

Simulación del algoritmo de calibración del monitor de glucosa en tiempo real Guardian RT[®] y evaluación de su incertidumbre.

P.A. Moreno^{1,4}, M.E. Hernando^{1,4}, J.J. Serrano Olmedo^{1,4}, M. Rigla^{2,4}, G. García^{1,4}, A. de Leiva^{3,4} y E.J. Gómez^{1,4}

¹Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid
<pmoreno;elena;egomez;ggarcía>@gbt.tfo.upm.es; jjserran@etsit.upm.es

² Servicio de endocrinología y nutrición, Corporación Sanitaria Parc Tauli, Sabadell

³ Servicio de endocrinología y nutrición, Hospital Sant Pau, Barcelona

⁴CIBER-BBN: Network of Research for Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine, Madrid.

Resumen

Se ha realizado un estudio del algoritmo de calibración y representación de los valores de glucosa del monitor continuo de glucosa en tiempo real Guardian RT[®], con el fin de valorar la incertidumbre de sus medidas. Se ha utilizado una patente relacionada con dicho sistema para obtener el algoritmo más aproximado posible al ejecutado por el dispositivo. A través de la comparación realizada con el sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo diferido CGMS Gold[®], validado muy positivamente en experimentos clínicos, hemos logrado obtener de manera cualitativa la incertidumbre y fiabilidad que presentan los valores de glucosa suministrados por el sistema objetivo del estudio. En última instancia, el objetivo final es obtener el mínimo número de tomas de muestra de sangre necesarias para calibración de los monitores manteniendo una fiabilidad suficiente para su uso clínico.

1. Introducción

El presente trabajo de investigación se centra en el campo del seguimiento de pacientes con diabetes, una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población mundial [1]. En aquellos casos en que los que se precisan tratamientos con insulina, los pacientes deben calcular la dosis previa a una comida, en función del nivel de glucemia y de la previsión del contenido en carbohidratos de la ingesta.

En la práctica clínica habitual, la medida de la glucosa se realiza de forma intermitente (3-7 medidas/día) por medio de glucómetros en los que el paciente introduce una gota de sangre y devuelven la concentración de glucosa capilar.

El ideal sería disponer de medidores no invasivos que registraran la glucosa de forma continua. Existen dispositivos comerciales, pero aún no se utilizan de forma generalizada debido a su alto precio y su baja precisión. La mayoría de estos monitores comerciales se basan en un sensor que se inserta en la zona subcutánea y mediante un principio enzimático, conocido como glucosa oxidasa, genera una señal de corriente eléctrica proporcional a la concentración de glucosa en el líquido intersticial. Estos

sistemas requieren ser calibrados varias veces al día con valores de glucemia capilar obtenidos de un glucómetro para reajustar la sensibilidad del sensor.

Los sensores continuos más interesantes para ayudar a los pacientes a ajustar su terapia son los que presentan las medidas en tiempo real, como es el caso del Guardian RT[®] de Minimed Medtronic, pero podrían tener una menor incertidumbre que los sensores equivalentes que presentan la información de forma retrospectiva, como el CGMS Gold[®] del mismo fabricante. La posible pérdida de precisión es debida principalmente al algoritmo de calibración y de reconstrucción de los datos. En los sensores retrospectivos se reconstruye cada punto de glucosa teniendo en cuenta tanto calibraciones pasadas como posteriores al instante representado, mientras que en los sensores en tiempo real, sólo se dispone de las calibraciones pasadas.

En este trabajo se reproduce el algoritmo de calibración del sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo real Guardian RT[®], para poder realizar el posterior estudio del funcionamiento del sistema validando la fiabilidad de sus resultados en comparación con el sistema en tiempo diferido CGMS Gold[®].

El objetivo global del trabajo es aportar argumentos para obtener el mínimo número de calibraciones necesarias para el Guardian RT[®], manteniendo en sus mediciones la suficiente incertidumbre para no suponer un peligro para la salud del paciente.

2. Métodos

Podemos clasificar el objetivo general del trabajo en dos fases:

- Reconstrucción de los valores de glucosa proporcionados por el Guardian RT[®] a partir de las medidas capilares de calibración y de los datos de corriente eléctrica obtenidos por el sensor del dispositivo.
- Validación del funcionamiento interno del Guardian RT[®] mediante la comparación de sus valores de

glucosa recreados a partir de los datos de corriente del sensor del CGMS Gold[®], con los valores originales obtenidos por el sistema en tiempo diferido.

Se ha dispuesto de datos de glucosa obtenidos en dos registros de ocho y seis pacientes respectivamente, que utilizan simultáneamente los sensores Guardian RT[®] y CGMS Gold[®] insertados en el abdomen a menos de 3cm de distancia, durante un período de registro de 72 horas con medidas cada 5 minutos. Ambos sistemas utilizan los valores de glucosa capilar proporcionados por el glucómetro One Touch Ultra[®] para el proceso de calibrado. Los relojes de los sensores y del glucómetro han sido previamente sincronizados.

Para simular el mecanismo de obtención de los valores de glucosa del sistema Guardian RT[®], de manera que la diferencia entre los valores de glucosa reconstruidos y los proporcionados por el dispositivo sea lo más pequeña posible, utilizamos como documentación la patente *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm*[2]. En ella se utiliza la siguiente fórmula para obtener los valores de glucosa (BG_{level}), medidos en mg/dl, a partir de la corriente ($ISIG$), medida en nA, proporcionada por el sensor:

$$BG_{level} = slope \cdot ISIG$$

El término *slope* hace referencia a la pendiente de una recta que se obtiene de la ecuación anterior, este término variará con cada nueva medida capilar que se introduzca en el monitor para realizar el calibrado. La patente revisada propone un mecanismo de auto-ajuste del *slope* basado en el diagrama de flujo de la Figura 1.

El diagrama está regido por una serie de criterios donde se realizan comprobaciones a distintas relaciones entre pares de puntos denominados *Calibration Factor (CF)*, que vienen dados por la siguiente expresión:

$$CF = \frac{BG_{calib}}{ISIG_{calib}}$$

Donde BG_{calib} corresponde al valor de glucosa capilar utilizado para la calibración, e $ISIG_{calib}$ al valor de corriente proporcionado por el sensor en el instante de calibrado.

Las comprobaciones realizadas en los criterios nos muestran si ha habido un fallo en el sensor, si se ha producido un cambio en la sensibilidad del mismo o si únicamente ha sido ruido lo que ha alterado el proceso de lectura. Para determinar estas posibles situaciones se establecen determinados umbrales cuyos valores dependen de cada sensor y no son especificados en la patente [2]. Estos valores son cruciales ya que regularán el flujo de funcionamiento del diagrama y determinarán la forma de calculo del *slope*, y por tanto los valores de glucosa obtenidos.

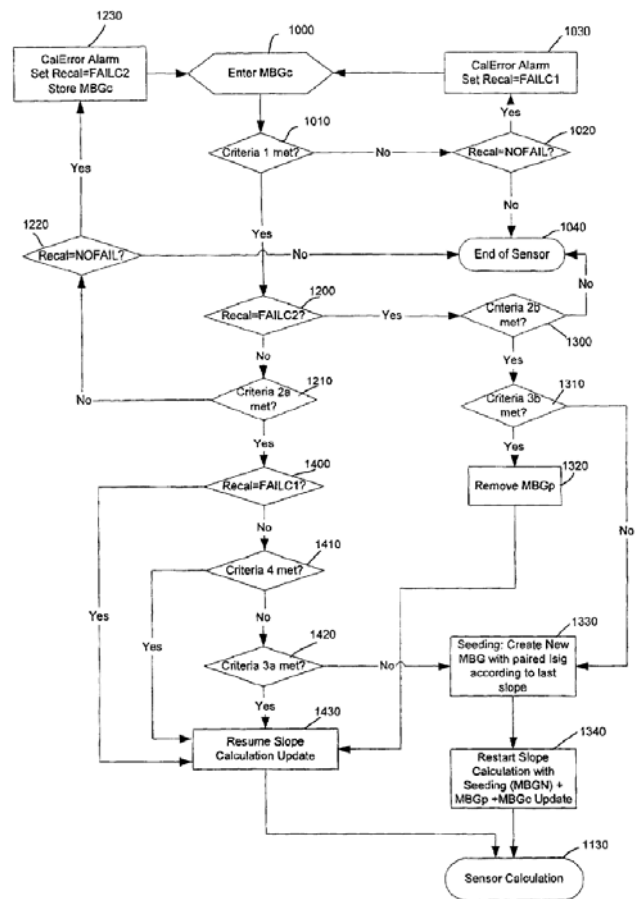


Figura 1. Diagrama de flujo del procedimiento de auto-ajuste del Guardian RT[®]

En este trabajo hemos tenido que adaptar el algoritmo de reconstrucción del diagrama de flujo, utilizando los datos de calibración y corriente del sensor, ya que el funcionamiento descrito en la patente no era del todo correcto.

En dicho diagrama encontramos 4 umbrales, *threshold1* y *threshold2* asociados al criterio 2a y 2b donde se comprueba si la estimación del *slope* es muy diferente al *Calibration Factor* asociado al punto de calibración, lo cual determinaría un fallo en el sensor. Por otra parte los umbrales *threshold3* y *threshold4* asociados al criterio 4 determinan si es necesario un reajuste en la sensibilidad del sensor.

Los umbrales se han fijado empíricamente para que los valores de glucosa obtenidos sean lo más parecidos posible a los valores originales suministrados por el Guardian RT[®]. Con los datos derivados de los criterios se han ido proporcionando valores orientativos a cada umbral, de tal manera que su cumplimiento produjera una reducción en la diferencia entre los valores de glucosa obtenidos a través de nuestra simulación (BG_{recons}) y los proporcionados originariamente por el sistema (BG_{level}).

Para cuantificar esta diferencia hemos utilizado el error cuadrático medio expresado en la siguiente fórmula, siendo N el número de valores de glucosa obtenidos en un registro de 72 horas:

$$\text{error} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\text{BGlevel}_i - \text{BGrecons}_i)^2}{N}}$$

Una vez obtenida la mejor aproximación del mecanismo de reconstrucción se puede realizar la comparación de los sistemas Guardian RT® y CGMS Gold®. La manera de proceder consiste en aplicar el diagrama de flujo anterior con los datos de corriente (ISIG) obtenidos del sistema en tiempo diferido, y los respectivos valores de calibración. De esta forma obtenemos el hipotético resultado que nos ofrecería el Guardian RT® en el caso de tener los mismos valores de ISIG y calibración que el CGMS Gold®, pudiendo así establecer una comparación entre ellos a partir de los valores de glucosa obtenidos. Ésto ha permitido validar cualitativamente el funcionamiento y la incertidumbre del Guardian RT®.

Tomaremos los valores del CGMS Gold® como referencia debido a que presentan una mayor fiabilidad por realizarse la monitorización en tiempo diferido, siendo el más utilizado y validado en experimentos clínicos [3]. Y al igual que en la parte de simulación, utilizaremos para medir la diferencia entre los valores de los sistemas el error cuadrático medio expresado en la anterior fórmula.

3. Resultados

Se han podido establecer los umbrales *threshold1* y *threshold2* con valores de 64 y 80 respectivamente, pero no así los umbrales *threshold3* y *threshold4* debido a que hemos llegado a numerosas contradicciones que nos han obligado a desechar el criterio 4. De esta misma manera no hemos podido tener en cuenta el criterio 1 que comprueba que el *Calibration Factor* se encuentra en un determinado rango. El resto de criterios enunciados se ajustan a las especificaciones que se dan en la patente [2].

La siguiente tabla representa los errores obtenidos para cada paciente en la simulación del funcionamiento del Guardian RT® siguiendo la fórmula del error cuadrático expuesta anteriormente.

Paciente (Registro 1)	error (mg/dl)	Paciente (Registro 2)	error (mg/dl)
<i>cgs</i>	8,17	<i>cgs</i>	19,31
<i>ebp</i>	13,94	<i>ebp</i>	13,11
<i>ebp2</i>	9,07	<i>ebp2</i>	11,18
<i>meg</i>	12,10	<i>meg</i>	5,56
<i>sca</i>	28,45	<i>sca</i>	6,35
<i>tao</i>	11,23	<i>tao</i>	11,65
<i>top</i>	14,64	<i>top</i>	6,12
<i>dlr</i>	4,08		

Tabla 1. Resumen de errores reconstrucción de Guardian RT®

Obteniendo como promedio total de todos los errores calculados un 11,62 mg/dl. Si representamos los valores de glucosa originales (BGLevel), los obtenidos mediante

la simulación (BGRcons) y los puntos de calibración (BGCalib), tenemos, como ejemplo, para el paciente *ebp* en su registro 2 la siguiente figura (Figura 2):

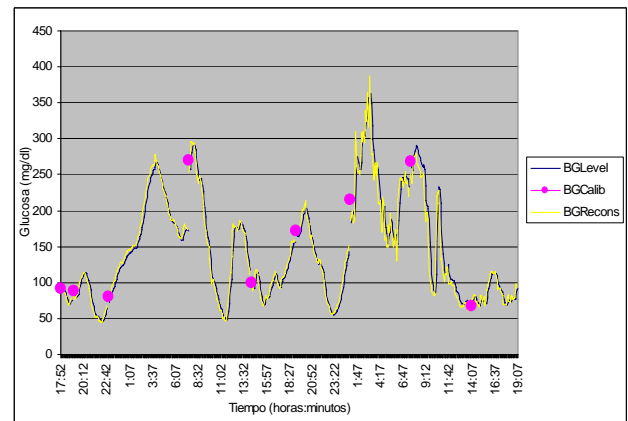


Figura 2. Representación del Registro 1 del paciente ebp2

En cuanto a la comparación entre Guardian RT® y el CGMS Gold®, los errores obtenidos respecto a la diferencia entre los valores proporcionados por el sistema en tiempo diferido y los del sistema en tiempo real son los siguientes:

Paciente (Registro 1)	error (mg/dl)	Paciente (Registro 2)	error (mg/dl)
<i>cgs</i>	30,00	<i>cgs</i>	36,49
<i>ebp</i>	38,61	<i>ebp</i>	28,07
<i>ebp2</i>	37,02	<i>ebp2</i>	43,25
<i>meg</i>	20,14	<i>meg</i>	41,54
<i>sca</i>	22,67	<i>sca</i>	22,28
<i>dlr</i>	22,89		

Tabla 2. Errores Guardian RT® vs CGMS Gold®

Donde el promedio de todos los errores es de 31,18 mg/dl. Escogiendo un paciente, por ejemplo *sca* en su segundo registro, para representar sus datos gráficamente vemos que la diferencia entre los dos sensores no es despreciable (Figura 3):

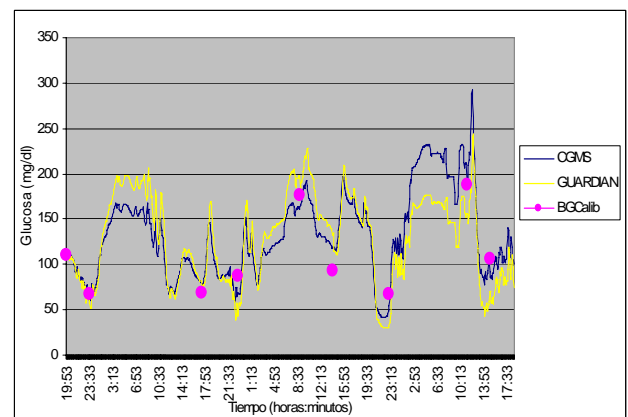


Figura 3. Comparación Guardian RT® vs CGMS Gold® de paciente sca - Registro 2

4. Conclusiones

Se ha propuesto para obtener el mecanismo de obtención de valores de glucosa la aplicación de la patente *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm*. [2], que a la vista de los resultados nos ha proporcionado una aproximación bastante fiable del algoritmo que utiliza el Guardian RT[®]. Por otra parte hemos utilizado el sistema de monitorización continua de glucosa en tiempo diferido para validar la incertidumbre de los valores de glucosa proporcionados por el Guardian RT[®].

Como podemos apreciar en los resultados de la primera parte del trabajo (Tabla 1 y Figura 2), la simulación es bastante fiable respecto a los datos originales. Además los errores obtenidos nos indican que el mecanismo de simulación es óptimo, con lo que tenemos una aproximación válida para proceder a realizar la comparación del Guardian RT[®] con el CGMS Gold[®]. Por tanto se ha conseguido un algoritmo de reconstrucción, que actualmente se encuentra en una segunda fase de depuración y ajuste, lo suficientemente aceptable para reconstruir con fiabilidad los valores proporcionados por el Guardian RT[®].

Viendo los resultados de la Tabla 2 y de Figura 3 podemos decir que la fiabilidad del Guardian RT[®] no es tan óptima como la del CGMS Gold[®], ya que existe una diferencia de unos 31,18 mg/dl entre los dos sistemas. La falta de precisión del sensor continuo puede llevar a tomar decisiones de administración de insulina (o ausencia de la misma) peligrosas para la salud del paciente que puede llevarle a estados de hiperglucemia o hipoglucemia. Esto implica que los pacientes deben tomar con relativa precaución los valores proporcionados con el Guardian RT[®].

Por tanto el comportamiento del Guardian RT[®] es peor que el CGMS Gold[®] utilizando el mismo número de calibraciones. Con lo que respecto al objetivo global del trabajo no hemos conseguido argumentos necesarios para obtener el número mínimo de calibraciones. Todo lo contrario, se debería analizar si la diferencia entre los dos sistemas disminuiría aumentando el número de calibraciones, lo que se propone para trabajos futuros.

Referencias

- [1] World Health Organization, Fact Sheet N° 312. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.
- [2] Shin J, Holtzclaw K. *Real Time Self-Adjusting Calibration Algorithm*. Patent No: US 6.895.263 B2. United States Patent, 2005.
- [3] Pagina web de Minimed Medtronic[®] Finlandia. Continuous Glucosa Monitoring. <http://www.medtronic.fi/UK/health/diabetes/cgms.html> (Consultada en Abril 2008)
- [4] *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 8, núm 3, 2006, pp 318-325 (ISSN)
- [5] *Diabetes Care*, vol. 25, 2002, pp 889-893 (ISSN)
- [6] *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 8, núm 3, 2006, pp. 347-358 (ISSN)