

# Evaluación pre-clínica de controladores para páncreas artificial en población pediátrica

Emilia Fushimi\*, María Cecilia Serafini\*<sup>†</sup>, Hernán De Battista\*, Fabricio Garelli\*

\*Grupo de Control Aplicado (GCA),

Instituto de Investigaciones en Electrónica, Control y Procesamiento de Señales (LEICI),  
Facultad de Ingeniería - UNLP - CONICET, Buenos Aires, Argentina.

<sup>†</sup>Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires  
email: emilia.fushimi@ing.unlp.edu.ar

**Resumen**—Los sistemas de páncreas artificial (AP) combinan el uso de una bomba de infusión continua de insulina con un monitor continuo de glucosa (CGM) y un algoritmo de control para mejorar la regulación de la glucemia. Los distintos algoritmos de control deben ser evaluados por simulación y en ensayos clínicos supervisados. Previo a los ensayos clínicos con población pediátrica programados para 2019 en el Hospital Garrahan, en este trabajo se evalúan *in silico* dos controladores diseñados por el equipo de trabajo: el algoritmo de control conmutado Automatic Regulation of Glucose (ARG), probado anteriormente *in vivo* en 5 pacientes adultos en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), y un controlador adaptivo denominado Amplitude Enable (AE), con el fin de determinar cuál es la estrategia de control más adecuada para el tratamiento de pacientes infantiles. En base a los resultados obtenidos y por la naturaleza oscilatoria de la respuesta del controlador AE, se opta por diseñar una modificación en el algoritmo ARG conmutado para adaptarlo a las necesidades específicas de la población infantil.

**Index Terms**—páncreas artificial, ensayos clínicos, control con restricciones, control conmutado

## I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, que son las responsables de la secreción de insulina, hormona anabólica encargada de estimular la absorción de glucosa y la sintetización de glucógeno. Por lo tanto, las personas con DMT1 tienden a tener altos niveles de glucemia (presencia de glucosa en sangre), lo que puede causar complicaciones micro y macrovasculares.

Actualmente, los tratamientos existentes que permiten a las personas con esta enfermedad mantenerse dentro de los límites de normoglucemia ([70–180] mg/dl) están basados en la dosificación de insulina mediante varias inyecciones al día (MDI- Multiple Daily Injections) o mediante bombas de infusión continua de insulina (CSII - Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). Este último tratamiento permite la potencial incorporación de algoritmos de control para regular la infusión de insulina por la bomba, con la ayuda de monitores continuos de glucosa (CGM, por sus siglas en inglés). Para poder ser implementados en sistemas de Páncreas Artificial (AP), estos algoritmos deben ser aprobados por organismos reguladores. Para ello deben ser intensamente validados *in silico* y luego puestos a prueba en ensayos clínicos supervisados. Los algoritmos de

los que se encuentra más evidencia clínica hasta la fecha son el control PID y el control predictivo (MPC - Model Predictive Control) [1].

En particular en Argentina, recientemente se propuso y validó experimentalmente el algoritmo de control Automatic Regulation of Glucose (ARG) en cinco pacientes de edad adulta con DMT1 en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) [2], [3]. Si bien el ensayo finalizó con resultados satisfactorios, es necesario realizar más y más intensas pruebas clínicas para validar estrategias, sobre todo teniendo en cuenta distintas franjas etarias y considerando que muchos de los sistemas de AP actuales están validados mayormente en poblaciones adultas [4]. De hecho, debido a que la mayoría de personas jóvenes e infantes con DMT1 suele presentar un mal control de la glucemia con terapias tradicionales [5, Cap. 11.9], [6], es de esperar que sean quienes obtengan mayor beneficio con un sistema de infusión de insulina automática [7].

Considerando esto, se proyectó para 2019 un ensayo clínico con pacientes pediátricos en colaboración con el Hospital Garrahan. Debido a los grandes cambios producidos en esta etapa de desarrollo y a la reducción en la sensibilidad insulínica [7], [8], el control glucémico en niños y adolescentes resulta más desafiante que en adultos. La figura 1 muestra una simulación comparando los tres grupos etarios presentes en el simulador UVA/Padova para un escenario de comidas similar al del ensayo clínico del HIBA utilizando el controlador ARG. Aquí se observa como el control glucémico para los niños y adolescentes presenta mayor excursión y episodios de hipo- e hiperglucemia más pronunciados en comparación con los adultos. En consecuencia, si bien como se mencionó antes, los resultados de los ensayos clínicos del HIBA en adultos fueron satisfactorios, es necesario reevaluar *in silico* las estrategias de control a utilizar para la franja etaria de interés.

En este trabajo se realiza una comparación entre el desempeño del algoritmo conmutado ARG y un algoritmo adaptivo propuesto por el grupo de trabajo, llamado Amplitude Enable (AE) [9] para la población pediátrica, a fin de determinar la estrategia más adecuada para el ensayo clínico programado en el Hospital Garrahan para el 2019.

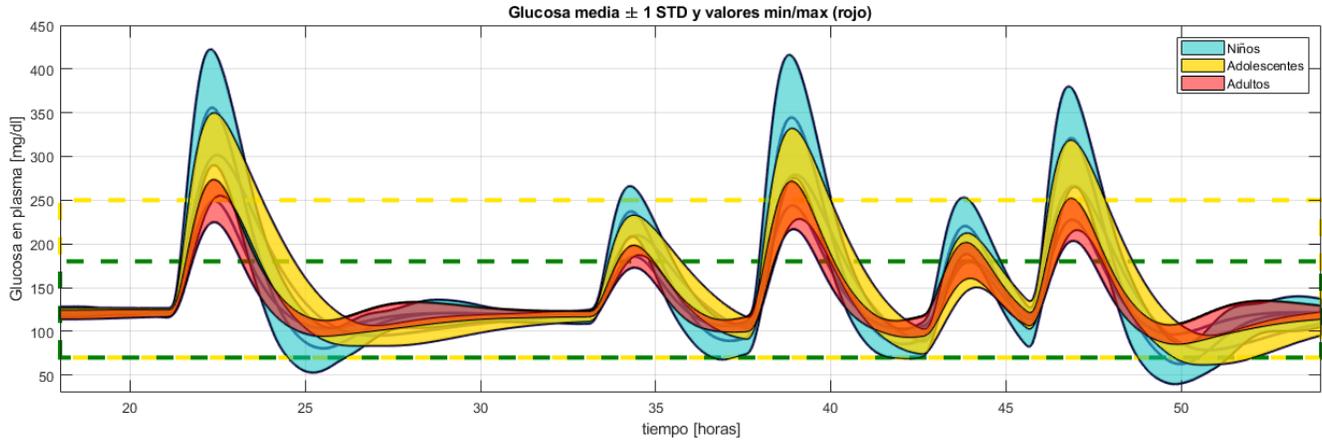


Figura 1: Evolución de la glucemia (media  $\pm$  1 std) de las 3 franjas etarias con un escenario de 5 comidas en 36hs, similar al ensayo clínico del HIBA con el controlador ARG para: 10 pacientes adultos (rojo), 10 pacientes adolescentes (amarillo) y 10 niños (cyan). Las líneas punteadas verdes delimitan el rango deseado ([70 – 180] mg/dl) y las amarillas el rango aceptable ([70 – 250] mg/dl) de glucemia.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

En esta sección, se describen brevemente el protocolo aprobado para el ensayo clínico del Garrahan 2019, y los dos esquemas de control propuestos para su evaluación y comparación *in silico* en la población pediátrica.

### II-A. Protocolo Ensayo Clínico Garrahan 2019

El protocolo para el ensayo clínico en colaboración con el Hospital Garrahan para el 2019 fue aprobado por el comité de ética de dicha institución en 2018. En este estudio, participarán 8 pacientes con diabetes tipo 1 que estén realizando tratamiento con bomba de insulina, con un rango de edad de 6 a 19 años. El ensayo *in vivo* se realizará en 3 fases:

- fase observacional con lazo abierto y monitoreo continuo de insulina
- fase de lazo cerrado con anuncio de comidas
- fase de lazo cerrado con detección automática de comidas

Cada sujeto participará de las 3 intervenciones programadas para poder realizar comparaciones entre los resultados de las mismas. Las tres fases cuentan con períodos de observación de 8 horas y dos ingestas de diferente composición de macronutrientes: un desayuno al comienzo del ensayo seguido de un período de 4 horas de observación, luego un almuerzo y por último otras 4 horas de observación de la evolución de la glucemia.

### II-B. Algoritmo ARG: Automatic regulation of glucose

La figura 2 muestra un esquema general del ARG. Éste consiste en un controlador principal LQG conmutado (SLQG, Switched Linear Quadratic Gaussian), con una capa de seguridad llamada Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE) que funciona por modo deslizante [2], [10] y cuya función es imponer una restricción en la cantidad de insulina activa en el cuerpo, conocida como Insulina a Bordo (IOB) [11]. El ARG regula la glucemia sin necesidad de

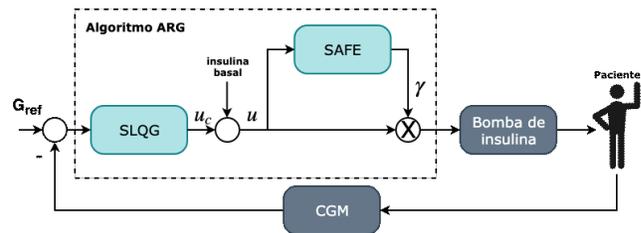


Figura 2: Diagrama en bloques del algoritmo ARG

administrar bolos prandiales de manera manual, sino que conmuta entre un controlador *agresivo* para contrarrestar el efecto de las comidas, y un controlador *conservador* que se encarga de mantener al paciente en los niveles de normoglucemia el resto del tiempo.

A partir de la medición entrante del CGM, el bloque del Switched Linear Quadratic Gaussian (SLQG) calcula la señal  $u_c$ . Dado que el controlador no posee acción integral, a  $u_c$  se le debe sumar la dosis de insulina basal de cada paciente. La resultante de esta operación será  $u$ , que sería la cantidad de insulina que se administraría si no estuviese la capa de seguridad SAFE. Aquí, el SAFE modula mediante su señal de salida  $\gamma$  ( $\gamma \in [0, 1]$ ) la señal  $u$  en caso de se intente violar la restricción impuesta en la IOB. El resultado de la multiplicación entre  $\gamma$  y  $u$  será la dosis calculada por el ARG con la que se comandará la bomba de insulina del paciente. A continuación, se hace una descripción más detallada de los bloques SLQG y SAFE.

**II-B1. Switched Linear Quadratic Gaussian (SLQG):** Como se mencionó previamente, el controlador principal del algoritmo ARG es un LQG conmutado (SLQG), conformado por un controlador *agresivo*  $K_2$  que se encarga de atenuar las perturbaciones de la comida, y uno *conservador*  $K_1$ , que mantiene la glucemia en el rango deseado el resto del tiempo. La conmutación de  $K_1$  a  $K_2$  puede ser manual (anuncio) o automática (detección). Si bien la detección automática de comidas fue validada exitosamente en trabajos previos

*in silico* [10], en la primera prueba clínica del controlador en los ensayos clínicos se optó por una conmutación a partir de un anuncio manual. De esta forma, se eliminó el compromiso entre rapidez de detección y falsos positivos, focalizando la prueba en el desempeño del controlador.

Cabe destacar que si bien en esta versión *manual* del ARG existe un anuncio de comida, éste no requiere que se ingrese la cantidad exacta de carbohidratos que se van a ingerir, sino que sólo se debe discriminar en tres categorías. Una gran diferencia con los tratamientos que requieren de un anuncio con la cantidad de CHO exactos a ingerir, es que el ARG no entrega bolos prandiales de lazo abierto. En cambio, lo que hace el anuncio es únicamente activar el modo *listening*, en el cual se analiza la tendencia de la glucemia. Cuando se detecta una tendencia creciente en las mediciones de CGM, se conmuta el controlador al modo *agresivo* durante una hora y se modifica el IOB máximo (IOB) de acuerdo al tamaño de la comida anunciada por 90 minutos (menor IOB para menor cantidad de Carbohidratos (CHO)).

*II-B2. Safety Auxiliary Feedback Element (SAFE):* El SAFE tiene como objetivo limitar la cantidad de insulina activa en el paciente. Para ello, primero se estima la insulina activa, ya que ésta es inaccesible. Luego, se define una ley de conmutación a partir de la IOB con el objetivo de modificar la ganancia del controlador principal cuando se supera el valor  $\overline{IOB}$ . La señal discontinua resultante es posteriormente promediada, resultando en  $\gamma$ , que es el factor (entre 0 y 1) que multiplicará la salida del controlador. El límite IOB tiene una forma constante a trozos y se define de la siguiente manera:

- Comidas pequeñas < 35 gCHO.  $\overline{IOB}_s(t) = IOB_{ss}(t) + 40 \text{ gCHO}/CR(t)$ .
- Comidas medianas [35,65) gCHO.  $\overline{IOB}_m(t) = IOB_{ss}(t) + 55 \text{ gCHO}/CR(t)$ .
- Comidas grandes  $\geq 65$  gCHO.  $\overline{IOB}_l(t) = IOB_{ss}(t) + 70 \text{ gCHO}/CR(t)$ .

donde  $IOB_{ss}(t)$  es el valor de estado estacionario de IOB ante la tasa de insulina basal correspondiente a cada paciente, y  $XX \text{ gCHO}/CR(t)$  es el bolo de insulina correspondiente a  $XX$  gramos de carbohidratos (gCHO) usando el factor Carbohydrate Ratio (CR) del paciente al momento de la comida. Cuando el sistema no se encuentra en situación prandial, el límite de IOB se fija como  $\overline{IOB}_s(t)$ , es decir, el asociado a una comida chica. De esta forma, se le da cierta libertad al controlador para realizar ajustes en la infusión basal cuando sea necesario.

### II-C. Algoritmo AE: Amplitude Enable

El bloque AE tiene el mismo principio de funcionamiento que el SAFE, con la diferencia que  $\overline{IOB}$  en lugar de ser constante a trozos, se define como un límite variante en el tiempo que posee la forma en la que evolucionaría la IOB para la terapia de lazo abierto, multiplicada por una constante  $\beta > 1$ , para darle libertad de acción al controlador [9]. Cuando se anuncia una comida, se computa la IOB correspondiente a un bolo de insulina para el tamaño de

comida seleccionado (chica: 40 gCHO, mediana: 55 gCHO, grande: 70 gCHO) y el CR del paciente. El resto del tiempo, se supone una infusión de insulina basal.

Debido a la forma de  $\overline{IOB}$  que define el AE, es posible utilizar un único controlador lo suficientemente agresivo como para compensar comidas, cuya ganancia se adapte mediante el AE en el período postprandial tardío, evitando hipoglucemias. El controlador principal puede ser de cualquier tipo. En este trabajo se utiliza a  $K_2$  para este fin, el cual fue diseñado y sintonizado para contrarrestar el efecto de las ingestas. La figura 3 muestra un diagrama en bloques del controlador propuesto.

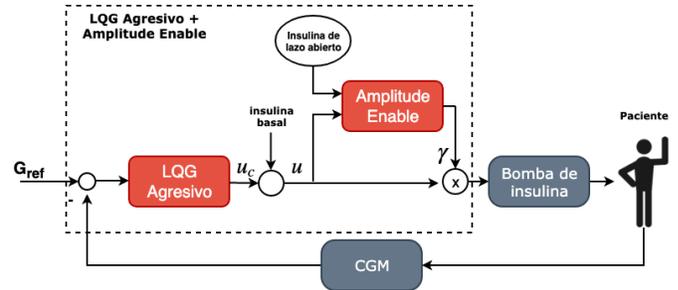


Figura 3: Diagrama en bloques del controlador LQG agresivo con el Amplitude Enable

En la figura 4 puede verse la diferencia del límite de IOB para los dos métodos descritos anteriormente.

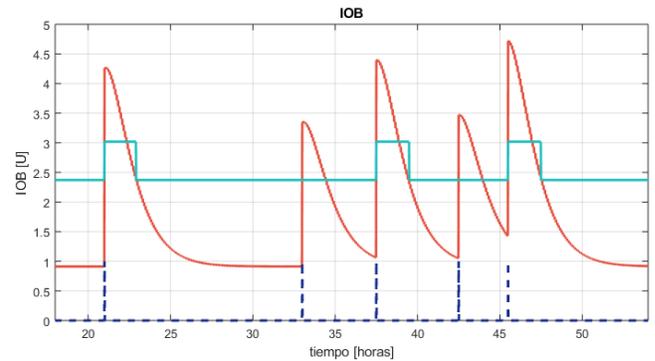


Figura 4: Ejemplo del  $\overline{IOB}$  para el ARG/SAFE (cyan) y el AE (rojo). La línea punteada azul indica el anuncio de comidas. Las comidas 1, 3 y 5 se anuncian como medianas, y las comidas 2 y 4 se anuncian como pequeñas.

### III. COMPARACIÓN: ESTRATEGIA DE CONTROL CONMUTADA VS. ADAPTIVA

En esta sección, se realiza una comparación *in silico* de las estrategias de control descritas en la sección II, utilizando a los 10 pacientes niños del simulador UVA/Padova. El escenario de simulación se diseñó de forma que fuera similar al ensayo realizado en el HIBA, es decir, 5 comidas (2 cenas, 1 desayuno, 1 almuerzo y 1 merienda) distribuidas en 36hs. Las cenas y el almuerzo tienen un contenido de 55 gCHO (comida mediana), mientras que el desayuno y la merienda son comidas de 28 gCHO (comida

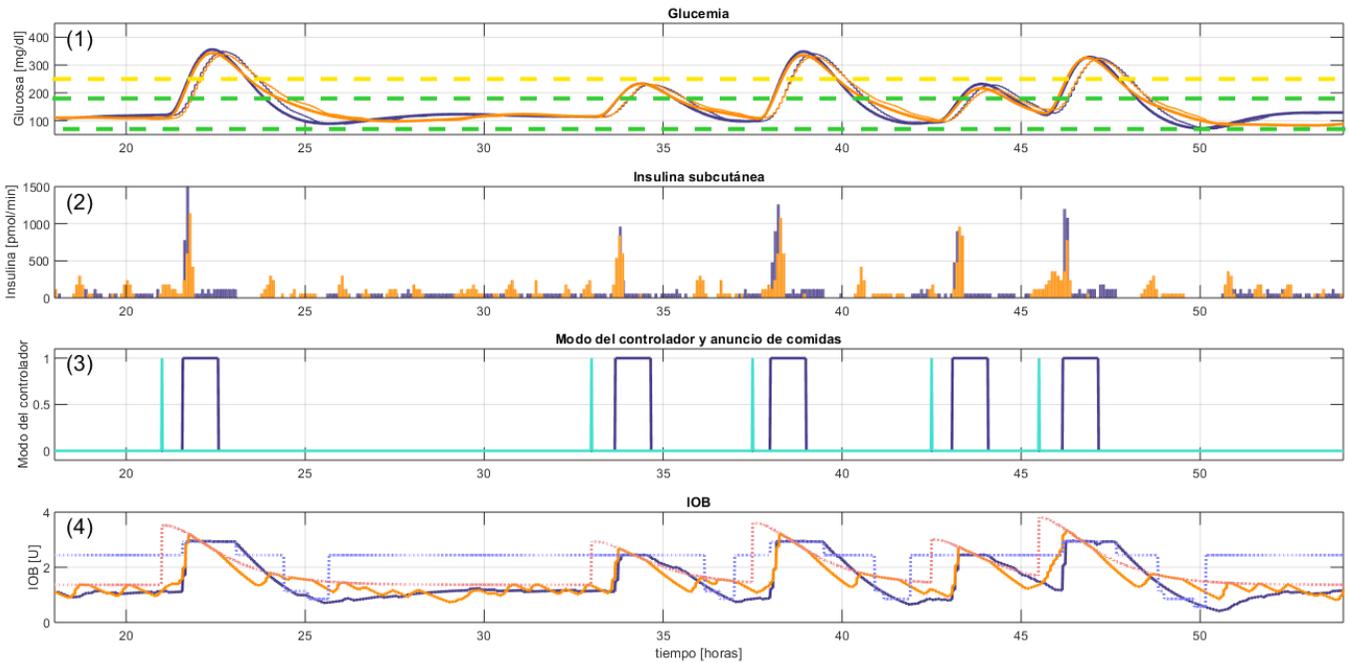


Figura 5: Simulación para el niño n°3 del simulador UVA/Padova. Para el ARG (violeta) y el LQG+AE con  $\beta = 1,25$  (naranja). Cuadro (3) cyan: anuncio de comida, violeta: modo del controlador (1=agresivo, 0=conservador). Cuadro (4): IOB (línea sólida) e IOB (línea punteada).

chica). Para todas las simulaciones, se utilizó un modelo de CGM dexcom con ruido de medición.

% de tiempo en:	ARG	LQG+AE
Hiperglucemia(>180mg/dl)	26.7 [20.8-27.7]	28.4 [23.1-30.1]
Hipoglucemia(<70mg/dl)	2.2 [0.0-15.1]	0.0 [0.0-6.2]
Hiperglucemia severa(>250mg/dl)	11.5 [10.5-14.0]	12.7 [11.8-16.3]
Rango deseado(70mg/dl-180mg/dl)	70.6 [65.2-73.9]	70.9 [65.8-71.9]
Rango aceptable (70mg/dl-250mg/dl)	85.2 [79.4-88.2]	86.5 [83.1-87.7]

Cuadro I: Resultados con los 10 pacientes niños (mediana [primer cuartil - tercer cuartil])

El cuadro I resume los resultados obtenidos con el ARG y el LQG+AE para los 10 niños del simulador. Puede observarse que se obtienen tiempos en rango muy similares con ambos métodos. Tanto el ARG como el LQG+AE logran evitar los episodios de hipoglucemia, sin ocasionar episodios importantes de hiperglucemia.

La figura 5 muestra la evolución de la glucemia, la dosificación de insulina, el estado del controlador y la IOB e  $\overline{IOB}$  para el ARG y el LQG+AE utilizando un  $\beta = 1,25$ . Aquí, queda en evidencia que, si bien la excursión de glucosa resulta semejante con ambos métodos, el LQG+AE reduce de forma significativa los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, el LQG+AE genera una dosificación de insulina intermitente, provocando una oscilación en la IOB.

La figura 6 muestra la insulina entregada para un único paciente y la correspondiente señal  $u_c$  calculada por el controlador LQG agresivo, previa a la acción de la capa de seguridad AE y a la saturación a 0 de los valores negativos de insulina por la bomba. Puede observarse como el LQG

agresivo produce una salida oscilatoria de insulina. Este comportamiento puede atribuirse a un problema de wind-up de planta. Esto se debe a que el modelo del sistema tiene muchos estados, grandes retardos y saturación de entrada [12], [13], lo cual, junto con un controlador de ganancia muy elevada, genera una respuesta oscilatoria no deseada.

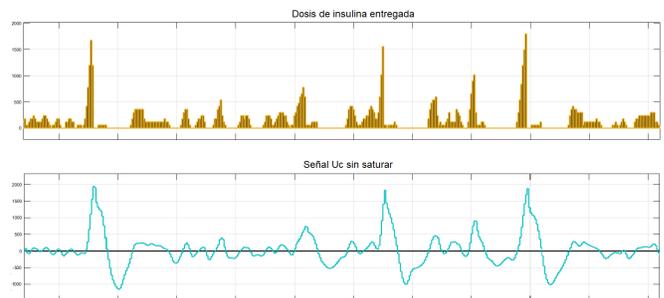


Figura 6: Ejemplo de insulina entregada y señal  $u_c$  sin saturar del controlador LQG agresivo.

Por otro lado, si se quisiera utilizar un controlador principal menos agresivo para evitar oscilaciones en la respuesta, éste no sería capaz de compensar grandes perturbaciones como las comidas. Entonces, con el objetivo de encontrar una estrategia de control adecuada para los ensayos clínicos del Garrahan 2019, se optó por mantener la estrategia conmutada ARG, pero proponiendo modificaciones que resulten en un comportamiento más adecuado para la población pediátrica.

#### IV. PROPUESTA: MODIFICACIÓN DEL ALGORITMO ARG

En base a los resultados obtenidos en la sección III, en esta sección se desarrolla una propuesta de modificación del algoritmo ARG con el fin de adaptarlo a las necesidades de los niños para ser utilizado en los ensayos clínicos Garrahan 2019.

##### IV-A. Resintonización de $\overline{IOB}$

La figura 1 deja en evidencia que bajo el control del algoritmo ARG, los niños presentan tanto picos de hipoglucemia como de hiperglucemia severa. Debido al riesgo que representan para la seguridad del paciente, es prioridad proponer una modificación del ARG que elimine los episodios de hipoglucemia postprandial. Por este motivo, se propone una reducción del límite  $\overline{IOB}$ . Para analizar esta resintonización, se utiliza el mismo escenario de simulación que la sección III.

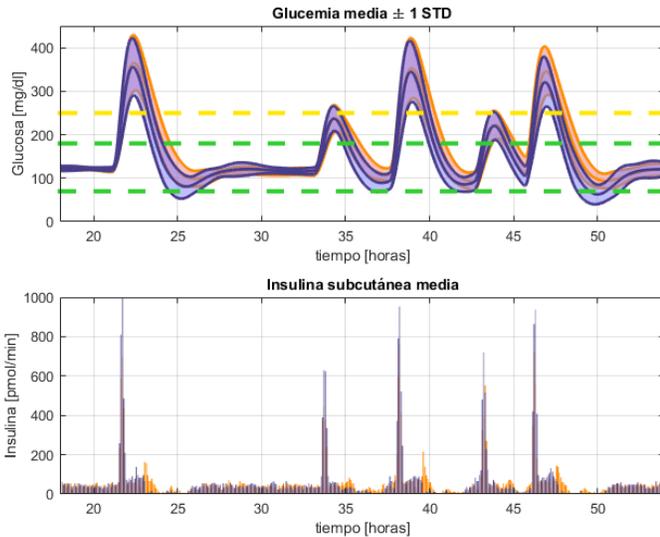


Figura 7: Evolución de la glucemia (media  $\pm$  1 desviación estándar) e infusión de insulina promedio para los 10 niños virtuales del simulador UVA/Padova con el algoritmo ARG (violeta) y el algoritmo ARG con  $\overline{IOB}$  reducido al 80% del valor original (naranja).

La figura 7 muestra la evolución de la glucemia promedio para la población infantil del simulador UVA/Padova para el ARG y el ARG con el  $\overline{IOB}$  reducido en 20%. Se puede observar que al implementar este cambio en la restricción en la IOB, se logran evitar los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, esto se consigue a costa de obtener picos levemente más elevados de hiperglucemia debido a la disminución en la infusión de insulina al momento de las comidas. Por lo tanto, es de interés proponer una modificación adicional que busque reducir este aumento en el tiempo en hiperglucemia.

##### IV-B. Conmutación entre controladores

Una de las causas de los picos pronunciados de hiperglucemia luego de las comidas, se debe a que el algoritmo ARG

espera a detectar una creciente en la glucemia sostenida de 3 muestras (modo *listening*) para conmutar al modo agresivo, lo cual genera un retardo adicional en la acción de control para compensar la perturbación.

Aquí se propone eliminar el modo *listening*, y generar la conmutación de  $K_1$  a  $K_2$  ni bien se realiza el anuncio de comida. Luego, que la conmutación de  $K_2$  a  $K_1$  suceda después de detectar una decreciente en la lectura del CGM de 3 muestras, luego de un mínimo de 35 minutos de control agresivo. Esto permite que el controlador agresivo pueda actuar antes y por el tiempo que sea necesario para disminuir los niveles de glucosa.

Para la evaluación *in silico* de esta propuesta, se utiliza el mismo escenario de simulación que en la subsección anterior y los 10 niños virtuales.

El cuadro II resume los resultados de las simulaciones con el ARG, el ARG con el  $\overline{IOB}$  reducido al 80% (propuesto en la subsección anterior), y el ARG con el nuevo esquema de conmutación (ARG modificado) con el  $\overline{IOB}$  reducido al 85%. Se puede observar que el ARG modificado logra el objetivo de disminuir los episodios de hipoglucemia, mejorando los tiempos en hiperglucemia obtenidos con el ARG con  $\overline{IOB}$  reducido, logrando así la mayor cantidad de tiempo en el rango aceptable de glucemia entre los 3 métodos propuestos.

Debido a que el ARG modificado no cuenta con el modo *listening* para confirmar la presencia de una comida, podría cuestionarse la seguridad de este método cuando se anuncia una comida que luego no se ingiere. Sin embargo, a diferencia de una terapia híbrida con bolo manual de insulina prandial, el algoritmo ARG funciona con realimentación. Por lo tanto, a pesar de entrar en modo agresivo luego de un anuncio de comida, no debería sobreactuar si la comida no se ingiere. En la figura 8 se ejemplifica lo anterior, donde el escenario de simulación es el mismo que se utilizó anteriormente (con ruido de CGM), con la diferencia que la segunda comida se anuncia pero no se ingiere.

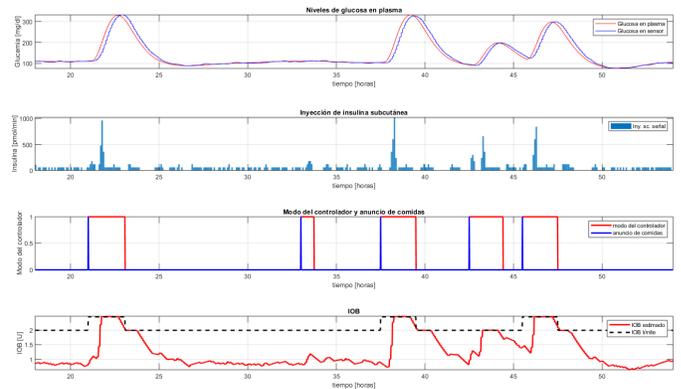


Figura 8: Simulación para el niño n°5 del simulador UVA/PADOVA de una comida anunciada y no ingerida en  $t=33h$  para controlador ARG modificado

% de tiempo en	ARG	ARG+ $\overline{IOB}$ reducido	ARG Modificado
Hiper glucemia(>180mg/dl)	26.7 [20.8-27.7]	30.40 [25.5-34.2]	28.7 [24.4-32.9]
Hipoglucemia(<70mg/dl)	2.2 [0.0-15.1]	0.0 [0.0-1.9]	0.0 [0.0-0.0]
Hiper glucemia severa(>250mg/dl)	11.5 [10.5-14.0]	14.8 [12.9-17.3]	13.1 [12.0-16.0]
Rango deseado(70mg/dl-180mg/dl)	70.6 [65.2-73.9]	68.0 [64.0-74.5]	69.9 [67.1-73.4]
Rango aceptable (70mg/dl-250mg/dl)	85.2 [79.4-88.2]	85.2 [80.7-87.1]	86.9 [84.0-87.8]

Cuadro II: Resultados con los 10 niños (mediana [primer cuartil - tercer cuartil])

## V. DISCUSIÓN

Si bien los picos de hiperglucemia luego de las comidas que se producen en los niños superan el límite del rango aceptable, es importante tener en cuenta los siguientes puntos:

- los episodios de hiperglucemia severa se producen luego de las comidas de 55 gCHO, y los niños del simulador UVA/Padova tienen una edad promedio de 5,7 años. Es probable que este tamaño de comida sea excesivo para niños de estas edades.
- para las simulaciones, las comidas se toman como *bolos* de carbohidratos puros de absorción rápida. Sin embargo, las comidas reales, y sobre todo las que están programadas para el ensayo en el Garrahan, tienen composiciones complejas, que hacen que la absorción sea más lenta que la simulada.

Por estos motivos, es razonable suponer que en la práctica los episodios de hiperglucemia deberían ser mucho menores a los simulados en la sección anterior.

Otra observación importante es que, si bien el ARG modificado logra obtener buenos resultados, este método es dependiente del anuncio manual de comida, ya que éste es quien indica el momento de conmutación entre  $K_1$  y  $K_2$ . Por lo tanto, para la fase 3 de los ensayos del Garrahan, no podrá utilizarse esta estrategia para reducir la hiperglucemia prandial.

## VI. CONCLUSIONES

Se realizó una comparación entre dos estrategias de control, el algoritmo ARG y el AE, propuestas previamente por el grupo de trabajo, con el fin de evaluar su desempeño para la fase 2 de las pruebas clínicas proyectadas del 2019. Debido a la respuesta oscilatoria del algoritmo AE en la comparación *in silico* de estas estrategias, se propuso una modificación para el algoritmo ARG de forma de adaptarlo a las necesidades de la población pediátrica. Las simulaciones indican que el ARG modificado logra evitar episodios de hipoglucemia, sin aumentar significativamente el tiempo en hiperglucemia. Como trabajo futuro, de cara a la fase 3 del ensayo Garrahan 2019, se investigarán modificaciones para independizar el sistema del anuncio de comida.

## AGRADECIMIENTOS

La investigación en este área fue financiada por el gobierno argentino (PICT 2017-3211 Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, PIP 112-201501-00837 CONICET, y UNLP 11/I216)

## REFERENCIAS

- [1] A. Haidar, "The Artificial Pancreas: How Closed-Loop Control Is Revolutionizing Diabetes," *IEEE Control Systems*, vol. 36, no. 5, pp. 28–47, oct 2016.
- [2] P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, and R. Sánchez-Peña, "Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting," *Control Engineering Practice*, vol. 74, pp. 22–32, 2018.
- [3] R. Sánchez-Peña, D. García-Violini, M. Moscoso-Vásquez, P. Colmegna, F. Garelli, H. De Battista, E. Fushimi, M. Breton, N. Rosales, E. Campos-Náñez, V. Beruto, P. Scibona, C. Rodriguez, J. Giunta, V. Simonovich, W. H. Belloso, D. Cheriñavsky, and L. Grosembacher, "Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America Without Premeal Insulin Boluses," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 5, pp. 914–925, 2018.
- [4] R. A. Ohman-Hanson and G. P. Forlenza, "Artificial Pancreas in Young Children," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 19, no. 5, pp. 277–279, may 2017.
- [5] D. Cheriñavsky, *Artificial Pancreas: Current Situation and Future Directions*. Academic Press, 2019, no. March.
- [6] S. W. Powers, K. C. Byars, M. J. Mitchell, S. R. Patton, D. A. Standiford, and L. M. Dolan, "Parent report of mealtime behavior and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 2, pp. 313–318, 2002.
- [7] J. L. Sherr, "Closing the loop on managing youth with type 1 diabetes: Children are not just small adults," *Diabetes Care*, vol. 41, no. 8, pp. 1572–1578, 2018.
- [8] S. Caprio, G. Plewe, M. P. Diamond, D. C. Simonson, S. D. Boulware, R. S. Sherwin, and W. V. Tamborlane, "Increased insulin secretion in puberty: A compensatory response to reductions in insulin sensitivity," *The Journal of Pediatrics*, vol. 114, no. 6, pp. 963–967, 1989.
- [9] E. Fushimi, N. Rosales, H. De Battista, and F. Garelli, "Artificial pancreas clinical trials: Moving towards closed-loop control using insulin-on-board constraints," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 45, pp. 1–9, 2018.
- [10] P. H. Colmegna, R. S. Sanchez-Pena, R. Gondhalekar, E. Dassau, and F. J. Doyle, "Switched LPV Glucose Control in Type 1 Diabetes," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, no. 6, pp. 1192–1200, 2016.
- [11] A. Revert, F. Garelli, J. Pico, H. De Battista, P. Rossetti, J. Vehi, and J. Bondia, "Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 8, pp. 2113–2122, 2013.
- [12] A. Teel, *Windup in Control: Its Effects and Their Prevention (by Hippe, P.; 2006)*, ser. Advances in Industrial Control. Springer London, 2008, vol. 53, no. 8. [Online]. Available: <https://books.google.com.ar/books?id=pZpDAAAQBAJ>
- [13] F. Garelli, R. J. Mantz, and H. De Battista, *Advanced Control for Constrained Processes and Systems*. London, United Kingdom: The Institution of Engineering and Technology, 2011.