La última columna presenta tests de Runs que rechazan la hipótesis de que los días que contienen bajas lecturas de BG (o episodios de SH) están distribuidos aleatoriamente a lo largo el tiempo. Los valores Z negativos de los tests muestran “agrupamiento” de días con y sin lecturas hipoglucémicas o episodios de SH.

15 **Tabla 9:** Porcentaje de hipoglucemia/SH precedida por una baja BG:

BG	< 24 h.	24-48 h.	48-72 h.	> 72 h.	Test de Runs	
					Z	nivel de p
<3,9 mmol/l	50 %	21 %	10 %	19 %	-13,6	<0,0001
2,8-3,9 mmol/l	52 %	20 %	10 %	18 %	-18,3	<0,0001
1,9-2,8 mmol/l	55 %	20 %	7 %	18 %	-14,7	<0,0001
SH	64 %	11 %	6 %	19 %	-11,1	<0,0001

- Se concluye que más de la mitad de todas las lecturas de SMBG hipoglucémicas y aproximadamente 2/3 de todos los episodios de SH, están precedidos por al menos una lectura hipoglucémica dentro de las 24 horas previas. Además, los eventos hipoglucémicos tienden a aparecer en grupos. Por lo tanto, un episodio hipoglucémico inicial puede ser un signo de advertencia para hipoglucemia recurrente inminente.

II. EJEMPLO NO. 2

- Este método usa datos de glucemia de auto-supervisión (SMBG) de rutina y está relacionado directamente con la mejora de dispositivos de SMBG domésticos introduciendo lógica de interpretación de datos inteligente, capaz de predecir tanto HbA_{1c} como periodos de riesgo incrementado de hipoglucemia significativa. El método tiene dos componentes: (1) el algoritmo 1 que estima HbA_{1c}, y (2) los algoritmos 2 y 3 que predicen hipoglucemia significativa a largo y corto plazo (en un lapso de tiempo de 24 horas), respectivamente. En este informe, se describen las etapas de desarrollo, optimización y validación del algoritmo 1 de estimación de HbA_{1c}, así como su precisión para estimar HbA_{1c} adquirida en el laboratorio.

Objetivo:

- El principal objetivo era alcanzar una precisión del 95 % de mediciones dentro de ±1 unidades de HbA_{1c} de una referencia de laboratorio, que es el criterio del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) para precisión para ensayos de HbA_{1c}.

Métodos:

- Sujetos:** Los datos de SMBG se capturaron para 100 sujetos con diabetes mellitus de tipo 1, y 100 sujetos con diabetes mellitus de tipo 2 (T1DM, T2DM) durante 6 meses y 4 meses respectivamente, con ensayos de HbA_{1c} tomados a los meses 0, 3 y 6 en T1DM y los meses 0, 2 y 4 en T2DM.

- Desarrollo y optimización del algoritmo 1:** El conjunto de datos de capacitación estaba compuesto por datos de SMBG y HbA_{1c} recogidos hasta el mes 3 para T1DM y hasta el mes 2 para T2DM. Estos datos de capacitación se usaron para la optimización del algoritmo 1 y para la evaluación de una serie de *criterios de selección de la muestra* que garantizarían una mejor precisión. Los criterios de selección de la muestra son requisitos para cualquier muestra de SMBG recogida por el medidor que, si se cumplen, garantizan una estimación precisa de HbA_{1c} a partir de esa muestra. Por consiguiente, el medidor explorará cada muestra de SMBG y, si se cumplen los criterios de selección de la muestra, calculará y mostrará la estimación de HbA_{1c}. Después de analizar diversos puntos de corte, se seleccionaron los siguientes criterios:

1. *Frecuencia de prueba:* para generar una estimación de HbA_{1c}, el medidor requerirá un promedio de 2,5 pruebas o más por día durante los últimos 60 días, por ejemplo un total de 150 lecturas de SMBG durante los últimos dos meses. Es importante observar que esto es un promedio por día, no se requiere realizar pruebas todos los días.

2. *Aleatoriedad de los datos:* Ciertas muestras de 60 días con solamente pruebas postprandiales, o pruebas nocturnas insuficientes (<3 % de la muestra) serán excluidas. Además, se incorporó una protección contra pruebas altamente concentradas a una hora modal del día. Estos criterios se describen en detalle en el informe.

5 **Resultados: Validación prospectiva y precisión del algoritmo 1:**

El algoritmo, incluyendo los criterios de selección de la muestra, se aplicó a continuación al conjunto de datos de prueba 1, que incluían datos de SMBG y HbA_{1c} durante dos meses antes para la última HbA_{1c} de sujetos con T1DM y T2DM y a un conjunto de datos de prueba 2 independiente compuesto por 60 sujetos con T1DM que participaron en un estudio de NIH previo. Las estimaciones obtenidas por el algoritmo 1 se compararon con niveles de HbA_{1c} de referencia para fines de validación. En el conjunto de datos de prueba 1 el algoritmo alcanzaba los criterios de NGSP con una precisión del 95,1 % dentro de ±1 unidad de HbA_{1c} de la referencia de laboratorio. En el conjunto de datos de prueba 2 el algoritmo alcanzaba los criterios de NGSP también con una precisión del 95,5 % dentro de ±1 unidad de HbA_{1c} de la referencia de laboratorio. La investigación de los criterios de selección de la muestra mostraba que el 72,5 % de todos los sujetos generarían dicha estimación precisa todos los días, y el 94 % de todos los sujetos generarían dicha estimación precisa aproximadamente una vez cada 5 días.

Conclusión: Datos de SMBG de rutina permiten una precisa estimación de HbA_{1c} que cumple el criterio de NGSP para precisión de ensayos de HbA_{1c} directos.

20 **SUJETOS Y CRITERIO DE INCLUSIÓN**

100 sujetos con Diabetes de tipo 1 (T1DM) y 100 sujetos con Diabetes de tipo 2 (T2DM) consintieron en participar. Ciento setenta y nueve sujetos, 90 con T1DM y 89 con T2DM, completaron partes significativas de la recogida de datos de SMBG. Los datos de estos 179 sujetos se usaron para poner a prueba los algoritmos 2 y 3. Sin embargo, la prueba del algoritmo 1 requería que los sujetos tuvieran no solamente datos de SMBG, sino datos de HbA_{1c} y registros de SMBG tomados en los 60 días antes de la SMBG. En el mes 3 de este estudio (mes 2 para T2DM), 153 sujetos (78 con T1DM) habían completado datos HbA_{1c} y datos de SMBG, cumpliendo el criterio anterior. Además, se usaron para la prueba del algoritmo 1 datos para N = 60 sujetos con T1DM que participaron en el estudio de NIH previo (NIH). Las características demográficas de todos los sujetos se presentan en la **Tabla 10**.

Tabla 10: Características demográficas de los sujetos:

Variable	T1DM	T2DM	NIH
Edad (años)	41,5 (11,6)	50,9 (8,1)	44,3 (10,0)
Género: % Varones	41 %	43 %	46 %
Duración de la diabetes (años)	20,1 (10,1)	11,7 (8,2)	26,4 (10,7)
Índice de masa corporal	25,4 (4,7)	34,2 (8,1)	24,3 (3,4)
HbA _{1c} inicial	7,5 (1,1)	8,5 (2,1)	7,6 (1,0)
Segunda HbA _{1c}	7,3 (1,2)	7,9 (1,6)	7,4 (0,8)
Tercera HbA _{1c}	7,0 (0,9)	7,5 (1,1)	-
Nº de lecturas de SMBG / sujeto / día	5,4 (2,3)	3,5 (0,8)	4,1 (1,9)
Nº de días con lecturas de SMBG en los 2 meses que preceden a la segunda HbA _{1c}	56,9 (5,4)	57,3 (4,3)	37,5 (14,3)

35 **ERRORES DEL MEDIDOR OBSERVADOS**

La investigación mostró que la *razón principal para datos incompletos* en el lapso de tiempo de 60 días antes de ensayos de HbA_{1c}, o en cualquier otro punto, no era el incumplimiento del sujeto, sino el *fallo del medidor*. La hora y la fecha del medidor ONE TOUCH ULTRA podían "saltar" a una fecha/hora aleatorias (por ejemplo noviembre de 2017), aparentemente si el paciente mantenía pulsado el botón "M" durante demasiado tiempo. Se comprobó la fecha/hora de cada medidor al ser devueltos y se descubrió que dicho evento ocurrió en 60 medidores en todo el transcurso del estudio. El salto de hora/fecha afectó a 15.280 lecturas, o aproximadamente el 10 % de todas las lecturas. Se almacenaron estas lecturas por separado y se les hizo revisar por un estudiante. En muchos, pero no en todos los casos, fue capaz de restaurar la secuencia de fecha/hora de las lecturas. Este error, junto con unos pocos medidores perdidos en el correo, reducía el número de sujetos con datos buenos para análisis del algoritmo 1 de 179 a 141. Los datos de 12 sujetos fueron restaurados, lo que llevó el recuento final a 153 sujetos, 78 con T1DM y 75 con T2DM, que tenían una secuencia temporal ininterrumpida de datos data antes de HbA_{1c}, adecuada para la puesta a prueba del algoritmo 1.

45 **PROCEDIMIENTO**

Todos los sujetos firmaron formularios de consentimiento aprobados por IRB y asistieron a reuniones de orientación donde se les presentó el medidor ONE TOUCH ULTRA y completaron cuestionarios de cribado. Inmediatamente después de la reunión de presentación todos los sujetos visitaron un laboratorio de UVA y se les extrajo sangre para la HbA_{1c} inicial. A los sujetos con T1DM se les realizó un seguimiento durante 6 meses con ensayos de HbA_{1c} de laboratorio a los meses 3 y 6; A los sujetos con T2DM se les realizó un seguimiento durante 4 meses con ensayos de HbA_{1c} de laboratorio a los meses 2 y 4. Los datos de auto-supervisión (SMBG) se descargaban regularmente desde los medidores y se almacenaron en bases de datos. Se realizó un registro paralelo de episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos significativos mediante un sistema de rastreo por e-mail/teléfono automatizado cada dos semanas.

ALMACENAMIENTO Y LIMPIEZA DE DATOS

Los datos sin procesar de ONE TOUCH ULTRA se almacenaron en bases de datos InTouch por separado para sujetos con T1DM y con T2DM. Estos datos sin procesar se limpiaron de errores del sujeto y del medidor usando un software desarrollado a medida y, en algunos casos, limpieza de datos manual (véase errores del medidor anteriormente). Cuando la corrección no era posible, los datos se descartaron.

Para garantizar que los resultados de la optimización pueden generalizarse a nivel de la población, los algoritmos se optimizaron en primer lugar usando un conjunto de datos de capacitación y a continuación se validaron usando conjuntos de datos de ensayo.

El conjunto de datos de capacitación incluía 60 días de datos de SMBG tomados antes de la determinación de HbA_{1c} a los 3 meses de los sujetos con T1DM. Este conjunto de datos se usó para optimizar las fórmulas para el algoritmo 1. Los datos de los sujetos con T2DM recogidos antes de su HbA_{1c} a los 2 meses se usaron para identificar criterios de selección de la muestra, que no eran evidentes en datos de T1DM. Sin embargo, los datos de los sujetos con T2DM *no se usaron* para optimización de fórmulas del algoritmo 1. El archivo que contiene estos datos es PASS01.DAT.

El conjunto de datos de prueba 1 incluía 60 días de datos de SMBG tomados antes de la determinación de HbA_{1c} a los 6 meses de los sujetos con T1DM, y de HbA_{1c} a los 4 meses de sujetos con T2DM. A continuación estos datos se denominarán como *conjunto de datos 1*. El archivo que contiene estos datos es PASS02.DAT.

El conjunto de datos de prueba 2 contenía datos para N = 60 sujetos con T1DM de un estudio de NIH previo. Estos datos se recogieron usando medidores ONE TOUCH PROFILE. A continuación, estos datos se denominarán como *conjunto de datos 2*. El archivo que contiene estos datos es HAT0.XLS.

Las variables en PASS01.DAT, PASS02.DAT y HAT0.XLS son las siguientes:

ID, MONTH, DAY, HOUR, YEAR - número de ID autoexplicativo y momento de la lectura.
 PLASBG - BG según lo registrado por One Touch Ultra (N/A en HAT0.DAT porque se usó One Touch Profile).
 RISKLO, RISKHI - variables de control que representan el resultado de la transformación de datos (véase a continuación).
 BG y BGMM - BG convertida en BG de sangre completa, y a continuación presentada en mmol/l (véase a continuación).

Los datos agregados (por sujeto), HbA_{1c}, su estimación, y los errores de estimación se almacenan en archivos Excel PASS1.XLS y PASS2.XLS.

Las variables en PASS1.XLS, PASS2.XLS y HAT1.XLS son las siguientes:

ID, TYPE (de diabetes)
 HBA1 - valor de HbA_{1c} inicial de referencia
 HBA2 - HbA_{1c} de referencia a los 3 meses (2 meses para T2DM) - esto debe predecirse;
EST2 y ERR2 - Estimación de HbA_{1c} y su error;

Variables de control (todas variables usadas en el algoritmo 1):

BGMM1 - BG promedio en mmol/l (véase la Parte 2 a continuación);
 RLO1, RHI1 - índices de BG baja y alta (véase la Parte 2 a continuación);
 L06 - índice de BG baja de noche - calculado en lecturas entre medianoche y 6:59 a.m. (es decir si (0.leHOUR.le.6));
 NC1 = número de lecturas de SMBG en los últimos 60 días;
 NDAYS = número de días con lecturas de SMBG en los últimos 60 días.

N06 - % de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo 0-6:59; 7-12:59;
EXCLUDE = 0,1 - muestras sugeridas para exclusión por el algoritmo, si EXCLUDE = 1.

5 Los archivos PASS01.DAT y PASS1.XLS pueden emparejarse por número ID del sujeto. Análogamente, los archivos PASS02.DAT y PASS2.XLS y HAT0.XLS y HAT1.XLS pueden emparejarse por número ID del sujeto. Los datos sin procesar y todos los archivos de datos de segunda generación se transmitieron a LifeScan, Inc.

DESARROLLO DEL ALGORITMO 1

10 **Derivación de la fórmula:**

15 La mayor parte de la exploración y el desarrollo del algoritmo 1 se produjeron durante el ejemplo No. 1 de este proyecto. El ejemplo No. 1 no incluía recogida de datos. En su lugar, se usó un conjunto de datos recogido en un ensayo clínico de Amylin Pharmaceuticals. El ejemplo No. 1 sugería tres posibles fórmulas para estimación de HbA_{1c} a partir de de datos de SMBG: (1) Una fórmula que usa SMBG promedio, índices de BG baja y alta; (2) Una fórmula que usa SMBG promedio y una lectura de HbA_{1c} de referencia previa, y (3) Una sencilla fórmula lineal que usa SMBG promedio solamente (véase el ejemplo No. 1).

20 Otro criterio objetivo para la precisión de la estimación de HbA_{1c} se adelanta (en el ejemplo N° 1 se usó estimación de mínimos cuadrados, % de error, y error absoluto para evaluar la precisión de cada fórmula). Este nuevo requisito se tradujo en un criterio de optimización diferente para el algoritmo 1, por ejemplo las fórmulas ya no estaban optimizadas para producir la suma mínima de cuadrados de los errores (estimación de mínimos cuadrados), sino para ajustar las estimaciones dentro de una banda ± 1 uniforme a partir de la HbA_{1c} de referencia.

25 Para hacer esto se analizaron los errores del primer modelo lineal (fórmula del ejemplo No. 1) con respecto a este ajuste uniforme, usando *los datos de capacitación para sujetos con T1DM solamente*. Se descubrió que estos errores estaban correlacionados positivamente ($r = 0,3$) con el índice de BG alta de los sujetos y se usó esta relación para corregir el primer modelo lineal. Se descubrió que lo mejor era usar el índice de BG alta como una variable categórica, dividir la muestra de sujetos en grupos con índice de BG alta creciente, e introducir correcciones al modelo lineal dentro de cada grupo. La idea era introducir correcciones usando el índice de BG baja dentro de cada grupo particular, no en toda la muestra como se sugería en el ejemplo N° 1. Este cambio venía dictado por el diferente esquema de optimización basado en el criterio de NGSP.

35 Por lo tanto, basado en los datos de capacitación para sujetos con T1DM, se finalizó el siguiente algoritmo 1:

Parte 1- Pre-procesamiento de los datos:

40 BG = PLASBG/1.12 (convierte BG en a en sangre completa, que se usa en todo el proceso).
BGMM = BG/18 (convierte BG en mmol/l).

Las siguientes líneas calculan índice de BG baja y alta para cada lectura de SMBG:

45 COM SCALE = $(1n(BG))^{**1,08405} - 5,381$.
COM RISK1 = $22,765 * SCALE * SCALE$.
COM RISKLO = 0.
SI(BGle 112,5) RISKLO = RISK1.
COM RISKHI = 0.
SI (BG gt 112,5) RISKHI = RISK1.

50 Las siguientes líneas agregan los datos por sujeto:

55 BGMM1 = (BGMM) promedio por sujeto;
RLO1 = (RISKLO) promedio por sujeto;
RHI1 = (RISKHI) promedio por sujeto;
L06 = (RISKLO) promedio calculado solamente para lecturas durante la noche, ausente si no hay lecturas de noche.
N06, N12, N24 - % de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo 0-6:59; 7-12:59 y 18-23:59, por ejemplo si (0.le.HOUR.le.6)), si (7.le.HOUR.le.12)), y si (18.le.HOUR.le.24)), respectivamente.
60 NC1 = número total de lecturas de SMBG en los últimos 60 días;
NDAYS = número de días con lecturas de SMBG en los últimos 60 días.

Parte 2 - procedimiento de estimación:

Este procedimiento de estimación se basa en el modelo lineal del ejemplo No. 1:

65

$$HbA_{1c} = 0.41046 * BGMM + 4,0775.$$

Analizando los errores de esta fórmula se descubrió que los errores dependen del índice de BG alta. Por lo tanto, se clasificaron todos los sujetos basado en su índice de BG alta, y a continuación se introdujeron correcciones al modelo lineal dentro de cada categoría de la siguiente manera:

5 A. Cada sujeto es asignado a un grupo dependiendo de su índice de BG alta:

- si (RHI1 menor o igual que 5,25 o RHI1 mayor o igual que 16) GRP = 0.
 si (RHI1 mayor que 5,25 y RHI1 menor que 7,0) GRP = 1.
 10 si (RHI1 mayor o igual que 7,0 y RHI1 menor que 8,5) GRP = 2.
 si (RHI1 mayor o igual que 8,5 y RHI1 menor que 16) GRP = 3.

B. Para cada grupo se tienen las siguientes estimaciones:

- 15 $E0 = 0,55555 \cdot BGMM1 + 2,95$.
 $E1 = 0,50567 \cdot BGMM1 + 0,074 \cdot L06 + 2,69$.
 $E2 = 0,55555 \cdot BGMM1 - 0,074 \cdot L06 + 2,96$.
 $E3 = 0,44000 \cdot BGMM1 + 0,035 \cdot L06 + 3,65$.

- 20 $EST2 = E0$.
 si (GRP eq 1) $EST2 = E1$.
 si (GRP eq 2) $EST2 = E2$.
 si (GRP eq 3) $EST2 = E3$.

25 C. Correcciones para algunos valores extremos que se producen raramente:

- si ((L06)ausente) $EST2 = E0$.
 si (RLO1 menor o igual que 0,5 y RHI1 menor o igual que 2,0) $EST2 = E0 - 0,25$.
 si (RLO1 menor o igual que 2,5 y RHI1 mayor que 26) $EST2 = E0 - 1,5 \cdot RL01$.
 30 si ((RLO1/RHI1) menor o igual que 0,25 y L06 mayor que 1,3) $EST2 = EST2 - 0,08$.

CRITERIOS DE PRECISIÓN

Para evaluar la precisión del algoritmo 1 se usan varios criterios estándar:

- 35 1) El criterio de precisión de NGSP requiere que al menos el 95 % de todas las estimaciones estén dentro de ± 1 unidad de HbA_{1c} de la HbA_{1c} de referencia.
 2) Desviación absoluta promedio de la HbA_{1c} estimada respecto a la medida;
 40 3) Desviación porcentual promedio de la HbA_{1c} estimada respecto a la medida.

Nota importante: El criterio de precisión NGSP está diseñado para la puesta a prueba de dispositivos que miden HbA_{1c} directamente. En este caso, se aplica este criterio a estimaciones de HbA_{1c} a partir de datos de SMBG. Sin embargo, el objetivo de dichas estimaciones no es sustituir a la medición de HbA_{1c} en laboratorio, es *ayudar a pacientes y facultativos* en la gestión del día a día de la diabetes. Al contrario que la medición en laboratorio, las estimaciones utilizan datos que están disponibles de todas maneras y están disponibles a diario, sin requerir equipo especial o visita a la consulta del facultativo.

50 Para ilustrar cómo otras mediciones directas de HbA_{1c} concuerdan con mediciones de laboratorio tradicionales, se puso a prueba una muestra de sangre de 21 pacientes de IDDM y se analizaron para obtener la HbA_{1c} tanto con el DCA 2000 como con el laboratorio clínico. De estas 21 pruebas había un gran error de 2,5 unidades de HbA_{1c}. La **Tabla 11** presenta los resultados de precisión de este dispositivo de consultorio aprobado por la FDA:

Tabla 11: Precisión de DCA 2000 en T1DM:

	DCA 2000
Criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	95,2 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,45
Error porcentual promedio	5,7 %

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Derivación de la fórmula:

La estimación de HbA_{1c} usa 60 días consecutivos de SMBG. Dichos 60 días consecutivos de SMBG se denominarán como *muestra*. Cada persona genera numerosas muestras en el curso de su SMBG. De hecho, cada nueva medición proporciona una nueva muestra, ligeramente diferente de la anterior. Por lo tanto, es una suposición natural que el medidor debe tener algunos puntos de control para la calidad de datos de muestra de SMBG a partir de los cuales se estimará la HbA_{1c}.

Por lo tanto, después de que la fórmula del algoritmo general se optimizó, a continuación se aplicó a todo el conjunto de datos de capacitación (datos para sujetos con T1DM y con T2DM) para investigar condiciones en las que una muestra de SMBG daría como resultado una estimación imprecisa de la HbA_{1c}.

Esta investigación se concentraba en los siguientes patrones que se producían en SMBG que darían como resultado una estimación imprecisa:

- 1) SMBG infrecuente - se necesitan cierto número de lecturas durante dos meses para estimar HbA_{1c}. Si no se alcanza este número, la estimación puede ser imprecisa;
- 2) Los patrones de SMBG estaban sesgados hacia hiperglucemia que se producía cuando los sujetos realizan la prueba principalmente después de las comidas, o usan medicamentos orales con una principal preocupación de alta BG;
- 3) Patrones temporales sesgados de SMBG, por ejemplo realizando las pruebas principalmente en unos pocos momentos fijados cada día, lo que no produce un buen perfil diario de las fluctuaciones de BG de un sujeto.

Después de investigar dichos patrones, se seleccionaron criterios de selección de la muestra óptimos basado en los puntos de corte más precisos y menos excluyentes. Para una descripción detallada de la lógica de programación y las sentencias para fines de codificación por favor, remítase al apéndice A.

Criterios de selección de la muestra finales:

Criterio 1. Frecuencia de prueba: El algoritmo requerirá que una muestra de 60 días contenga un promedio de al menos 2,5 pruebas por día, por ejemplo al menos 150 lecturas de SMBG durante los últimos 60 días para generar una estimación de HbA_{1c} (NC1 \geq 150).

Criterio 2. Aleatoriedad de los datos:

2a) **Terapia oral / Prueba postprandial:** (RLO1/RH1 \geq 0,005). En algunas muestras de SMBG, la distribución de SMBG parecía estar muy sesgada hacia hiperglucemia. Esto ocurría principalmente en sujetos con T2DM, que parecían medir solamente a alta BG. Se formuló la hipótesis de que estas muestras no contenían pruebas a bajos intervalos de glucosa. La investigación mostraba que aproximadamente 1/3 de dichas muestras darían como resultado una sobreestimación de HbA_{1c} (2/3 darían como resultado estimaciones precisas). Basado en esto, se recomienda que el medidor no muestre ningún resultado, si se encuentra una muestra sesgada, lo que en términos de cálculo se formula como que LBG1 es al menos ½ % del HBGI.

2b) **Pruebas durante la noche:** (N06 \geq 3 %). Este criterio garantiza que se tiene en cuenta al menos parte de la glucemia nocturna. Este criterio requiere que el 3 % de todas las lecturas se produzcan de noche (entre medianoche y 7:00 am). **En otras palabras,** una muestra será aceptable *si al menos 5 de 150 lecturas*, tomadas durante 2 meses, y durante la noche. Nótese que a los pacientes a menudo se les aconseja realizarse la prueba de noche, así que este criterio promueve una buena gestión.

2c) **Protección contra patrones de prueba altamente anómalos:** Una muestra no dará como resultado una estimación si más de 3/4 de sus lecturas se producen en cualquier intervalo diario de 6 horas. Por ejemplo, si el 80 % de todas las pruebas en una muestra se producen justo después del desayuno, no se producirá una estimación. Este criterio fue solicitado por LifeScan, Inc., como protección contra personas que intenten "burlar el algoritmo", y permitiría, por lo tanto, defender la validez, especialmente frente a médicos.

Precisión en el conjunto de datos de capacitación con selección de muestras empleada secuencialmente:

Las siguientes tablas describen el impacto de los criterios de selección de la muestra seleccionados sobre la precisión y el número de exclusiones en el conjunto de datos de capacitación. Nótese que la precisión de la versión final del algoritmo 1 desarrollado como parte de este estudio (algoritmo final), y la precisión de la función lineal más sencilla que se había desarrollado en el ejemplo N° 1 e incluida en el ejemplo No. 1, (véase el primer modelo lineal).

Para cada modelo, se presenta su precisión sin criterio de selección de la muestra alguno y con selección de muestras aplicada secuencialmente, Criterio 1 - frecuencia de prueba, N° de lecturas NR \geq 150, y Criterio 2 - aleatoriedad de los datos, tal como se ha descrito anteriormente.

Tal como se ve en todas las tablas, la precisión del algoritmo 1 mejora con criterios de selección de la muestra aplicados secuencialmente y alcanza el 95 % requerido por NGSP después de aplicar todos los criterios. Estos

últimos resultados están resaltados en las tablas.

Tabla 12A: Criterios de selección de la muestra finales en el conjunto de datos de capacitación - todos los sujetos:

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	93 %	93 %	95,5 %	83 %	83 %	90 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,54	0,53	0,47	0,61	0,59	0,52
Error porcentual promedio	7,2 %	7,2 %	6,8 %	8,2 %	8,2 %	7,6 %
Nº de sujetos con error absoluto > 1	11	9	5	26	22	11

5 **Tabla 12B:** Criterios de selección de la muestra finales en el conjunto de datos de capacitación - T1DM: Los coeficientes del algoritmo 1 se optimizaron en esta muestra, lo que explica la alta precisión incluso sin selección de muestras.

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	96 %	96 %	96 %	86 %	88 %	90 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,45	0,46	0,45	0,54	0,53	0,51
Error porcentual promedio	6,3 %	6,6 %	6,5 %	7,7 %	7,8 %	7,6 %

Tabla 12C: Criterios de selección de la muestra finales en el conjunto de datos de capacitación - T2DM: El criterio de selección de muestras 2 (aleatoriedad de los datos) se desarrolló principalmente usando esta muestra, lo que explica el incremento del 5 % de precisión cuando se aplica este criterio.

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	89 %	90 %	95 %	80 %	79 %	91 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,63	0,62	0,52	0,68	0,66	0,53
Error porcentual promedio	8,2 %	8,0 %	7,3 %	8,7 %	8,5 %	7,5 %

10

Frecuencia de exclusión de muestras en los datos de capacitación:

El medidor tiene una probabilidad de estimar HbA_{1c} en cada nueva lectura. Si una muestra no cumple los criterios de selección, entonces el medidor no mostraría una estimación de HbA_{1c} y:

(a) esperaría hasta que se haya acumulado una muestra apropiada, o

(b) si una muestra apropiada no se ha acumulado, por ejemplo si una persona tiene un patrón de medición permanentemente sesgado, el medidor emitiría un aviso para corrección del patrón de SMBG.

La investigación muestra que la mayoría de los sujetos (>95 %) obtendría al menos 10 estimaciones de HbA_{1c} durante 60 días (siempre que realicen mediciones con la suficiente frecuencia), y solamente el 2 % de los sujetos no conseguirían ninguna estimación debido a patrones de medición sesgados. Sería necesario avisar a este 2 % de sujetos de que corrijan su patrón de medición. Los resultados completos de esta investigación se dan a continuación:

Se calcularon cuántos días (de 60) un medidor no sería capaz de mostrar resultados de HbA_{1c} a una persona debido a muestras que no cumplen los criterios de selección:

- 1) Para el 72,5 % de todos los sujetos, el medidor será capaz de indicar la HbA_{1c} todos los días;
- 2) Para un 7,5 % adicional de todos los sujetos, el medidor será capaz de indicar la HbA_{1c} en de 45 a 59 días (de 60);
- 3) para un 10 % adicional de todos los sujetos, el medidor será capaz de indicar la HbA_{1c} en de 12 a 44 días;
- 4) Para 9 sujetos (el 5,9 %) el medidor no sería capaz de indicar la HbA_{1c} a menos que cambien el patrón de SMBG.

Nota importante: La mayoría de estos sujetos no obtendrían una estimación porque no cumplían el criterio de frecuencia de prueba 1, por ejemplo sus muestras siempre tenían menos de 150 lecturas. Por lo tanto, al menos el 94 % de todos los sujetos obtendrán al menos una estimación de HbA_{1c} aproximadamente cada 5 días sin cambiar su patrón de medición (esto incluye T1DM y T2DM).

Si se requieren al menos 150 lecturas durante 60 días, solamente 3 sujetos no obtendrían estimación de HbA_{1c}:

- 1) el 95,6 % obtendrán al menos 10 estimaciones de HbA_{1c} durante 60 días;
- 2) el 2,2 % no obtendrán estimación alguna.

Por lo tanto, aproximadamente el 98 % de los sujetos que realizan una medición de promedio 2,5 veces al día obtendrán una estimación de HbA_{1c} durante 60 días, > 95 % obtendrán una estimación al menos una vez a la semana. Se concluye que el criterio de selección de muestras 2 - Aleatoriedad de los datos tiene, a lo largo del tiempo, un impacto mínimo sobre la visualización de estimaciones de HbA_{1c}. Solamente aproximadamente el 2 % de los sujetos necesitaría ser avisado de que mejore su patrón de SMBG.

Debe observarse que los criterios de selección de la muestra son aplicables para mejorar la precisión de cualquier fórmula que estime HbA_{1c}. Los criterios de selección son independientes de cualquier algoritmo/fórmula particular y se aplican antes de que comience la estimación. Por ejemplo, cuando se aplican, los criterios de selección de la muestra mejoran la precisión del último algoritmo 1 desarrollado como parte de este estudio, y la precisión del primer modelo lineal presentado en el ejemplo N° 1.

Además, el examen del efecto de algunos otros criterios de selección de la muestra revela maneras en que se puede mejorar adicionalmente la precisión, si esto fuera deseable. Por ejemplo, cuando uno de los criterios de frecuencia de prueba originales se aplicó a los datos, demostró algo de utilidad en incremento gradual. Este criterio se describe adicionalmente en el apéndice E.

VALIDACIÓN PROSPECTIVA DEL ALGORITMO 1:

Precisión en el conjunto de datos de prueba 1:

El algoritmo, que incluye los criterios de selección de la muestra finales, se aplicó a continuación al conjunto de datos de prueba 1 (SMBG durante dos meses antes de la última HbA_{1c} para sujetos con T1DM y T2DM) para generar estimaciones de HbA_{1c}. Estas estimaciones se compararon a continuación con la HbA_{1c} de referencia para validar de forma prospectiva el algoritmo 1. La **Tabla 13** presenta un resumen de los resultados de esta validación. Un recuento más detallado del impacto de cada uno de los criterios de selección de la muestra sobre la precisión del algoritmo puede encontrarse en el apéndice C.

Tabla 13: Precisión del algoritmo 1 aplicado de forma prospectiva:

	Algoritmo final con Criterios 1 y 2		
	Todos los sujetos	T1DM	T2DM
Criterio de NGSP - % dentro de ±1 unidad de HbA _{1c}	95,1 %	97 %	93 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,45	0,38	0,54
Error porcentual promedio	6,2 %	5,4 %	7,4 %

Precisión en el conjunto de datos de prueba 2:

Otro conjunto de datos de NIH independiente (N = 60 sujetos con T1DM) se usó para validar los resultados con precisión similar del 95,5 % dentro de 1 unidad porcentual de HbA_{1c} de la referencia de laboratorio (**Tabla 14**):

5

Tabla 14: Precisión del algoritmo 1 en el conjunto de datos de NIH independiente:

	Todos los sujetos (T1DM)
Criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	95,5 %
Error absoluto promedio (unidades HbA _{1c})	0,42
Error porcentual promedio	5,9 %

Comparación de la precisión del algoritmo 1 con el dispositivo de consultorio aprobado por la FDA:

10 Tal como se muestra en la **Tabla 15** a continuación, la precisión del algoritmo 1 es comparable a la precisión de ensayos de HbA_{1c} usados en los consultorios del facultativo. Tal como se ha descrito en la sección de Criterios de precisión, los datos de DCA 2000 se tomaron para ilustrar cómo otras mediciones directas de HbA_{1c} concuerdan con mediciones de laboratorio. Se analizaron para muestras de sangre de HbA_{1c} de 21 pacientes con T1DM tanto con el

15 DCA 2000 como con el laboratorio clínico. De estas 21 pruebas, había un gran error de 2,5 unidades de HbA_{1c}:

Tabla 15: Precisión de DCA 2000 en T1DM en comparación con el algoritmo 1:

	DCA 2000	CONJUNTO DE DATOS DE PRUEBA 1	CONJUNTO DE DATOS DE PRUEBA 2
Criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	95,2 %	95,1 %	95,5 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,45	0,45	0,42
Error porcentual promedio	5,7 %	6,2 %	5,9 %

Frecuencia de exclusión de muestras en los datos de ensayo:

20 Tal como se describe como parte del desarrollo del algoritmo 1, el medidor tiene una probabilidad de estimar HbA_{1c} en cada nueva lectura. Si una muestra no cumple los criterios de selección, entonces el medidor no mostraría una HbA_{1c}.

25 Se usaron conjuntos de datos de ensayo 1 y 2 para estimar de forma prospectiva la frecuencia de exclusión de muestras. Para hacer esto, se calculó en cuántos días (de 60) un medidor sería capaz de mostrar resultados de HbA_{1c} a una persona, por ejemplo en cuántos días una persona tendría muestras que cumplen los criterios de selección de la muestra. Las **Tablas 16A y 16B** presentan resúmenes de estos resultados para conjuntos de datos de ensayo 1 y 2. Se incluyen datos para todos los sujetos, y por separado para sujetos que realizaban mediciones de promedio 1,5 veces/día (90 lecturas de SMBG durante 60 días) y 2,5 veces/día (150 lecturas de SMBG durante

30 60 días):

Tabla 16A: Frecuencia de exclusión de muestras en el conjunto de datos de prueba 1:

	Todos los sujetos (N = 148)	Sujetos que realizaban mediciones de promedio $\geq 1,5$ veces/día (N = 146)	Sujetos que realizaban mediciones de promedio $\geq 2,5$ veces/día (N = 130)
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <u>todos los días</u> ;	69,6 %	72,6 %	77,7 %
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <u>una vez cada 3 días</u> ;	87,8 %	91,1 %	93,1 %
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <u>una vez por semana</u> ;	91,9 %	95,5 %	96,9 %

Tabla 16B: Frecuencia de exclusión de muestras en el conjunto de datos de prueba 2:

	Todos los sujetos (N = 60)	Sujetos que realizaban mediciones de promedio \geq 1,5 veces/día (N = 55)	Sujetos que realizaban mediciones de promedio \geq 2,5 veces/día (N = 30)
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <i>todos los días</i> :	51,7 %	83,6 %	80,0 %
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <i>una vez cada 3 días</i> :	95,0 %	100,0 %	100,0 %
Porcentaje de sujetos a los que el medidor será capaz de indicar HbA _{1c} <i>una vez por semana</i> :	96,7 %	100,0 %	100,0 %

Conclusión:

- 5 Las **Tablas 13 - 16** demuestran que el medidor sería capaz de producir una estimación precisa de HbA_{1c}, que cumple el criterio del 95 % de precisión de NGSP, de promedio una vez por semana, para > 96 % de aquellos que realizan una medición de promedio 2,5 veces al día.

APÉNDICE A – LÓGICA DE SOFTWARE PARA CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- 10 Los criterios de selección de la muestra - algunas muestras de SMBG son sugeridas para exclusión por el algoritmo, o un mensaje es enviado a los sujetos para que corrijan su patrón de SMBG. Los criterios de selección de la muestra están programados de la siguiente manera:

- 15 **Criterio 1. Frecuencia de prueba:** El algoritmo requerirá que una muestra de 60 días contenga un promedio de al menos 2,5 pruebas por día, por ejemplo al menos 150 lecturas de SMBG durante los últimos 60 días para generar una estimación de HbA_{1c}:

- 20 EXCLUDE = 0.
si (NC1 \geq 150) EXCLUDE = 1.

Criterio 2. Aleatoriedad de los datos:

- 25 2a) **Terapia oral / Prueba postprandial:** En algunas muestras de SMBG la distribución de SMBG parecía estar muy sesgada hacia hiperglucemia. Esto ocurría principalmente en sujetos con T2DM, que parecían realizar mediciones solamente a alta BG. Se formuló la hipótesis de que estas muestras no contenían pruebas a intervalos de baja glucosa. La investigación mostró que aproximadamente 1/3 de dichas muestras darían como resultado una sobreestimación de HbA_{1c} (2/3 seguirían dando como resultado estimaciones precisas). Basado en lo ese, se recomienda que el medidor no muestre resultados, si se encuentra una muestra sesgada, que en términos de cálculo, se formula como que LBGI es al menos 1/2 % del HBGI.

- 30 si (RLO1/RHI1 menor que 0,005) EXCLUDE = 1.

- 35 2b) **Prueba durante la noche:** (NO6 \geq 3 %). Este criterio garantiza que se explica al menos parte de la glucemia nocturna. Este criterio requiere que el 3 % de todas las lecturas se produzcan de noche (entre medianoche y la 7:00 am). En otras palabras, una muestra será aceptable si *al menos 5 de 150 lecturas*, tomadas durante 2 meses, son durante la noche. Nótese que a los pacientes a menudo se les recomienda que realicen las pruebas de noche, así que este criterio promueve una buena gestión.

- 40 si (N06 menor o igual que 3,0) EXCLUDE = 1.

- 45 2c) **Protección contra patrones de pruebas altamente anómalos:** Una muestra no dará como resultado una estimación si más de 3/4 de sus lecturas se producen en un intervalo diario de 6 horas. Por ejemplo, si el 80 % de todas las pruebas en una muestra se producen justo después del desayuno, no se producirá una estimación. Este criterio fue solicitado por LifeScan, Inc., como protección contra personas que intente "burlar el algoritmo", y permitiría, de este modo, defender la validez, especialmente frente a médicos. En los datos de los inventores no hay *muestras* que sean tan altamente anómalas para activar este criterio (Véase el apéndice B - criterio 2c para información detallada). En términos de implementación del software, será necesario calcular las siguientes frecuencias a partir de datos de SMBG:

- 50 M12 - % de lecturas de SMBG de 6:00 am a mediodía (desayuno)

M18 - % de lecturas de SMBG de mediodía a 6:00 pm (almuerzo)
 M24 - % de lecturas de SMBG de 6:00 pm a 12:00 (cena)

5 M06 - % de lecturas de SMBG de 12:00 a 6:00 am (Noche)
 M15 - % de lecturas de SMBG de 9:00 am a 3:00 pm
 M21 - % de lecturas de SMBG de 3:00 pm a 9:00 pm
 M03 - % de lecturas de SMBG de 9:00 pm a 3:00 am

10 M09 - % de lecturas de SMBG de 3:00 am a 9:00 am

Entonces para cualquier combinación de (i,j) enumerada anteriormente:

si (Mij mayor que 75,0) EXCLUDE = 1.

15 **APÉNDICE B - CRITERIO DE SELECCIÓN DE MUESTRAS 2C**

El criterio fue sugerido por LifeScan, Inc., como una protección contra patrones de pruebas altamente anómalos. La intención de este criterio es impedir a las personas ser capaces de "burlar" el algoritmo.

20 Básicamente, los criterios estipulan que *No se obtendrá una estimación si más de 3/4 de las lecturas (u otro número deseado) se producen en cualquier intervalo de 6 horas diario u otro intervalo deseado*.

Así que, por ejemplo, si más de 3/4 de las pruebas se producen después de cenar, no obtendrán una estimación. Esto proporcionará más apoyo para una reivindicación general de que las personas que no realicen pruebas aleatoriamente no se incluirán en el cálculo. Se entiende que el cálculo y codificación específica para esto pueda parecer complejo, pero la clave en este caso es que solamente se puede incluir "Debes realizar pruebas aleatoriamente durante todo el día" o algo similar como una reivindicación amplia para cubrir todos los criterios de exclusión (excepto la frecuencia de prueba). Si se requiere, simplemente se puede incluir una definición más exacta en letra pequeña tal como "Ningún intervalo de 6 horas diario puede tener más del 75 % de todas las lecturas". Esta protección, junto con los otros criterios, puede mejorar la aceptación clínica del algoritmo.

Más detalles:

Los 4 intervalos de seis horas se definen de la siguiente manera:

35 de 6:00 am a mediodía (desayuno)
 de mediodía a 6:00 pm (almuerzo)
 de 6:00 pm a 12:00 (cena)
 de 12:00 a 6:00 am (noche)

40 Estos criterios podrían ejecutarse dos veces con diferentes intervalos de tiempo para impedir que las personas concentrarán las pruebas alrededor de los puntos de corte para los siguientes intervalos de seis horas y, de este modo, inapropiadamente seguir cumpliendo este primer criterio. Por ejemplo si tenían el 40 % a las 11:50 pm y el 40 % a las 12:10 pm, seguirían teniendo pruebas agrupadas pero se las apañarían en el primer pase de intervalos, pero no en el segundo pase de intervalos.

Segundo conjunto de intervalos:

50 de 9:00 am a 3:00 pm
 de 3:00 pm a 9:00 pm
 de 9:00 pm a 3:00 am
 de 3:00 am a 9:00 pm

55 Nótese que, como alternativa, desde un punto de vista de codificación, podría aplicarse en su lugar lo siguiente para el mismo resultado:

Ningún periodo de 18 horas tendría menos del 25 % de las lecturas.

Habría que ejecutar esto de nuevo cada periodo de 18 horas clasificado por 3 horas:

60 de 9:00 am a 3:00 am
 de 12:00 del mediodía a 6:00 am
 de 3:00 pm a 9:00 am
 de 6:00 pm a 12:00 del mediodía
 65 de 9:00 pm a 3:00 pm
 de 12:00 de medianoche a 6:00 pm

de 3:00 am a 9:00 pm
de 6:00 am a 12:00 de medianoche

APÉNDICE C - EFECTO QUE SE INCREMENTA GRADUALMENTE DE CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA SOBRE LA PRECISIÓN DEL ALGORITMO 1 EN EL CONJUNTO DE DATOS DE PRUEBA 1

Tal como se ha descrito en el desarrollo del algoritmo, las siguientes tablas se refieren al algoritmo 1 desarrollado como parte de este estudio (algoritmo final), y la precisión de la función lineal más sencilla que se había desarrollado en el ejemplo N° 1 e incluida en el ejemplo No. 1, (véase el primer modelo lineal). Las tablas presentan la precisión del algoritmo 1 en el conjunto de datos de prueba 1 sin exclusión de muestras y con aplicación secuencial de los dos criterios de selección de la muestra:

Criterio 1 - Frecuencia de prueba, N° de lecturas NR ≥ 150, y
Criterio 2 - Aleatoriedad de los datos, tal como se ha descrito en criterios de selección de la muestra:

Tabla 17A: Precisión del algoritmo - todos los sujetos:

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
Criterio de NGSP - % dentro de ±1 unidad de HbA _{1c}	86 %	91 %	95,1 %	83 %	85 %	89 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,56	0,48	0,45	0,59	0,54	0,49
Error porcentual promedio	7,4 %	6,7 %	6,2 %	7,8 %	7,5 %	7,0 %
N° de sujetos con error absoluto > 1	21	10	5	25	16	11

Tabla 17B: Precisión del algoritmo 1 en T1DM:

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
Criterio de NGSP - % dentro de ±1 unidad de HbA _{1c}	90 %	95 %	97 %	90 %	93 %	95 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,45	0,40	0,38	0,49	0,45	0,43
Error porcentual promedio	6,1 %	5,6 %	5,4 %	6,9 %	6,7 %	6,4 %

Tabla 17C: Precisión del algoritmo 1 en T2DM:

	Algoritmo final			Primer modelo lineal		
	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2	Sin exclusión de muestras	Criterio 1	Criterios 1 y 2
Criterio de NGSP - % dentro de ±1 unidad de HbA _{1c}	81 %	86 %	93 %	76 %	76 %	81 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,68	0,59	0,54	0,69	0,64	0,57
Error porcentual promedio	8,6 %	8,0 %	7,4 %	8,7 %	8,6 %	7,8 %

APÉNDICE D – CRITERIO DE FRECUENCIA DE PRUEBA ALTERNATIVA

Un criterio de frecuencia de prueba superior puede contribuir de forma más significativa a la precisión del algoritmo 1. Esto es porque las razones para emplear el criterio de frecuencia de prueba 1 se basaban no solamente en análisis de datos, sino en otras consideraciones. Si el criterio 1 que requiere 150 lecturas en 2 meses se encuentra demasiado restrictivo, puede usarse una solución alternativa. Éste es el criterio de frecuencia de prueba original, que requería 35 días (de 60) con lecturas de SMBG con una frecuencia promedio de 1,8 lecturas/día, por ejemplo un total de 63 lecturas tomadas durante 35 de 60 días. La **Tabla 18** demuestra que, con este criterio de frecuencia de prueba relajado, más el criterio 2 (aleatoriedad de los datos), la precisión del algoritmo 1 supera el 95 %:

Tabla 18: Precisión del algoritmo 1 usando el criterio de frecuencia de prueba alternativa (35 de lectura /1,8 lecturas/día) y el criterio de aleatoriedad de los datos:

	Conjunto de datos de capacitación			Conjunto de datos de prueba 1			Conjunto de datos de prueba 2
	Todos los Sj	T1DM	T2DM	Todos los Sj	T1DM	T2DM	
Criterio de NGSP - % dentro de ± 1 unidad de HbA _{1c}	95 %	96 %	94 %	95 %	97 %	92 %	100 %
Error absoluto promedio (unidades de HbA _{1c})	0,48	0,44	0,55	0,46	0,39	0,55	0,40
Error porcentual promedio	6,8 %	6,3 %	7,6 %	6,3 %	5,5 %	7,2 %	5,5 %

Nota importante: Además, este criterio alternativo criba muestras, que tienen un gran segmento de datos ausentes, por ejemplo si la SMBG se interrumpía durante 4 semanas y a continuación la persona vuelve, la estimación de HbA_{1c} no debe mostrarse. Un claro ejemplo de dicho patrón se producía en el conjunto de datos de prueba 2 - el sujeto que tenía el error más grande en su estimación de HbA_{1c} había recogido 159 lecturas durante solamente 30 de 60 días. Por lo tanto, es posible que un sujeto cumpla el requisito de 150 lecturas con lecturas recogidas rápidamente durante unos pocos días, lo que puede dar como resultado una estimación de HbA_{1c} imprecisa.

DEFINICIONES EJEMPLARES PARA EL EJEMPLO NO. 2 (AUNQUE SIN LIMITARSE A ELLO)

1) La hipoglucemia grave (SH) se identifica como baja glucemia (BG) que da como resultado estupor, ataques o inconsciencia que imposibilita el auto-tratamiento;

2) La hipoglucemia moderada (MH) se identifica como neuroglucopenia grave que alterna la actividad del paciente, pero que no imposibilita el auto-tratamiento;

3) La hipoglucemia grave bioquímica (BSH) se define como la lectura de BG en plasma ≤ 39 mg/dl;

4) La hipoglucemia bioquímica moderada (BMH) se define como la lectura de BG en plasma de entre 39 y 55 mg/dl.

5) Todo lo anterior se denominará como *hipoglucemia significativa*.

OBJETIVOS ADICIONALES

Los datos de este ejemplo se usaron para validar de forma prospectiva los siguientes algoritmos:

Algoritmo 2 - un algoritmo de clasificación que usa 30-45 días de datos de SMBG para un sujeto, para clasificar a este sujeto en cierta categoría de riesgo para futura hipoglucemia significativa. La clasificación es temporal, por ejemplo cuando el patrón de SMBG de un sujeto cambia, la clasificación cambia también;

Algoritmo 3 - un algoritmo de rastreo de datos/toma de decisiones que usa una secuencia de datos de SMBG para tomar una decisión de si izar una bandera para hipoglucemia significativa inminente (en un lapso de tiempo de 24 horas). A continuación se describe en detalle los algoritmos 1 y 2 y los resultados de sus pruebas

SUJETOS

Hay 100 sujetos con Diabetes de tipo 1 (T1DM) y 100 sujetos con Diabetes de tipo 2 (T2DM) que consintieron. Ciento setenta y nueve sujetos, 90 con T1DM y 89 con T2DM, completaron partes significativas de la recogida de datos de SMBG.

PROCEDIMIENTO

Todos los sujetos firmaron un formulario de consentimiento aprobado por IRB y asistieron a reuniones de orientación donde se les presentó el medidor ONE TOUCH ULTRA y completaron cuestionarios de cribado. Inmediatamente después de la reunión de presentación todos los sujetos visitaron un laboratorio de UVA y se les extrajo sangre para HbA_{1c} inicial. A los sujetos con T1DM se les realizó un seguimiento durante 6 meses con ensayos de HbA_{1c} de laboratorio a los meses 3 y 6; a los sujetos con T2DM se les realizó un seguimiento durante 4 meses con ensayos de HbA_{1c} de laboratorio en los meses 2 y 4. Los datos de auto-supervisión (SMBG) se descargaron regularmente desde los medidores y se almacenaron en bases de datos. Se realizó un registro paralelo de episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos significativos mediante un sistema de rastreo por e-mail/teléfono automatizado diseñado a medida que se ponía en contacto con todos los participantes a intervalos de dos semanas. La **Tabla 19**

presenta resúmenes de la recogida de datos de SMBG e hipoglucemia grave hipoglucemia moderada [SH/MH].

Tabla 19: Resumen de recogida de datos

Variable	T1DM (N = 90 sujetos)	T2DM (N = 89 sujetos)
Nº de episodios de SH	88	24
Nº de episodios de MH	1.660	190
Nº de lecturas de SMBG	92.737	35.306
Nº de episodios de BSH	1.039	39
Nº de episodios de BMH	5.179	283

- 5 No se realizaron cambios significativos a las fórmulas de los algoritmos 2 y 3. Estas fórmulas permanecen prácticamente idénticas a las fórmulas presentadas en el informe del ejemplo No. 1 de marzo de 2002. Los dos únicos cambios incluyen: (a) una corrección de una errata en la lista de categorías de riesgo de SH/MH (ejemplo No. 1) y (b) cambio en una línea del algoritmo 3 (ejemplo No. 1). La razón para este último se explica a continuación.
- 10 Dado que los algoritmos 1 y 2 permanecen sin cambios, puede considerarse a toda la recogida de datos del ejemplo No. 2 como prueba prospectiva de estos algoritmos.

FÓRMULAS para el ALGORITMO 2

15 El algoritmo 2 procede de la siguiente manera:

1) Basado en un mes de datos de SMBG, cada sujeto se clasifica en una de 15 categorías de riesgo (RCAT) dependiendo de su índice de BG baja (LBGI) de la siguiente manera:

- 20 si (LBGI menor o igual que 0,25) RCAT = 0.
 si (LBGI mayor que 0,25 y LBGI menor o igual que 0,50) RCAT = 1.
 si (LBGI mayor que 0,50 y LBGI menor o igual que 0,75) RCAT = 2.
 si (LBGI mayor que 0,75 y LBGI menor o igual que 1,00) RCAT = 3.
 si (LBGI mayor que 1,00 y LBGI menor o igual que 1,25) RCAT = 4.
 25 si (LBGI mayor que 1,25 y LBGI menor o igual que 1,50) RCAT = 5.
 si (LBGI mayor que 1,50 y LBGI menor o igual que 1,75) RCAT = 6.
 si (LBGI mayor que 1,75 y LBGI menor o igual que 2,00) RCAT = 7.
 si (LBGI mayor que 2,00 y LBGI menor o igual que 2,50) RCAT = 8.
 si (LBGI mayor que 2,50 y LBGI menor o igual que 3,00) RCAT = 9.
 30 si (LBGI mayor que 3,00 y LBGI menor o igual que 3,50) RCAT = 10.
 si (LBGI mayor que 3,50 y LBGI menor o igual que 4,25) RCAT = 11.
 si (LBGI mayor que 4,25 y LBGI menor o igual que 5,00) RCAT = 12.
 si (LBGI mayor que 5,00 y LBGI menor o igual que 6,50) RCAT = 13.
 si (LBGI mayor que 6,50) RCAT = 14.

2) La probabilidad teórica para futura hipoglucemia significativa se calcula a través de una distribución de probabilidad de Weibull de dos parámetros, con una función de distribución dada por la fórmula:

40 $F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b)$ para cualquier $x > 0$ y 0 en caso contrario. Los parámetros de esta distribución dependen de la duración deseada de la predicción y se describen en el informe del ejemplo No. 1. Si se implementa en un medidor, esta etapa proporcionaría una estimación de tipo continuo del riesgo de hipoglucemia significativa, por ejemplo "50 % dentro del próximo mes".

45 3) Cada sujeto se clasifica en mínimo, bajo, moderado o alto riesgo de futura hipoglucemia significativa: Estos intervalos se definen de la siguiente manera: mínimo riesgo ($LBGI \leq 1,25$); bajo riesgo ($1,25 < LBGI \leq 2,5$); moderado riesgo ($2,5 < LBGI \leq 5$), y alto riesgo ($LBGI > 5$). Si se implementa en un medidor, esta etapa proporcionaría una estimación de tipo discreto del riesgo de hipoglucemia significativa, por ejemplo "alto riesgo dentro del próximo mes".

50 **FÓRMULAS para el ALGORITMO 3**

En primer lugar, para evitar el cálculo de valores de riesgo iniciales presentado en la descripción del informe del ejemplo No. 1 del algoritmo 3, se ha modificado una línea en el código. Ahora el algoritmo 3 usa los resultados del algoritmo 2 en su lugar. Este cambio se introdujo para la presentación de resultados de la muestra para dos sujetos el 28 de octubre de 2002. En este momento parecía que era más conveniente tener una única hoja de cálculo de Excel para demostrar la acción del algoritmo 3, lo que era posible si el cálculo de valores iniciales se evitó. Esta

etapa no cambió la precisión del algoritmo 3 y, por lo tanto, se dejó como un cambio permanente que facilita la programación del algoritmo 3. No se introdujeron más cambios en el algoritmo 3 después del 28 de octubre de 2002. Aquí se presentan las fórmulas del algoritmo 3 tal como se dan en el informe del ejemplo No. 1, con la línea cambiada marcada. 1) Cálculo de un valor de riesgo de BG bajo (RLO) para cada lectura de BG que se ha realizado mediante el siguiente código (aquí BG se mide en mg/dl, si las unidades son mmol/l los coeficientes son diferentes):

```

5      scale=(ln(bg))**1.08405 - 5.381
      risk=22.765*scale*scale 5.381
      if (bg_1 le 112.5) then
10     RLO=risk
      else
      RLO=0
      endif

```

15 2) Para cada lectura de SMBG se calcula un valor corriente del LBGI(n), y otra estadística, SBGI(n) es decir la desviación estándar de los valores de riesgo de BG bajo. Estos dos parámetros se calcularon con cierto retardo (n) hacia atrás desde cada lectura de SMBG, por ejemplo incluida esa lectura y (n-1) lecturas tomadas antes de esa lectura. 3) El cálculo de LBGI(n) y SBGI(n) usaba un procedimiento de las medias provisionales que se basa en el siguiente código recurrente: valores iniciales en n (o en el max(1,n-k) para ser exactos, para explicar lecturas del

20 medidor con un número secuencial menos de k):

$$LBGI(n) = rlo(n)$$

$$rlo2(n) = 0$$

25 Los valores para cualquier iteración consecutiva j entre n y 1, contados hacia atrás:

$$LBGI(j) = ((j-1)/j) * LBGI(j-1) + (1/j) * RLO(j)$$

$$30 \quad rlo2(j) = ((j-1)/j) * rlo2(j-1) + (1/j) * (RLO(j) - LBGI(j)) ** 2$$

Después de que este ciclo está completado, se tiene el valor de LBGI(n) y se calcula

$$35 \quad SBGI(n) = \text{sqrt}(rlo2(n))$$

A partir de este cálculo se guardan dos conjuntos de valores: para n = 150 y para n = 50 (por ejemplo para las últimas 150 y las últimas 50 observaciones). 4) Norma de toma de decisiones: En cada lectura de SMBG, el procedimiento decide si izar una bandera que advierte de SH inminente. Si la bandera está izada, el procedimiento decide si arriar o no la bandera. Estas decisiones dependen de tres parámetros umbral, α , β , γ que funcionan de la siguiente manera:

40

Para un sujeto en riesgo bajo a moderado (grupo LM):

```

45     FLAG = 0.
     si (LBGI(150) mayor o igual que 2,5 y LBGI(50) mayor o igual que (1,5*LBGI(150) y SBGI(50) mayor o igual que
     SBGI(150)) FLAG = 1.
     si (RLO mayor o igual que (LBGI(150)+1,5*SBGI(150))) FLAG = 1.

```

En otras palabras, en cada lectura de SMBG, la bandera podía izarse si se cumple una de dos condiciones:

- 50
- 1) Que el sujeto esté en un riesgo moderado o alto de SH basado en la clasificación del algoritmo 2 a partir de las últimas 150 pruebas y el LBGI y la DE de LBGI se incrementen durante las últimas 50 pruebas;
 - 2) O, que tenga un incremento repentino en el índice de BG baja según lo determinado por la segunda
- 55 desigualdad.

La explicación heurística de estas sentencias se presentó en el informe del ejemplo No. 1. Tal como se ha descrito anteriormente, la primera sentencia "si" se ha cambiado desde su forma original para evitar el uso de LBGI inicial y para utilizar la salida del algoritmo 2.

60 Tal como se describe en el informe del ejemplo No. 1, una vez que la bandera ha sido izada permanece izada durante 24 horas. Para evaluar la precisión del algoritmo 3 se usa la técnica propuesta antes - se calculan dos mediciones:

1) El % de episodios de SH/MH inminentes predichos en un lapso de tiempo de 24 horas, y

2) La relación R_{ud} de periodos de duración de “bandera izada” a “bandera arriada” (índice de molestia). Aunque es necesario que el % de episodios de SH predichos sea alto, es necesario que la relación R_{ud} sea baja. Esto se debe a que al incrementar el porcentaje de episodios de SH predichos, se incrementa inevitablemente el número de “banderas izadas”, que a su vez incrementa el número de “falsas alarmas” potenciales. Dado que una “falsa alarma” no está claramente definida (véase el informe del ejemplo No. 1), se usará R_{ud} como indicador de la utilidad del algoritmo 3.

El mejor resultado previo presentado en el informe del ejemplo No. 1 era una predicción del 50 % de episodios de SH/MH en un lapso de tiempo de 24 horas, y $R_{ud} = 1:10$, por ejemplo un día de alerta de alto riesgo se alternaba con 10 días sin alerta. En este caso, se mantiene la misma relación de bandera izada/arriada y se calculará el % predicho en un lapso de tiempo de 24 horas de episodios de SH y MH por separado para sujetos con T1DM y T2DM. Para esta predicción, no se usarán episodios de BSH y BMH dado que estos eran registrados por el medidor y, por lo tanto, son parte de la función de predicción.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA SIGNIFICATIVA EN EL LAPSO DE TIEMPO DE 1-3 MESES: PRECISIÓN DEL ALGORITMO 2

Se ha evaluado el poder de predicción del algoritmo 2 de la siguiente manera:

1) En primer lugar, se calculó el LBGI a partir de un mes de datos de SMBG y se clasificó a cada sujeto en Mínimo, Bajo, Moderado y Alto riesgo de hipoglucemia significativa tal como se ha descrito anteriormente.

2) A continuación, durante los siguientes 1-3 meses, se contó para cada sujeto el número de episodios de SH, BSH, MH y BMH registrados de forma prospectiva.

Las **figuras** 16-19 a continuación presentan el número de episodios de SH, BSH, MH y BMH por sujeto observados de forma prospectiva durante 1 mes o 3 meses, después de un mes de SMBG, por separado para T1DM y T2DM. También se incluyen comparaciones estadísticas.

Además, una *regresión lineal directa* que usa el LBGI, el historial de SH tal como se indica en los cuestionarios de cribado en términos de número de episodios en el último año, y la HbA_{1c} inicial predijo de forma significativa ($R^2 = 0,62$, $F = 48$, $p < 0,0001$) el número total en los próximos 3 meses de episodios hipoglucémicos significativos inminentes (SH+MH+BSH+BMH). Las variables predictivas, en orden por su significación eran: 1) LBGI ($t = 8,2$, $p < 0,0001$) que suponía en solitario el 55 % de la varianza de futura hipoglucemia significativa (por ejemplo $R^2 = 0,55$); 2) Historial de SH ($t = 3,6$, $p = 0,0005$) que supone un 5 % adicional de la varianza, y HbA_{1c} ($t = 2,2$, $p = 0,03$) que supone un 2 % adicional de varianza. Esto confirma resultados previos de que el LBGI es el indicador más significativo de futura hipoglucemia, aunque la contribución de HbA_{1c} a esa predicción es modesta.

Las *probabilidades teóricas* de futura hipoglucemia significativa calculadas por el modelo de Weibull tenían una excelente concordancia con los episodios hipoglucémicos significativos observados de forma prospectiva - para episodios tanto graves como moderados los coeficientes de determinación estaban por encima del 90 %.

PREDICCIÓN DE INMINENTE (EN UN LAPSO DE TIEMPO DE 24 HORAS) HIPOGLUCEMIA SIGNIFICATIVA: PRECISIÓN DEL ALGORITMO 3

Las tablas a continuación presentan la precisión de la predicción a corto plazo (en un lapso de tiempo de 24 horas) de episodios de SH y MH por separado para sujetos con T1DM y T2DM. Cada línea de las Tablas 20 y 21 presenta el porcentaje de episodios predichos, si cierto número de lecturas de SMBG estaban disponibles en el periodo de 24 horas usado para la predicción. Por ejemplo, la primera línea en cada tabla presenta el % de episodios predichos independientemente de si había cualesquiera lecturas de SMBG en las 24 horas que preceden a un episodio. Se ve que la precisión de la predicción se incrementa con el número de lecturas que preceden a un episodio. *Por lo tanto, si una persona realiza una medición 3 o más veces al día, el medidor podría advertir sobre, y potencialmente ayudar a evitar, más de la mitad de episodios hipoglucémicos significativos.*

Nota importante: Para los fines de evaluación de la precisión del algoritmo 3, se usan solamente episodios de SH y MH registrados por el sistema por e-mail/teléfono de SMBG independiente, que requería que cada participante informara de SH y MH por fecha y hora cada dos semanas. Tal como mostraron nuestras entrevistas, algunas veces los participantes usaron para sus informes la hora y la fecha de la última lectura de SMBG que precede a un episodio, en lugar de la fecha/hora real de ese episodio, porque mirar al medidor estaba ayudando a su recogida. Como resultado, había una serie de episodios para los cuales el tiempo transcurrido desde la lectura de SMBG precedente más próxima hasta el momento del episodio, era cercano a cero. Para explicar dicho tiempo extraño la Columna de registro 3 en cada tabla presenta la precisión del algoritmo 3 restringida solamente a episodios para los cuales el lapso de tiempo de espera para una advertencia era de *al menos 15 minutos*. Dado que el lapso de tiempo de espera para una advertencia promedio era de 11 horas, se concluye que en la mayoría de los casos, la

advertencia llegaría con la suficiente antelación para provocar un adecuado auto-tratamiento.

En las **Tablas 20 y 21** el índice de molestia se ajusta a $R_{ud} \geq 10$ para coincidir con el informe del ejemplo No. 1.

5

Tabla 20: Precisión del algoritmo 3 en T1DM.

$R_{ud} = 10,2$		% de episodios de SH+MH predichos	% de episodios de SH predichos	% de episodios de SH+MH predichos con tiempo de advertencia > 15 minutos
Sin restricciones		53 %	48 %	49 %
Número mínimo de lecturas de SMBG en las 24 horas que preceden al episodio.	3	55 %	58 %	52 %
	4	59 %	60 %	55 %
	5	63 %	60 %	59 %

Tabla 21: Precisión del algoritmo 3 en T2DM.

$R_{ud} = 10,0$		% de episodios de SH+MH predichos	% de episodios de SH predichos	% de episodios de SH+MH predichos con tiempo de advertencia > 15 minutos
Sin restricciones		52 %	38 %	48 %
Número mínimo de lecturas de SMBG en las 24 horas que preceden al episodio.	3	57 %	60 %	53 %
	4	64 %	64 %	59 %
	5	73 %	73 %	68 %

10 La invención puede realizarse en otras formas específicas sin alejarse de características esenciales de la misma. Las anteriores realizaciones deben considerarse, por lo tanto, en todos los aspectos, ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención es, por lo tanto, indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior y se pretende, por lo tanto, que todos los cambios que están dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados en su interior.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de un paciente basado en datos de glucemia (BG) recogidos durante un primer lapso de tiempo determinado, comprendiendo dicho método:
- 5 preparar los datos para estimar HbA_{1c} usando una secuencia predeterminada de fórmulas matemáticas definida como:
- 10 pre-procesamiento de los datos de BG recogidos,
 estimación de HbA_{1c} usando al menos una fórmula predeterminada; **caracterizado por**
 validación de la estimación mediante criterios de selección de la muestra, en donde los criterios de selección de la muestra incluyen frecuencia de prueba y aleatoriedad de los datos de BG recogidos; y
 presentación de los resultados al paciente solamente si se cumplen dichos criterios de selección de la muestra.
- 15 2. Un sistema (600; 710; 810) para evaluar la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un primer lapso de tiempo predeterminado, comprendiendo dicho sistema:
- un componente de base de datos operativo para mantener una base de datos que identifica dichos datos de BG; y un procesador (604; 822) programado para:
- 20 preparar los datos para estimar HbA_{1c} usando una secuencia predeterminada de fórmulas matemáticas definida por:
 pre-procesar los datos recogidos,
 estimar HbA_{1c} usando al menos una fórmula predeterminada; **caracterizado por** definir además:
 25 validación de la estimación mediante criterios de selección de la muestra, en donde los criterios de selección de la muestra incluyen frecuencia de prueba y aleatoriedad de los datos de BG recogidos, y
 presentar los resultados al paciente solamente se cumplen si dichos criterios de selección de la muestra.
3. El sistema (710) de la reivindicación 2 que comprende además:
 30 un mecanismo de adquisición de BG, dicho mecanismo de adquisición configurado para adquirir datos de BG del paciente (712).
4. El objeto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho primer lapso de tiempo predeterminado es de aproximadamente 60 días.
- 35 5. El objeto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho primer lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 75 días.
6. El objeto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho primer lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 45 días y aproximadamente 90 días.
- 40 7. El objeto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el preprocesamiento de los datos para cada paciente (712) comprende:
- 45 la conversión de BG en plasma a BG en sangre completa en mg/dl;
 la conversión de BG medida en mg/dl a unidades de mmol/l; y
 el cálculo del índice de glucemia baja (RLO1) y el índice de glucemia alta (RHI1).
8. El objeto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el preprocesamiento de los datos para cada paciente (712) usa fórmulas matemáticas predeterminadas definidas por:
- 50 la conversión de BG en plasma a BG en sangre completa en mg/dl mediante $BG = PLASBG (mg/dl)/1,12$;
 la conversión de BG medida en mg/dl a unidades de mmol/l mediante $BGMM = BG/18$; y
 el cálculo del índice de glucemia baja (RLO1) y el índice de glucemia alta (RHI1) usando una fórmula matemática predeterminada definida como:
- 55 $Scale = [ln(BG)]^{1,0845} - 5,381$, en la que BG se mide en unidades de mg/dl,
 $Risk1 = 22,765(Scale)^2$, en la que
 RiskLO = Risk1 si (BG es menor de aproximadamente 112,5) y por lo tanto el riesgo de LBGI existe, en caso contrario RiskLO = 0, y
 RiskHI = Risk1 si (BG es mayor de aproximadamente 112,5) y por lo tanto el riesgo de HBGI existe, en caso contrario RiskHI = 0,
 BGMM1 = promedio de BGMM por paciente (712),
 RLO1 = promedio de RiskLO por paciente (712),
 60 RHI1 = promedio de RiskHI por paciente (712),
 L06 = promedio de RiskLO calculado solamente para lecturas durante la noche, en caso contrario ausente si no
- 65

hay lecturas durante la noche,
 N06, N12, N24 son el porcentaje de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo,
 NC1 = número total de lecturas de SMBG en el primer lapso de tiempo predeterminado; y
 NDAY5 = número de días con lecturas de SMBG en el primer lapso de tiempo predeterminado.

5 9. El objeto de la reivindicación 8, en el que N06, N12, N24 son el porcentaje de lecturas de SMBG en intervalos de tiempo de un periodo de tiempo de aproximadamente 0-6:59 horas; periodo de tiempo de aproximadamente 7-12:59 horas, y periodo de tiempo de aproximadamente 18-23:59 horas, respectivamente.

10 10. El objeto de la reivindicación 8, que comprende asignar un grupo dependiendo del índice de BG alta calculado del paciente usando una fórmula matemática predeterminada definida como:

15 si (RHI1 es \leq aproximadamente 5,25 o si RHI1 es \geq aproximadamente 16) entonces el grupo asignado = 0,
 si (RHI1 es $>$ aproximadamente 5,25 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 7,0) entonces el grupo asignado = 1,
 si (RHI1 es \geq aproximadamente 7,0 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 8,5) entonces el grupo asignado = 2, y
 si (RHI1 es \geq aproximadamente 8,5 y si RHI1 es $<$ aproximadamente 16) entonces el grupo asignado = 3.

20 11. El objeto de la reivindicación 10, que comprende proporcionar estimaciones usando una fórmula matemática predeterminada definida como:

20 $E0 = 0,55555 * BGMM1 + 2,95,$
 $E1 = 0,50567 * BGMM1 + 0,074 * L06 + 2,69,$
 $E2 = 0,55555 * BGMM1 - 0,074 * L06 + 2,96,$
 $E3 = 0,44000 * BGMM1 + 0,035 * L06 + 3,65;$ y
 25 si (Grupo = 1) entonces $EST2 = E1,$ o si (Grupo = 2) entonces $EST2 = E2,$ o si (Grupo = 3) entonces $EST2 = E3,$
 en caso contrario $EST2 = E0.$

30 12. El objeto de la reivindicación 11, que comprende proporcionar corrección adicional de las estimaciones usando una fórmula matemática predeterminada definida como:

30 si ((L06)ausente) $EST2 = E0,$
 si (RLO1 es \leq aproximadamente 0,5 y RHI1 es \geq aproximadamente 2,0) entonces $EST2 = E0 - 0,25,$
 si (RLO1 es \leq aproximadamente 2,5 y RHI1 es $>$ aproximadamente 26) entonces $EST2 = E0 - 1,5 * RLO1,$ y
 35 si ((RLO1/RHI1) es \leq aproximadamente 0,25 y L06 es $>$ aproximadamente 1,3) entonces $EST2 = EST2 - 0,08.$

13. El objeto de la reivindicación 12 para estimar la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante el primer lapso de tiempo predeterminado, comprendiendo dicho método:

40 dicha estimación de HbA_{1c} usando dicha al menos una fórmula matemática predeterminada definida como:

40 a) HbA_{1c} = el $EST2$ definido por la reivindicación 11 o tal como se corrige mediante la reivindicación 12 o
 b) $HbA_{1c} = 0,809098 * BGMM1 + 0,064540 * RLO1 - 0,151673 * RHI1 + 1,873325,$ en la que $BGMM1$ es la BG promedio (mmol/l) de la reivindicación 8, $RLO1$ es el índice de BG baja de la reivindicación 8, $RHI1$ es el índice de BG alta de la reivindicación 8; o
 45 c) $HbA_{1c} = 0,682742 * HBA0 + 0,054377 * RHI1 + 1,553277,$ en la que $HBA0$ es una lectura de HbA_{1c} de referencia previa tomada aproximadamente en un segundo periodo predeterminado antes de la estimación, en donde $RHI1$ es el índice de BG alta de la reivindicación 8; o
 d) $HbA_{1c} = 0,41046 * BGMM + 4,0775$ en la que $BGMM1$ es la BG promedio (mmol/l) de la reivindicación 8.

50 14. El objeto de la reivindicación 13, en el que la estimación de HbA_{1c} usando criterios de selección de la muestra de la estimación de HbA_{1c} se valida solamente si la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado cumple un criterio de frecuencia de prueba en donde la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado contiene un promedio de al menos aproximadamente 1,5 pruebas por día; y el criterio de aleatoriedad de los datos cumple al menos uno de:

55 a) un criterio de aleatoriedad de datos 1 en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (RLO1/RHI1 \geq aproximadamente 0,005), en donde $RLO1$ es el índice de BG baja de la reivindicación 8; $RHI1$ es el índice de BG alta de la reivindicación 8; o
 b) un criterio de aleatoriedad de datos 2 en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (N06 \geq aproximadamente el 3 %), en donde N06 es el porcentaje de lecturas durante la noche de la reivindicación 8.
 60

15. El objeto de la reivindicación 14, en el que dicho tercer lapso de tiempo predeterminado es de al menos aproximadamente 35 días.

65 16. El objeto de la reivindicación 13, en el que dicho segundo lapso de tiempo predeterminado es de

aproximadamente tres meses.

17. El objeto de la reivindicación 13, en el que dicho segundo lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 2,5 meses y aproximadamente 3,5 meses.

5 18. El objeto de la reivindicación 13, en el que dicho segundo lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 2,5 meses y seis meses.

19. El objeto de la reivindicación 13, en el que la validación de la muestra usando criterios de selección de la muestra de la estimación de HbA_{1c} solamente si la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado cumple al menos uno de:

a) un criterio de frecuencia de prueba en el que la muestra del primer lapso de tiempo predeterminado contiene un promedio de al menos aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 pruebas por día; o

b) un criterio de frecuencia de prueba alternativa solamente si la muestra del lapso de tiempo predeterminado contiene al menos un tercer periodo de muestra predeterminado con lecturas con una frecuencia promedio de aproximadamente 1,8 lecturas/día; el criterio de aleatoriedad de los datos cumple al menos uno de:

c) un criterio de aleatoriedad de datos 1 en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (RLO1/RH11 \geq aproximadamente 0,005), en el que RLO1 es el índice de BG baja de la reivindicación 8, RH11 es el índice de BG alta de la reivindicación 8; o

d) un criterio de aleatoriedad de datos 2 en el que la estimación de HbA_{1c} se valida o se presenta solamente si la relación (NO6 \geq aproximadamente el 3 %) en el que NO6 es el porcentaje de lecturas durante la noche de la reivindicación 8.

20. El objeto de la reivindicación 19, en el que dicho tercer lapso de tiempo predeterminado es de al menos 35 días.

21. El objeto de la reivindicación 19, en el que dicho tercer lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 35 días y aproximadamente 40 días.

22. El objeto de la reivindicación 19, en el que dicho tercer lapso de tiempo predeterminado varía entre aproximadamente 35 días y aproximadamente tan largo como el primer lapso de tiempo predeterminado.

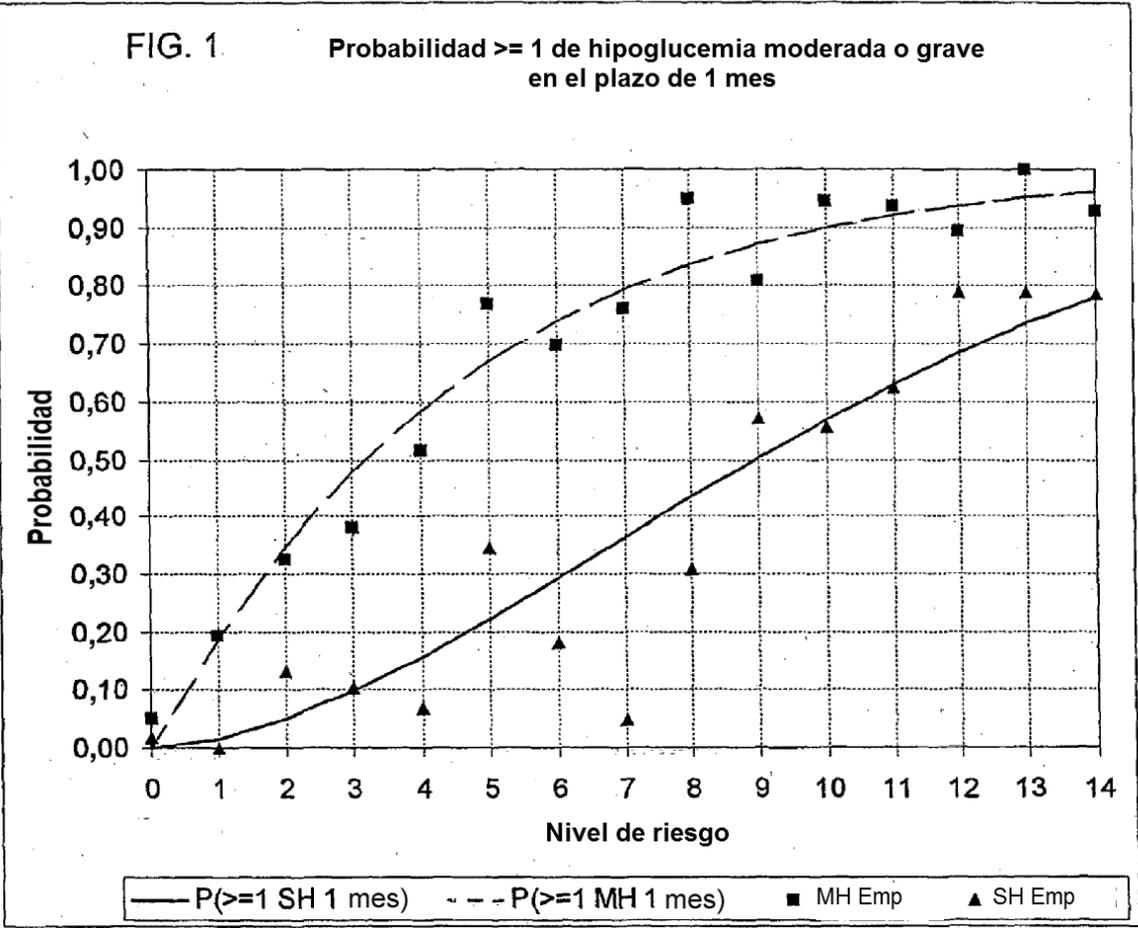
23. Un producto de programa informático que comprende un medio utilizable por ordenador que tiene una lógica de programa informático para permitir que al menos un procesador en un sistema informático (600) evalúe la HbA_{1c} de un paciente basado en datos de BG recogidos durante un primer lapso de tiempo predeterminado, comprendiendo dicha lógica de programa informático:

preparar los datos para estimar HbA_{1c} usando una secuencia predeterminada de fórmulas matemáticas definida como:

preprocesamiento de los datos,
estimación de HbA_{1c} usando al menos una fórmula predeterminada, **caracterizado por** la definición, además, de la estimación mediante criterios de selección de la muestra, en el que los criterios de selección de la muestra incluyen frecuencia de prueba y aleatoriedad de los datos de BG recogidos, y presentación de los resultados al paciente solamente si se cumplen dichos criterios de selección de la muestra.

24. El producto de programa informático de la reivindicación 23, en el que dicha lógica de programa informático comprende, además, las etapas de la reivindicación 14.

FIG. 1 Probabilidad ≥ 1 de hipoglucemia moderada o grave en el plazo de 1 mes



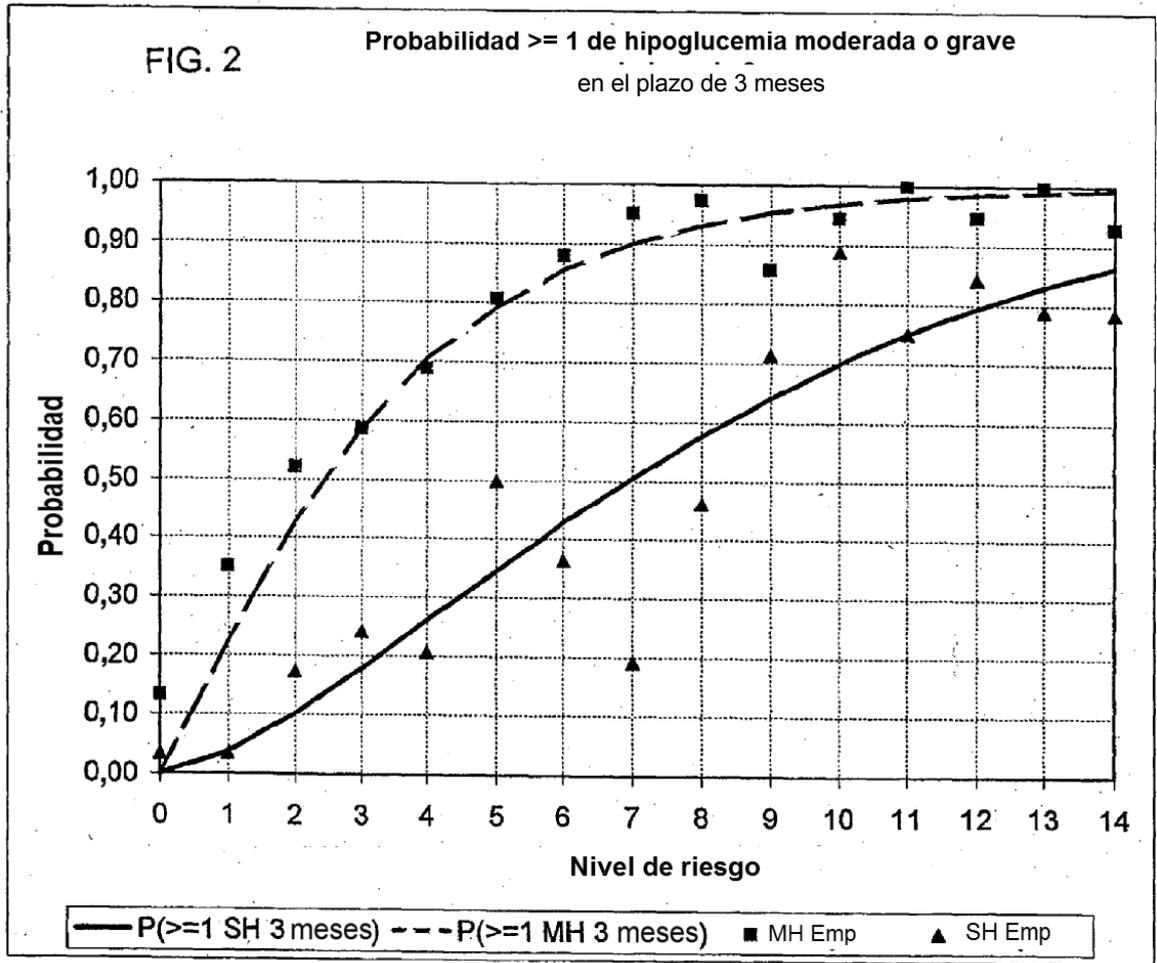


FIG. 3

Probabilidad ≥ 1 de hipoglucemia moderada o grave en el plazo de 6 meses

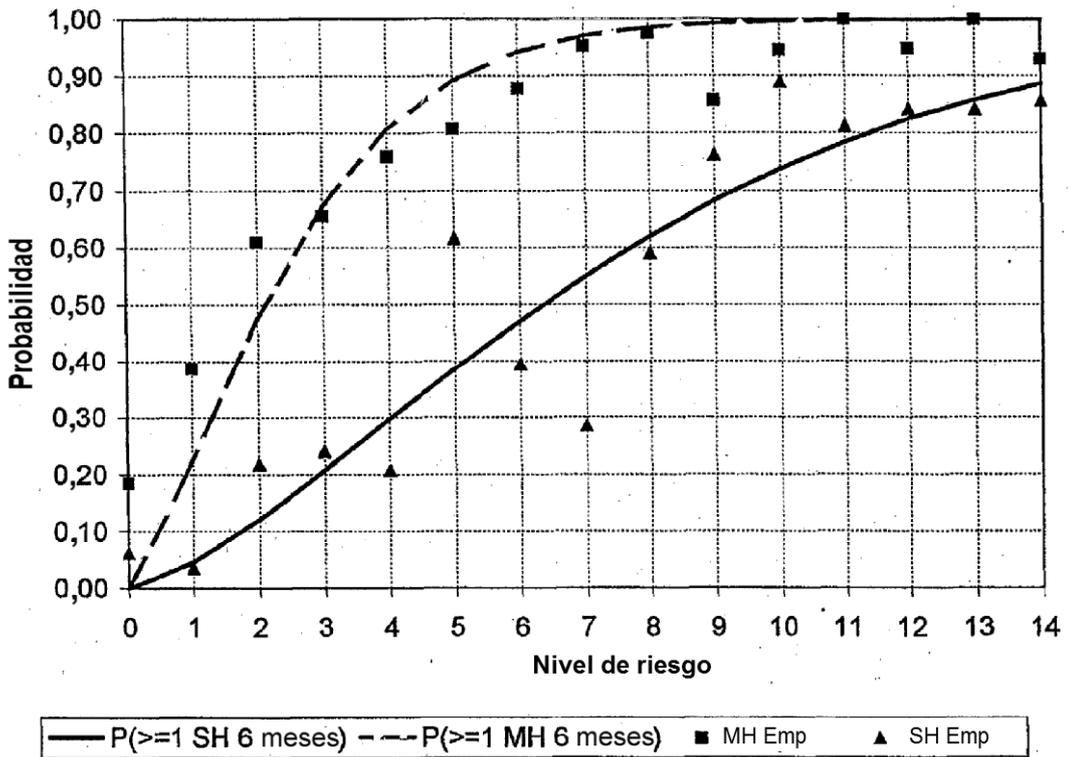


FIG. 4 Probabilidad ≥ 2 de hipoglucemia moderada o grave
en el plazo de 3 meses

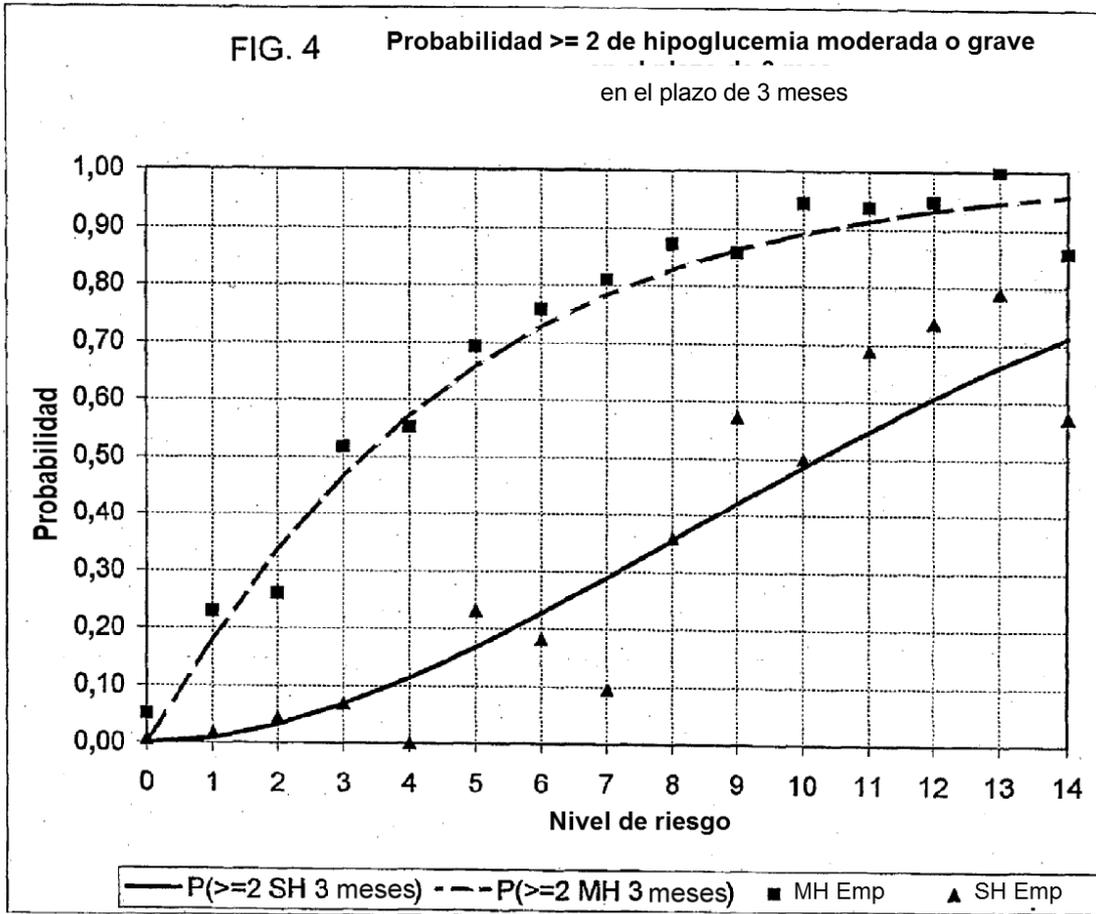
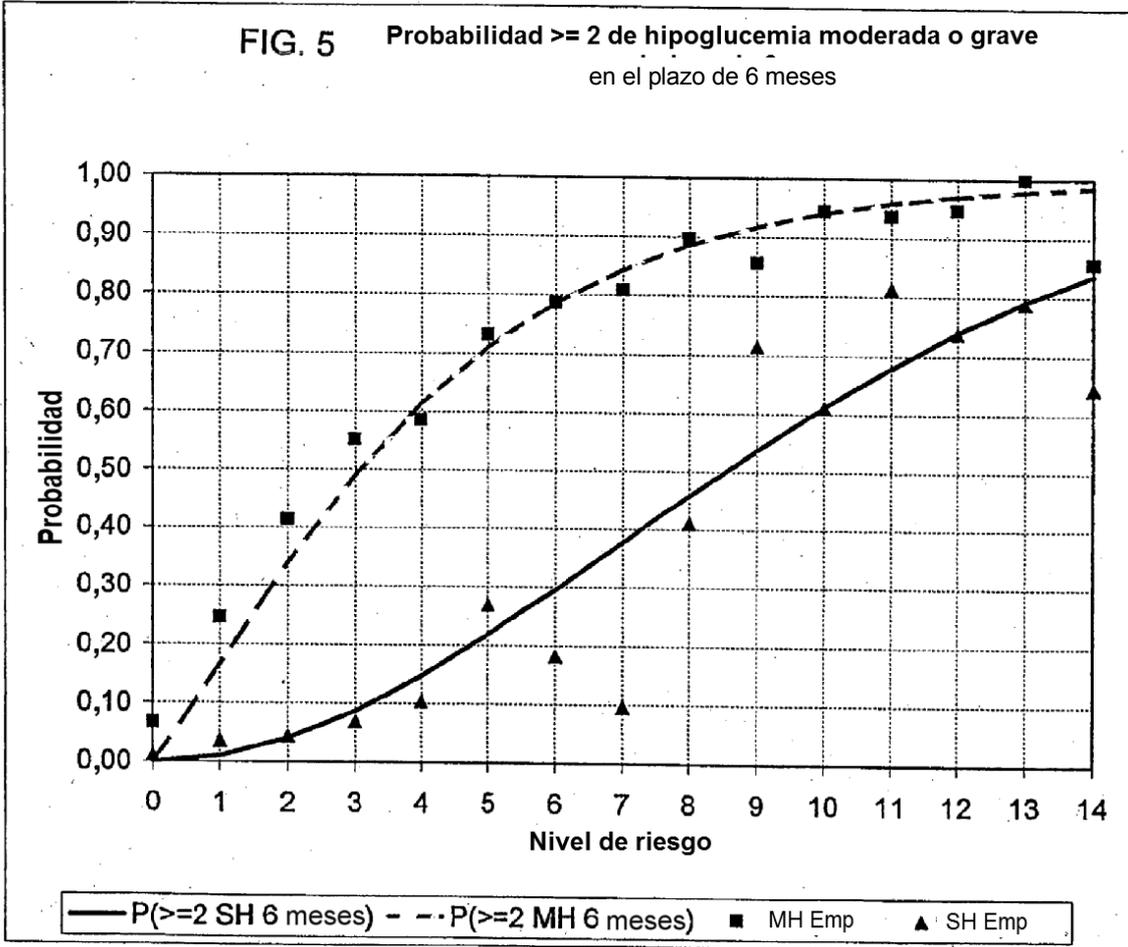


FIG. 5 Probabilidad ≥ 2 de hipoglucemia moderada o grave en el plazo de 6 meses



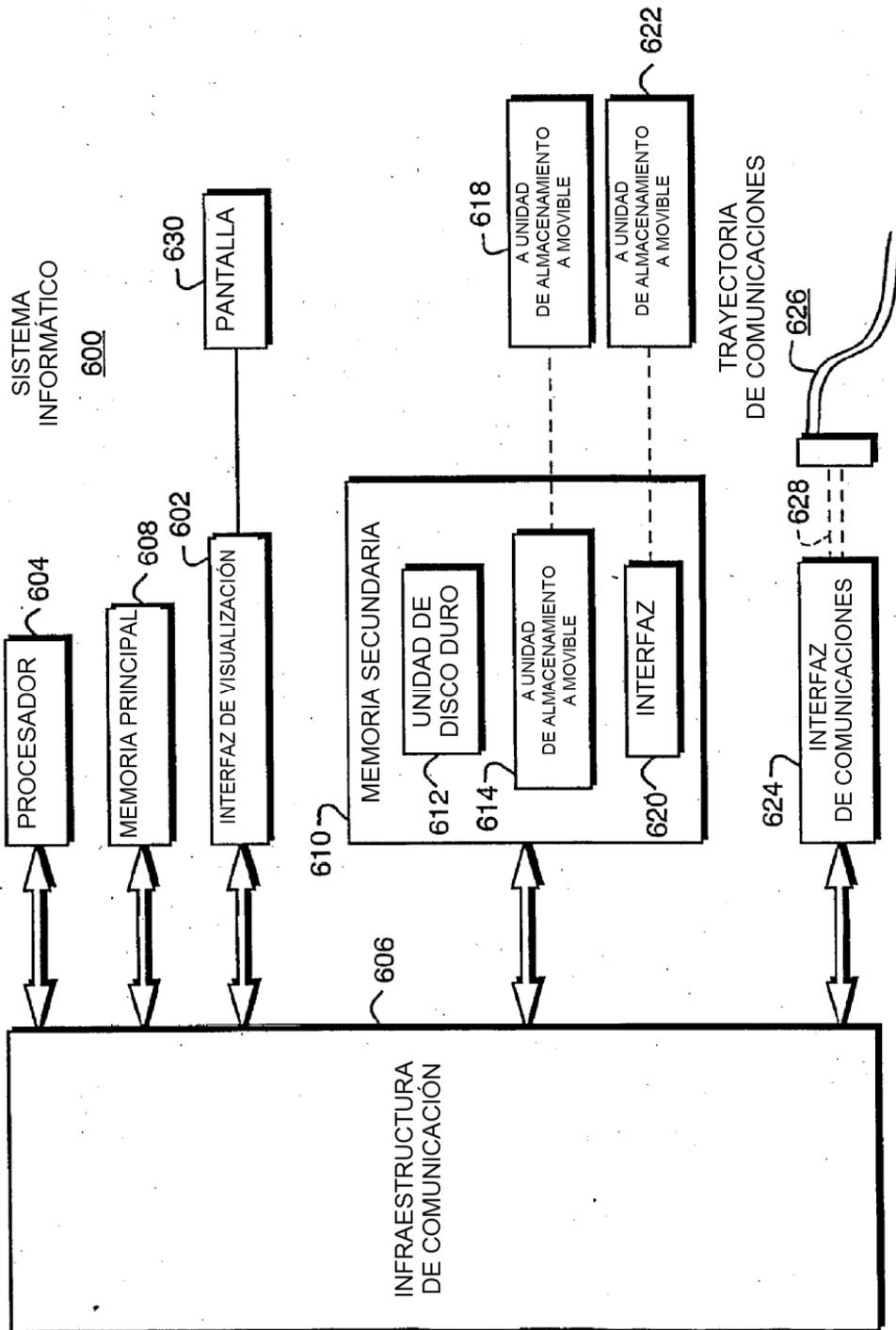


FIG. 6

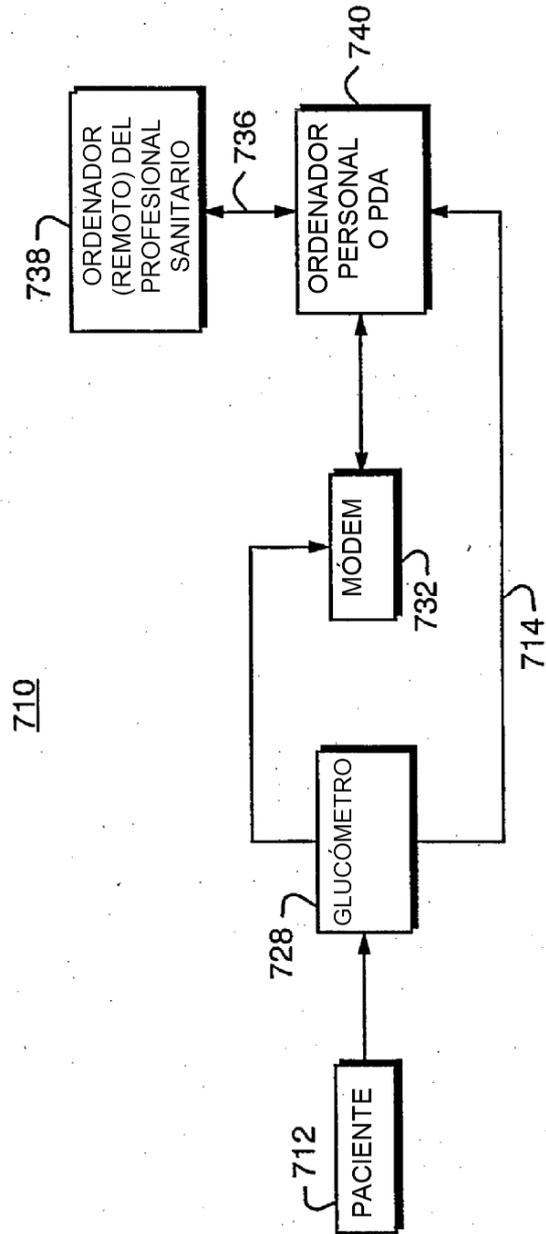


FIG. 7

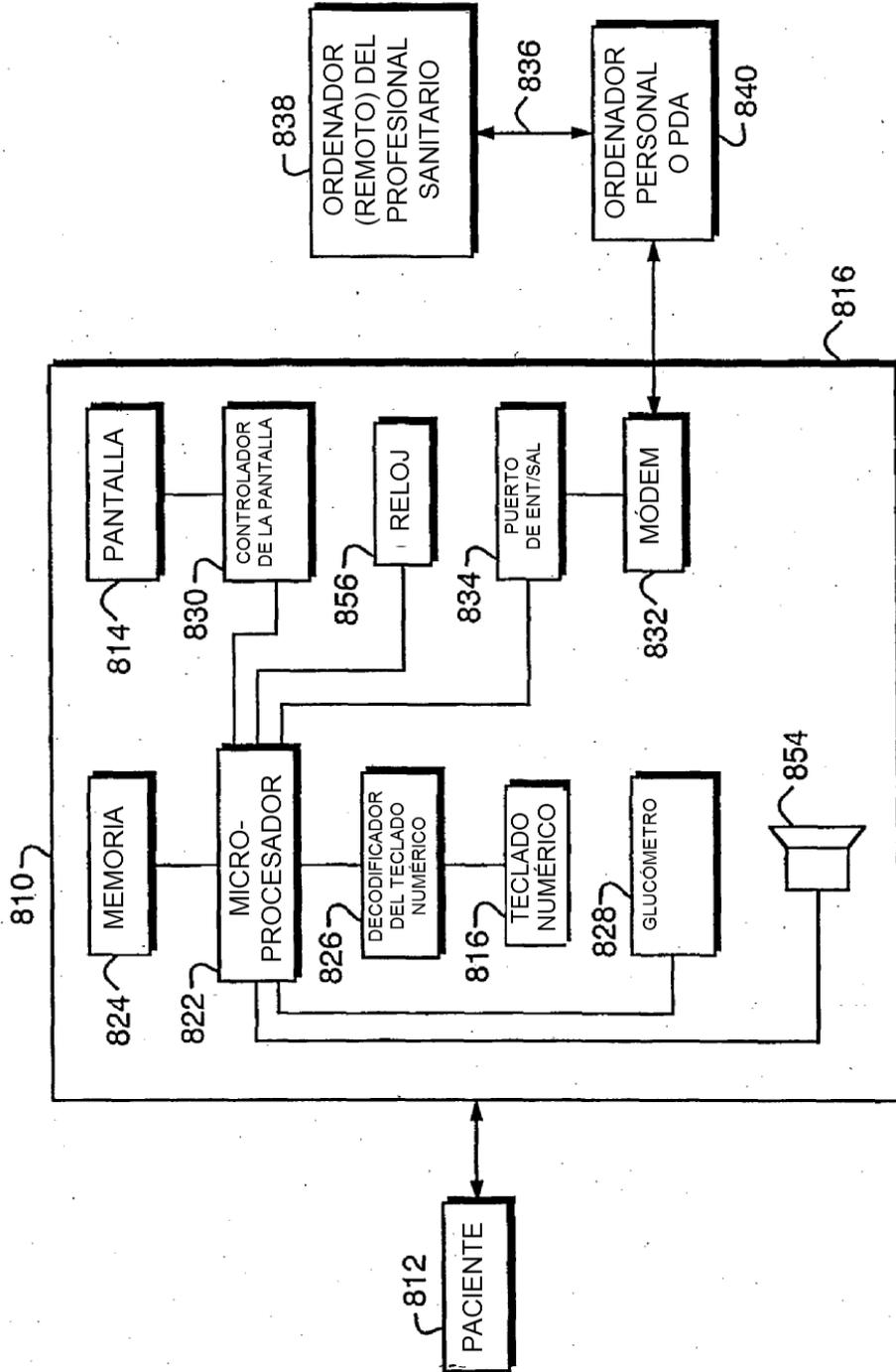


FIG. 8

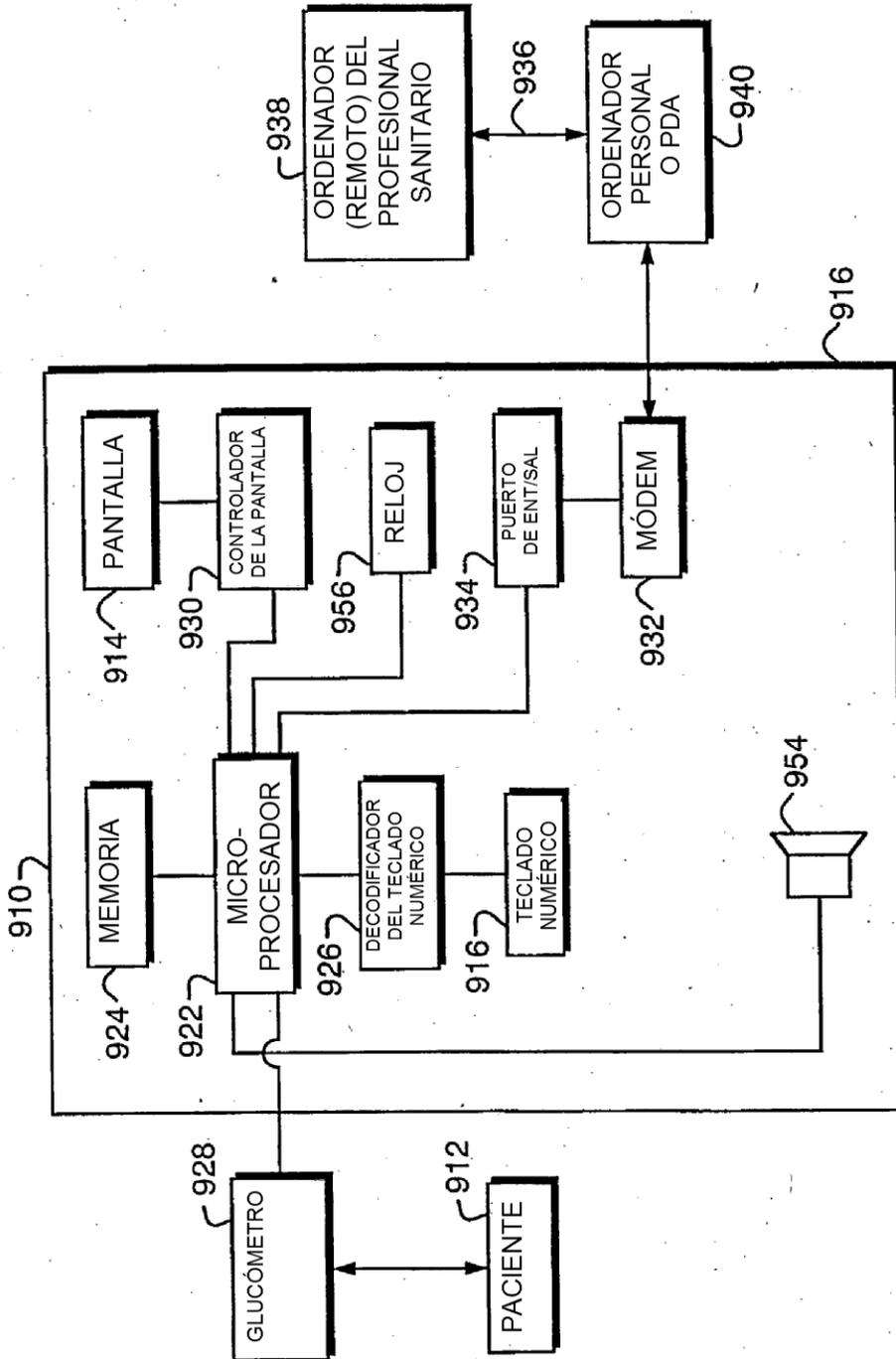
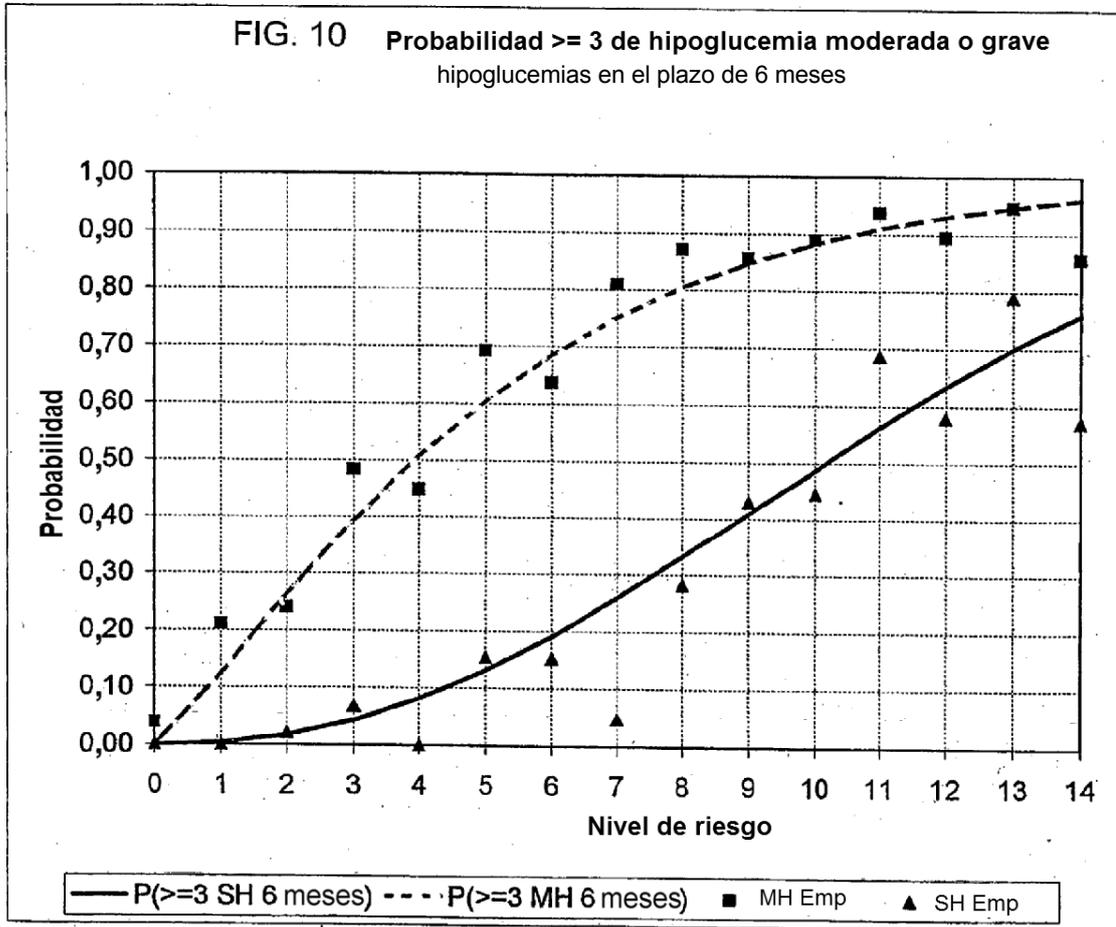


FIG. 9

FIG. 10 Probabilidad ≥ 3 de hipoglucemia moderada o grave hipoglucemias en el plazo de 6 meses



Gráfica de probabilidad normal (P-P)
Valor residual estandarizado

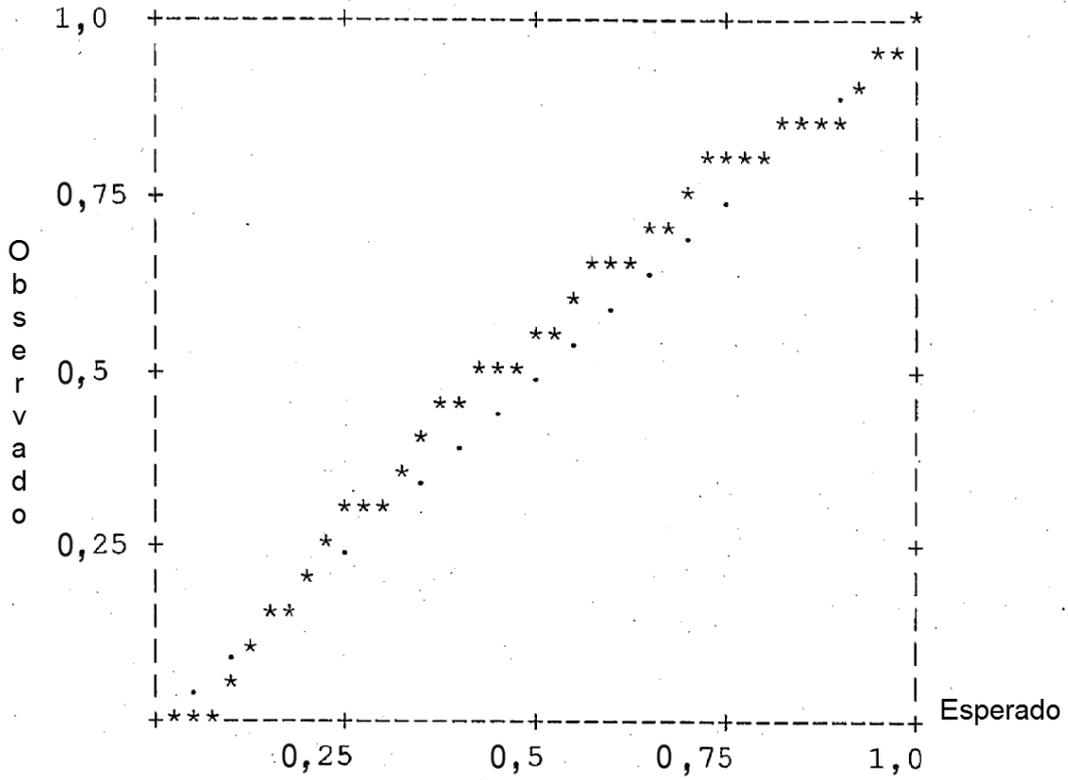


FIG. 11

Gráfica de probabilidad normal (P-P)
Valor residual estandarizado

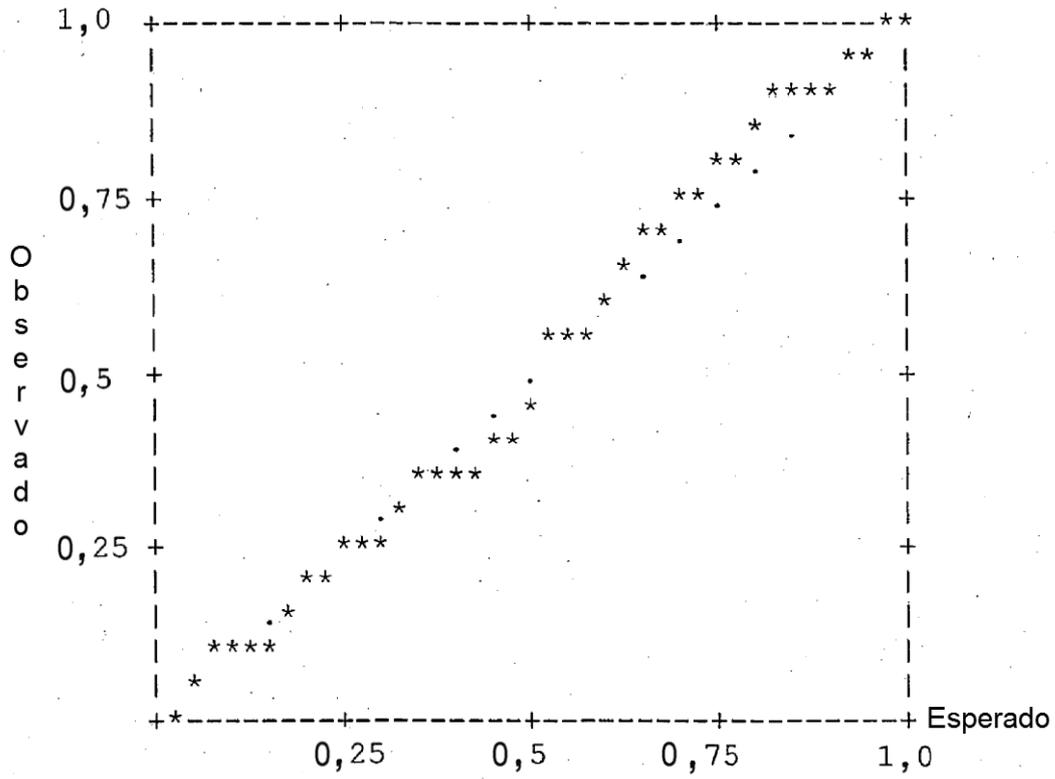


FIG. 12

Gráfica de probabilidad normal (P-P)
Valor residual estandarizado

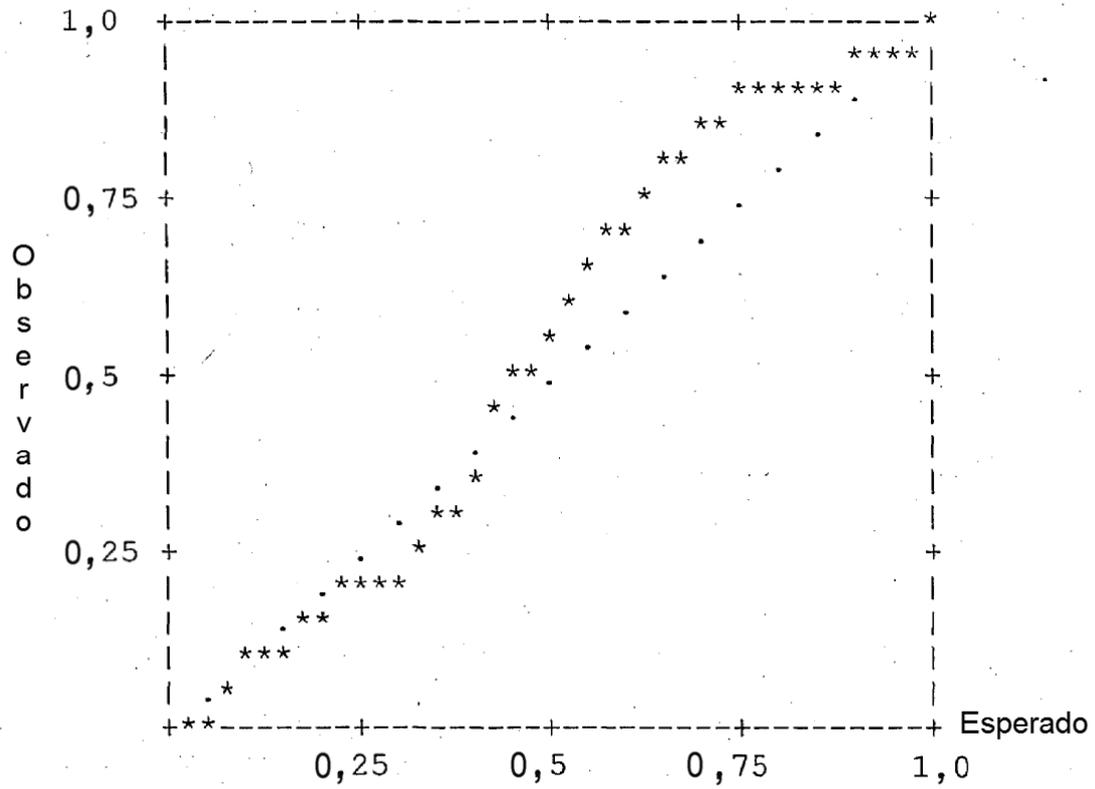


FIG. 13

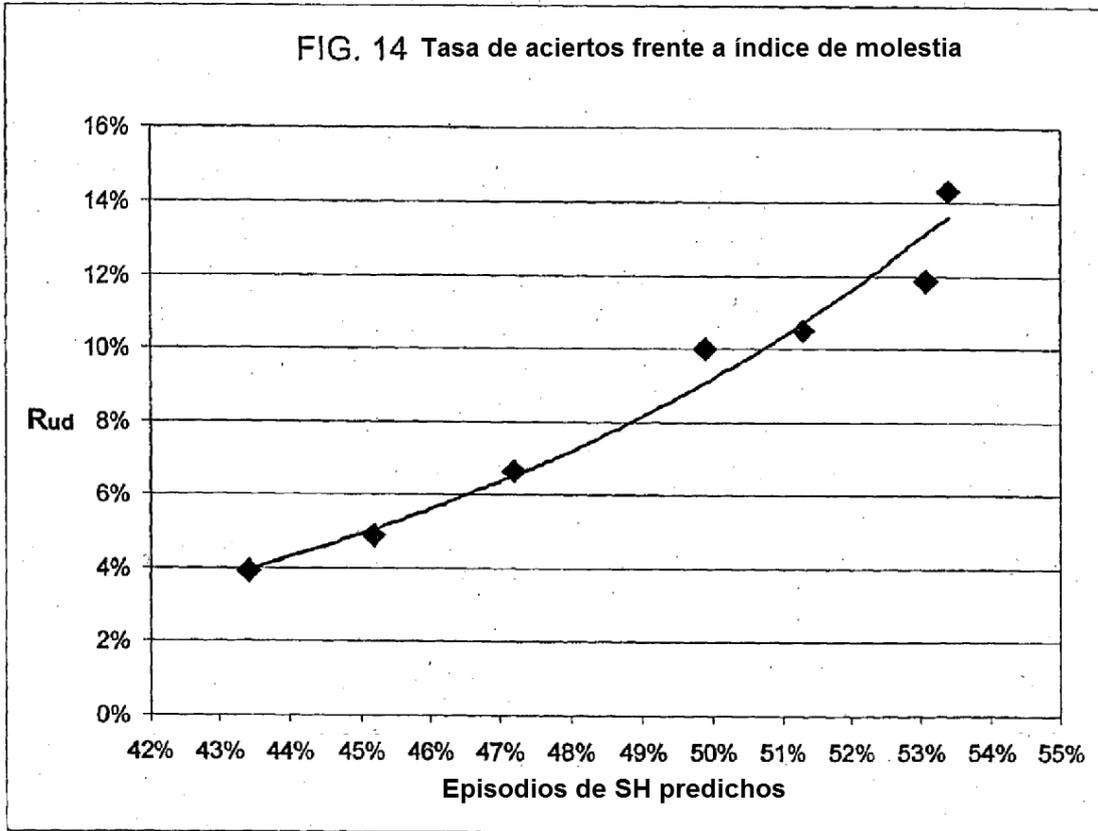
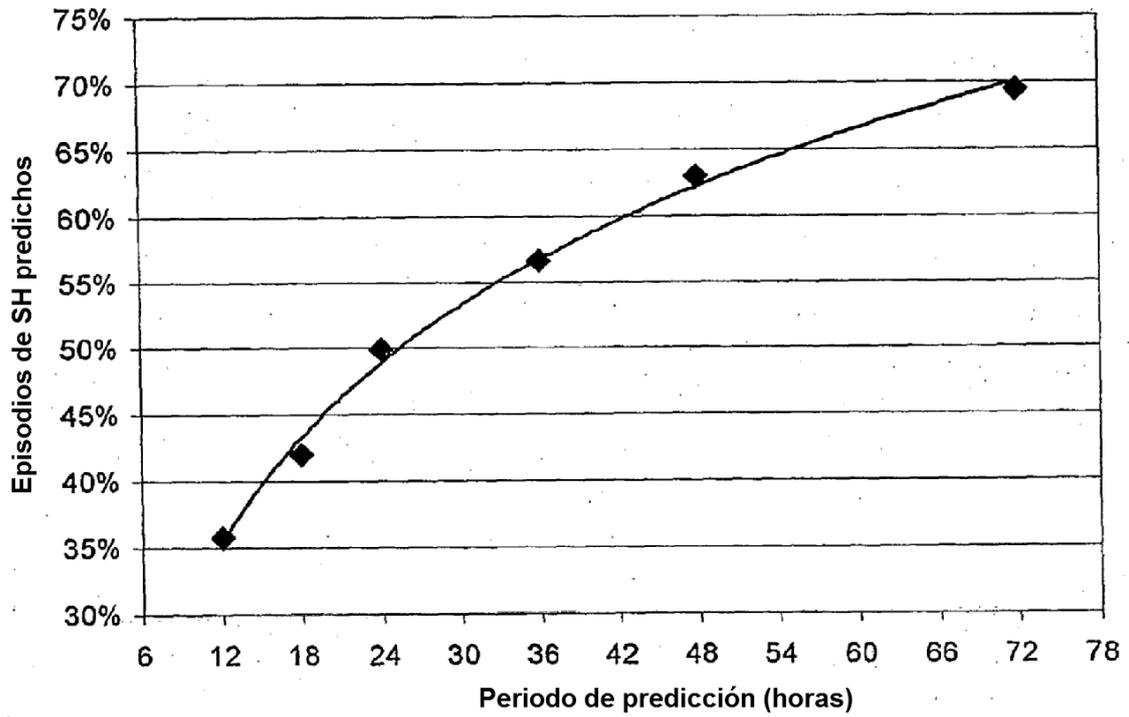


FIG. 15 Periodo de predicción frente a tasa de aciertos (Rud = 10)



Riesgo en un mes de hipoglucemia significativa en T1DM predicho mediante el LBGI

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo: **F=7,2, p<0,001**

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo: **F=13,9, p<0,001**

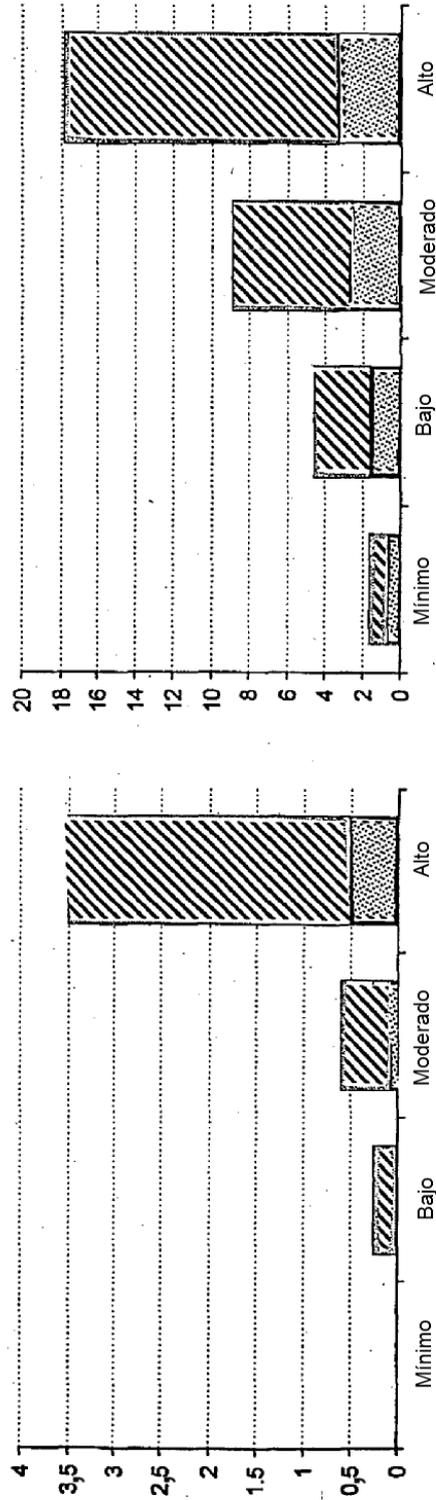


FIG. 16A

FIG. 16B

Hipoglucemia grave

BSH: BG <= 39 mg/dl

Hipoglucemia moderada

BMH: 39 < BG <= 55 mg/dl

Riesgo en tres meses de hipoglucemia significativa en T1DM predicho mediante el LBG1

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo: **$F=9.2, p<0.001$**

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo: **$F=14.7, p<0.001$**

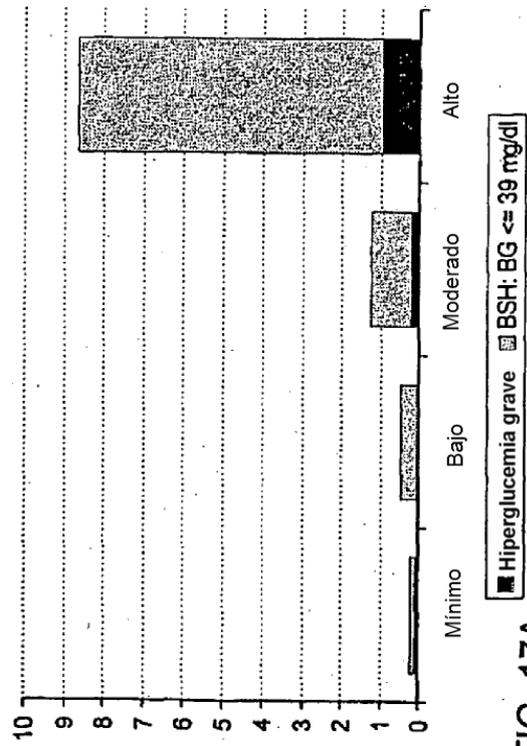


FIG. 17A

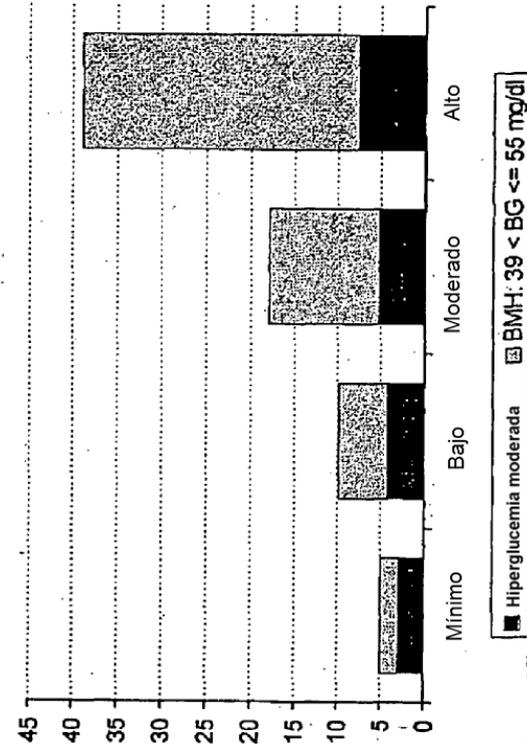


FIG. 17B

Riesgo en un mes de hipoglucemia significativa en T2DM predicho mediante el LBG1

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo: **F=6,0, p<0,005**

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos moderados por grupo de riesgo: **F=25,1, p<0,001**

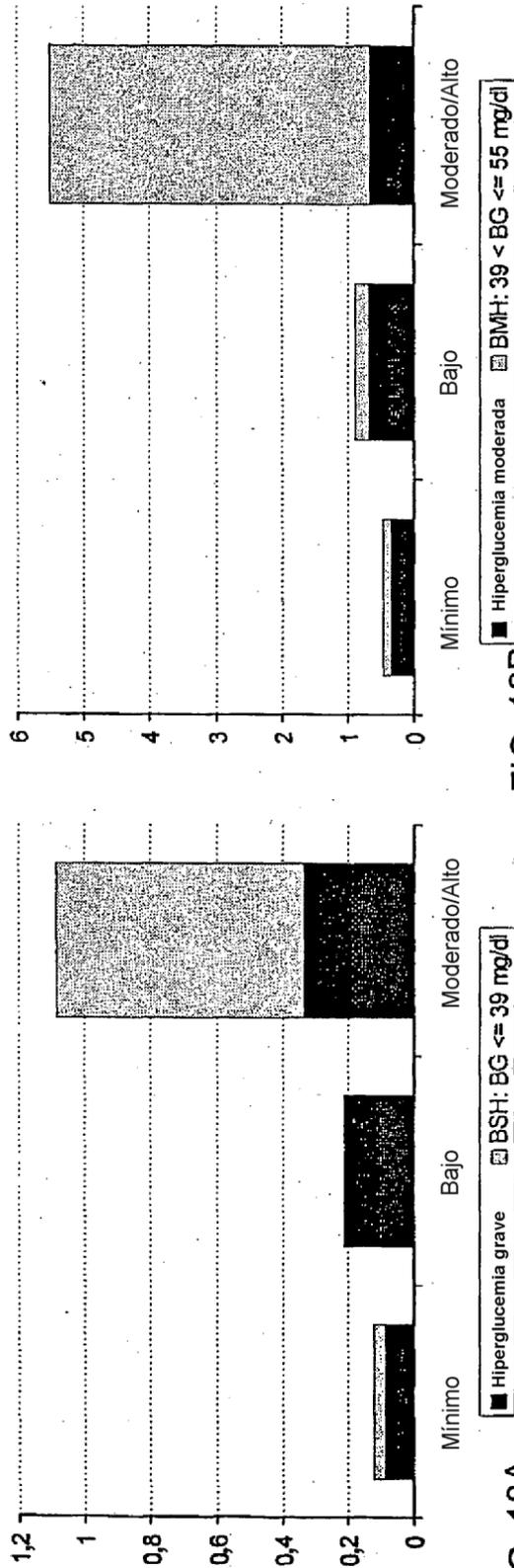


FIG. 18A

FIG. 18B

Riesgo en tres meses de hipoglucemia significativa en T2DM predicho mediante el LBGI

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos graves por grupo de riesgo: **$F=5,3, p<0,01$**

ANOVA del número de episodios hipoglucémicos | moderados por grupo de riesgo: **$F=20,1, p<0,001$**

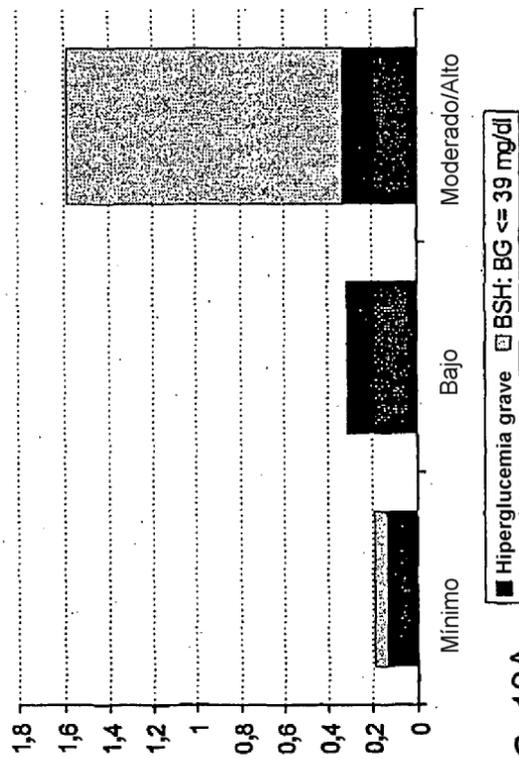


FIG. 19A

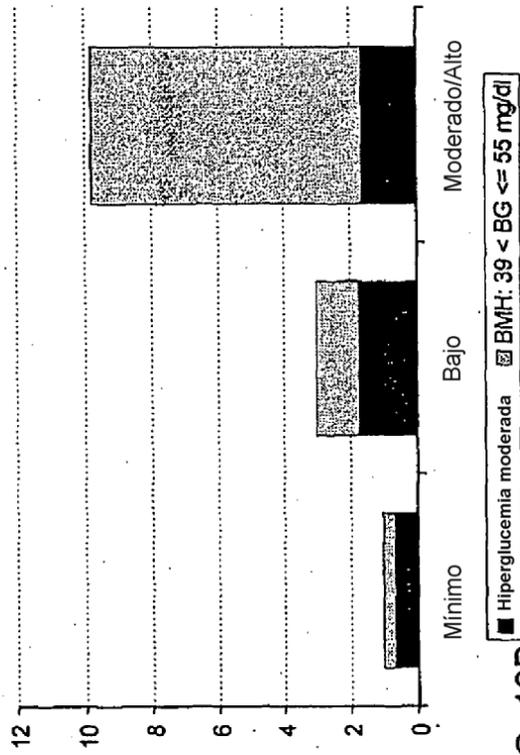


FIG. 19B