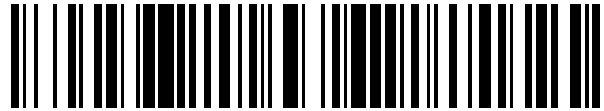


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 688**

21 Número de solicitud: 201830247

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2008.01)

A61M 5/172 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.03.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.12.2018

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID (95.0%)
Avda. Ramiro de Maeztu, 7
28040 MADRID ES y
CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA EN RED, M.P. (5.0%)

72 Inventor/es:

RODRÍGUEZ HERRERO, Agustin;
HERNANDO PÉREZ, M^a Elena;
GÓMEZ AGUILERA, Enrique;
GARCÍA SÁEZ, Gema y
PÉREZ GANDÍA, Carmen

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **DISPOSITIVO Y MÉTODO DE INFUSIÓN CONTINUA DE DOSIS DE INSULINA CON CONTROL PID HÍBRIDO CORRECTIVO Y PREDICTIVO**

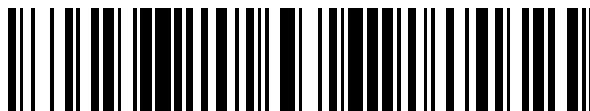
ES 2 693 688 A1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 688**

21 Número de solicitud: 201830247

57 Resumen:

Dispositivo y método de infusión continua de dosis de insulina con control PID híbrido correctivo y predictivo. El objetivo de la invención es realizar un cálculo automático de las dosis de infusión de insulina que se aplicaría en vía subcutánea a una persona con diabetes, para descargarla de la continua toma de decisiones sobre el control de su enfermedad e inducirle normoglucemia, reduciendo así las complicaciones de salud derivadas de un mal control glucémico. La invención se implementa en un controlador PID híbrido predictivo y correctivo ($H_{sub,y}$ PID-PC) que presenta varias estrategias de complemento al controlador PID clásico, calculando la dosis de insulina en base a un error de control asimétrico y predictivo, una señal de referencia anticipativa condicionada por las ingestas. La acción de control (dosis de insulina) está condicionada por sistemas de seguridad frente a eventos de hipoglucemia y está complementada con sistemas de corrección y de prealimentación. Finalmente, la dosis de insulina propuesta por el PID híbrido predictivo y correctivo se cuantifica para adecuar las dosis de insulina a los equipos electromecánicos de infusión.

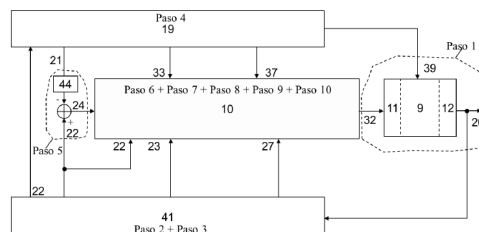


FIG. 1

DESCRIPCIÓN

**DISPOSITIVO Y MÉTODO DE INFUSIÓN CONTINUA DE DOSIS DE INSULINA
CON CONTROL PID HÍBRIDO CORRECTIVO Y PREDICTIVO**

SECTOR TÉCNICO

La presente invención se encuadra en el campo del control glucémico en lazo cerrado
5 para la dosificación automática de la insulina utilizando para ello un algoritmo de control
basado en el controlador PID.

La presente invención se enmarca en el sector de control automático de sistemas
biológicos y presenta como principal campo de aplicación la diabetes tipo 1 en la que es
necesario un tratamiento con dosis de insulina exógena, no obstante, se puede aplicar en
10 cualquier otro campo de la medicina que pretenda remediar, a través de la tecnología, una
disfunción fisiológica mediante la dosificación de un fármaco al paciente. De igual modo y
con la misma idea se puede aplicar al sector veterinario para la dispensación de fármacos a
los animales. Asimismo, se puede aplicar en el sector industrial para controlar en lazo
cerrado cualquier sistema continuo en el tiempo del que se disponga información de las
15 variables a controlar, y que además se pretenda controlar una variable de forma unilateral.

En la presente descripción se hace referencia a los siguientes acrónimos:

PA: páncreas artificial
 CHOs carbohidratos
 CSII:..... *continuous subcutaneous insulin infusión* (infusión continua)
 20 HyPID-PC:..... *hybrid* PID predictivo y correctivo
 ICR..... *insulin carbohydrates ratio* (índice insulina CHOs)
 IOB: *insulin on board* (insulina activa en el cuerpo)
 LA:..... lazo abierto
 LC:..... lazo cerrado
 25 MD..... *maximum drop*
 pROC: *predictive rate of change*

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes tipo 1 es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos (CHOs)
debido a la falta total de producción de insulina por destrucción de las células beta del
30 páncreas. Los pacientes deben administrarse dosis de insulina exógena mediante terapias

con plumas o bombas de infusión (CSII *continuous subcutaneous insulin infusion*), para controlar el nivel de glucosa en sangre y evitar las complicaciones derivadas de altos valores de glucosa. El paciente es el principal responsable de su control metabólico, por lo que, debido a una aplicación desajustada de la terapia, pueden surgir eventos de hipoglucemia que traen graves consecuencias para la salud, incluso coma y la muerte. Es difícil ajustar la terapia a un paciente debido a que el sistema glucorregulatorio está afectado por diversos factores que alteran la dinámica insulina-glucosa: dieta, variación de la sensibilidad a la insulina, ciclo menstrual, ejercicio físico, educación diabetológica del paciente, etc.

10 Un páncreas artificial (PA) es un sistema autónomo que permite el control automático de la glucosa mediante dosis óptimas y periódicas de insulina, realizando medidas de la glucosa subcutánea e informando a un sistema de control, sin requerir la intervención del paciente, que es el usuario final de esta invención, disminuyendo la atención que tiene que prestar éste a su enfermedad. El PA está formado por una bomba de infusión de dosis de insulina, un método de dosificación de insulina generada por un algoritmo de control y un sensor subcutáneo de glucosa. El desarrollo del PA se enfrenta actualmente a una serie de retos tanto tecnológicos como metodológicos: soluciones a los problemas que presentan los algoritmos de control para enfrentarse al retardo de la absorción de la dosis de insulina y al retardo introducido por el sensor subcutáneo; solución a los problemas de la unilateralidad de los algoritmos de control por no usar una hormona contra-reguladora, solo se controlan las subidas de glucosa con las dosis de insulina, pero no las bajadas; necesidad de sensores más fiables y sin calibración.

20 En 2016 Stavadahl (Stavadahl, AL Fougner, K Kölle, SC Christiansen, R Ellingsen, SM Carlsen, *The Artificial Pancreas: A Dynamic Challenge*, (2016)) estableció que el "santo grial" del tratamiento de la diabetes tipo 1 es el PA, un sistema de control de lazo cerrado que regula la glucemia del paciente infundiendo insulina, y posiblemente glucagón. El rendimiento del PA se ha mejorado gracias a la evolución de la tecnología de los sensores y a los tipos de insulina de acción rápida, pero el riesgo de hipoglucemia sigue siendo significativo. El objetivo principal del PA es hacer que el paciente se independice, en la mayor medida posible, de su enfermedad, o atenderla ya no en la continua toma de decisiones sobre las dosis de insulina, sino sólo en el mantenimiento del sistema

electromecánico de infusión (bomba de infusión), es decir, que el paciente juegue un papel menos crítico en el control de su enfermedad.

Ya desde la década de los 70 se está intentando fabricar el PA con distintos equipos de medida, de infusión y con métodos diversos de control glucémico. El primer sistema mecánico de la historia que se puede catalogar como PA lo fabricó Clemens en 1977 (AH Clemens, PH Chang, RW Myers, The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS), *Horm Metab Res. Suppl* 7 (1977) 23-33), se llamaba Biostator era un equipo experimental, de uso clínico y limitado a la terapia intensiva con insulina. Estaba compuesto por tres elementos: un analizador intravenoso de glucosa, un ordenador/controlador para el cálculo y control de la infusión de insulina o dextrosa, y un sistema de infusión intravenoso multicanal. Los algoritmos de control del Biostator permitían la selección de un rango de opciones basadas en modos de control proporcional y derivativo.

Uno de los problemas que presentan los métodos de control glucémico es la complejidad del escenario de funcionamiento debido en gran medida a las variaciones en la fisiología de los pacientes y las variaciones de las acciones diarias del paciente como son las ingestas y el ejercicio físico, por citar las más importantes. A esta variabilidad hay que sumar los problemas de los retardos presentes en el proceso de control, como son el retardo asociado a la absorción de insulina y el retardo asociado a la medida subcutánea de la glucosa y en la unilateralidad del control puesto que solo se usa la insulina que controla las subidas de glucosa, pero no controla las bajadas de glucosa.

Hasta la fecha la comunidad científica ha trabajado principalmente con los siguientes tipos de algoritmos de control en lazo cerrado: control Proporcional Integral y Derivativo (PID), control por modelo predictivo (MPC) y control experto ya sea basado en reglas booleanas o borrosas (C Cobelli, E Renard, B Kovatchev, *Artificial pancreas: past, present, future*, *Diabetes*. 60 (2011) 2672-2682). Steil en 2017 ha debatido el uso, beneficios y rendimiento que tienen los algoritmos PID y MPC cuando se aplican al PA, basados en experimentación clínica, no determinando cuál es mejor, ambos presentan ventajas e inconvenientes (GM Steil, *Comment on Pinsker et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas*. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142, *Diabetes Care*. 40 (2017) e3-1693. GM Steil, *Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control*,

J.Diabetes Sci.Technol. 7 (2013) 1621-1631). Steil concluyó que el PID en periodo nocturno presenta resultados similares a otros algoritmos, usando realimentación en glucosa y en insulina. Utilizando además información previa de las ingestas no hay evidencias de que existan algoritmos mejores que el PID.

5 Chee en 2003 (F Chee, TL Fernando, AV Savkin, V van Heeden, Expert PID control system for blood glucose control in critically ill patients, IEEE Trans Inf Technol Biomed. 7 (2003) 419-425) utilizó infusión intravenosa y sintonizaba un regulador PID cada hora a través de una clasificación en regiones de la glucosa; el controlador era una variante no lineal del PI, donde se conectan y desconectan las acciones de control en función de
10 algunas condiciones; además dispone de un protocolo de primera puesta en servicio del controlador desde la terapia CSII, considerado unas reglas de conmutación de la terapia CSII (lazo abierto) al PA (lazo cerrado).

Steil en 2006 (GM Steil, K Rebrin, C Darwin, F Hariri, MF Saad, Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes, Diabetes. 55 (2006)
15 3344-3350) aplicó un algoritmo PI-D usando la ruta de medida subcutánea y de infusión de insulina subcutánea a un grupo de pacientes obteniendo unos resultados aceptables en un escenario hospitalario muy controlado. Los parámetros del controlador se ajustan al paciente con eventos relacionados con el paso del tiempo y las tendencias de la glucosa. Tiene un procedimiento para realizar el cambio de terapia a lazo cerrado desde CSII. La
20 ganancia proporcional la relaciona con el peso del paciente y con la media de insulina de los tres días previos a la conmutación lazo abierto (LA) a lazo cerrado(LC).

Al ser el controlador PID un sistema lineal que se pretende aplicar sobre el complejo y no lineal sistema gluco-regulatorio con la ruta ambulatoria, tradicionalmente al controlador PID se le han añadido estrategias de limitación, modificación, diseño y
25 condicionantes de actuación para mejorar su comportamiento, complementando o limitando la acción de control total. Las más importantes se muestran a continuación:

1. Gran ganancia en la acción derivativa, el nivel basal lo trata como un offset y limita el valor de las dosis de insulina.
2. Adaptación de las ganancias del PID.
- 30 3. Inicialización del PID después de una ingesta, glucosa de referencia variable en el tiempo, filtros para reducir el ruido y autosintonización parcial del PID.

4. Aplicación de prealimentación, anunciando las ingestas con dosis prandiales administradas con 15' de antelación y de cantidad el 25-50% de la dosis prandial prescrita en terapia CSII. De esta aplicación se derivó el concepto de control en lazo cerrado híbrido (*hybrid closed-loop*).
- 5 5. Suspensión automática de la bomba, para aumentar la seguridad cuando el PID realiza una proposición negativa de dosis, lo que en la práctica es inviable.
6. Anulación de las acciones de control bajo determinadas condiciones, cuando la glucosa está en descenso la acción derivativa se anula, debido a que tiene una rápida respuesta ante cambios de glucosa.
- 10 7. Frenos (*brakes*), que evalúan el riesgo mediante los valores de glucosa y reducen la administración de las dosis de insulina de forma sincronizada cuando la glucosa se acerca a un umbral.
8. IOB (*Insulin on Board*), un concepto importante en el control de la diabetes fue el aplicado por Hu and Li a su algoritmo de control PID (R Hu, C Li, An improved
15 PID algorithm based on insulin-on-board estimate for blood glucose control with type 1 diabetes, Computational and mathematical methods in medicine. 2015). El concepto IOB fue introducido en 2009, el cual es definido como la insulina administrada que todavía queda por actuar dentro del organismo.
9. Protocolo de conmutación de lazo abierto a lazo cerrado (OL-CL), algunos autores
20 proponen una dosis de insulina correctora en el momento de la conmutación OL-CL cuando la glucosa supera un determinado nivel. En otras propuestas en el momento de la conmutación la glucosa de referencia se iguala a la medida obtenida y de forma gradual se conduce a la glucosa de referencia.
10. SAFE-loop: en un controlador híbrido, con realimentación adicional de IOB, se
25 modula el target para añadir una capa de seguridad que permite reducir los eventos de hipoglucemia basales y los eventos de hiperglucemia postprandiales.

ESTADO DE LA TÉCNICA

En relación con la presente invención se han encontrado los siguientes documentos del estado de la técnica:

- 30 - US2017143899, *Velocity-weighting model predictive control of an artificial pancreas for type 1 diabetes applications*, Universidad de California. Se reivindica

métodos, dispositivos, algoritmos y sistemas para controlar el reparto de la insulina empleando “*velocity-weighting*”.

- 5

- US2016331310, *Central data exchange node for system monitoring and control of blood glucose levels in diabetic patients*, Universidad de Virginia. Se reivindica un sistema capaz de utilizar datos de diferentes fuentes de monitorización y capaz de asistir a pacientes con diabetes con diferentes estrategias de reparto de insulina utilizando un sistema denominado Plataforma *DiabetesAssistant*. El sistema aporta fundamentos para la implementación de varios sistemas de monitoreo, aviso y tratamiento automático de la diabetes.
- 10

- US2015306314, *Model-Based Personalization Scheme of an Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes Applications*, Universidad de California. Se reivindica un control basado en modelo que consiste en un IMC-PID o en un MPC, con realimentación en insulina (IFB) para aplicaciones en el PA.
- 15

- EP2897071 A1, *Safeguarding techniques for a closed-loop insulin infusion system*, *Medtronic Minimed Inc.* Se reivindica un método implementado en un procesador para calcular la ratio de infusión basado en la glucosa de ayuno, la insulina total diaria y el reparto de la insulina en periodo de ayuno. Utiliza dos lazos de realimentación uno en insulina y otro en glucosa. Un lazo está basado en el control PID con realimentación en insulina (PID-IFB) con control *antiwindup* del término integral obtenido del segundo lazo de realimentación.
- 20

- JP6039016 B2, *Insulin injection device control method and system*, *Medtronic Minimed Inc.* Se reivindica un dispositivo de control de inyección de insulina basado en el cálculo de la máxima velocidad de inyección basada en la glucosa en sangre durante el ayuno, la insulina total diaria y un reparto de insulina en los

25

periodos de ayuno; que se puede aplicar al control en lazo cerrado durante un periodo a un dispositivo de inyección. La velocidad de inyección es calculada mediante un algoritmo de control PID-IFB, que además comprende un método antiwindup del término integral bajo unas determinadas condiciones.
- 30

- US8954373 B2, *Monitoring device for management of insulin delivery*. Se reivindica un sistema de monitorización para el uso en el tratamiento de la diabetes que comprende un sistema de comunicación, una unidad de control configurada para recibir y procesar los datos de glucosa, ingestas e insulina. La unidad de

control comprende un módulo que trabaja por secciones temporales y un controlador con aprendizaje no supervisado, ajustado al paciente por el factor de corrección, el índice de insulina-carbohidratos (ICR) y las curvas de insulina activa.

- 5 - US20150190098A1, *Method, system and computer readable medium for adaptive advisory control of diabetes*. Se reivindica un proceso de control adaptativo con alarmas, interactivo basado en la evaluación de los parámetros fisiológicos, para determinar el riesgo de hipoglucemia, utilizando un modelo de paciente. El método puede usar todas las fuentes de información disponibles acerca del paciente: sensor subcutáneo de glucosa, insulina, datos suministrados por el paciente (pautas de comportamiento, comidas y ejercicio) para evaluar el riesgo de hipoglucemia. Un sistema de corrección basado en un algoritmo que monitoriza el estado del paciente y aporta insulina en el momento que el paciente lo solicita. Un sistema de evaluación del riesgo de hipoglucemia basado en los niveles y variaciones de glucosa e insulina.
- 10 - US8597274 B2, *Usability features for integrated insulin delivery system*. Se reivindica un método de reparto de insulina con sistema en lazo cerrado basado en la velocidad de infusión de insulina con una ratio basal preprogramada que comprende: un nivel de glucosa y una predicción del nivel futuro para determinar una dosis de insulina que se asumirá será lo que haga la insulina basal preprogramada. Además, se determina la aceptabilidad de la predicción utilizando las dosis de insulina propuestas más una futura ratio de infusión que alerta al paciente sobre hiperinsulinización.
- 15 - US20160162662A1, *Blood glucose validation for a closed-loop operating mode of an insulin infusion system, Medtronic Minimed, Inc.* Se reivindica un método de control de infusión de insulina, que puede ser configurado en un dispositivo electrónico que tiene una memoria asociada a un procesador. El método evalúa la integridad del sensor de glucosa y calcula una métrica basada en medidas eléctricas, que posteriormente se usará para ajustar la agresividad de una terapia con insulina basada en un algoritmo de control en lazo cerrado, que establece la velocidad de infusión entre un mínimo y un máximo. El algoritmo es un PID-IFB PID con realimentación en insulina y ganancias ajustables. La componente integral está limitada.
- 20
- 25
- 30

- 5 - US20110106011A1, *Automatic insulin pumps using recursive multivariable models and adaptive control algorithms, Illinois Institute Of Technology*. Se reivindica un método y dispositivo para monitorear o tratar a pacientes con diabetes. El dispositivo incluye un sensor de glucosa, un sistema de monitorización fisiológica y un controlador automático con compensación de retardos, que incluye un sistema de predicción de la glucosa. Una alarma es activada cuando la predicción de la glucosa desciende por debajo de un nivel.
- 10 - US20140066884A1, *Sensor model supervisor for a closed-loop insulin infusion system, Medtronic Minimed, Inc.* Se reivindica un dispositivo electrónico que comprende una arquitectura con procesador y un elemento de memoria para ejecutar un conjunto de instrucciones que ejecutan un método de control en lazo cerrado (basado en MPC) de infusión de insulina y haciendo uso de una predicción de glucosa. Generan alertas en la conmutación de LA-LC y cuando la glucosa se aleja del valor ideal. Se realiza una estimación de la insulina en plasma.
- 15 - ES03777594T, *Sistema liberador de insulina con sensor*. Se reivindica un sistema para controlar la concentración de glucosa en un paciente que comprende un mecanismo de administración de insulina al paciente y un controlador adaptado para determinar la concentración de dicha insulina comparando obtenida por comparación de la glucosa con una referencia.
- 20 No existe indicio alguno de que en la actualidad haya un Páncreas Artificial funcionando sobre una persona, pero sí existen sistemas que permiten evitar las hipoglucemias en periodos basales y nocturnos mediante mecanismos de frenado y suspensión. Un dispositivo de estas características es la bomba de infusión Medtronic 640G que está aprobado su uso en Europa y Australia (GP Forlenza, B Buckingham, DM Maahs, Progress
25 in diabetes technology: developments in insulin pumps, continuous glucose monitors, and progress towards the artificial pancreas, J.Pediatr. 169 (2016) 13-20).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 En un primer aspecto de la invención, se divulga un método de infusión continua de dosis de insulina con control PID Híbrido Predictivo y Correctivo (HyPID-PC), donde el método comprende:

- paso 1.- obtener un valor de la medida de glucosa subcutánea a partir de la medición de la glucosa de un paciente, donde el valor de glucosa depende principalmente de unas ingestas de CHOs y de una dosis de insulina efectiva previamente administrada;
- 5 paso 2.- calcular una predicción de glucosa a partir del valor de glucosa subcutánea y de valores de glucosa previamente obtenidos; y calcular una variación pROC a partir de la predicción de glucosa y de la medida actual de glucosa;
- paso 3.- calcular una dosis correctora de insulina a partir de una dosis de insulina correctora por nivel y de una dosis de insulina correctora por desvío en la
- 10 predicción de glucosa;
- paso 4.- calcular una glucosa de referencia anticipativa y una dosis de insulina prealimentada a partir de la terapia CSII, mediante el plan de ingestas de CHOs;
- paso 5.- calcular un error de control asimétrico y predictivo a partir de la predicción de glucosa y de la glucosa de referencia anticipativa;
- 15 paso 6.- calcular una dosis de insulina de control como la suma de una dosis de acción proporcional, una dosis de acción integral y una dosis de acción derivativa de tal forma que:
- la dosis de acción proporcional se calcula con el sistema de control proporcional a partir del error de control asimétrico y predictivo y de una
 - 20 dosis de insulina basal modificada por el sistema de transporte de insulina;
 - la dosis de acción integral se calcula con el sistema de control integral a partir del error de control asimétrico y predictivo, un histórico de dosis de insulina efectiva y un histórico de las dosis de insulina CSII;
 - la dosis de acción derivativa se calcula con el sistema de control derivativo
 - 25 a partir de la variación pROC;
- paso 7.- calcular una dosis de insulina de control complementada por la corrección como la suma de la dosis de insulina de control y la dosis correctora de insulina;
- paso 8.- calcular una dosis de insulina segura a partir de la dosis de insulina de
- 30 control complementada por la corrección, la predicción de glucosa, la variación pROC y la dosis de insulina basal modificada por el sistema de transporte de insulina;

paso 9.- calcular una dosis de insulina segura prealimentada a partir de la dosis de insulina condicionada y segura que es incrementada con la dosis de insulina procedente de la prealimentación;

5 paso 10.- calcular una dosis de insulina efectiva a partir de la dosis de insulina segura prealimentada cuantificada con un sistema cuantificador con memoria condicionada con la predicción de glucosa y un umbral predeterminado.

El paso 2) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

10 i) calcular la predicción de glucosa mediante el sistema predictor de glucosa y de acuerdo a la ecuación:

$$\hat{g}(k + ph|k) = f \left(\sum_{j=0}^N w_j \cdot g_{sc}(k - j) \right) \quad (1. a)$$

donde $\hat{g}(k+ph|k)$ es la predicción de glucosa en un futuro de $ph \cdot T$ minutos realizada en el instante actual; T es el periodo de infusión; w_j son los pesos de entrenamiento de la red; g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea; N define el histórico de medidas utilizadas y f es una función de filtrado;

15 ii) calcular la variación pROC mediante el sistema predictor de glucosa y de acuerdo a la ecuación:

$$pROC(k) = \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{sc}(k)}{ph \cdot T} \quad (1. b)$$

donde \hat{g} es la predicción de glucosa; ph es el horizonte de predicción; y, g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea.

20 El paso 3) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

i) calcular la dosis correctora de insulina mediante los sistemas de corrección por hiperglucemia y corrección por error de predicción, y de acuerdo con la ecuación:

$$u_{cr}(k) = u_{crl}(k) + u_{crp}(k) \quad (2. a)$$

25 donde u_{cr} es la dosis correctora de insulina; u_{crl} es la dosis de insulina correctora por nivel en periodos basales debido a niveles de hiperglucemia y u_{crp} es la dosis de insulina correctora por desvío en la predicción;

ii) calcular la dosis de insulina correctora por nivel con el sistema de corrección por hiperglucemia, y de acuerdo con las ecuaciones:

$$x(k) = \begin{cases} \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{thc}(k)}{MD} & \hat{g}(k + ph|k) > g_{thc}(k) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (2.b)$$

$$u_{crl}(k) = x(k_{cl}) + \begin{cases} x(k) - IOB(k), & x > IOB \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (2.c)$$

$$EN(k) = \begin{cases} 0 & k < k_{crl} + N_w \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2.d)$$

5 donde \hat{g} es la predicción de glucosa; ph es el horizonte de predicción g_{thc} es el umbral de activación de la dosis correctora de insulina; MD es el *máximo drop*; k_{cl} es el instante de conmutación LA-LC; IOB es la *insulin on board* debida únicamente a las dosis correctoras por nivel; EN es una función de activación; N_w es el intervalo (conjunto de muestras) de activación y k_{crl} es el instante de aplicación de la dosis correctora por nivel;

iii) calcular la IOB mediante un historial de dosis correctoras por nivel mediante el sistema de corrección por hiperglucemia, y de acuerdo a las ecuaciones:

$$IOB(k) = \sum_{n=k-N_{IOB}}^k \gamma_{IOB}(n) \cdot u_{crl}(n) \quad (2.e)$$

$$\gamma_{IOB}(n) = n \cdot \frac{1}{N_{IOB}} \quad 0 \leq n \leq N_{IOB} \quad (2.f)$$

10 donde N_{IOB} es el intervalo considerado de degradación de una dosis de insulina correctora por nivel; γ_{IOB} es la función de degradación aproximación de Ellingsen; y, u_{crl} es la dosis de insulina correctora por nivel;

15 iv) calcular el error *a posteriori* entre el valor instantáneo de medida de glucosa subcutánea y el valor que se predijo para ese instante, mediante el sistema de corrección por error de predicción (6) y de acuerdo a la ecuación:

$$e_p(k) = g_{sc}(k) - \hat{g}(k|k - ph) \quad (2.g)$$

donde g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea; \hat{g} es la predicción de glucosa; y ph es el horizonte de predicción;

20 v) calcular la dosis de insulina correctora por desvío en la predicción se calcula mediante el sistema de corrección por error de predicción y de acuerdo a la ecuación:

$$u_{crp}(k) = K_{crp} \cdot e_p(k) \quad (2. h)$$

donde e_p es el error de predicción *a posteriori* y K_{crp} es la ganancia de corrección.

El paso 4) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- 5 i) calcular la dosis de insulina total prealimentada, aplicada en el instante k_p , propuesta por la estrategia de prealimentación (u_{ff} se calcula utilizando el sistema de prealimentación, y de acuerdo con la ecuación:

$$u_{ff}(k_p) = u_{ffp}(k_p) + u_{ffdv}(k_p) + u_{fft}(k_p) + u_{ffd1}(k_p) \quad (3. a)$$

10 donde u_{ffp} es un porcentaje de la dosis de insulina prandial obtenida de la terapia CSII; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; u_{ffdv} es la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control en el periodo basal previo a la ingesta; u_{ffd1} es la dosis de insulina extra ocasionada por las variaciones en la glucosa de referencia anticipativa y u_{fft} es la dosis de insulina de prealimentación por transporte de insulina basal a dosis prandial;

- ii) calcular la dosis de insulina manual prealimentada se calcula mediante la terapia CSII, y de acuerdo a la ecuación (3.b):

$$u_{ffp}(k_p) = K_{ffp} \cdot u_p(k_g) \quad (3. b)$$

15 donde K_{ffp} es una ganancia que indica la cantidad de la dosis de insulina prandial a administrar; k_g es el momento de la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; y u_p es la dosis de insulina prandial acorde a las ingestas de CHOs en terapia CSII;

- iii) calcular la dosis de insulina de prealimentación debida a los desajustes del control en periodos basales (40) mediante el sistema de detección de cambios y de acuerdo con las ecuaciones:

$$u_{ffdv}(k_p) = \begin{cases} \frac{\hat{g}_m(k_p) - g_t(k_p)}{MD} & \hat{g}_m(k_p) > g_t(k_p) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (3. c)$$

$$\hat{g}_m(k_p) = \frac{1}{N_r} \sum_{n=k_p-N_r+1}^{k_p} \hat{g}(n + ph|n) \quad (3. d)$$

20 donde \hat{g} es la predicción de glucosa, \hat{g}_m es la media de la predicción de glucosa en un periodo preprandial; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; g_t es la glucosa de

referencia anticipativa; MD es el *maximum drop* del paciente y N_r es el intervalo que define el periodo preprandial;

iv) calcular la dosis de insulina prealimentada debida al transporte de insulina mediante el sistema de transporte de insulina y de acuerdo con la ecuación:

$$u_{fft}(k_p) = K_{fft} \cdot U_{bPP} = K_{fft} \cdot u_b \cdot N_{PP} \quad (3.e)$$

5 donde K_{fft} es la ganancia que condiciona la cantidad de insulina basal a transportar; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; U_{bPP} es la insulina basal acumulada en el período postprandial; u_b es la dosis de insulina basal de la terapia CSII; y N_{PP} es el intervalo que forma la ventana postprandial;

10 v) modificar la dosis de insulina basal mediante el sistema de transporte de insulina, y según la ecuación:

$$u'_b(k) = \begin{cases} (1 - K_{fft}) \cdot u_b(k), & k \in PP \\ u_b(k), & resto \end{cases} \quad (3.f)$$

vi) calcular la dosis de insulina de prealimentación extra debida a las variaciones de la glucosa de referencia anticipativa mediante el sistema de compensación por desvío de control y según la ecuación:

$$u_{ffd1}(k_p) = K_{ffd1} \cdot \frac{g_t(k_p) - g_t(k_p - 1)}{T} \quad (3.g)$$

15 donde K_{ffd1} es la ganancia de prealimentación por derivada; g_t es la glucosa de referencia anticipativa; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta y T es el periodo de infusión.

vii) calcular la glucosa de referencia anticipativa mediante el sistema de prealimentación y la terapia CSII, , para un tiempo T_i después de la conmutación LA-LC y según la ecuación:

$$g_{t1}(k) = \begin{cases} g_{ref}, & (k < k_a) \text{ or } (k_p + N_{PP} < k < k_{a+1}) \\ \left\{ \begin{array}{l} g_{ref} - \frac{g_{ref} - g_{tht}}{k_a} \cdot (k - k_a), \\ g_{tht}, \end{array} \right. & g_t(k) \geq g_{tht}, \quad k_a < k < k_p \\ g_{ref} + g_{inc}, & resto \quad k_p < k < k_p + N_{PP} \end{cases} \quad (3.h)$$

20 donde g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; k_a es el inicio de la anticipación a la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; N_{PP} es el intervalo del periodo postprandial; k_{a+1} es el inicio de la anticipación de la siguiente ingesta; g_{tht} es un umbral de control; y g_{inc} es un incremento de glucosa en periodo postprandial;

- viii) calcular la glucosa de referencia anticipativa para un tiempo definido entre la conmutación OL-CL ($T \cdot k_{cl}$) hasta un tiempo T_t después de la conmutación según la ecuación:

$$g_t(k) = \begin{cases} g(k_{cl}), & (k = k_{cl}) \\ g(k_{cl}) - \frac{g_{ref} - g(k_{cl})}{N_t} \cdot (k - k_t), & k_{cl} < k < k_t \\ g_{t1}(k), & k_t < k \end{cases} \quad (3. i)$$

- 5 donde g es la medida de glucosa; k_{cl} es el instante de conmutación OL-CL; g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; N_t es el intervalo que define la transición; y g_{t1} es la glucosa de referencia anticipativa para un tiempo T_t después de la conmutación OL-CL.

El paso 5) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) calcular el error de control asimétrico y predictivo mediante las ecuaciones:

$$\hat{e}(k + ph|k) = -\beta(k) \cdot g_t(k) + \hat{g}(k + ph|k) \quad (4. a)$$

$$\beta(k) = \frac{-\hat{g}(k + ph|k) + g_{th\beta}}{g_t(k) - g_{th\beta}} + \beta_1 \quad (4. b)$$

- 10 donde \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo en un horizonte de predicción ph ; g_t es la glucosa de referencia anticipativa; \hat{g} es la predicción de glucosa; β es una ponderación variable para hacer asimétrico al error; $g_{th\beta}$ es un umbral de asimetría; y β_1 un offset de asimetría.

- 15 El paso 6) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina de control mediante el sistema controlador PI-D y de acuerdo a la ecuación:

$$u_{pid}(k) = P(k) + I(k) + D(k) \quad (5. a)$$

donde P es la dosis de acción proporcional, I es la dosis de la acción integral y D es la dosis de acción derivativa;

- 20 ii) calcular la dosis de acción proporcional mediante el sistema de control proporcional, y según la ecuación:

$$P(k) = P_e(k) + P_b(k) = K_p(k) \cdot \hat{e}(k + ph|k) + K_b \cdot u'_b(k) \quad (5. b)$$

donde P_e es la parte de acción proporcional debida al error de control asimétrico y predictivo; P_b es el *offset* que mantiene una dosis de insulina constante y proporcional a la

dosis de insulina basal modificada por el sistema de transporte de insulina; K_p es la ganancia proporcional, \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo; K_b es el porcentaje de la dosis de insulina basal y u'_b es la dosis de insulina basal modificada por el sistema de transporte de insulina;

- 5 iii) calcular la dosis de acción integral mediante el sistema de control integral, y según la ecuación:

$$I(k) = I_e(k) - I_{csii}(k) \quad (5.c)$$

donde I_e es la dosis de acción integral debida al error de control asimétrico y predictivo y I_{csii} es la comparación integral de las dosis de insulina de la terapia CSII con las dosis de insulina efectiva;

- 10 Donde:

$$I_e(k) = K_{ie} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \hat{e}(n + ph|n) \quad (5.d)$$

$$U_i(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_i(n) \quad (5.e)$$

$$U_{csii}(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_{csii}(n) \quad (5.f)$$

$$I_{csii}(k) = \begin{cases} U_i(k) - U_{csii}(k), & U_i(k) > U_{csii}(k) \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (5.g)$$

- 15 donde K_{ie} es la ganancia integral relativa al error, \hat{e} es el error predictivo y N_i es el intervalo empleado para la evaluación de la integral; N_i es el intervalo empleado para la evaluación de la integral K_{icsii} es la ganancia integral relativa a la restricción de la comparación de la terapia CSII con el sistema de control HyPID-PC; γ_{csii} es un factor de olvido, u_i es la dosis de insulina efectiva suministrada por la bomba; y u_{csii} es la dosis de insulina CSII;

- iv) calcular la dosis de acción derivativa mediante el sistema de control derivativo y según la ecuación (5.h):

$$D(k) = K_d \cdot pROC(k) \quad (5.h)$$

donde K_d es la ganancia derivativa.

El paso 7) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) la dosis de insulina de control, salida del controlador PID, es complementada con la dosis de insulina correctora para obtener la dosis de insulina de control complementada por la corrección, según la ecuación:

$$u_{cn}(k) = u_{pid}(k) + u_{cr}(k) \quad (6)$$

donde u_{pid} es la dosis de insulina de control y u_{cr} es la dosis correctora de insulina.

El paso 8) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina segura mediante el sistema de seguridad y de acuerdo a la ecuación:

$$u_{sf}(k) = (1 - K_s(k)) \cdot K_{bk}(k) \cdot u_{cn}(k) + \delta_{sf}(k - 1) \cdot u_{mbs} \quad (7.a)$$

donde:

$$K_s(k) = \begin{cases} 1, & u_{pid}(k) < 0 \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (7.b)$$

$$\delta_{sf}(k) = \begin{cases} 1, & \sum_{n=k-N_{sf}+1}^k u_i(n) = 0 \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (7.c)$$

$$K_{bk}(k) = 1 - 0.1 \cdot e^{(-0.25 \cdot (\hat{g} \cdot (k+ph|k) - g_{ths}))} \quad (7.d)$$

donde u_{sf} es la dosis de insulina segura; K_s es la ganancia booleana de insulina negativa; K_{bk} es la ganancia de frenado; u_{cn} es la dosis de insulina de control complementada por la corrección; δ_{sf} es un valor booleano que evita la suspensión; u_{mbs} es la resolución mínima basal; N_{sf} es el tiempo máximo de suspensión continuada; \hat{g} es la predicción de glucosa; ph es el horizonte de predicción y g_{ths} es el umbral frenado.

El paso 9) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina segura prealimentada de acuerdo a la ecuación:

$$u(k) = u_{sf}(k) + u_{ff}(k) \quad (8)$$

donde u es la dosis de insulina segura prealimentada, u_{sf} es la dosis de insulina segura y u_{ff} es la dosis de insulina prealimentada.

El paso 10) del método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina efectiva mediante el sistema cuantificador con memoria condicionada y de acuerdo a la ecuación:

$$u_i(k) = Q[u(k)] = Q[u_{sf}(k) + u_{ff}(k)] \quad (9.a)$$

donde:

$$u_i(k) = \begin{cases} \text{floor}\left(\frac{(u(k) + u_{ac}(k-1))}{u_{min}(k)}\right) \cdot u_{min}(k), & g(k) \geq g_{thq} \\ \text{floor}\left(\frac{u(k)}{u_{min}(k)}\right), & \text{resto} \end{cases} \quad (9.b)$$

$$u_{ac}(k) = \begin{cases} u(k) + u_{ac}(k-1) - u_i(k), & g(k) \geq g_{thq} \\ u(k) - u_i(k), & \text{resto} \end{cases} \quad (9.c)$$

$$u_{min}(k) = \begin{cases} u_{mbl}, & (k = k_p) \text{ o } (k = k_{crl}) \\ u_{mbs}, & \text{resto} \end{cases} \quad (9.d)$$

donde Q es el sistema cuantificador con memoria condicionada; u es la dosis de insulina segura prealimentada; u_{sf} es la dosis de insulina segura; u_{ff} es la dosis de insulina prealimentada; u_{ac} es la dosis de insulina acumulada no suministrada debido al error de cuantificación; u_{min} es la resolución de la bomba de insulina; g_{thq} es el umbral de acumulación; u_{mbl} es la resolución mínima prandial o de corrección; u_{mbs} es la resolución mínima basal; k_p es el momento del inicio del periodo postprandial; y k_{crl} es el instante de aparición de una dosis de insulina correctora por nivel.

En otro aspecto de la invención se divulga un dispositivo de infusión continua de dosis de insulina con control PID híbrido correctivo y predictivo configurado para llevar a cabo el método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo definido en una cualquiera de las realizaciones del primer aspecto de la invención.

El dispositivo de infusión continua de dosis de insulina con control PID híbrido correctivo y predictivo comprende al menos un controlador PID, un sistema de corrección, un sistema de prealimentación, un sistema de seguridad, un sistema de predicción de glucosa, un sistema de corrección y un sistema de prealimentación. El dispositivo de infusión continua de dosis de insulina con control PID híbrido correctivo y predictivo puede ser un dispositivo electrónico.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.- Es la topología del sistema de control HyPID-PC en su forma más general en la que se detalla el paciente (9), al que se le suministra la dosis de insulina a través de una bomba de infusión (11) y del que se extraen las medidas de glucosa subcutánea (20).
 5 La realimentación se realiza mediante un conjunto de sistemas de realimentación (41) compuesto de una predicción de glucosa (22), una variación predictiva de cambio de glucosa (pROC, *predictive rate of change*) (23) y una dosis correctora de insulina (27). Los sistemas de prealimentación (19) hace uso de la terapia CSII (1) que el paciente tiene prescrita por su endocrino de la que se extraen las ingestas de CHOs (39), las dosis de
 10 insulina basal modificada por el transporte (33), las dosis de insulina prealimentada (37) y la glucosa de referencia anticipativa (21). El generador de dosis de insulina (10) hace uso del error de control asimétrico y predictivo (24), que en conjunto con la predicción de glucosa (22), la variación pROC (23), la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33), la dosis correctora de insulina (27) y la dosis de insulina de
 15 prealimentación (37) propone la dosis de insulina efectiva (32) que se ha de infundir con la bomba (11) para controlar al paciente (9).

Figura 2.- Es la topología detallada del sistema de control HyPID-PC en la se detalla el paciente (9), al que se le suministra la dosis de insulina a través de una bomba de infusión (11) y del que se extraen las medidas de glucosa subcutánea (20). La
 20 realimentación se realiza mediante los sistemas de realimentación (41), que son: un sistema predictor de glucosa (42) del que se extrae la predicción de glucosa (22), una variación pROC (23) y de un sistema de corrección de dosis de insulina formado por el sistema de corrección por hiperglucemia (5) del que se extrae la dosis de insulina correctora por nivel (25) y por el sistema de corrección por error de predicción (6) del que se obtiene la dosis
 25 de insulina correctora por predicción (26). Las dosis correctoras (25) y (26) definen la dosis correctora de insulina (27) que complementa la dosis de insulina de control (28). Los sistemas de prealimentación (19) se aplica en la entrada al periodo postprandial y hace uso de la terapia CSII (1) que el paciente tiene prescrita por su endocrino de la que se extraen las ingestas de CHOs (39), la dosis de insulina basal (38) y la dosis de insulina prandial
 30 asociada a la ingesta del que se define la dosis de insulina manual prealimentada (34). La prealimentación por transporte obtenida por el sistema de transporte de insulina (3) reduce la dosis de insulina basal del periodo postprandial mediante un transporte (33) y define la

prealimentación por transporte de insulina basal a insulina prandial (35). La prealimentación por desvío del control (36) obtenida por el sistema de compensación por desvío de control (2) define la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36), haciendo uso de la glucosa de referencia anticipativa (21) y de la predicción de glucosa (22). La

5 prealimentación por variaciones en la glucosa de referencia se obtiene por el sistema de detección de cambios (43) y define la dosis de insulina de prealimentación extra (40) proporcional a las variaciones de la glucosa de referencia anticipativa (21). El error de control asimétrico y predictivo (24) se obtiene mediante la glucosa de referencia anticipativa (21) y la predicción de glucosa (22). Las entradas del controlador PID son el

10 error de control asimétrico y predictivo (24) aplicado a los sistemas de control proporcional (13) y control integral (14) y la variación pROC (23) aplicado al sistema de control derivativo (15). Los sistemas de control proporcional (13), control integral (14) y control derivativo (15) definen el sistema controlador PI-D (4), obteniéndose la dosis de insulina de control (28). El sistema de seguridad (7) hace uso de la dosis de insulina de

15 control complementada por la corrección (29) formada por la dosis de insulina de control (28) y la dosis correctora de insulina (27), de la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33), de la predicción de glucosa (22) y de la variación pROC (23) para obtener la dosis de insulina segura (30). El sistema cuantificador con memoria condicionada (8) hace uso de la dosis de insulina segura prealimentada (31) formada por la dosis de insulina

20 segura (30) y la dosis de insulina de prealimentación (37), y de la predicción de glucosa (22) para obtener la dosis de insulina efectiva (32) interpretable por la bomba (11) para controlar al paciente (9).

Figura 3: Es el detalle del controlador PID del sistema de control HyPID-PC. Las

25 entradas del controlador PID son el error de control asimétrico y predictivo (24) que se define mediante la predicción de la glucosa (22) y la glucosa de referencia anticipativa (21) procesada por los sistemas de prealimentación (19). El sistema de control proporcional (13) hace uso del error de control asimétrico y predictivo (24) y de la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33) para obtener la dosis de acción proporcional (16). El sistema de control integral (14) hace uso para del error de control asimétrico y

30 predictivo (24) para obtener la acción integral acumulada debida al error, y por otro lado hace uso de la terapia CSII (1) para definir una restricción de integración, obteniéndose la dosis de acción integral (17). El sistema de control derivativo (15) hace uso de la variación

pROC (23) para obtener la dosis de acción derivativa (18). Las dosis de acción proporcional (16), integral (17) y derivativa (18) definen la dosis de insulina de control (28) del sistema controlador PI-D (4).

5 DESCRIPCIÓN DE UNA FORMA DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION.

La presente invención aporta a la técnica varias estrategias de complemento al controlador PID en lazo cerrado para que sea efectivo en el control de la diabetes tipo 1, calculando la dosis de insulina en base a un error de control obtenido de forma novedosa por la predicción sobre la medida de la glucosa subcutánea y una señal de referencia anticipativa a las ingestas y con cambios ocasionados por las mismas ingestas. Además, la
10 dosis de insulina está condicionada por un sistema de seguridad y complementada por sistemas de corrección que el controlador PID clásico no posee. Presenta como novedad el uso de predicción de glucosa, corrección por nivel excesivo de glucosa, corrección por error en la predicción de glucosa, seguridad ante eventos de hipoglucemia mediante frenos
15 y suspensión de la bomba de infusión y restricciones de dosificaciones condicionados a la terapia CSII. Finalmente, el resultado se introduce en un cuantificador para adecuar las dosis a los equipos electromecánicos de infusión actuales. El objetivo final es realizar un cálculo automático de las dosis de infusión de insulina que se aplicaría directamente a una persona con diabetes, que es el usuario final de la presente invención.

20 La invención que se propone tiene como novedad la definición de un nuevo método de infusión continua de insulina con control PID híbrido Correctivo y Predictivo (HyPID-PC) que pueda aplicarse al usuario final pues tiene en cuenta el sensor continuo de glucosa y el dispositivo de infusión de insulina, utilizando un microprocesador y una memoria. Adicionalmente, para estimar la insulina activa del paciente considera las administraciones
25 de insulina previas relevantes en el momento de actuación y considera las medidas de glucosa subcutánea actuales y pasadas para realizar una predicción de glucosa.

El método de infusión continua de insulina con sistema de control HyPID-PC es un método de control que requiere con anticipación de una administración de insulina prandial después de considerar la cantidad de CHOs de cada ingesta. El sistema de control HyPID-
30 PC está personalizado para cada paciente utilizando su terapia CSII, el factor MD, la ICR y una ganancia universal (K).

El sistema de control HyPID-PC propone la dosis de insulina efectiva (32) para conducir al paciente (9) a un estado metabólico seguro en función del estado metabólico actual y la medida subcutánea de glucosa (20) en los instantes actuales y/o pasados y la dosis de insulina efectiva (32) de instantes pasados. La invención consiste en la propuesta de un algoritmo de control realimentado basado en un PI-D modificado que define el sistema generador de dosis de insulina (10) para realizar un control de la concentración de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1 (9) que se implementa en un sistema basado en microprocesador con memoria seleccionado entre: “smartphones”, “tablets”, ordenadores personales, arduino, raspberry-PI y un hardware específico para la ejecución del método o emplear el hardware propio de las bombas de infusión para ejecutar el set de instrucciones que implementarían el método de infusión continua de insulina en un sistema de control HyPID-PC de la presente invención.

El método de infusión continua de insulina con control HyPID-PC de la presente invención difiere de los métodos del estado de la técnica basados en PI-D clásico en al menos:

- el HyPID-PC utiliza dos periodos de control: 1) el Periodo Basal (BP) correspondiente a los periodos de tiempo nocturnos y entre ingestas y el Periodo Prandial (PP) correspondiente a los periodos pre y post ingesta. El comienzo del periodo PP está supeditado a un aviso por parte del paciente para indicar al sistema que va a realizar una ingesta (39);
- el HyPID-PC utiliza un error de control (24) es asimétrico y predictivo; está formado por una modulación de la glucosa de referencia anticipativa (21) definida por las ingestas de CHOs (39) del paciente (9) y una predicción de la glucosa (22);
- el HyPID-PC utiliza una dosis de acción proporcional (16) es la salida del sistema de control proporcional (13) definido en el sistema controlador PI-D (4), se toma como fuente de entrada el error de control asimétrico y predictivo (24) y la dosis de insulina basal modificada (33) por el sistema de transporte de insulina (3);
- el HyPID-PC utiliza una dosis de acción integral (17), que es la salida del sistema de control integral (14) definido en el sistema controlador PI-D (4), se toma como fuente de entrada el error de control asimétrico y predictivo (24) considerando un tiempo finito de integración; además, en el sistema de control integral (14), se

diseña una protección frente a hipoglucemias utilizando como base la insulina de la terapia CSII (1) en comparación con las dosis de insulina efectiva (32);

- el HyPID-PC utiliza la dosis de acción derivativa (18) que es la salida del sistema de control derivativo (15) definido en el sistema controlador PI-D (4), se toma como fuente de entrada la variación pROC (23);

- el HyPID-PC utiliza la dosis correctora de insulina (27), que compensa la dosis de insulina de control (28) con una dosis de insulina (26), los errores ocasionados por desviaciones en la predicción de glucosa (22) y la medida subcutánea de glucosa (20); además se define otra dosis de insulina correctiva por nivel (25) que mitiga los altos niveles de glucosa que ocurren en los periodos basales y no son corregidos por el sistema controlador PI-D (4);

- el HyPID-PC utiliza un sistema de seguridad (7) evita los eventos de hipoglucemia aplicando unas restricciones de infusión que se denominan: 1) frenado que hace uso de la información de la predicción de glucosa (22) y de la variación pROC (23); y, 2) suspensión de la bomba de infusión de insulina que hace uso de la información de salida del sistema controlador PI-D (4), que es la dosis de insulina de control (28);

- el HyPID-PC utiliza un conjunto de sistemas de prealimentación (19) que se aporta una dosis de insulina adicional (37) en el momento de la entrada al periodo postprandial; la dosis de insulina prealimentada (37) está formada por diferentes conceptos: 1) el sistema de transporte de insulina (3) determina un movimiento de insulina de basal a insulina prandial, en periodo postprandial obteniéndose la prealimentación por transporte (35) y la modificación de la dosis de insulina basal (38) a (33) en el periodo postprandial; 2) el sistema de compensación por desvío de control (2) determina la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) para ajustar las desviaciones en el control de la glucosa respecto de la glucosa de referencia anticipativa (21); 3) el sistema de detección de cambios (43) define la dosis de insulina de prealimentación extra (40) asociada a las variaciones de la glucosa de referencia anticipativa (21); y 4) se define la dosis de insulina manual prealimentada (34) relativo a las ingestas de CHOs (39) información procedente de la terapia CSII (1);

- el HyPID-PC utiliza un sistema cuantificador con memoria condicionada (8) se usa para que las dosis de insulina efectiva (32) propuestas por el generador de dosis de insulina (10) sean interpretables por la bomba de infusión de insulina (11) que a través de un catéter infunde la insulina dentro del cuerpo humano (9) que modificará la glucosa que luego captará el sensor (12) para entregar la medida de glucosa subcutánea (20).

Los pasos de los que consta el método de infusión continua de insulina con control PID híbrido predictivo y correctivo (HyPID-PC) para la dosificación de insulina de forma automática son los siguientes para cada momento de actuación:

- 10 **Paso 1:** Medición de la glucosa (12) del paciente (9) por vía subcutánea obteniéndose el valor de la medida de glucosa subcutánea (20), siendo dicho valor dependiente de las ingestas de CHOs (39), de las administraciones previas de las dosis de insulina efectiva (32) suministradas a través de la bomba de infusión (11) y de otros factores. La información de la medida de glucosa subcutánea (20) y de la
- 15 dosis de insulina efectiva (32) se almacena en una memoria, la información sobre las ingestas de CHOs (39) la comunica el paciente al sistema con antelación.
- Paso 2:** A partir de la medida de glucosa subcutánea (20) se aplican los sistemas de realimentación (41) compuestos por un sistema predictor de glucosa (42) de
- 20 glucosa basada en una red neuronal artificial entrenada con perfiles CGM (“*Continuous Glucose Monitoring*”) de pacientes reales para predecir el valor de la glucosa en 30 minutos; las entradas de la red son la medida de glucosa subcutánea (20) y las mediciones de glucosa hasta 20 minutos antes del instante actual. La salida de la red es la predicción de glucosa (22). Con la predicción de
- 25 glucosa (22) se realiza el cálculo de la variación pROC (23).
- Paso 3:** A partir de la medida de glucosa subcutánea (20) y de la predicción de glucosa (22) se calcula la dosis correctora de insulina (27) que trata de compensar la respuesta de la dosis de insulina de control (28) para evitar la hiperglucemia en el periodo basal mediante el sistema de corrección por hiperglucemia (5) y
- 30 corregir las desviaciones de insulina debidas al error de predicción mediante el sistema de corrección por error de predicción (6). La dosis de insulina correctora por nivel (25), salida del sistema de corrección por hiperglucemia (5), se calcula

en base a la predicción de glucosa (22), un umbral glucémico y datos del paciente. La dosis de insulina correctora por desvío en la predicción (26) se calcula con la predicción de glucosa (22) y la medida de glucosa subcutánea (20) una vez que exista.

5 **Paso 4:** Se hace uso de la terapia CSII (1) que tiene prescrita el paciente por su endocrino, dosis de insulina basal (38) y del plan de ingestas de CHOs (39) conocido por el paciente para establecer los sistemas de prealimentación (19), obteniéndose la glucosa de referencia anticipativa (21) y la dosis de insulina prealimentada (37), aplicada en el momento de la prealimentación al inicio del

10 periodo postprandial. La dosis de insulina prealimentada (37) está formada por: a) un sistema de transporte de insulina (3) que hace uso de la dosis de insulina basal (38) procedente de la terapia CSII (1) para obtener la prealimentación por transporte de insulina basal a insulina prandial (35) y una dosis de insulina basal modificada por el transporte (33); b) la dosis de insulina manual prealimentada

15 (34) asociada a las ingestas de CHOs (39); c) un sistema de compensación por desvío de control (2) del que se obtiene la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) que hace uso de la glucosa de referencia anticipativa (21) y la predicción de glucosa (22) en el momento de la prealimentación y d) la dosis de insulina extra (40) obtenida del sistema de

20 detección de cambios (43) que está definida en base a variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21).

Paso 5: A partir de la predicción de glucosa (22) y la glucosa de referencia anticipativa (21) se define el error de control asimétrico y predictivo (24) que indicará la desviación de la glucosa del paciente respecto de la glucosa de referencia

25 anticipativa (21).

Paso 6: El error de control asimétrico y predictivo (24) es la entrada principal al generador de dosis de insulina (10). Concretamente, es la entrada del sistema controlador PI-D (4), para gobernar los sistemas de control proporcional (13) y control

30 integral (14). La dosis de acción proporcional (16), salida del sistema de control proporcional (13), hace uso del error de control asimétrico y predictivo (24) y la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33). La dosis de acción integral (17), salida del sistema de control integral (14), hace uso del error de

control asimétrico y predictivo (24), de un histórico de insulina efectiva (32) y un histórico de la insulina procedente de la terapia CSII (1), que definen una restricción. La dosis de acción derivativa (18), salida del sistema de control derivativo (15), tiene como entrada directa la variación pROC (23). La suma de las dosis de acción proporcional(16), integral (17) y derivativo (18), procedentes de los sistemas de control proporcional (13), control integral (14) y control derivativo (15) respectivamente, forman la respuesta del sistema controlador PI-D (4) dando como resultado la dosis de insulina de control (28).

Paso 7: La dosis de insulina de control (28) se suma con las acciones correctivas dando como resultado la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29).

Paso 8: La dosis de insulina de control complementada por la corrección (29) (entrada del sistema de seguridad (7)) que, haciendo uso de la predicción de glucosa (22), la variación pROC (23) y la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33), obtiene la dosis de insulina condicionada y segura (30) para evitar eventos de hipoglucemia.

Paso 9: La dosis de insulina condicionada y segura (30) se incrementa con la dosis de insulina procedente de la prealimentación (37) justo en el momento de entrada al periodo postprandial, obteniéndose la dosis de insulina segura prealimentada (31).

Paso 10: La dosis de insulina segura prealimentada (31) se cuantifica con un sistema cuantificador con memoria condicionada (8) con la predicción de glucosa (22) y un umbral, obteniéndose la dosis de insulina efectiva (32) a dispensar por la bomba de infusión (11).

A continuación, se expresan las ecuaciones que definen el método de infusión continua de insulina con control HyPID-PC que haciendo uso de la terapia CSII (1), una prealimentación (37), un error de control asimétrico y predictivo (24), una predicción de glucosa (22), la variación pROC (23) y una dosis correctora de insulina (27), obtiene la dosis de insulina efectiva (32) que se suministrará a la bomba de infusión (11) que reducirá la medida de glucosa subcutánea (20) del paciente (9). Resaltar que el método propuesto en la presente invención no hace uso de modelos de glucosa para ser diseñado ni para ser ajustado.

Antes de detallar el método y en aras de clarificar las variables que aparecen en las ecuaciones, se relacionan a continuación las más importantes agrupadas por sus unidades físicas:

1. El tiempo discretizado se representa con el número entero k , de tal forma que un tiempo real t , se puede mostrar como: $t=k \cdot T$. Donde T es el periodo de infusión.
2. Variables que hacen referencia a la glucosa, unidades de concentración [mg/dl]: \hat{g} (22); g_{sc} (20); g_{thc} ; e_p ; g_t (21); g_{ref} ; g_{inc} ; \hat{e} (24); g_{ths} ; g_{thq} ;
3. Variables que hacen referencia a la insulina [UI]: u_{cr} (27); u_{crl} (25); u_{crp} (26); IOB ; u_{ffp} (34); u_{ffdv} (36); u_{ffd1} (40); u_{ffi} (35); u_{ffr} (37); U_{bPP} ; u_{pid} (28); P (16); I (17); D (18); P_e ; P_u ; u'_b (33); u_b (38); I_e ; I_{csii} ; u_i (32); u_{sf} (30); u_{cn} (29); u (31); u_{ac} ; u_{min} ; u_{mb1} ; u_{mb5} ;
4. Variables que hacen referencia al tiempo [min]: T ; T_{il} ; T_{icsii} ; T_d ;
5. Variables que hacen referencia al tamaño de las ventanas temporales [muestras]: N ; ph ; N_w ; k_{crl} ; N_{IOB} ; k_p ; N_r ; k_a ; N_{PP} ; N_i ; N_{sf} . Estas ventanas definen los respectivos tiempos con solo multiplicar su valor por el periodo de infusión.

El valor de las variables de la siguiente lista es nulo mientras la terapia manual CSII (1) esté activa: e_p ; g_t (21); \hat{e} (24); u_{cr} (27); u_{crl} (25); u_{crp} (26); IOB ; u_{ffp} (34); u_{ffdv} (36); u_{ffd1} (40); u_{ffi} (35); u_{ffr} (37); U_{bPP} ; u_{pid} (28); P (16); I (17); D (18); P_e ; P_u ; I_e ; I_{csii} ; u_i (32); u_{sf} (30); u_{cn} (29); u (31); u_{ac} . A partir del instante de conmutación (k_{cl}) sus valores son actualizados cada periodo de ejecución del método según las ecuaciones 1 a 10.

Ecuación 1: Obtención de la predicción de glucosa (22) y de la variación pROC (23) mediante el sistema predictor de glucosa (42), estos son los resultados obtenidos del Paso 2.

La predicción de glucosa (22) se calcula como la salida filtrada de una red neuronal entrenada a tal efecto y se calcula en base a la ecuación (1.a):

$$\hat{g}(k + ph|k) = f \left(\sum_{j=0}^N w_j \cdot g_{sc}(k - j) \right) \quad (1.a)$$

donde $\hat{g}(k+ph|k)$ es la predicción de glucosa (22) en un futuro de $ph \cdot T$ minutos realizada en el instante actual; T es el periodo de infusión; w_j son los pesos de entrenamiento de la red; g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20); N define el histórico de medidas utilizadas y f una función de filtrado.

La predicción de glucosa (22) se utilizó para calcular la variación pROC (23) expresado por la ecuación (1.b):

$$pROC(k) = \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{sc}(k)}{ph \cdot T} \quad (1.b)$$

5 donde $pROC$ es la variación predictiva de cambio de glucosa (23) [(mg/dl)/min]; \hat{g} es la predicción de glucosa (22), ph es el horizonte de predicción y g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20).

Ecuación 2: Obtención de la dosis correctora de insulina (27) sistema de corrección por hiperglucemia (5) y el sistema de corrección por error de predicción (6), calculando la dosis de insulina de corrección por nivel (25) y la dosis de corrección por error de predicción (26) respectivamente. Estos son los resultados del Paso 3 que se aplica en el
10 paso 7.

La dosis correctora de insulina (27) propuesta por los sistemas de corrección por hiperglucemia (5) y corrección por error de predicción (6), se define en la ecuación (2.a):

$$u_{cr}(k) = u_{crl}(k) + u_{crp}(k) \quad (2.a)$$

15 donde u_{cr} es la dosis correctora de insulina (27); u_{crl} es la dosis de insulina correctora por nivel (25) en periodos basales debido a niveles de hiperglucemia y u_{crp} es la dosis de insulina correctora por error de predicción (26).

La dosis de insulina correctora por nivel (25) se define en las ecuaciones (2.b) y (2.c), para tiempos pertenecientes al periodo basal y cuando está habilitada. La función de habilitación de define cuando se suministra una la dosis de insulina de corrección por nivel u_{crl} , entonces las dosis de insulina correctoras por nivel quedan deshabilitadas durante un
20 tiempo de espera, tal y como marca la ecuación (2.d).

$$x(k) = \begin{cases} \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{thc}(k)}{MD} & \hat{g}(k + ph|k) > g_{thc}(k) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (2.b)$$

$$u_{crl}(k) = x(k_{cl}) + \begin{cases} x(k) - IOB(k), & x > IOB \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (2.c)$$

$$EN(k) = \begin{cases} 0 & k < k_{crl} + N_w \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2.d)$$

donde \hat{g} es la predicción de glucosa (22), ph es el horizonte de predicción, g_{thc} es el umbral de activación de la dosis de insulina correctora; MD es el *máximo drop*; k_{cl} es el instante

de conmutación OL-CL; IOB es la *insulin on board* debida únicamente a las dosis de insulina correctoras por nivel (25); EN es una función de inhabilitación; N_w es el tiempo de inhabilitación y k_{crl} es el instante de aplicación de la dosis correctora por nivel (25).

La IOB es calculada usando un historial de dosis de insulina correctora por nivel (25)

5 de acuerdo a las ecuaciones (2.e) y (2.f).

$$IOB(k) = \sum_{n=k-N_{IOB}}^k \gamma_{IOB}(n) \cdot u_{crl}(n) \quad (2.e)$$

$$\gamma_{IOB}(n) = n \cdot \frac{1}{N_{IOB}} \quad 0 \leq n \leq N_{IOB} \quad (2.f)$$

donde N_{IOB} es el tiempo considerado de degradación de la dosis de insulina correctora por nivel (25), γ_{IOB} es la función de degradación aproximación de Ellingsen (Ellingsen, et al, 2009) y u_{crl} es la dosis de insulina correctora por nivel (25).

La dosis de insulina correctora de predicción (26) está basado en el error *a posteriori* entre el valor instantáneo de medida de glucosa (20) y el valor que se predijo para ese instante como se expresa en la ecuación (2.g):

10

$$e_p(k) = g_{sc}(k) - \hat{g}(k|k - ph) \quad (2.g)$$

donde g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20), \hat{g} es la predicción de glucosa (22) y ph es el horizonte de predicción.

Cuando el error de predicción es positivo significa que la predicción de glucosa (22) fue menor que la medida de glucosa subcutánea (20), así que se compensa con una dosis extra de insulina; por el contrario, cuando el error es negativo se compensa sustrayendo insulina. La dosis de insulina correctora por predicción (26) se define mediante la ecuación (2.h):

15

$$u_{crp}(k) = K_{crp} \cdot e_p(k) \quad (2.h)$$

donde e_p es el error de predicción *a posteriori* y K_{crp} es la ganancia de corrección.

20

Ecuación 3: Obtención de la dosis de insulina prealimentada (37), aplicada al inicio del periodo postprandial mediante el sistema de prealimentación (19). El sistema de prealimentación (19) hace uso de la terapia CSII (1) de la que se extrae la dosis de insulina basal óptima (38), las ingestas de CHOs (39) y sus dosis de insulina prandial asociadas. De la prealimentación se extraen las dosis de insulina parciales relativas a: el transporte de

25 insulina (35), la dosis de insulina manual prealimentada (34), la dosis de insulina de

prealimentación por desvío en el control (36) y la dosis de insulina extra (40) por variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21). Estos son los resultados del Paso 4.

La dosis de insulina total prealimentada (37), aplicada en el instante k_p , propuesta por el sistema de prealimentación (u_{ff}) se calcula de acuerdo a la ecuación (3.a):

$$u_{ff}(k_p) = u_{ffp}(k_p) + u_{ffdv}(k_p) + u_{fft}(k_p) + u_{ffa1}(k_p) \quad (3.a)$$

donde u_{ffp} es un porcentaje de la dosis de insulina prandial obtenida de la terapia CSII (1); k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; u_{ffdv} es la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) en el periodo basal previo a la ingesta (39); u_{ffa1} es la dosis de insulina extra (40) ocasionada por las variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21) y u_{fft} es la dosis por transporte de insulina basal a insulina prandial (35).

La dosis de insulina manual prealimentada (34) se calcula mediante la ecuación (3.b):

$$u_{ffp}(k_p) = K_{ffp} \cdot u_p(k_g) \quad (3.b)$$

donde K_{ffp} es una ganancia que indica la cantidad de la dosis de insulina prandial a administrar; k_g es el momento de la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; y u_p es la dosis de insulina prandial acorde a las ingestas de CHOs (39).

La dosis de insulina debida a los desajustes del control en periodos basales se calcula de acuerdo con las ecuaciones (3.c) y (3.d):

$$u_{ffdv}(k_p) = \begin{cases} \frac{\hat{g}_m(k_p) - g_t(k_p)}{MD} & \hat{g}_m(k_p) > g_t(k_p) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (3.c)$$

$$\hat{g}_m(k_p) = \frac{1}{N_r} \sum_{n=k_p-N_r+1}^{k_p} \hat{g}(n + ph|n) \quad (3.d)$$

donde \hat{g} es la predicción de glucosa (22), \hat{g}_m es la media de la predicción de glucosa en un periodo preprandial; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21); MD es el *maximum drop* del paciente y N_r es el conjunto de muestras que define el periodo preprandial. Está limitada la actuación del $u_{ffdv}(k)$ a un máximo de 2 UI y a un mínimo de 0 UI.

La dosis debida al transporte de insulina (35) se calcula de acuerdo con la ecuación (3.e):

$$u_{fft}(k_p) = K_{fft} \cdot U_{bPP} = K_{fft} \cdot u_b \cdot N_{PP} \quad (3.e)$$

donde K_{fft} es la ganancia que condiciona la cantidad de insulina basal a transportar; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; U_{bPP} es la insulina basal acumulada en el período postprandial; u_b la dosis de insulina basal (38) de la terapia CSII (1); y N_{PP} el conjunto de muestras que forman la ventana postprandial.

Como resultado de la aplicación del transporte, la dosis de insulina basal se modifica (33) según la ecuación (3.f).

$$u'_b(k) = \begin{cases} (1 - K_{fft}) \cdot u_b(k), & k \in PP \\ u_b(k) & , \quad resto \end{cases} \quad (3.f)$$

La dosis por variaciones de la glucosa de referencia anticipativa (40) se calcula de con el sistema de detección de cambios (43) y de acuerdo con la ecuación (3.g).

$$u_{ffd1}(k_p) = K_{ffd1} \cdot \frac{g_t(k_p) - g_t(k_p - 1)}{T} \quad (3.g)$$

donde K_{ffd1} es la ganancia de prealimentación por derivada; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21); k_p es el instante del aviso previo a la ingesta y T es el periodo de infusión. La glucosa de referencia anticipativa (21) se define por las pautas alimenticias de los pacientes de diabetes. Está condicionada al número de ingestas, y por cada una de ellas es necesaria la siguiente información: 1) aviso por parte del paciente de cuándo va a realizar la ingesta (k_g), que condiciona la entrada al periodo postprandial (k_p); y 2) instante diario fijo previo a las ingestas (k_a), determinado por las pautas alimenticias de al menos un territorio y grupo de población.

La glucosa de referencia anticipativa (21) se define según la ecuación (3.h), para un tiempo T_i después de la conmutación OL-CL.

$$g_{t1}(k) = \begin{cases} g_{ref}, & (k < k_a) \text{ or } (k_p + N_{PP} < k < k_{a+1}) \\ \left\{ \begin{array}{l} g_{ref} - \frac{g_{ref} - g_{tht}}{k_a} \cdot (k - k_a), \\ g_{tht}, \end{array} \right. & g_t(k) \geq g_{tht} \\ g_{ref} + g_{inc}, & resto \end{cases}, \quad \begin{matrix} k_a < k < k_p \\ k_p < k < k_p + N_{PP} \end{matrix} \quad (3.h)$$

donde g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; k_a es el inicio de la anticipación a la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; N_{PP} es la duración del periodo postprandial; k_{a+1} es

el inicio de la anticipación de la siguiente ingesta; g_{th} es un umbral de control; m es una pendiente de descenso; g_{inc} es un incremento.

La glucosa de referencia anticipativa (21) se define según la ecuación (3.i), para un tiempo definido entre la conmutación OL-CL ($T \cdot k_{cl}$) hasta un tiempo T_t después de la conmutación.

$$g_t(k) = \begin{cases} g(k_{cl}), & (k = k_{cl}) \\ g(k_{cl}) - \frac{g_{ref} - g(k_{cl})}{N_t} \cdot (k - k_t), & k_{cl} < k < k_t \\ g_{t1}(k), & k_t < k \end{cases} \quad (3. i)$$

donde g es la medida de glucosa; k_{cl} es el instante de conmutación OL-CL; g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; N_t son las muestras que definen la transición ($T_t = N_t \cdot T$); y g_{t1} es la glucosa de referencia anticipativa para un tiempo T_t después de la conmutación OL-CL.

Ecuación 4: Obtención del error de control asimétrico y predictivo (24) que hace uso de una modulación de la glucosa de referencia anticipativa (21), la predicción de glucosa (22) y de los sistemas de prealimentación (19). Este es el resultado del Paso 5.

El error de control asimétrico y predictivo (24) se calcula mediante una asimetría (44) en el que la glucosa de referencia está ponderada por un coeficiente β , este concepto de PID recibe el nombre de ISA-PID. En el sistema de control HyPID-PC de la presente invención se propone hacer dependiente β tanto de la predicción de glucosa (22) como de la glucosa de referencia anticipativa (21), con el fin de exacerbar la acción negativa según la predicción de glucosa (22) se aleja por debajo de la glucosa de referencia anticipativa (21). Si $\beta=1$, el comportamiento es simétrico; si es mayor que 1 la acción negativa se hace más agresiva. El error de control predictivo se define en las ecuaciones (4.a) y (4.b):

$$\hat{e}(k + ph|k) = -\beta(k) \cdot g_t(k) + \hat{g}(k + ph|k) \quad (4. a)$$

$$\beta(k) = \frac{-\hat{g}(k + ph|k) + g_{th\beta}}{g_t(k) - g_{th\beta}} + \beta_1 \quad (4. b)$$

donde \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo (24) en un horizonte de predicción ph ; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21), \hat{g} es la predicción de glucosa (22); β es un factor variante para hacer asimétrico al error; $g_{th\beta}$ es un umbral de asimetría; y β_1 un offset de asimetría.

Ecuación 5: Obtención de la dosis de insulina de control (28) como salida del sistema controlador PI-D (4) mediante el algoritmo de control compuesto por: un sistema

de control proporcional (13) del que se extrae la dosis de acción proporcional (16); un sistema de control integral (14) del que se extrae la dosis de acción integral (17) y un sistema de control derivativo (15) del que se extrae la dosis de acción derivativa (18). Este es el resultado del Paso 6.

5 La dosis de insulina de control (28) del controlador PID es una insulina formada por la suma de tres términos, proporcional, integral y derivativo según define la ecuación (5.a):

$$u_{pid}(k) = P(k) + I(k) + D(k) \quad (5.a)$$

donde P es la dosis de acción proporcional (16), I es la dosis de acción integral (17) y D es la dosis de acción derivativa (18).

El sistema de control proporcional (13) entrega la dosis de acción proporcional (16) 10 tomando como entradas el error de control asimétrico y predictivo (24) y la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33) obtenida por cambios del sistema de transporte de insulina (3) y usando como fuente la dosis de insulina basal modificada (33). El sistema de control proporcional (13) queda definido por la ecuación (5.b):

$$P(k) = P_e(k) + P_b(k) = K_p(k) \cdot \hat{e}(k + ph|k) + K_b \cdot u'_b(k) \quad (5.b)$$

donde P_e es la parte de acción proporcional debida al error de control asimétrico y 15 predictivo (24); P_b es el *offset* que mantiene una dosis de insulina constante y proporcional a la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33); K_p es la ganancia proporcional, \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo (24); K_b es el porcentaje de la dosis de insulina basal y u'_b es la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33).

El sistema de control integral (14) entrega la dosis de acción integral (17) teniendo 20 en cuenta la duración del error de control asimétrico y predictivo (24) dentro de una ventana temporal predefinida y está condicionada a una comparación de la insulina procedente de la terapia CSII (1) con la dosis de insulina efectiva (32) del generador de dosis de insulina (10) en esa misma ventana. La acción integral se define en base a la ecuación (5.c):

$$I(k) = I_e(k) - I_{csii}(k) \quad (5.c)$$

25 donde I_e es la acción integral debida al error de control asimétrico y predictivo (24) e I_{csii} indica el resultado de la comparación de las dosis de insulina de la terapia CSII (1) con la dosis de insulina efectiva (32).

La acción integral debida al error de control asimétrico y predictivo (24) se calcula mediante una aproximación de Euler truncada. La integral debida al error de control se define con la ecuación (5.d):

$$I_e(k) = K_{ie} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \hat{e}(n + ph|n) \quad (5.d)$$

5 donde K_{ie} es la ganancia integral relativa al error, \hat{e} es el error predictivo y N_i indica el histórico empleado para la evaluación de la integral.

La acción integral de comparación determina una restricción de dispensación de dosis de insulina debida a que una acumulación grande podría ocasionar eventos de hipoglucemia, este hecho se reivindica en esta invención. Debido a que la terapia CSII (1) es la mejor que tiene prescrita el paciente hasta el momento, la propuesta de insulina en una ventana temporal del generador de dosis de insulina (10) no podrá ser superior a la insulina de la terapia CSII (1) en la misma ventana de evaluación. La acción integral de comparación se calcula en base a las ecuaciones (5.e), (5.f) y (5.g):

$$U_i(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_i(n) \quad (5.e)$$

$$U_{csii}(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_{csii}(n) \quad (5.f)$$

$$I_{csii}(k) = \begin{cases} U_i(k) - U_{csii}(k), & U_i(k) > U_{csii}(k) \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (5.g)$$

15 donde N_i indica el histórico empleado para la evaluación de la integral K_{icsii} es la ganancia integral relativa a la restricción de la terapia CSII; γ_{csii} es un factor de olvido, u_i es la dosis de insulina efectiva (32) suministrada por la bomba (11).

El sistema de control derivativo (15) entrega la dosis de acción derivativa (18) consiste en una proporcionalidad de la variación pROC (23). El control derivativo se define en base a la ecuación (5.h):

$$D(k) = K_d \cdot pROC(k) \quad (5.h)$$

donde K_d es la ganancia derivativa y $pROC$ la variación predictiva de glucosa (23).

Ecuación 6: Obtención de la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29) que está compuesta por la dosis de insulina de control (28) a la que se añade el complemento de dosis correctora de insulina (27). Este es el resultado del paso 8.

La dosis de insulina de control (28), salida del sistema controlador PI-D (4), es
 5 complementada con la dosis correctora de insulina (27) para obtener la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29), según la ecuación (6). La dosis de insulina de control complementada por la corrección (29) tiene dos fuentes principales: 1) la dosis de insulina de control (28); y 2) la dosis correctora de insulina (27) propuesta por los sistemas de corrección por hiperglucemia (5) y corrección por error de predicción (6).

$$u_{cn}(k) = u_{pid}(k) + u_{cr}(k) \quad (6)$$

10 donde u_{pid} es la salida del PI-D (28) y u_{cr} es la dosis correctora de insulina (27).

Ecuación 7: Obtención de la dosis de insulina segura y condicionada (30) que modifica la dosis de insulina controladora segura (30) para evitar riesgos de hipoglucemia utilizando información de la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33) de la predicción de glucosa (22) y de la variación pROC (23). Este es el resultado del paso 9.

15 El sistema de seguridad (7) trabaja para evitar el riesgo de hipoglucemia disminuyendo o cancelando las propuestas de insulina controladora, obteniendo como salida la dosis de insulina segura (30). Se definen los siguientes dos conceptos: 1) sólo se puede administrar insulina positiva al paciente, por tanto, la bomba (11) queda suspendida cuando la dosis de insulina de control (28) es negativa cancelando además la dosis
 20 correctora de insulina (27), la operación de suspensión está condicionada por tiempo si se superan los 30 minutos de suspensión, si esto ocurre, se infunde una dosis mínima para evitar la cristalización de la insulina dentro del catéter; y 2) cuando la predicción de glucosa (22) está cerca de un umbral de hipoglucemia, se activa una función de frenado que reduce el valor de la dosis de control complementada (29). La desactivación de los
 25 frenos se realiza mediante consulta a la variación pROC (23).

La suspensión de la bomba se define mediante las ecuaciones (7.a), (7.b) y (7.c) y la función de frenado se explicita en la ecuación (7.d).

$$u_{sf}(k) = (1 - K_s(k)) \cdot K_{bk}(k) \cdot u_{cn}(k) + \delta_{sf}(k - 1) \cdot u_{mbs} \quad (7.a)$$

$$K_s(k) = \begin{cases} 1, & u_{pid}(k) < 0 \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (7.b)$$

$$\delta_{sf}(k) = \begin{cases} 1, & \sum_{n=k-N_{sf}+1}^k u_i(n) = 0 \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (7.c)$$

$$K_{bk}(k) = 1 - 0.1 \cdot e^{(-0.25 \cdot (\hat{g} \cdot (k+ph|k) - g_{ths}))} \quad (7.d)$$

donde u_{sf} es la dosis de insulina segura (30); K_s es la ganancia booleana de insulina negativa; K_{bk} es la ganancia de frenado; u_{cn} es la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29); δ_{sf} es un valor booleano que evita la suspensión; u_{mbs} es la resolución mínima cuando la dosis es nula; N_{sf} es el tiempo máximo de suspensión continuada; \hat{g} es la predicción de glucosa (22); ph es el horizonte de predicción y g_{ths} es el umbral frenado.

Ecuación 8: Obtención de la dosis de insulina segura prealimentada (31), que es la dosis de insulina resultado del generador de dosis de insulina (10). En este proceso, la dosis de insulina segura (30) se complementa al inicio del periodo postprandial con la dosis de insulina prealimentada (37) obteniéndose la dosis de insulina segura prealimentada (31). Este es el resultado del paso 9. La dosis de insulina segura prealimentada (31) se obtiene mediante la ecuación (8):

$$u(k) = u_{sf}(k) + u_{ff}(k) \quad (8)$$

donde u es la dosis de insulina segura prealimentada (31), u_{sf} es la dosis de insulina modificada (30) por el sistema de seguridad (7), u_{ff} es la dosis de insulina propuesta por la estrategia *feedforward* (37).

Ecuación 9: Obtención de la dosis de insulina efectiva (32) a dispensar al paciente (9) mediante la bomba (11). La dosis de insulina segura prealimentada (31) se cuantifica mediante un sistema cuantificador con memoria condicionada (8), para obtener la dosis de insulina efectiva (32), haciendo uso de la predicción de glucosa (22). Este es el resultado del paso 10.

La dosis de insulina segura prealimentada (31) es cuantificada mediante un sistema cuantificador con memoria condicionada (8) para acomodarla a la resolución de la bomba (11) y obtener la dosis de insulina efectiva (32) que se le administrará al paciente (9) que condicionará su medida de glucosa subcutánea (20). La dosis de insulina efectiva se calcula en base a la ecuación (9.a):

$$u_i(k) = Q[u(k)] = Q[u_{sf}(k) + u_{ff}(k)] \quad (9.a)$$

donde Q es el sistema cuantificador con memoria condicionada (8); u es la dosis de insulina segura prealimentada (31); u_{sf} es la dosis de insulina segura (30) obtenida por el sistema de seguridad (7), u_{ff} es la dosis de insulina prealimentada (37).

El sistema cuantificador con memoria condicionada (8) ajusta la dosis de insulina a la resolución de la bomba. El cuantificador es lineal e implica algunos nuevos conceptos: 1) el error de cuantificación es acumulativo y se suministra una dosis de insulina cuando se haya acumulado la suficiente cantidad como para superar la resolución; 2) el suministro acumulado está condicionado por un umbral de hipoglucemia; y 3) la resolución de la bomba es diferente en periodos basales y en los instantes de prealimentación. La dosis de insulina efectiva (32) aplicada al paciente se define en las ecuaciones (9.b), (9.c) y (9.d):

$$u_i(k) = \begin{cases} \text{floor} \left(\frac{(u(k) + u_{ac}(k-1))}{u_{min}(k)} \right) \cdot u_{min}(k), & g(k) \geq g_{thq} \\ \text{floor} \left(\frac{u(k)}{u_{min}(k)} \right), & \text{resto} \end{cases} \quad (9.b)$$

$$u_{ac}(k) = \begin{cases} u(k) + u_{ac}(k-1) - u_i(k), & g(k) \geq g_{thq} \\ u(k) - u_i(k), & \text{resto} \end{cases} \quad (9.c)$$

$$u_{min}(k) = \begin{cases} u_{mbl}, & (k = k_p) \text{ o } (k = k_{crl}) \\ u_{mbs}, & \text{resto} \end{cases} \quad (9.d)$$

donde u es la dosis de insulina segura prealimentada (31); u_{ac} es la dosis de insulina acumulada no suministrada debido al error de cuantificación; u_{min} es la resolución de la bomba de insulina; g_{thq} es el umbral de acumulación; u_{mbl} es la resolución mínima prandial y correctora; u_{mbs} es la resolución mínima basal; k_p es el momento del inicio del periodo postprandial; y k_{crl} es el instante de aparición de una dosis de insulina correctora por nivel (25).

Ecuación 10: Ajuste de los parámetros del sistema de control HyPID-PC a cada paciente, involucra al generador de dosis de insulina (10) y al sistema de prealimentación (19) y al sistema de realimentación (41), más concretamente a los subsistemas (2), (3), (4), (5), (6) (7) y (43). La información necesaria para este ajuste se extrae de parámetros clínicos fácilmente medibles como son la terapia CSII (1), de la que se extrae la insulina basal (38), la planificación de las ingestas de CHOs (39) y las dosis prandiales a través del índice insulina-carbohidratos (ICR), particular de cada paciente y el MD (*maximun drop*)

que es la cantidad de glucosa que es capaz de disminuir 1 UI en periodos basales, también es particular a cada paciente.

La ecuación 10 involucra a todos los pasos definidos para la invención propuesta, pero únicamente hay que ajustar los parámetros antes de la primera puesta en servicio del sistema de control HyPID-PC.

Los sistemas que necesitan ajuste son:

- Sistema de prealimentación (19): usa la terapia CSII (1) y el parámetro clínico MD para ajustar el sistema de compensación por desvío de control (2) y el sistema de transporte de insulina (3); K_{dl} para ajustar el sistema de detección de cambios (43); y K_{ffp} para ajustar la dosis de insulina manual prealimentada (34);
- Del sistema de realimentación (41): usa MD para ajustar el sistema de corrección por hiperglucemia (5) y K_{cpr} para ajustar el sistema de corrección por error de predicción (6);
- Del generador de dosis de insulina (10): se ajusta el sistema controlador PI-D (4) con diferentes ganancias;
- Del sistema controlador PI-D (4): se ajustan los sistemas de control proporcional (13), control integral (14) y control derivativo (15) con las ganancias proporcional, integral y derivativa (K_p , K_{ie} , K_{icsii} , K_d), respectivamente.

Se define una ganancia universal (K) que modula la agresividad del controlador y su posterior ajuste a la variabilidad inter-paciente. Las ganancias principales se definen en las ecuaciones (10.a), (10.b), (10.c), (10.d), (10.e) y (10.f):

$$K_p = \frac{K}{MD} \quad (10.a)$$

$$K_{ie1} = \frac{K_p}{T_{ie}} \quad (10.b)$$

$$K_{icsii} = \frac{K}{T_{icsii}} \quad (10.c)$$

$$K_d = K_p \cdot T_d \quad (10.d)$$

$$K_{cpr} = K_p \quad (10.e)$$

$$K_{d1} = K_d \quad (10.f)$$

donde K_p es la ganancia proporcional [UI/(mg/dl)]; K es una ganancia universal (adimensional); MD es el *máximo drop* [mg/dl/UI]; K_{ie} es la ganancia integral del control del error de control asimétrico y predictivo (24) [UI/mg/dl/min]; T_{il} es el tiempo de acción integral relativo al error de control asimétrico y predictivo (24) [min]; K_{icsii} es la ganancia integral de restricción [min^{-1}]; T_{icsii} es el tiempo de acción integral de restricción [min]; K_d es la ganancia de la acción derivativa [(UI/(mg/dl))·min]; T_d es el tiempo de acción derivativa [min]; K_{dl} es la ganancia del sistema de detección de cambios (43) de la glucosa de referencia anticipativa (21) y K_{cpr} la ganancia del sistema de corrección por error de predicción (6).

Existen otros parámetros de ajuste del sistema de control HyPID-PC universales, que son comunes a todos los pacientes que tengan alguna característica en común. La respuesta insulínica estaría condicionada a estos parámetros generales que deberían de modificarse de forma generalizada por grupos de población, por territorios y/o edades. A continuación se relacionan los parámetros y las ecuaciones en las que aparecen: g_{thc} (2.b); N_w (2.d); γ_{OB} (2.e); N_{IOB} (2.f); g_t (3.c); N_r (3.d); k_p (3); α (5.b); N_i (5.d, 5.e, 5.f); γ_{csii} (5.e, 5.f); g_{ths} (8.c); u_{min} (9.b, 9.c); g_{thq} (9.b, 9.c); N_q (9.d) y K (10.a).

Respecto de la implementación del método de infusión continua de insulina con control HyPID-PC de la presente invención, el método se implementa en código interpretable por dispositivos Android, IOS, Arduino, Raspberry-PI, ordenador personal, hardware específico diseñado para su ejecución o se puede utilizar el hardware de la bomba de infusión para su ejecución.

Antes de la puesta en servicio del método de control HyPID-PC implementado en cualquiera de los dispositivos antes indicados, se deben de obtener del paciente (9), la terapia CSII (1) para determinar la dosis de insulina basal (38), la planificación de las ingestas de CHOs (39), el ICR y el MD. También se debe de obtener de la bomba el periodo de infusión y su resolución.

Una vez ajustado el sistema de control HyPID-PC al conjunto bomba (11) paciente (9), se está en condiciones de ejecutar iterativamente, para cada periodo de infusión, el método de infusión continua de insulina con control HyPID-PC propuesto. El resultado de cada iteración sería obtener la dosis de insulina efectiva (32) que la bomba (11) ha de infundir al paciente (9).

En una iteración indeterminada del método, se debe de comenzar por adquirir la información de la medida de glucosa subcutánea (20) del paciente (9), utilizando un sensor continuo de glucosa (12). Con la medida de glucosa subcutánea (20) en los instantes actual y pasados se efectúa una predicción de glucosa (22) con el sistema predictor (42). Además, el sistema predictor de glucosa (42) también se utiliza para definir la variación pROC (23). Con la información de la predicción de glucosa (22) y la variación pROC (23) se obtiene la dosis correctora de insulina (27) que trata de compensar la respuesta de insulina del sistema controlador PI-D (4) para evitar la hiperglucemia en el periodo basal mediante el sistema de corrección por hiperglucemia (5) y corregir las desviaciones de insulina debidas al error de predicción mediante el sistema de corrección por error de predicción (6). La dosis de insulina correctora por nivel (25), salida del sistema de corrección por hiperglucemia (5), se calcula en base a la predicción de glucosa (22) y un umbral glucémico. La dosis de insulina correctora por desvío en la predicción (26) se calcula con la predicción de glucosa (22) y la medida de medida de glucosa subcutánea (20) una vez que exista.

La prealimentación está condicionada a que en la iteración actual exista un aviso por parte del paciente de que se va a producir una ingesta. En el caso de que esta condición sea cierta, se hace uso de la terapia CSII (1) que tiene prescrita el paciente por su endocrino, dosis de insulina basal (38) y del plan de ingestas de CHOs (39) conocido por el paciente para establecer los sistemas de prealimentación (19), obteniéndose la glucosa de referencia anticipativa (21) y la dosis de insulina prealimentada (37). La dosis de insulina prealimentada (37) está formada por: a) un sistema de transporte de insulina (3) que hace uso de la dosis de insulina basal (38) de la terapia CSII (1) para obtener la prealimentación por transporte de insulina basal a prandial (35) y una dosis de insulina basal modificada por el transporte (33); b) la dosis de insulina manual prealimentada (34) asociada a las ingestas de CHOs (39); c) un sistema de compensación por desvío de control (2) del que se obtiene la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) que hace uso de la glucosa de referencia anticipativa (21) y la predicción de glucosa (22) en el momento de la prealimentación y d) la dosis de insulina extra (40) obtenida del sistema de detección de cambios (43) que está definida en base a variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21).

A partir de la predicción de glucosa (22) y la glucosa de referencia anticipativa (21) se define el error de control asimétrico y predictivo (24) que indicará la desviación de la glucosa del paciente respecto de la glucosa de referencia anticipativa (21). El error de control asimétrico y predictivo (24) es la entrada principal al generador de dosis de insulina (10). La dosis de acción proporcional (16), salida del sistema de control proporcional (13), hace uso del error de control asimétrico y predictivo (24) y la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33). La dosis de acción integral (17), salida del sistema de control integral (14), hace uso del error de control asimétrico y predictivo (24), de un histórico de insulina efectiva (32) y un histórico de la insulina procedente de la terapia CSII (1). La dosis de acción derivativa (18), salida del sistema de control derivativo (15), tiene como entrada directa la variación pROC (23). La suma de las dosis de acción (16), (17) y (18) forman la respuesta del sistema controlador PI-D (4) dando como resultado la dosis de insulina de control (28) que se suma con la dosis correctora de insulina (27) dando como resultado la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29).

La dosis de insulina de control complementada por la corrección (29) es la entrada del sistema de seguridad (7) que haciendo uso de la predicción de glucosa (22), la variación pROC (23) y la dosis de insulina basal modificada por el transporte (33) obtiene la dosis de insulina segura (30) para evitar eventos de hipoglucemia.

La dosis de insulina condicionada (30) se incrementa con la dosis de insulina procedente de la prealimentación (37) antes de cada ingesta, obteniéndose la dosis de insulina segura prealimentada (31). La dosis de insulina (31) se cuantifica con el sistema cuantificador con memoria condicionada (8) con la predicción de glucosa (22) y un umbral, obteniéndose la dosis de insulina efectiva (32) a dispensar por la bomba de infusión (11).

Una vez que se ha obtenido la dosis de insulina efectiva (32) se comienza una nueva iteración.

Sistema de control en lazo cerrado de infusión continua de insulina basado en controlador HyPID-PC, para su instalación en un páncreas artificial, que hace uso de un circuito electrónico basado en un procesador con memoria, configurado para determinar la dosis óptima de insulina para administrar al paciente diabético, cada periodo de infusión (T) configurable entre 1 minuto y 10 minutos, por vía subcutánea, con objeto de inducir

normoglucemia, que está configurado para llevar a cabo el método de la presente invención que se repite cada T minutos, el sistema comprende:

- 5 - una memorización del histórico de datos de la información procedente del sensor, la medida de glucosa subcutánea (20) y de las dosis de infusiones efectivas (32) realizadas por la bomba de infusión (11) y de las instrucciones necesarias para ejecutar el HyPID-PC en un procesador,
- 10 - un aviso por parte del usuario en cada ingesta principal para determinar los periodos basales y prandiales, siendo un periodo prandial el determinado por 15 minutos antes de la ingesta (momento del aviso) hasta entre 90 y 180 minutos después del inicio de la ingesta,
- un generador de variaciones predictivas (23) de la glucosa con la información del sensor (12), que es la medida de glucosa subcutánea (20), una predicción de glucosa (22) y un tiempo futuro de predicción configurable entre 10 y 45 minutos, según la ecuación (1.b),
- 15 - un módulo de corrección que complementa la acción de control (28) del sistema controlador PI-D (4) con la dosis correctora de insulina (27), formado por: el sistema de corrección por error de predicción (6) que determina la dosis de insulina correctora por error de predicción (26) y el sistema de corrección por hiperglucemia (5) en los periodos basales que complementa la acción de control
- 20 del sistema controlador PI-D (4) con la dosis de insulina correctora por nivel (25),
- un sistema de prealimentación (19) que hace uso de la dosis de insulina prandial asociada a la ingesta para obtener la dosis de insulina manual prealimentada (34), que añade un suministro extra de insulina por desviación de control positivo, la dosis de insulina prealimentada por desvío en el control (36), que adelanta
- 25 insulina basal del periodo postprandial mediante un transporte de insulina (35) y una dosis de insulina de prealimentación extra (40) obtenida por variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21),
- un sistema generador de la glucosa de referencia anticipativa (21) condicionada por las pautas alimenticias del paciente obtenidas de la terapia CSII (1),
- 30 - un sistema generador de error de control asimétrico y predictivo (24) definido por la diferencia entre una proporcionalidad variante en el tiempo (44) de la glucosa de referencia anticipativa (21) y la predicción de la glucosa (22),

- una variante del control PI-D para control glucémico, cuyas novedades son: uso del error asimétrico en los sistemas de control proporcional (13) y control integral (14), uso de la pROC para definir el sistema de control derivativo (15), uso de una protección frente a hipoglucemia usando restricciones sobre la dosis de acción integral (17), comparando la dosis de insulina efectiva (32) con la dosis de insulina procedente de la terapia CSII (1),
- un sistema de seguridad (7) que consiste en la suspensión de la bomba y en el freno de la infusión, obteniéndose la dosis de insulina segura de control (30),
- un sistema cuantificador con memoria condicionada (8) para adecuar las dosis de insulina segura prealimentada (31) a la bomba de infusión (11),
- un ajuste de los parámetros del control HyPID-PC al paciente antes de la primera puesta en servicio,

El sistema predictor de glucosa (42) determina las variaciones predictivas (23) y está definido para calcular en cada iteración del algoritmo el cálculo de la variación pROC mediante la ecuación (1.b), en un tiempo de predicción configurable entre 10 y 45 minutos.

El módulo de corrección (5 y 6) está definido para calcular la dosis correctora de insulina (27) en cada iteración del algoritmo según la ecuación (2.a).

El sistema de prealimentación (19) está definido para calcular la dosis de prealimentación (37) al inicio del periodo postprandial según la ecuación (3.a).

El módulo generador de la señal de referencia está definido para calcular la glucosa de referencia anticipativa (21) en cada iteración del algoritmo según las ecuaciones (3.h) y (3.i), con un valor de g_{ref} comprendido entre 85 y 120 mg/dl, un valor de g_{inc} comprendido entre 5 y 30 mg/dl, un valor de g_{hit} comprendido entre 75 y 90 mg/dl, un tiempo de anticipación comprendido entre 1 y 3 horas ($12 \leq k_a \leq 36$), con una duración del periodo postprandial comprendida entre 90 y 180 minutos desde el inicio de la ingesta ($18 \leq N_{pp} \leq 36$, para $T=5$ minutos) y con un tiempo de 3 horas ($N_t=36$, para $T=5$ minutos).

El módulo generador de error de control está definido para calcular el error de control asimétrico y predictivo (24) en cada iteración del algoritmo según la ecuación (4.a).

El sistema controlador PI-D (4) para control glucémico, está definido para calcular la dosis de insulina controladora (28) según la ecuación (5.a).

El sistema de seguridad (7) está definido para la protección ante hipoglucemias que consiste en la suspensión de la bomba y en el freno de la infusión, según las ecuaciones

(7.a), (7.b), (7.c) y (7.d), para obtener la dosis de insulina segura (30), con un valor de g_{ths} comprendido entre 70 y 85 mg/dl, un valor temporal máximo de suspensión comprendido entre 15 y 45 minutos ($3 \leq N_{sf} \leq 9$, para $T=5$ minutos).

El sistema cuantificador con memoria condicionada (8) con memoria condicionada
5 está definido para adecuar las dosis de insulina segura prealimentada (31) a la bomba de infusión (11), obteniéndose la dosis de insulina efectiva (32) según la ecuación (9.a).

El ajuste de los parámetros del HyPID-PC al paciente se realiza antes de la primera
puesta en servicio, los parámetros de ajuste son la ganancia universal, terapia CSII y MD
según las ecuaciones (10.a), (10.b), (10.c), (10.d), (10.e) y (10.f), con un valor de K
10 comprendido entre 0.001 y 0.1.

El sistema de corrección por hiperglucemia (5) está definido para calcular la dosis de
insulina correctora por nivel (25) en cada iteración del algoritmo según las ecuaciones
(2.b), (2.c), (2.d), (2.e) y (2.f), con un valor de g_{thc} comprendido entre 120 y 200 mg/dl, un
tiempo de habilitación de la dosis de insulina correctora por nivel comprendido entre 30 y
15 120 minutos ($6 \leq N_w \leq 24$, para $T=5$ minutos) un tiempo pasado para definir el factor de
olvido comprendido entre 2 y 6 horas ($24 \leq N_{IOB} \leq 72$, para $T=5$ minutos).

El sistema de corrección por error de predicción (6) está definido para calcular la
dosis de insulina correctora por error de predicción (26) en cada iteración del algoritmo
según las ecuaciones (2.g) y (2.h).

El módulo de prealimentación por dosis de insulina prandial manual (34) está
20 definido según la ecuación (3.b), el porcentaje de dosis de insulina prandial está
comprendido entre el 50% y el 100%. También se usa como complemento a otras
prealimentaciones.

El sistema de compensación por desvío de control (2) está definido para calcular la
25 dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) en cada entrada a cada
periodo postprandial según las ecuaciones (3.c) y (3.d), con un tiempo de periodo
preprandial comprendido entre 30 y 120 minutos ($6 \leq N_r \leq 24$, para $T=5$ minutos).

El sistema de transporte de insulina (3) está definido para calcular la dosis de
insulina de prealimentación por transporte (35) y modificación de la dosis de insulina basal
30 (33) en cada entrada a cada periodo postprandial según las ecuaciones (3.e) y (3.f), con un
tiempo de periodo postprandial comprendido entre 5-20 minutos previos a la ingesta hasta
90-180 minutos después de la ingesta.

El sistema de detección de cambios (43) está definido para calcular la dosis de insulina de prealimentación por variaciones en la glucosa de referencia (40) en cada entrada a cada periodo postprandial según la ecuación (3.g).

5 El módulo generador de asimetría en el error de control está definido para calcular la ponderación sobre la glucosa de referencia anticipativa (21) según la ecuación (4.b), con un valor de $g_{th\beta}$ comprendido entre 70 y 100 mg/dl, con un valor de β_l comprendido entre 70 y 90 mg/dl.

10 El sistema controlador PI-D (4) generador de dosis de insulina controladora (28), comprende un sistema de control proporcional (13) que está definido para calcular la dosis de acción proporcional (16) según la ecuación (5.b), con un valor de K_b comprendido entre 0.5 y 2.

El sistema controlador PI-D (4) generador de dosis insulina controladora (28), comprende un sistema de control integral (14) que está definido para calcular la dosis de acción integral (17) según la ecuación (5.c).

15 El sistema controlador PI-D (4) generador de dosis insulina controladora (28), comprende un sistema de control derivativo (15) que está definido para calcular la dosis de acción derivativa (18) según la ecuación (5.h).

20 La suspensión de la bomba comprende un módulo de suspensión que está definido para anular las dosis de insulina controladora complementadas por la corrección (29), como mecanismo de protección ante hipoglucemias, según las ecuaciones (7.a), (7.b), y (7.c), la suspensión es cancelada por motivos de cristalización de la insulina por el calor corporal y así evitar la obstrucción del catéter, con un valor de g_{ths} comprendido entre 70 y 85 mg/dl, un valor temporal máximo de suspensión comprendido entre 15 y 45 minutos ($3 \leq N_{sf} \leq 9$, para $T=5$ minutos).

25 El freno de infusión comprende un módulo de reducción de las dosis de insulina que está definido como mecanismo de protección ante hipoglucemias según la ecuación (7.d), con un valor de g_{ths} comprendido entre 70 y 85 mg/dl. El frenado es aplicado en conjunto con la suspensión.

30 El sistema cuantificador con memoria condicionada (8) hace uso de un valor mínimo de resolución de la bomba cambiante en el tiempo según las ecuaciones (9.b) y (9.d), con un valor de g_{thq} comprendido entre 70 y 85 mg/dl, u_{mbl} de 50 mUI y u_{mbs} de 25 mUI.

El sistema cuantificador con memoria condicionada (8) hace uso de un umbral de glucosa para suspender las correcciones por acumulación del error de cuantificación, como mecanismo extraordinario de protección frente a hipoglucemias, cuando la glucosa vuelve a subir por encima del umbral se reanuda la acumulación, en este instante se infunde toda
 5 acumulación según la ecuación (9.c).

El sistema de control proporcional (13) generador de la dosis de acción proporcional (16) está definida con un error de control predictivo y asimétrico (24), teniendo presente la insulina basal modificada (33) según la ecuación (5.b), con un valor de K_b comprendido entre 0.5 y 2.

10 El sistema de control integral (14) generador de la dosis de acción de control integral (17) consiste en dos conceptos: 1) la integral debida al error (24) definida según la ecuación (5.d), se reivindica el uso del error predictivo en el cálculo de esta integral, con un valor temporal de integración comprendido entre 2 y 8 horas ($24 \leq N_{sf} \leq 96$, para $T=5$ minutos; y 2) la integral de restricción por comparación de la dosis de insulina efectiva
 15 (32) con la dosis de insulina de la terapia CSII (1), definida según las ecuaciones (5.e), (5.f) y (5.g), con un valor temporal de integración comprendido entre 2 y 8 horas ($24 \leq N_{sf} \leq 96$, para $T=5$ minutos).

REIVINDICACIONES

1.- Método de infusión continua de dosis de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, caracterizado porque comprende:

- 5 paso 1.- obtener un valor de la medida de glucosa subcutánea (20) a partir de la medición de la glucosa (12) de un paciente (9), donde el valor de glucosa (12) depende principalmente de unas ingestas de CHOs (39) y de una dosis de insulina efectiva (32) previamente administrada;
- 10 paso 2.- calcular una predicción de glucosa (22) a partir del valor de glucosa subcutánea (20) y de valores de glucosa previamente obtenidos; y calcular una variación pROC (23), a partir de la predicción de glucosa (22) y de la medida actual de glucosa;
- 15 paso 3.- calcular una dosis correctora de insulina (27) a partir de una dosis de insulina correctora por nivel (25) y de una dosis de insulina correctora por desvío en la predicción de glucosa (26);
- paso 4.- calcular una glucosa de referencia anticipativa (21) y una dosis de insulina prealimentada (37) a partir de la terapia CSII (1), mediante el plan de ingestas de CHOs (39);
- 20 paso 5.- calcular un error de control asimétrico y predictivo (24) a partir de la predicción de glucosa (22) y de la glucosa de referencia anticipativa (21);
- paso 6.- calcular una dosis de insulina de control (28) como la suma de una dosis de acción proporcional, una dosis de acción integral y una dosis de acción derivativa de tal forma que:
- 25 • la dosis de acción proporcional (16) se calcula con el sistema de control proporcional (13) a partir del error de control asimétrico y predictivo (24) y de una dosis de insulina basal modificada (33) por el sistema de transporte de insulina (3);
- 30 • la dosis de acción integral (17) se calcula con el sistema de control integral (14) a partir del error de control asimétrico y predictivo (24), un histórico de insulina efectiva (32) y un histórico de las dosis de insulina de la terapia CSII (1);

- la dosis de acción derivativa (18) se calcula con el sistema de control derivativo (15) a partir de la variación pROC (23);

paso 7.- calcular una dosis de insulina de control complementada por la corrección (29) como la suma de la dosis de insulina de control (28) y la dosis correctora de insulina (27);

paso 8.- calcular una dosis de insulina segura (30) a partir de la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29), la predicción de glucosa (22), la variación pROC (23) y dosis de insulina basal modificada por el transporte (33) de insulina;

paso 9.- calcular una dosis de insulina segura prealimentada (31) a partir de la dosis de insulina condicionada y segura (30) que es incrementa con la dosis de insulina procedente de la prealimentación (37);

paso 10.- calcular una dosis de insulina efectiva (32) a partir de la dosis de insulina segura prealimentada (31) cuantificada con un sistema cuantificador con memoria condicionada (8) con la predicción de glucosa (22) y un umbral predeterminado.

2.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 1, caracterizado porque el paso 2) adicionalmente comprende:

- i) calcular la predicción de glucosa (22) mediante el sistema predictor de glucosa (42) y de acuerdo a la ecuación (1.a):

$$\hat{g}(k + ph|k) = f \left(\sum_{j=0}^N w_j \cdot g_{sc}(k - j) \right) \quad (1.a)$$

donde $\hat{g}(k+ph|k)$ es la predicción de glucosa (22) en un futuro de $ph \cdot T$ minutos realizada en el instante actual; T es el periodo de infusión; w_j son los pesos de entrenamiento de la red; g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20); N define el histórico de medidas utilizadas y f una función de filtrado;

- ii) calcular la variación pROC (23) mediante el sistema predictor de glucosa (42) y de acuerdo a la ecuación (1.b):

$$pROC(k) = \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{sc}(k)}{ph \cdot T} \quad (1.b)$$

donde \hat{g} es la predicción de glucosa (22); ph es el horizonte de predicción; y, g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20).

3.- Método de infusión continua de dosis de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 2, caracterizado porque el paso 3) adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis correctora de insulina (27) mediante los sistemas de corrección por hiperglucemia (5) y corrección por error de predicción (6), y de acuerdo a la ecuación (2.a):

$$u_{cr}(k) = u_{crl}(k) + u_{crp}(k) \quad (2.a)$$

- 10 donde u_{cr} es la dosis correctora de insulina (27); u_{crl} es la dosis de insulina correctora por nivel (25) en periodos basales debido a niveles de hiperglucemia y u_{crp} es la dosis de insulina correctora por desvío en la predicción (26);

- ii) calcular la dosis de insulina correctora por nivel (25) con el sistema de corrección por hiperglucemia (5) y de acuerdo a las ecuaciones (2.b), (2.c) y (2.d):

$$x(k) = \begin{cases} \frac{\hat{g}(k + ph|k) - g_{thc}(k)}{MD} & \hat{g}(k + ph|k) > g_{thc}(k) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (2.b)$$

$$u_{crl}(k) = x(k_{cl}) + \begin{cases} x(k) - IOB(k), & x > IOB \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (2.c)$$

$$EN(k) = \begin{cases} 0 & k < k_{crl} + N_w \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2.d)$$

- 15 donde \hat{g} es la predicción de glucosa (22); ph es el horizonte de predicción g_{thc} es el umbral de activación de la dosis correctora de insulina (27); MD es el *máximo drop*; k_{cl} es el instante de conmutación OL-CL; IOB es la *insulin on board* debida únicamente a las dosis correctoras por nivel (25); EN es una función de inhabilitación; N_w es el tiempo de inhabilitación y k_{crl} es el instante de aplicación de la dosis correctora por nivel (25);

- 20 iii) calcular la IOB mediante un historial de dosis correctoras por nivel (25) mediante el sistema de corrección por hiperglucemia (5) y de acuerdo a las ecuaciones (2.e) y (2.f):

$$IOB(k) = \sum_{n=k-N_{IOB}}^k \gamma_{IOB}(n) \cdot u_{ctrl}(n) \quad (2.e)$$

$$\gamma_{IOB}(n) = n \cdot \frac{1}{N_{IOB}} \quad 0 \leq n \leq N_{IOB} \quad (2.f)$$

donde N_{IOB} es el intervalo considerado de degradación de la dosis de insulina correctora por nivel (25); γ_{IOB} es la función de degradación aproximación de Ellingsen; y, u_{ctrl} es la dosis de insulina correctora por nivel (25);

- iv) calcular el error *a posteriori* entre el valor instantáneo de medida de glucosa subcutánea (20) y el valor que se predijo para ese instante, mediante el sistema de corrección por error de predicción (6) y de acuerdo a la ecuación (2.g):

$$e_p(k) = g_{sc}(k) - \hat{g}(k|k - ph) \quad (2.g)$$

donde g_{sc} es la medida de glucosa subcutánea (20); \hat{g} es la predicción de glucosa (22); y ph es el horizonte de predicción;

- v) calcular la dosis de insulina correctora por desvío en la predicción (26) mediante el sistema de corrección por error de predicción (6) y de acuerdo a la ecuación (2.h):

$$u_{crp}(k) = K_{crp} \cdot e_p(k) \quad (2.h)$$

donde e_p es el error de predicción *a posteriori* y K_{crp} es la ganancia de corrección.

- 4.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 3, caracterizado porque el paso 4) adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina total prealimentada (37), aplicada en el instante k_p , propuesta por la estrategia de prealimentación (u_{ff}), utilizando el sistema de prealimentación (19) y de acuerdo con la ecuación (3.a):

$$u_{ff}(k_p) = u_{ffp}(k_p) + u_{ffdv}(k_p) + u_{fft}(k_p) + u_{ffd1}(k_p) \quad (3.a)$$

- donde u_{ffp} es un porcentaje de la dosis de insulina prandial obtenida de la terapia CSII (1); k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; u_{ffdv} es la dosis de insulina de prealimentación por desvío en el control (36) en el periodo basal previo a la ingesta (39); u_{ffd1} es la dosis de insulina extra (40) ocasionada por las variaciones en la glucosa de referencia anticipativa (21) y u_{fft} es la prealimentación por transporte de insulina basal a prandial (35);

- ii) calcular la dosis de insulina manual prealimentada (34) mediante la terapia CSII (1) y de acuerdo a la ecuación (3.b):

$$u_{ffp}(k_p) = K_{ffp} \cdot u_p(k_g) \quad (3. b)$$

donde K_{ffp} es una ganancia que indica proporción de la dosis prandial a administrar; k_g es el momento de la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; y u_p la dosis de insulina prandial acorde a las ingestas de CHOs (39) en terapia CSII;

- 5 iii) calcular la dosis de insulina de prealimentación debida a los desajustes del control en periodos basales (40) mediante el sistema de detección de cambios (43) y de acuerdo con las ecuaciones (3.c) y (3.d):

$$u_{ffav}(k_p) = \begin{cases} \frac{\hat{g}_m(k_p) - g_t(k_p)}{MD} & \hat{g}_m(k_p) > g_t(k_p) \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (3. c)$$

$$\hat{g}_m(k_p) = \frac{1}{N_r} \sum_{n=k_p-N_r+1}^{k_p} \hat{g}(n + ph|n) \quad (3. d)$$

10 donde \hat{g} es la predicción de glucosa (22), \hat{g}_m es la media de la predicción de glucosa en un periodo preprandial; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21); MD es el *maximum drop* del paciente y N_r es el conjunto de muestras que define el periodo preprandial;

- iv) calcular la dosis de insulina de prealimentación debida al transporte de insulina (35) mediante el sistema de transporte de insulina (3) y de acuerdo con la ecuación (3.e):

$$u_{fft}(k_p) = K_{fft} \cdot U_{bPP} = K_{fft} \cdot u_b \cdot N_{PP} \quad (3. e)$$

15 donde K_{fft} es la ganancia que condiciona la cantidad de insulina basal a transportar; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; U_{bPP} es la insulina basal acumulada en el período postprandial; u_b la dosis de insulina basal (38) de la terapia CSII (1); y N_{PP} el intervalo que forma la ventana postprandial;

- v) modificar la dosis de insulina basal (33) mediante el sistema de transporte de insulina (3) y de acuerdo a la ecuación (3.f):

$$u'_b(k) = \begin{cases} (1 - K_{fft}) \cdot u_b(k), & k \in PP \\ u_b(k) & , \text{ resto} \end{cases} \quad (3. f)$$

20 vi) calcular la dosis de insulina de prealimentación extra (36) debida a las variaciones de la glucosa de referencia anticipativa (21) mediante el sistema de compensación por desvío de control (2) y de acuerdo a la ecuación (3.g):

$$u_{ffa1}(k_p) = K_{ffa1} \cdot \frac{g_t(k_p) - g_t(k_p - 1)}{T} \quad (3. g)$$

donde K_{fdi} es la ganancia de prealimentación por derivada; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21); k_p es el instante del aviso previo a la ingesta y T es el periodo de infusión;

- vii) calcular la señal base para definir la glucosa de referencia anticipativa (21) mediante el sistema de prealimentación (19) y la terapia CSII (1), y de acuerdo a la ecuación (3.h), para un tiempo T_i después de la conmutación LA-LC:

$$g_{t1}(k) = \begin{cases} g_{ref}, & (k < k_a) \text{ or } (k_p + N_{PP} < k < k_{a+1}) \\ \left\{ \begin{array}{l} g_{ref} - \frac{g_{ref} - g_{tht}}{k_a} \cdot (k - k_a), \\ g_{tht}, \end{array} \right. & g_t(k) \geq g_{tht} \\ g_{ref} + g_{inc}, & \text{resto} \end{cases}, \quad \begin{matrix} k_a < k < k_p \\ k_p < k < k_p + N_{PP} \end{matrix} \quad (3.h)$$

donde g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; k_a es el inicio de la anticipación a la ingesta; k_p es el instante del aviso previo a la ingesta; N_{PP} es el intervalo del periodo postprandial; k_{a+1} es el inicio de la anticipación de la siguiente ingesta; g_{tht} es un umbral de control; g_{inc} es un incremento; y de glucosa en periodo postprandial;

- viii) calcular la glucosa de referencia anticipativa (21) mediante la señal base y de acuerdo a la ecuación (3.i), para un tiempo definido entre la conmutación LA-LC ($T \cdot k_{cl}$) hasta un tiempo T_i después de la conmutación:

$$g_t(k) = \begin{cases} g(k_{cl}), & (k = k_{cl}) \\ g(k_{cl}) - \frac{g_{ref} - g(k_{cl})}{N_t} \cdot (k - k_t), & k_{cl} < k < k_t \\ g_{t1}(k), & k_t < k \end{cases} \quad (3.i)$$

- donde g es la medida de glucosa; k_{cl} es el instante de conmutación OL-CL; g_{ref} es el nivel de glucosa deseado; N_t son es el intervalo que define la transición; y g_{t1} es la glucosa de referencia anticipativa para un tiempo T_i después de la conmutación OL-CL.

5.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 4, caracterizado porque el paso 5) adicionalmente comprende:

- i) calcular el error de control asimétrico y predictivo (24) mediante las ecuaciones (4.a) y (4.b):

$$\hat{e}(k + ph|k) = -\beta(k) \cdot g_t(k) + \hat{g}(k + ph|k) \quad (4.a)$$

$$\beta(k) = \frac{-\hat{g}(k + ph|k) + g_{th\beta}}{g_t(k) - g_{th\beta}} + \beta_1 \quad (4.b)$$

donde \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo (24) en un horizonte de predicción ph ; g_t es la glucosa de referencia anticipativa (21); \hat{g} es la predicción de glucosa (22); β es una ponderación variable para hacer asimétrico al error; $g_{th\beta}$ es un umbral de asimetría; y β_l un offset de asimetría.

5

6.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 5, caracterizado porque el paso 6) adicionalmente comprende:

- i) calcular la dosis de insulina de control (28) mediante el sistema controlador PI-D (4) y de acuerdo a la ecuación (5.a):

$$u_{pid}(k) = P(k) + I(k) + D(k) \quad (5.a)$$

donde P es la dosis de acción proporcional (16), I es dosis de la acción integral (17) y D es la dosis de acción derivativa (18);

- ii) calcular la dosis de acción proporcional (16) mediante el sistema de control proporcional (13) y de acuerdo a la ecuación (5.b):

$$P(k) = P_e(k) + P_b(k) = K_p(k) \cdot \hat{e}(k + ph|k) + K_b \cdot u'_b(k) \quad (5.b)$$

- donde P_e es la parte de acción proporcional debida al error de control asimétrico y predictivo (24); P_b es el *offset* que mantiene una dosis de insulina constante y proporcional a la dosis de insulina basal modificada (33) por el sistema de transporte de insulina (3); K_p es la ganancia proporcional; \hat{e} es el error de control asimétrico y predictivo (24); K_b es el porcentaje de la dosis de insulina basal y u'_b es la dosis de insulina basal modificada (33) por el sistema de transporte de insulina (3);

- iii) calcular la dosis de acción integral (17) mediante el sistema de control integral (14) y de acuerdo a la ecuación (5.c):

$$I(k) = I_e(k) - I_{csii}(k) \quad (5.c)$$

- donde I_e es la acción integral debida al error de control asimétrico y predictivo (24) e I_{csii} indica el resultado de la comparación de las dosis de insulina de la terapia CSII (1) con las dosis de insulina efectiva (32);

donde:

$$I_e(k) = K_{ie} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \hat{e}(n + ph|n) \quad (5.d)$$

$$U_i(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_i(n) \quad (5.e)$$

$$U_{csii}(k) = K_{icsii} \cdot \sum_{n=k-N_i+1}^k \gamma_{csii}(n) \cdot u_{csii}(n) \quad (5.f)$$

$$I_{csii}(k) = \begin{cases} U_i(k) - U_{csii}(k), & U_i(k) > U_{csii}(k) \\ 0, & \text{resto} \end{cases} \quad (5.g)$$

donde K_{ie} es la ganancia integral relativa al error, \hat{e} es el error predictivo y N_i es el intervalo empleado para la evaluación de la integral; N_i es el intervalo empleado para la evaluación de la integral K_{icsii} es la ganancia integral relativa a la restricción de la terapia CSII; γ_{csii} es un factor de olvido, u_i es la dosis de insulina efectiva (32) suministrada por la

5 bomba (11); y u_{csii} es la dosis de insulina CSII;

iv) calcular la dosis de acción de control derivativa (18) mediante el sistema de control derivativo (15) y de acuerdo a la ecuación (5.h):

$$D(k) = K_d \cdot pROC(k) \quad (5.h)$$

donde K_d es la ganancia derivativa y pROC es la variación predictiva de glucosa.

10 7.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 6, caracterizado porque el paso 7) adicionalmente comprende:

i) calcular la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29), mediante la dosis de insulina de control (28) y de acuerdo a la ecuación (6),

$$u_{cn}(k) = u_{pid}(k) + u_{cr}(k) \quad (6)$$

15 donde u_{pid} es la dosis de insulina de control y u_{cr} es la dosis correctora de insulina (27).

8.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 7, caracterizado porque el paso 8) adicionalmente comprende:

20 i) calcular la dosis de insulina segura (30) mediante el sistema de seguridad (7) y de acuerdo a la ecuación (7.a):

$$u_{sf}(k) = (1 - K_s(k)) \cdot K_{bk}(k) \cdot u_{cn}(k) + \delta_{sf}(k-1) \cdot u_{mbs} \quad (7.a)$$

donde:

$$K_s(k) = \begin{cases} 1, & u_{pid}(k) < 0 \\ 0, & resto \end{cases} \quad (7. b)$$

$$\delta_{sf}(k) = \begin{cases} 1, & \sum_{n=k-N_{sf}+1}^k u_i(n) = 0 \\ 0, & resto \end{cases} \quad (7. c)$$

$$K_{bk}(k) = 1 - 0.1 \cdot e^{(-0.25 \cdot (\hat{g} \cdot (k+ph|k) - g_{ths}))} \quad (7. d)$$

donde u_{sf} es la dosis de insulina segura (30); K_s es la ganancia booleana de insulina negativa; K_{bk} es la ganancia de frenado; u_{cn} es la dosis de insulina de control complementada por la corrección (29); δ_{sf} es un valor booleano que evita la suspensión; u_{mbs} es la resolución mínima basal; N_{sf} es el tiempo máximo de suspensión continuada; \hat{g} es la predicción de glucosa (22); ph es el horizonte de predicción y g_{ths} es el umbral frenado.

9.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 8, caracterizado porque el paso 9) adicionalmente comprende:

10 i) calcular la dosis de insulina segura prealimentada (31) de acuerdo a la ecuación (8):

$$u(k) = u_{sf}(k) + u_{ff}(k) \quad (8)$$

donde u es la dosis de insulina segura prealimentada (30), u_{sf} es la dosis de insulina segura (30) y u_{ff} es la dosis de insulina prealimentada (37).

10.- Método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo, según la reivindicación 9, caracterizado porque el paso 10) adicionalmente comprende:

i) calcular la dosis de insulina efectiva (32) mediante el sistema cuantificador con memoria condicionada (8) y de acuerdo a la ecuación (9.a).

$$u_i(k) = Q[u(k)] = Q[u_{sf}(k) + u_{ff}(k)] \quad (9. a)$$

donde:

$$u_i(k) = \begin{cases} \text{floor} \left(\frac{(u(k) + u_{ac}(k-1))}{u_{min}(k)} \right) \cdot u_{min}(k), & g(k) \geq g_{thq} \\ \text{floor} \left(\frac{u(k)}{u_{min}(k)} \right), & resto \end{cases} \quad (9. b)$$

$$u_{ac}(k) = \begin{cases} (u(k) + u_{ac}(k-1) - u_i(k)), & g(k) \geq g_{thq} \\ (u(k) - u_i(k)), & resto \end{cases} \quad (9. c)$$

$$u_{min}(k) = \begin{cases} u_{mbl}, & (k = k_p) \text{ o } (k = k_{crl}) \\ u_{mbs}, & \text{resto} \end{cases} \quad (9.d)$$

donde Q es el sistema cuantificador con memoria condicionada (8); u es la dosis de insulina segura prealimentada (31); u_{sf} es la dosis de insulina segura (30); u_{ff} es la dosis de insulina prealimentada (37); u_{ac} es la dosis de insulina acumulada no suministrada debido al error de cuantificación; u_{min} es la resolución de la bomba de insulina; g_{thq} es el umbral de acumulación; u_{mbl} es la resolución mínima prandial o de corrección; u_{mbs} es la resolución mínima basal; k_p es el momento del inicio del periodo postprandial; y k_{crl} es el instante de aparición de una dosis de insulina correctora por nivel (25).

11.- Dispositivo de infusión continua de dosis de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo caracterizado porque está configurado para llevar a cabo el método de infusión continua de insulina con control PID Híbrido Correctivo y Predictivo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12.- Dispositivo según la reivindicación 11, caracterizado porque comprende al menos un sistema controlador PI-D (4), un sistema de protección frente a hipoglucemias (7), un sistema cuantificador con memoria condicionada (8), un sistema de corrección por hiperglucemia (5), un sistema de corrección por error de predicción (6) y un sistema de prealimentación (19).

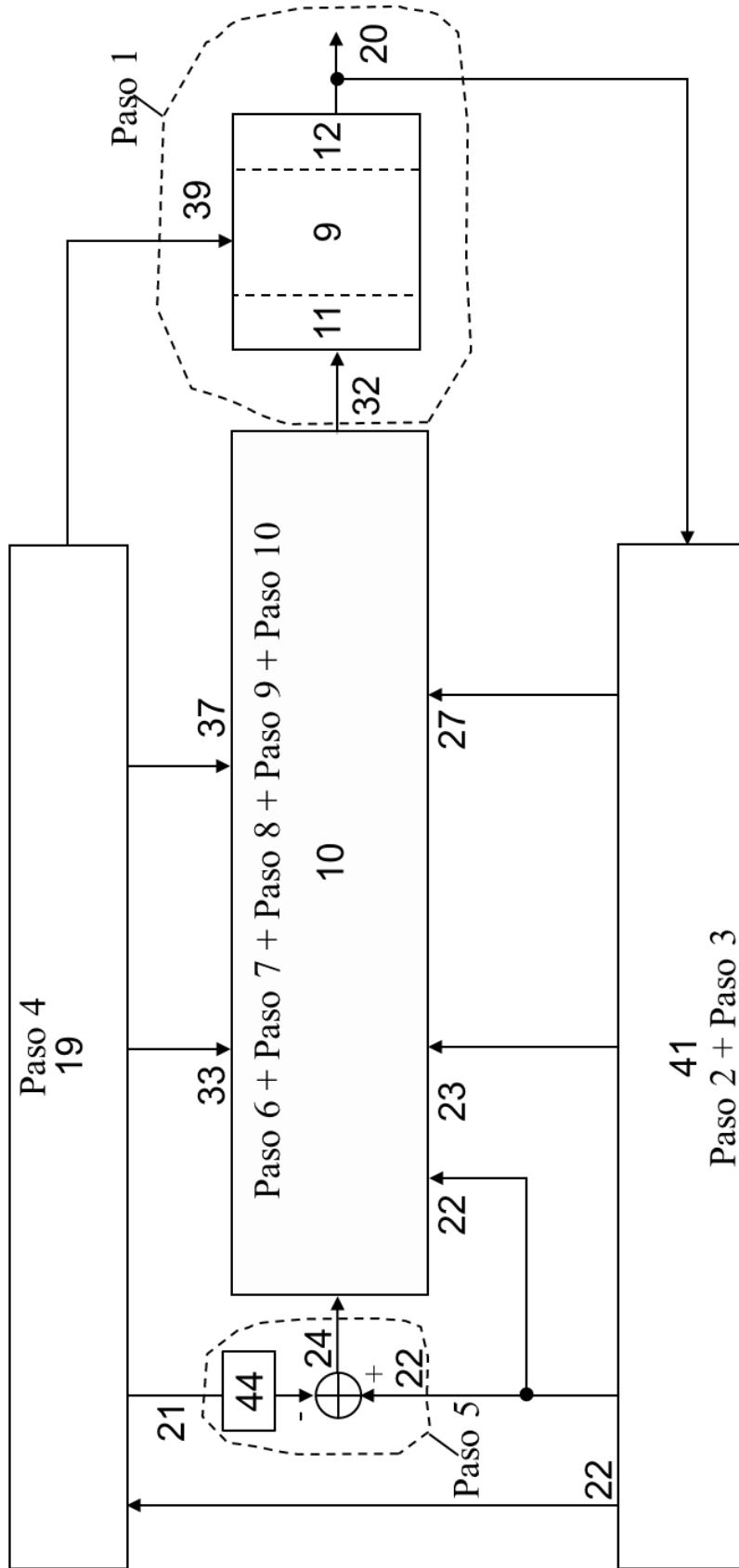


FIG. 1

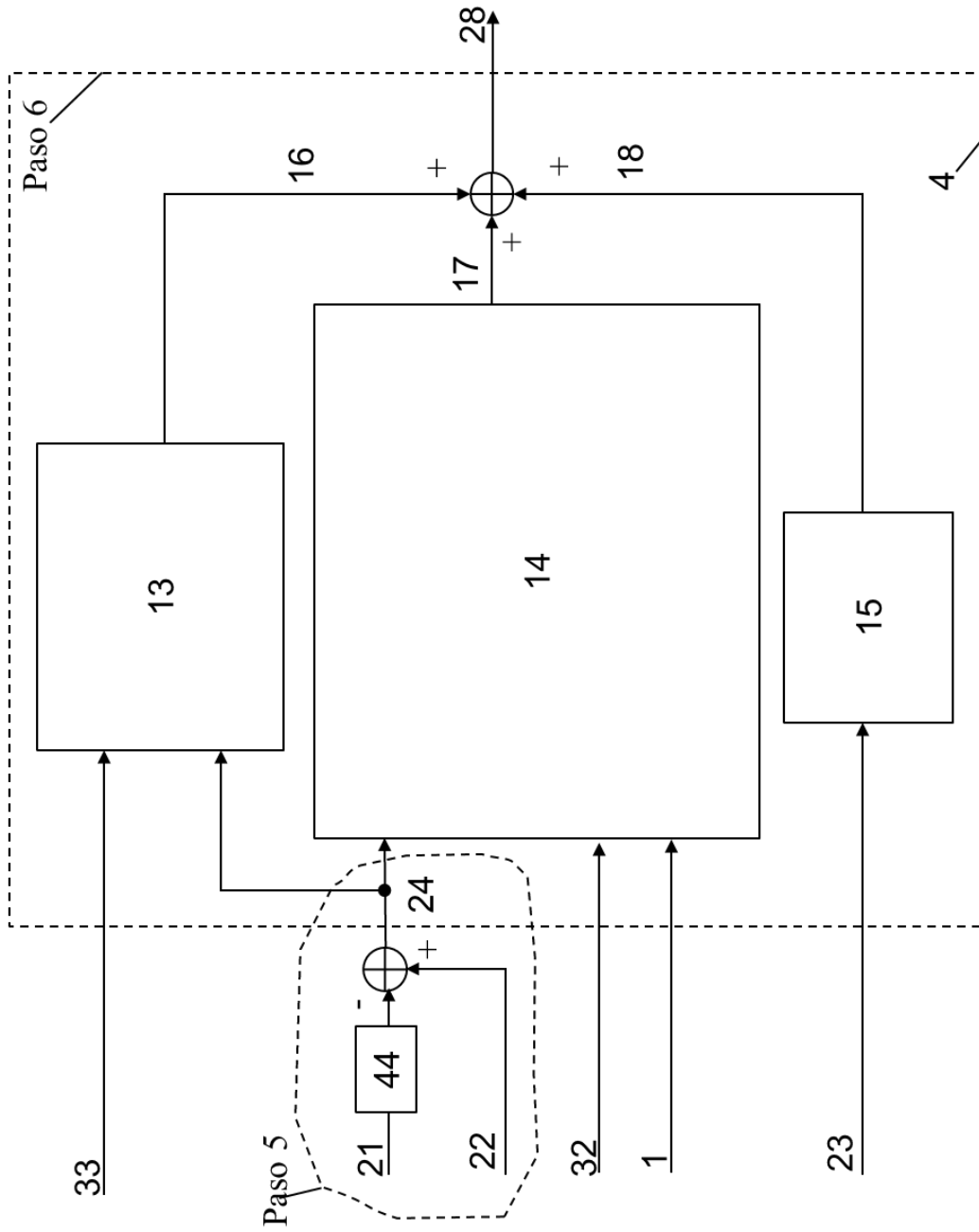


FIG. 3



- ②① N.º solicitud: 201830247
②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.03.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **G06F19/00** (2018.01)
A61M5/172 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FERNÁNDEZ PRESMANES, A. Diseño de un algoritmo PID aplicado al Páncreas Artificial. Proyecto Fin de Grado en la Univesidad Politécnica de Madrid, 2017 [en línea][recuperado el 06/11/2018]. Recuperado de Internet <URL: http://oa.upm.es/52309/ (procedente de http://oa.upm.es/view/year/2017.default.html)>	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.11.2018

Examinador
A. Figuera González

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G06F, A61M

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, MEDLINE, XPAIP, XPESP, XPI3E, XPIEE, Internet