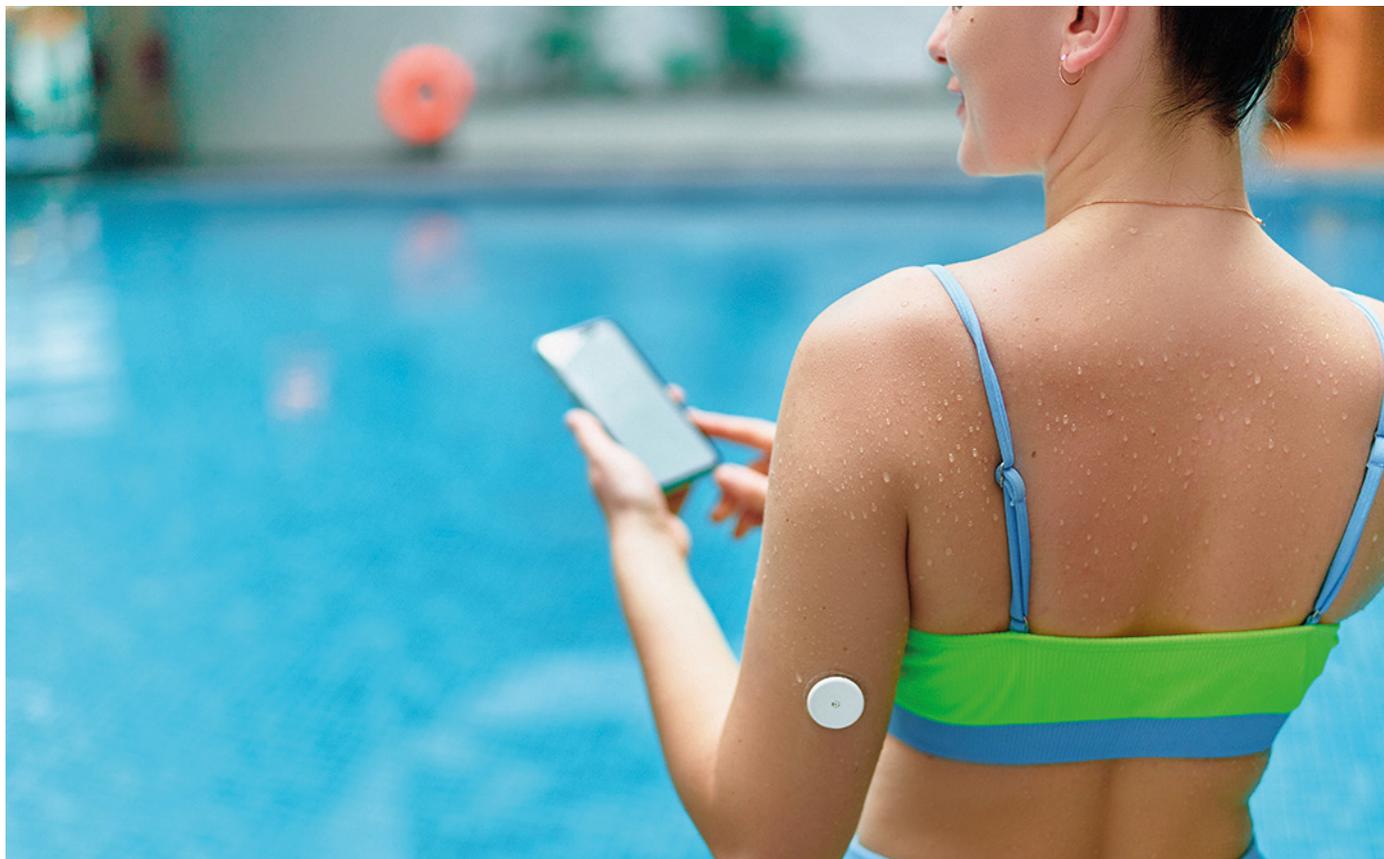


**Jorge Bondia**

Catedrático de Universidad
Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València;
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas,
Instituto de Salud Carlos III



Sistemas de ayuda a la toma de decisiones en diabetes: estado actual

La mejora de la exactitud de los monitores continuos de glucosa ha sido el gran impulsor del desarrollo tecnológico en diabetes tipo 1, permitiendo avanzar hacia la automatización de las complejas decisiones que su gestión conlleva. Las bombas de insulina con sistemas de control de lazo cerrado híbridos (HCL) son ya una realidad, ajustando la infusión de insulina automáticamente en cada nueva medida de glucosa según cierto “algoritmo de control”. Desde su aparición

en el mercado en 2017 ya son seis los sistemas comercializados. Sin embargo, una gran mayoría de personas con diabetes tipo 1 seguirán en terapia de “lazo abierto”, mayoritariamente con inyecciones múltiples de insulina (MDI) mediante plumas. Con la llegada de las “plumas inteligentes” con conectividad, tenemos una pieza fundamental que faltaba en este caso: el registro fiable de las dosis de insulina. Pero los datos, por sí solos, no bastan, si no se traducen en acciones.

¿Pueden beneficiarse estas personas del avance tecnológico para ayudarles a tomar mejores decisiones en su día a día?

Esto es precisamente lo que pretenden los “sistemas de ayuda a la decisión” (DSS), cuyo estado actual de desarrollo analizamos en este artículo. Fuera de este análisis quedan los sistemas orientados al profesional sanitario para ayuda al diagnóstico o decisión del tratamiento, con requerimientos y soluciones muy diferentes.

¿QUÉ SE ESPERA DE UN DSS?

“Ayudar a decidir” es un término muy amplio y es necesario conocer qué funcionalidades debería tener un DSS para que sea considerado útil. Y la mejor forma de conocerlo es preguntarles directamente a los usuarios. En *Wilson et al.*¹ se presenta el resultado de un cuestionario de 70 preguntas a 1542 pacientes, 390 con terapia MDI y 1152 con bomba de insulina. El cuestionario se pasó entre octubre de 2017 y mayo de 2018. Centrándonos en usuarios MDI, un 80% no había usado nunca una app para calcular la dosis de insulina, un 12.3% lo hacía habitualmente, y un 7.7% había dejado de hacerlo (es decir, un 38.5% de los usuarios de apps habían abandonado), siendo las dos primeras razones de este abandono el paso a bomba de insulina, y, mucho más relevante, la dificultad de uso de la app y gran consumo de tiempo que requería. A pesar de ello, un 78% se mostraba “interesado” o “muy interesado” en usar una app para ayudarle a gestionar su diabetes. Está claro que para que un sistema funcione (sea cual sea), la percepción de utilidad y facilidad de uso es fundamental. Preguntados sobre las funcionalidades que esperarían de tal sistema, más de un 50% se mostraba “muy interesado” en un sistema capaz de:

- Mostrar la predicción de la glucosa en el siguiente par de horas
- Ayudar a evitar la hipoglucemia
- Calcular la dosis de insulina
- Recomendar la dosis de insulina rápida en las comidas, así como la dosis de insulina lenta
- Informar de la insulina a bordo
- Recomendar cambios en el momento de inyección
- Recomendar la ratio insulina-carbohidratos
- Cuantificar carbohidratos
- Permitir introducir características de la comida (carbohidratos, grasas, proteínas)

- para ayudar a la gestión de la glucosa
- Ayudar a la gestión de la glucosa durante y después del ejercicio, incluyendo la predicción de la glucemia
- Integrar un monitor de actividad física para mejorar la gestión del ejercicio y las predicciones durante el mismo.

Por otra parte, el DSS debería ser capaz de alertar sobre eventos de hipoglucemia, predicción de hipoglucemia (la mayoría prefieren ser avisados entre 15 y 30 minutos antes), predicción de hipoglucemia nocturna, hiperglucemia, predicción de hiperglucemia, omisión de bolos, y necesidad de cambios de insulina o ingesta de carbohidratos debido al ejercicio.

Es decir, todo, lo cual no es nada sorprendente, reflejando la dificultad de la gestión diaria de la diabetes.

¿QUÉ OFRECEN LOS SISTEMAS COMERCIALES ACTUALES?

Desde la aparición en el mercado en el año 2017 de la primera pluma inteligente, InPen™ por Companion Medical (empresa adquirida en 2020 por Medtronic), son numerosos los fabricantes que le han seguido en este campo, desarrollando plumas inteligentes o capuchones para plumas estándar dotándolas de la misma conectividad. Puede encontrarse una buena revisión de la tecnología actual en *Yoo et al.*². Destacaremos aquí los sistemas InPen™ (Medtronic), NovoPen® 6 y NovoPen Echo® Plus (NovoNordisk) y Bigfoot Unity™ (Bigfoot Biomedical), centrándonos en las funcionalidades de ayuda al paciente que implementan, más allá del registro de datos junto a información de un monitor continuo de glucosa.

El sistema InPen™ ofrece información de la última dosis y su momento de inyección, función de recordatorio de inyección de dosis, visualiza información de la insulina a bordo, e incorpora un calculador de bolo.

Funciones similares son las ofrecidas por Bigfoot Unity™ en los capuchones que incorpora para insulina rápida y lenta, mostrando información de la terapia prescrita por el profesional sanitario (previamente introducida en la app) y tiempos desde la última inyección, permitiendo el cómputo por ejemplo de bolos correctores. »

CONTRARIAMENTE A LOS SISTEMAS COMERCIALES QUE OFRECEN INFORMACIÓN ÚTIL AL PACIENTE PARA LA TOMA DE DECISIONES, O REALIZA RECOMENDACIONES BASADAS EN REGLAS (ESTÁTICAS), UN SISTEMA BASADO EN EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO NO ESTÁ PROGRAMADO PARA DAR UNA SERIE DE RESULTADOS, SINO QUE ÉSTOS EMERGEN DE UN MÁS O MENOS COMPLEJO PROCESO DE MINERÍA DE DATOS Y APRENDIZAJE DE UNA RELACIÓN ENTRADA-SALIDA DE LOS MISMOS

» **NovoPen® 6 y NovoPen Echo® Plus** sólo visualizan el tiempo y dosis de la última inyección, recayendo la integración de datos en plataformas de terceros. Claramente estas funcionalidades están lejos de cubrir aquello que se espera de un DSS, aunque pueden ayudar en algunos aspectos tal y como se demuestra en Adolfsen et al.³, donde se estudiaron 94 pacientes con el NovoPen® 6. Se reporta una mejora del tiempo en rango (TIR +1.9 h/día), reducción del tiempo en hiperglucemia (TAR -1.8 h/día), y reducción de hipoglucemia L2 (≤ 54 mg/dL) (-0.3 h/día), así como una disminución de omisión de bolos de un 25% a un 14% (asumiendo 3 comidas al día).

Aparte de los sistemas anteriores, merece especial mención el sistema **DreaMed Advisor Pro** que analiza patrones de glucosa y realiza recomendaciones sobre la sintonización de la terapia del lazo abierto (basales, factor de corrección [CF], ratio insulina-carbohidratos [CR]), tanto en terapia CSII como MDI. Sin embargo, el usuario es el profesional sanitario, que debe aceptar dichas recomendaciones. No está pensado para el uso directo del paciente. El sistema está aprobado para diabetes tipo 1 y tipo 2. Se basa en el desarrollo de sistemas expertos mediante técnicas de lógica borrosa (un campo de la inteligencia artificial), que plasman el conocimiento médico matemáticamente me-

zada en aplicaciones de la inteligencia artificial y aprendizaje automático en la diabetes. Se remite al lector a las excelentes revisiones recientes de *Woldaregay et al.*⁵ centrada en modelado y predicción basado en datos, así como *Tyler et al.*⁶ y *Vettoretti et al.*⁷, donde se revisan aplicaciones del aprendizaje automático a los diferentes componentes de un DSS, como son, más allá de la predicción de glucosa, el ajuste automático y adaptación de los parámetros de la terapia de lazo abierto, la detección de ingestas y estimación de carbohidratos, las alertas de hipoglucemia (postprandiales, nocturnas e inducidas por el ejercicio). Es intensa la investigación en este campo, y va in crescendo impulsada por el acceso a grandes bases de datos como el Tidepool Big Data Donation Dataset, y los estudios T1Dexi (Type 1 Diabetes Exercise Initiative, con 497 adultos durante 4 semanas) y T1Dexi-P (la versión pediátrica, 250 participantes de 12 a 17 años durante 10 días), ambos esponsorizados por el Leona M. and Harry B. Helmsley Trust.

Caben resaltar en el ámbito de los DSS, el trabajo de los grupos del Imperial College London (Dr. Pau Herrero), la Universidad de Virginia (Prof. Marc Breton), OHSU (Prof. Peter Jacobs), y, más cercano a nosotros, la Universitat de Girona, de manos de mi colaborador el Prof. Josep Vehí, que se resumen a continuación.

ESTÁ CLARO QUE ESTOS SISTEMAS SON UNA PRIMERA GENERACIÓN Y COMO SIEMPRE PRESENTAN CARENCIAS, PERO SE ECHAN EN FALTA PIEZAS FUNDAMENTALES COMO LA PREDICCIÓN Y ADAPTACIÓN. ES AQUÍ DONDE ENTRAN EN JUEGO TÉCNICAS COMO EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (“MACHINE LEARNING”), ACTUALMENTE EN BOCA DE TODOS

dante un conjunto de reglas en lenguaje natural. En *Nimri et al.*⁴ se demuestra que las prestaciones del sistema no son inferiores al grado de acuerdo entre los médicos respecto a la dirección de ajuste de la terapia CSII ($51.8\% \pm 9.2\%$, $54.2\% \pm 6.4\%$, y $49.8\% \pm 11.6\%$ para el ajuste de basal, CR (Factor de corrección), y CF (ratio de carbohidratos), respectivamente). Es de relevancia la gran discrepancia entre las recomendaciones dadas por el conjunto de médicos que participaron en el estudio (17 profesionales de 11 países), lo cual dificulta el aprendizaje de dichos sistemas.

Está claro que estos sistemas son una primera generación y como siempre presentan carencias, pero se echan en falta piezas fundamentales como la predicción y adaptación. Es aquí donde entran en juego técnicas como el aprendizaje automático (“machine learning”), actualmente en boca de todos. Se trata de un campo de la Inteligencia Artificial que aborda cómo “desenmarañar” información de los datos para ir aprendiendo de los mismos.

APRENDIZAJE AUTOMÁTICO, INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DSS

No haremos aquí una revisión extensa de la investigación reali-

Se remite al lector a las referencias incluidas en *Tyler et al.*⁶ y *Vettoretti et al.*⁷.

El sistema ABC4D del Imperial College London incluye un calculador de bolo avanzado para MDI basado en el “razonamiento basado en casos”, que compara la situación actual con casos anteriores registrados “parecidos”, interpolando la decisión. Basado en datos retrospectivos del paciente, el sistema ajusta automáticamente el perfil basal y los parámetros del calculador de bolos (CR, CF). En un estudio durante 6 semanas en el domicilio con 10 pacientes adultos, se observó una tendencia a la reducción de la hipoglucemia posprandial en la semana 6 en comparación con la semana 1, aunque sin significancia estadística.

El sistema DSS de la Universidad de Virginia identifica el riesgo sistemático de hipoglucemia e hiperglucemia, y modula la insulina basal (patrones de tasa para CSII o dosis total y tiempo para MDI), ratio insulina-carbohidratos y factor de sensibilidad/factor de corrección a la insulina. Esto se lleva a cabo utilizando técnicas de re-simulación, que permiten estudiar el efecto de un reemplazo de la terapia con insulina en los datos clínicos recopilados. En un estudio de pacientes hospitalizados que »

» comprendió varias comidas y dos series de ejercicio de 45 minutos con 24 sujetos (16 CSII y 8 MDI), se logró una reducción de la variabilidad de la glucosa en comparación con el tratamiento habitual (coeficiente de variación: 0.36 ± 0.08 vs. 0.33 ± 0.06) manteniendo el control glucémico (CGM promedio: 155.2 ± 27.1 mg/dL vs. 155.2 ± 23.2 mg/dL), al reducir la exposición a la hipoglucemia ($\% < 70$ mg/dL: $3.8 \pm 4.6\%$ vs. $1.8 \pm 2\%$).

DailyDose, el sistema desarrollado por OHSU, proporciona ajustes semanales de los parámetros de la terapia MDI. El sistema se basa en la técnica de clasificación supervisada KNN (“k-nearest neighbors”), entrenada para identificar causas de hiperglucemia e hipoglucemia, así como los ajustes necesarios de la terapia de un conjunto de potenciales recomendaciones. El sistema se ha validado con una cohorte de 25 adultos⁸, no observando mejoras en el control glucémico. Sin embargo, un análisis posterior reveló una mejora del tiempo en rango del 6.3% en aquellos pacientes que habían aceptado más de la mitad de recomendaciones dadas por el sistema, comparado con aquellos que no lo había hecho. Esto pone de relieve algo evidente: una condición necesaria (pero no suficiente) para que un DSS funcione, es que el paciente aplique las recomendaciones dadas. Y para ello, debe confiar en el DSS, cosa que hará cuando se haya demostrado suficientemente que funciona.

Terminaremos citando la investigación dirigida por la *Universitat de Girona*, que

aborda, entre otras cosas, la predicción de hipoglucemia nocturna a partir del análisis retrospectivo de datos del monitor continuo de glucosa (con y sin monitor de actividad física), recomendando la ingesta de carbohidratos antes de ir a dormir en caso de predicción de hipoglucemia. En Parcerisas et al.⁹ se demuestra la viabilidad de la clasificación de hipoglucemias nocturnas mediante la técnica de “máquinas de soporte vectorial” (SVM) en un estudio retrospectivo con 10 pacientes, con una sensibilidad y especificidad mediana del 71% y 76%, respectivamente, considerando modelos poblacionales e información de actividad física. Dichas cifras se redujeron ligeramente al 70% y 72% sin información de la actividad física.

TRANSFORMANDO LA REGULACIÓN

Las técnicas de aprendizaje automático no sólo están transformando las capacidades de los sistemas en los que se integra, sino también su regulación. Estar en “continuo cambio” es un concepto que choca con el proceso regulatorio, que gusta precisamente de lo opuesto: una vez demostrada la seguridad de un sistema, cuanto menos pueda cambiar mejor, cuanto más poblacional mejor.

Contrariamente a los sistemas comerciales que ofrecen información útil al paciente para la toma de decisiones, o realiza recomendaciones basadas en reglas (estáticas), un sistema basado en el aprendizaje automático no está programado para dar una serie de resultados, sino que éstos emergen de un más o menos complejo

proceso de minería de datos y aprendizaje de una relación entrada-salida de los mismos. Podríamos distinguir entre sistemas entrenados a priori, que no cambiarán lo aprendido de forma autónoma, y sistemas adaptativos que van aprendiendo nuevas relaciones conforme más datos llegan. Y ello, en su mayoría, en forma de complejas cajas negras (como por ejemplo las famosas “redes neuronales profundas”), cuyos resultados no son explicables por el humano (aunque se trabaja en el desarrollo de métodos para dotar de explicabilidad a la Inteligencia Artificial).

¿CÓMO REGULAR TALES SISTEMAS?

La FDA publicó en 2021 su Plan de Acción para Software como Dispositivo Médico basado en Inteligencia Artificial/Machine Learning (AI/ML SaMD)¹⁰. En él se define un nuevo marco regulatorio en el que el fabricante debe proporcionar documentación definiendo “qué” puede cambiar durante el proceso de aprendizaje (SPS – SaMD Pre-Specifications) y “cómo” el algoritmo va a aprender y cambiar manteniéndose seguro y eficaz (ACP – Algorithm Change Protocol). Por otra parte, la FDA señala la necesidad de un manual de buenas prácticas en AI/ML (GMLP – Good Machine Learning Practice), entre otras cosas.

En Europa se ha publicado una guía sobre “Inteligencia Artificial confiable”. Esperemos que la regulación ayude, y no sea una barrera para la llegada al mercado de los sistemas DSS que esperan los usuarios. **D**

REFERENCIAS

- 1 Wilson, L. M., Tyler, N., Jacobs, P. G., Gabo, V., Senf, B., Reddy, R., & Castle, J. R. (2020). Patient Input for Design of a Decision Support Smartphone Application for Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(6), 1081–1087. <http://doi.org/10.1177/1932296819870231>
- 2 Yoo, J. H., & Kim, J. H. (2023). Advances in Continuous Glucose Monitoring and Integrated Devices for Management of Diabetes with Insulin-Based Therapy: Improvement in Glycemic Control. *Diabetes & Metabolism Journal*, 47(1), 27–41. <http://doi.org/10.4093/dmj.2022.0271>
- 3 Adolfsson, P., Hartvig, N. V., Kaas, A., Møller, J. B., & Hellman, J. (2020). Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections after Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 22(10), 709–718. <http://doi.org/10.1089/dia.2019.0411>
- 4 Nimri, R., Oron, T., Muller, I., Kraljevic, I., et al., Adjustment of Insulin Pump Settings in Type 1 Diabetes Management: Advisor Pro Device Compared to Physicians' Recommendations. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 16(2), <https://doi.org/10.1177/1932296820965561>
- 5 Woldaregay, A. Z., Årsand, E., Walderhaug, S., Albers, D., Mamykina, L., Botsis, T., & Hartvigsen, G. (2019). Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes. *Artificial Intelligence in Medicine*, 98, 109–134. <http://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.07.007>
- 6 Tyler, N. S., & Jacobs, P. G. (2020). Artificial Intelligence in Decision Support Systems for Type 1 Diabetes. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(11), 3214–26. <http://doi.org/10.3390/s20113214>
- 7 Vettoretti, M., Cappon, G., Facchinetti, A., & Sparacino, G. (2020). Advanced Diabetes Management Using Artificial Intelligence and Continuous Glucose Monitoring Sensors. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(14), 3870–18. <http://doi.org/10.3390/s20143870>
- 8 Castle, J.R., Wilson, L.M., Tyler, N.S., Espinoza, A.Z., Mosquera-Lopez, C.M., et al. (2022). Assessment of a Decision Support System for Adults with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 24(12), 892–897. <http://doi.org/10.1089/dia.2022.0252>
- 9 Parcerisas, A., Contreras, I., Delecourt, A., Bertachi, A., Beneyto, A., Conget, I., et al. (2022). A Machine Learning Approach to Minimize Nocturnal Hypoglycemic Events in Type 1 Diabetic Patients under Multiple Doses of Insulin. *Sensors*, 22(4), 1665. <http://doi.org/10.3390/s22041665>
- 10 <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>