



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD
MENCIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**MODELADO MATEMÁTICO DE DIABETES
BASADO EN DIAGRAMAS CAUSALES**

(Mathematical modeling of diabetes based on
causal diagrams)

Autor: Natalia Aguilar Pérez

Director: Dr. Francisco Javier Fernández de Cañete Rodríguez

Málaga – Diciembre 2016

Índice general

Índice general.....	2
Índice de figuras	4
Índice de tablas	8
1. Resumen	9
2. Abstract	9
3. Introducción.....	9
3.1. Objetivos.....	10
3.2. Antecedentes.....	10
3.3. Estructura de la Memoria	11
4. Descripción del problema de la diabetes.....	13
4.1. Funcionamiento del páncreas.....	13
4.2. Sistema glucosa-insulina	14
4.3. Diabetes.....	14
4.4. Insulina	16
5. Metodología de modelado y simulación.....	18
5.1. La Dinámica de Sistemas	18
5.2. Diagrama Causal.....	21
5.3. Herramienta de modelado VENSIM	24
5.4. Diagrama de Forrester	25
5.5. El entorno de simulación OpenModelica.....	29
6. Modelado del sistema de glucosa-insulina	34
6.1. Submodelo de la glucosa.....	34
6.1.1 Subsistema de absorción de glucosa intestinal.....	35
6.1.2 Subsistema de glucosa	37
6.2. Submodelo de insulina	41
6.2.1 Señal y acción de la insulina	42
6.2.2. Utilización de glucosa	44
6.2.3 Cinética de insulina subcutánea.....	46
6.2.4 Subsistema de insulina	47
6.3. Modelado e implementación del sistema completo	49
7. Resultados.....	52
7.1. Parámetros del modelo.....	52
7.2. Simulación del modelo	53

7.2.1. Experiencia 1: Dosis de glucosa e insulina determinadas en el estudio	53
7.2.2. Experiencia 2: El paciente olvida la tercera inyección de insulina	57
7.2.3. Experiencia 3: El paciente ingiere menos glucosa de la recomendada.....	60
7.2.4. Experiencia 4: La dosis de insulina es inferior a la cantidad recomendada	62
7.2.5. Experiencia 5: La dosis de insulina es superior a la cantidad recomendada	65
8. Conclusiones y Líneas Futuras.....	69
9. Referencias	70

Índice de figuras

Figura 1. Páncreas como glándula exocrina y endocrina	13
Figura 2. Sistema glucosa-insulina	14
Figura 3. Inyección de insulina en pacientes diabéticos	15
Figura 4. Célula beta productora de insulina	16
Figura 5. Esquema de las fases del proceso de modelado y análisis en Dinámica de Sistemas .	21
Figura 6. Diagrama causal contagio de enfermedad.....	21
Figura 7. Diagrama Causal Abierto.....	22
Figura 8. Diagrama Causal Cerrado.....	22
Figura 9. Bucle de realimentación positivo.....	23
Figura 10. Bucle de realimentación negativo.....	23
Figura 11. Interfaz de Vensim	24
Figura 12. Diagrama de Forrester de contagio de enfermedad.....	25
Figura 13. Analogía hidrodinámica: ecuaciones y diagrama de Forrester	26
Figura 14. Símbolos del diagrama de Forrester	27
Figura 15. Diagrama de Forrester de la Ecuación de Nivel	28
Figura 16. Ejemplo gráfico y ecuaciones diferenciales de un retraso.....	29
Figura 17. Librerías disponibles en OpenModelica	30
Figura 18. Componentes de la librería SystemDynamics y pantalla de inicio Welcome	30
Figura 19. Interfaz gráfica de un sistema ejemplo en la ventana Modeling.....	31
Figura 20. Compilación y simulación del sistema ejemplo	32
Figura 21. Ventana de Plotting.....	32
Figura 22. Opciones de simulación en OpenModelica.....	33
Figura 23. Diagrama Causal de absorción intestinal de glucosa	35
Figura 24. Diagrama de flujos de la absorción intestinal de glucosa	36

Figura 25. Diagrama de Forrester de la absorción intestinal de glucosa	36
Figura 26. Diagrama causal del subsistema de glucosa	38
Figura 27. Diagrama de flujos del subsistema de glucosa.....	38
Figura 28 Diagrama de Forrester del subsistema de glucosa	39
Figura 29. Diagrama causal del retraso entre la señal y la acción de la insulina	42
Figura 30. Diagrama de flujos del retraso entre la señal y la acción de la insulina	43
Figura 31. Diagrama de Forrester del retraso entre la señal y la acción de la insulina	43
Figura 32. Diagrama causal de la utilización de la glucosa.....	44
Figura 33. Diagrama de flujos de la utilización de la glucosa.....	44
Figura 34. Diagrama de Forrester de la utilización de la glucosa.....	45
Figura 35 Diagrama causal de la cinética de la insulina subcutánea	46
Figura 36. Diagrama de flujos de la cinética de la insulina subcutánea.....	46
Figura 37. Diagrama de Forrester de la cinética de la insulina subcutánea.....	47
Figura 38. Diagrama causal del subsistema de insulina.....	48
Figura 39. Diagrama de flujos del subsistema de insulina	48
Figura 40. Diagrama de Forrester del subsistema de insulina	49
Figura 41. Diagrama causal del modelo completo.....	50
Figura 42. Diagrama de flujos del sistema completo	51
Figura 43. Diagrama de Forrester del sistema completo	51
Figura 44. Simulación: Ingesta de glucosa $d(t)$ Exp.1	54
Figura 45. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.1	54
Figura 46. Simulación: Concentración de insulina $l(t)$ Exp.1	54
Figura 47. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.1	55
Figura 48. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.1.....	55
Figura 49. Simulación: Masa de insulina en los plasma $I_p(t)$ Exp.1	56
Figura 50. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.1	56

Figura 51. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma Exp.1	56
Figura 52. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.2	57
Figura 53. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.2	57
Figura 54. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.2	58
Figura 55. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.2	58
Figura 56. Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.2.....	58
Figura 57. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.2	59
Figura 58. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $R_a(t)$ Exp.2	59
Figura 59. Ingesta de glucosa $d(t)$ Exp.3.....	60
Figura 60. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.3	60
Figura 61. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.3	61
Figura 62. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.3	61
Figura 63. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.3	61
Figura 64. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.3	62
Figura 65. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $R_a(t)$ Exp.3	62
Figura 66. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.4	63
Figura 67. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.4.....	63
Figura 68. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.4	63
Figura 69. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.4	64
Figura 70. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.4	64
Figura 71. Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.4.....	64
Figura 72. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $R_a(t)$ Exp.4	65
Figura 73. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.5	65
Figura 74. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.5.....	66
Figura 75. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.5	66
Figura 76. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.5	67

Figura 77. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.5	67
Figura 78. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.5	67
Figura 79. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $R_a(t)$ Exp.5	68

Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros del modelo	52
Tabla 2. Condiciones iniciales de los niveles del modelo.....	53

1. Resumen

La enfermedad de diabetes mellitus conlleva la disminución o eliminación de la secreción de la hormona insulina por parte del páncreas, lo cual afecta severamente al mantenimiento de los niveles deseados de glucosa en sangre, necesarios para un adecuado metabolismo.

El objeto de este TFG es el desarrollo de un modelo matemático del sistema de regulación glucosa-insulina en enfermos de diabetes a través del análisis de diagramas de influencias o causal, que permite explicar el comportamiento del sistema glucosa-insulina ante diferentes situaciones de ingesta de glucosa e inyección de insulina exógena.

Palabras clave: diabetes, glucosa, insulina, diagrama causal, modelado matemático, simulación

2. Abstract

Diabetes mellitus disease leads to a decrease or elimination of the hormone insulin secretion by the pancreas, which severely affects the maintenance of the desired levels of blood glucose required for an adequate metabolism.

The purpose of this TFG is the development of a mathematical model of the glucose-insulin regulation system in patients with diabetes through the analysis of influence or causal diagrams, which allows explaining the behavior of the glucose-insulin system in different situations of ingestion of glucose and injection of exogenous insulin.

Keywords: diabetes, glucose, insuline, disorder, mathematical model, causal diagrams

3. Introducción

En la actualidad, la medicina necesita de la ingeniería, tanto para el tratamiento de enfermedades como previamente para el diagnóstico. El papel del ingeniero biomédico es el de ser el intermediario entre estas dos ciencias, dotando a la medicina de las distintas técnicas y tecnologías avanzadas del campo de la ingeniería, para resolver problemas fisiológicos y anatómicos.

Por ello, se hace muy necesario el previo estudio y simulación de estas técnicas, usando, por ejemplo, técnicas de modelado, que puedan ofrecer una descripción más precisa del comportamiento de los sistemas fisiológicos. Muchas veces, estos sistemas

son tan complejos que no es posible obtener información sobre su funcionamiento, sin embargo, usando modelos matemáticos y posteriormente simulaciones, podría predecirse el comportamiento de los mismos, dándose la posibilidad de realizar experiencias sobre el sistema a simular, probando casuísticas extremas que en la realidad no serían factibles de aplicar.

En el caso de la diabetes, hay varios estudios que modelan utilizando ecuaciones diferenciales e implementaciones softwares [17] pero escasa información en relación al uso de diagramas causales. Con este tipo de diagramas se hace posible presentar sistemas complejos de manera sencilla, y con la posterior transformación en diagramas de flujos, se pueden obtener resultados válidos y de forma más sencilla, que usando ecuaciones o desarrollando un código, difícilmente comprensibles por personal no especializado,

Utilizar diagramas causales como herramienta base para el modelado de la diabetes es innovador, puesto que los estudios realizados suelen tomar como base modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales [15], o bien tienen como objetivo el desarrollo de un código y de una interfaz que permita al usuario ver cómo funciona el sistema variando ciertos parámetros como las dosis de ingesta de glucosa o inyección de insulina [17].

Es importante tener en cuenta que se trata de un modelo y de unos resultados, que obviamente habrá que validar con datos reales para demostrar que verdaderamente el modelo es útil y sirve para describir dicho sistema.

En este Trabajo Fin de Grado se aplicará la dinámica de sistemas para modelar y simular la diabetes. Se usarán para ello diagramas causales, que servirán de base para la elaboración del modelo matemático del sistema.

3.1. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es el modelado de la diabetes, modelando para ello el sistema glucosa-insulina en base en la construcción de diagramas causales y, a partir de los mismos, desarrollar diagramas de flujos y poder simular el comportamiento directamente en un software de simulación orientado a objeto para la obtención de resultados sobre experiencias alternativas sobre paciente diabético.

3.2. Antecedentes

Según la OMS, la diabetes es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo. Es una enfermedad presente a nivel mundial y tanto la prevención como el

tratamiento son complicados. Además de ser un trastorno muy común en la población, se ha duplicado en las últimas décadas, convirtiéndose en una de las enfermedades más comunes en el mundo, y sobre todo en los países desarrollados debido al aumento de la obesidad [18].

La búsqueda de métodos para diagnosticar y tratar esta enfermedad está a la orden del día, y se hacen muy útiles el uso de modelos matemáticos que aportan una descripción más profunda del sistema trastornado, es decir, del sistema glucosa-insulina. Esto puede servir tanto para ayudar con la diagnosis, como para probar nuevos tratamientos gracias a la simulación que permiten llevar a cabo estos modelos.

En la actualidad hay numerosos estudios de este sistema. Muchos de ellos son algoritmos de control en bucle cerrado [19, 20, 23]. En otros se realizan modelos que simulan el comportamiento y la interacción entre la glucosa y la insulina en pacientes diabéticos basándose en algoritmos y creando interfaces que permiten predecir este comportamiento variando alguna de las variables [17, 21, 24, 25]. También existen trabajos que simulan basándose esta vez en redes neuronales [26].

En cuanto a diagramas causales, hay estudios sobre cómo modelar enfermedades de este tipo en los que se habla algo de la diabetes, aunque no sea este sistema el objetivo principal del mismo [27, 28, 29].

El pasado año, en la asignatura de Modelado de Sistemas Biomédicos, mi grupo y yo hicimos un pequeño trabajo que mediante diagramas causales y su equivalencia en diagramas de Forrester, simulábamos un sistema de glucosa-insulina que apenas tenía 5 ecuaciones, pero que funcionaba y nos daba una buena perspectiva sobre la interacción de la ingesta de glucosa y la insulina exógena en un paciente diabético.

Partiendo de esta base decidí simular un modelo que se basara principalmente en diagramas causales y de flujo para modelar este sistema tan complejo como es el de la glucosa y la insulina, centrándome en las características de pacientes que padecen diabetes de tipo 1.

3.3. Estructura de la Memoria

El cuerpo central de la memoria se estructura en ocho bloques principales:

1. Presentación del tema a abordar y de la motivación para llevar a cabo este trabajo. Contextualización de las técnicas que se usarán a la hora de modelar.
2. Breve descripción de la enfermedad de la diabetes (orientada al funcionamiento del sistema de glucosa-insulina), funcionamiento del páncreas y descripción de las hormonas que segrega, dando especial importancia a la

insulina con objeto de estudiar el funcionamiento del sistema glucosa-insulina que se pretende modelar.

3. Explicación de la metodología de Dinámica de Sistemas que se utilizará para abordar el problema.
4. Obtención de los modelos de cada una de las partes que componen el sistema completo, tanto diagramas causales, como diagramas de flujos y diagramas de Forrester implementados bajo el entorno software OpenModelica.
5. Realización de distintas experiencias de ingesta-inyección de glucosa-insulina en las que se mostrarán los resultados obtenidos.
6. Conclusiones obtenidas y posibles vías de mejoras y/o alternativas futuras de este TFG
7. Referencias bibliográficas.

4. Descripción del problema de la diabetes

4.1. Funcionamiento del páncreas

El páncreas es uno de los principales agentes reguladores del cuerpo, junto con el hígado. Es una glándula que se ubica entre la parte superior del intestino y el estómago, cuya tarea principal es producir enzimas del sistema digestivo en el tejido exocrino, y producir hormonas como parte del sistema endocrino. Ambos tejidos digestivo y endocrino se entrelazan, haciendo que si uno de ellos se daña, el otro pueda ser dañado también fácilmente (Fig. 1).

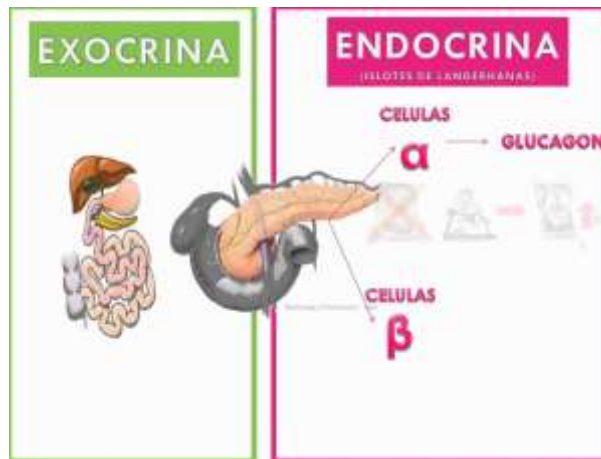


Figura 1. Páncreas como glándula exocrina y endocrina

Principalmente regula el azúcar (en forma de glucosa) en el flujo de la sangre. Esto ocurre en la parte de tejido parenquimatoso, en el que residen células conocidas como islotes de Langerhans, que se clasifican en cuatro tipos de células, según la hormona que producen:

- Glucagón: hormona producida en las células alfa. Su función es aumentar la glucosa en sangre.
- Insulina: hormona producida en células beta. Disminuye la glucosa en el flujo sanguíneo.
- Somatostatina: producida en células delta. Se encarga de regular la actividad de las células alfa y beta.
- Polipéptido pancreático: producido en las células gamma.

Estos tejidos se localizan entre una red de capilares que facilitan que estas hormonas sean transferidas a la sangre.

serios, como complicaciones cardiovasculares, aumentando la posibilidad de que otros órganos queden dañados.

Hay tres tipos de diabetes según la OMS:

- Diabetes tipo 1
Diabetes insulino dependiente: es una enfermedad autoinmune y metabólica que se caracteriza por la destrucción de células beta haciendo que no se produzca insulina. Como hay deficiencia absoluta de insulina, su administración es esencial en este tipo de pacientes mediante la inyección de insulina (Fig. 3).
- Diabetes tipo 2
Diabetes no-insulino dependiente: el cuerpo sí produce insulina pero, o no es suficiente, o no es capaz de aprovecharla. En este caso también será necesaria la inyección de insulina.
- Diabetes gestacional
Es un tipo de diabetes que se produce a causa del embarazo y suele desaparecer después del parto.



Figura 3. Inyección de insulina en pacientes diabéticos

Aunque no se conocen con certeza las causas de esta enfermedad, los científicos piensan que tiene un componente genético. Pero generalmente tener los genes no es razón suficiente para tener diabetes. Probablemente una persona ha de tener que estar expuesta adicionalmente a otros factores (virus, etc.) para desarrollar diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 1 no puede ser prevenida y no existe una manera práctica de predecir quien la adquirirá y no hay nada que el progenitor o el niño hubieran hecho para provocar la enfermedad. Una vez que una persona contrae diabetes tipo 1, la

enfermedad no desaparece y requiere tratamiento de por vida. Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 dependen de inyecciones de insulina diarias o de una bomba de insulina para controlar los niveles de glucosa en la sangre.

Este Trabajo Fin de Grado se centrará en el estudio del comportamiento del sistema glucosa-insulina en una persona que padece diabetes tipo 1. En este caso, como ya se ha comentado, la insulina se inyecta debajo de la piel mediante una jeringa (Fig. 3), una pluma de insulina o una bomba.

4.4. Insulina

La insulina es una hormona producida por el páncreas, encargada de regular la cantidad de glucosa en sangre. Cuando hay un aporte de glucosa al organismo, se estimulan las células beta del páncreas, que reaccionan produciendo esta hormona, lo que hace que la glucosa entre con mayor facilidad en las células, donde tendrá lugar la glucólisis (Fig, 4)

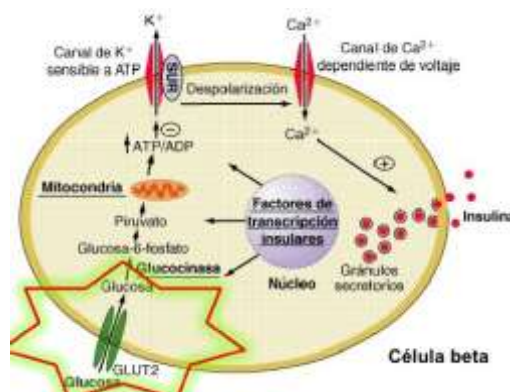


Figura 4. Célula beta productora de insulina

Las personas con diabetes tipo 2 producen insulina, pero el cuerpo no responde bien a ella. Algunas personas con diabetes de tipo 2 necesitan pastillas para la diabetes o inyecciones de insulina para ayudar al cuerpo a usar la glucosa como fuente de energía.

En personas con diabetes tipo 1, el páncreas ha dejado de producir insulina. Se han destruido las células beta, y se necesitan inyecciones de insulina para usar la glucosa de los alimentos.

Los tipos de insulina inyectables se diferencian por la rapidez con que empiezan a hacer efecto y su duración:

- Insulina en bolo – Se usa antes de las comidas para controlar el aumento de glucosa después de comer. Puede ser de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) o de acción corta (insulina humana regular).
- Insulina basal – Controla el nivel de glucosa en la sangre entre las comidas y durante la noche. Generalmente se usa una o dos veces al día. Se puede utilizar sola o en combinación con los medicamentos orales o con las insulinas de acción rápida. Puede ser de acción intermedia (NPH humana) o de acción prolongada (glargina y detemir).
- Insulina premezclada – Una combinación de insulina en bolo e insulina basal que controla el nivel de glucosa en la sangre después de comer y entre comidas. Generalmente se usan dos veces al día antes del desayuno y la cena. Se puede emplear sola o en combinación con los medicamentos por boca.

El tipo de insulina que receta el médico depende del tipo de diabetes que tenga el paciente, sus hábitos alimentarios, de actividad física, de su edad y de la reacción de su cuerpo a la insulina. También depende de la frecuencia con que el paciente puede hacerse la prueba de sangre e inyectarse insulina.

Las personas con diabetes de tipo 1 a menudo necesitan más de un tipo de insulina. Las personas con diabetes de tipo 2 que usan insulina, en su mayoría, solamente usan insulina basal (de acción prolongada).

Se pueden mezclar algunos tipos de insulina en una misma inyección para así lograr el mejor control del azúcar en la sangre.

Todo paciente que necesita insulina, ya sea que tenga diabetes tipo 1 o tipo 2, debería tener un kit de emergencia de glucagón a mano para contrarrestar una hipoglicemia severa, que está definida como aquella baja de azúcar en la sangre durante la cual no se puede administrar azúcar por vía oral, llegando incluso a la pérdida de conocimiento por parte del paciente.

5. Metodología de modelado y simulación

5.1. La Dinámica de Sistemas

La metodología utilizada en este trabajo es la Dinámica de Sistemas, que ofrece la posibilidad de estudiar el comportamiento y las consecuencias de las múltiples interacciones de los elementos de un sistema a través del tiempo, utilizando para ello la técnica de simulación por computador.

La Dinámica de Sistemas fue desarrollada en los años cincuenta en el MIT (Massachusetts Institute of Technology) por J.W. Forrester []. La innovación de Forrester consistió en transferir el conocimiento de la teoría de control y realimentación de la Automática a otras áreas como la organización y las ciencias sociales, proponiendo una sencilla metáfora hidrodinámica para la representación de un sistema, abstrayendo las ecuaciones diferenciales que define un sistema no lineal. Es decir, la Dinámica de Sistemas representa matemáticamente modelos mentales siendo una fase posterior al desarrollo de dichos modelos mentales. Las principales aplicaciones de software para la Dinámica de Sistemas existentes en la actualidad, simulan el correspondiente modelo matemático por medio de métodos numéricos computacionales facilitando el análisis de su comportamiento e incertidumbre a través de una interfaz gráfica Forrester[]La metodología de la Dinámica de Sistemas difiere de otras técnicas de modelado ya la estructura del modelo no está predeterminada inicialmente por un conjunto de ecuaciones matemáticas, sino que la establece un analista dialogando con un experto. Esto le da al modelo un componente heurístico que hace que el modelo se base en el modelo mental que posee el experto sobre el problema, descrito como un diagrama de relaciones de influencia entre variables. El modelo resultante, finalmente se traduce en un conjunto de ecuaciones matemáticas.

Este enfoque tiene sus ventajas e inconvenientes. La ventaja reside en que su lectura es comprensible y los resultados de la simulación son accesibles al experto no matemático. No es necesario acudir a las ecuaciones matemáticas para entender el modelo, sino al Diagrama de Influencias o Causal, que explica las relaciones causa-efecto entre los elementos del sistema. Por el contrario, presenta el inconveniente de que las relaciones de causalidad recogidas se obtienen del conocimiento del experto, cuya participación es necesaria.

La Dinámica de Sistemas dispone de una metodología propia para el proceso de modelado y análisis que se sintetiza en las siguientes cuatro fases:

1. Fase de identificación del problema y análisis del comportamiento.

En esta primera fase se debe especificar claramente el problema, comenzando por recopilar información y enumerar todas las variables que se consideran adecuadas para el sistema. A continuación se identifican las variables clave asociadas a las magnitudes cuya variación a lo largo del tiempo se desea estudiar y que ayuden a definir los límites del sistema así como la estructura de realimentación que gobierna su dinámica. Conviene describir los comportamientos característicos del sistema, denominados modos de referencia, que muestren la evolución temporal de las variables.

Los modos de referencia son representaciones gráficas de los patrones de comportamiento de las variables clave a lo largo del tiempo. No tienen por qué reproducir necesariamente el comportamiento observado, sino que son gráficos que muestran una característica de comportamiento que se considera interesante.

Para esta fase primera es muy importante la aportación del conocimiento de los expertos en el área de aplicación así como las referencias de otros modelos similares.

2. Fase de modelado cualitativo del sistema.

En esta segunda fase se elabora una hipótesis dinámica o causal, ello implica definir las influencias que se producen entre los elementos que integran el sistema, es decir, se necesitan definir las relaciones causales entre las variables de un sistema.

El resultado de esta fase es el establecimiento del Diagrama de Influencias o Diagrama Causal. Sin embargo, un Diagrama Causal no recoge otras características como información sobre el tiempo de simulación o sobre la naturaleza y magnitud de las variables.

3. Fase de modelado cuantitativo del sistema.

El objetivo de esta fase es la obtención de un modelo matemático, o Modelo Cuantitativo, del sistema para ser simulado en un computador. Para ello se debe convertir el Diagrama Causal a un Diagrama de Forrester que es un paso intermedio para la obtención de las ecuaciones matemáticas que definen el comportamiento del sistema, a través del uso de una analogía hidrodinámica con niveles y flujos de material. Durante este proceso se amplía y especifica la información aportada por el Diagrama Causal caracterizando las diferentes variables y magnitudes, estableciendo el horizonte temporal, la frecuencia de simulación y especificando la naturaleza y alcance de los retardos en su caso. Además se considera una buena práctica de diseño no dar por definitivo el Diagrama Causal hasta no haber desarrollado el Diagrama de Forrester ya que en el proceso de conexión y ajuste de los niveles y flujos se pueden rectificar

relaciones que no se habían precisado o advertido dado que el Diagrama Causal es una visión más agregada del modelo.

4. Fase de evaluación y análisis del modelo.

En esta fase se somete el modelo a una serie de pruebas y análisis para evaluar su validez. Los análisis pueden ser diversos y comprenden desde la comprobación de la consistencia lógica de las hipótesis en que se basa, hasta el estudio del ajuste entre las trayectorias generadas por el modelo y las identificadas en la primera fase. Así mismo, se incluyen análisis de sensibilidad que permiten determinar cuáles son los factores que más influyen en el comportamiento del modelo.

En definitiva, una vez que se ha construido el Modelo Cuantitativo conviene verificar, por un lado, que el conjunto de ecuaciones sistémicas no contiene errores y validar, por otro, que el modelo responde de forma fiable a las especificaciones planteadas en la fase de análisis del modelado cualitativo.

A la hora de evaluar la conformidad y adecuación de los modelos de Dinámica de Sistemas, conviene tener clara la diferencia entre los conceptos de verificación y de validación.

La verificación se enfoca hacia la coherencia interna del modelo. Se trata de comprobar la implementación de las instrucciones de simulación que va a ser ejecutado en un computador, es decir, si se ha construido correctamente el modelo.

La validación consiste en cotejar la adecuación entre el comportamiento del modelo simulado y los requerimientos previstos por los usuarios finales. En otras palabras, comparar la ejecución del modelo programado con lo esperado, es decir, si se ha construido el modelo correcto.

La Figura 5 representa esquemáticamente el proceso de construcción de modelos según la Dinámica de Sistemas.

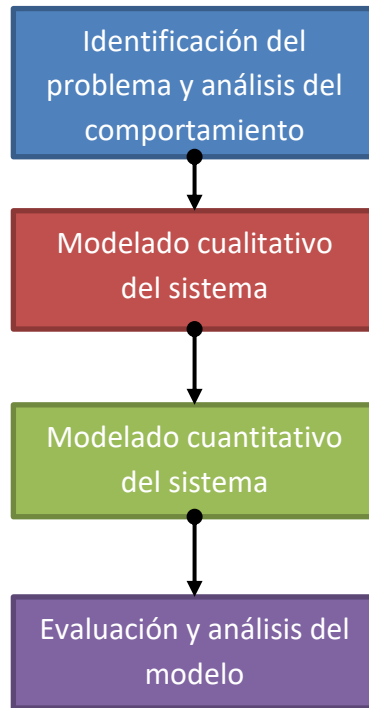


Figura 5. Esquema de las fases del proceso de modelado y análisis en Dinámica de Sistemas

5.2. Diagrama Causal

La modelización cualitativa consiste en la conversión de un objetivo y un conjunto de hipótesis y suposiciones en un modelo conceptual informal.

Esta forma de modelar no contiene ecuaciones explícitas, pero su propósito es proporcionar suficiente detalle y estructura, de modo que se pueda escribir un conjunto consistente de ecuaciones.

Los modelos cualitativos suelen tener una forma de diagrama, concretamente de diagrama de influencias o causal (Figura 6).

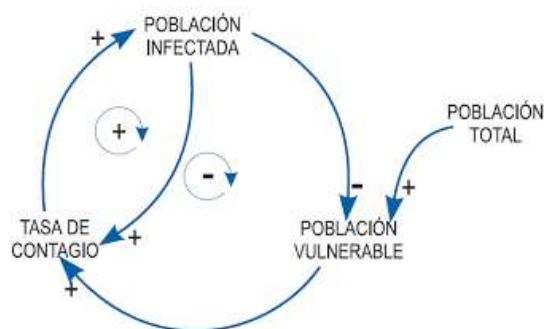


Figura 6. Diagrama causal contagio de enfermedad

Un Diagrama Causal es una herramienta que representa las relaciones de influencia que se dan entre los elementos de un sistema y por lo tanto permite conocer la estructura del mismo.

Los elementos básicos son las variables o factores y los enlaces o flechas. La relación entre una variable A y otra B del sistema se expresa mediante una flecha:

$$A \rightarrow B$$

Sobre la flecha se indicará mediante el signo + o – el tipo de relación siendo positiva cuando las variaciones de A y B son del mismo sentido, y negativa en caso de variación de sentido contrario.

$$A \xrightarrow{+} B$$

$$A \xrightarrow{-} B$$

El proceso seguido en el desarrollo sigue los siguientes pasos:

1. Identificar el problema a ser modelado.
2. Desarrollar una hipótesis dinámica explicando la causa del problema.
3. Crear una estructura básica de un gráfico causal.
4. Aumentar el gráfico causal con más información.

Los diagramas causales se clasifican según su estructura en:

- a) Diagramas abiertos, de estructura simple, Figura 7.

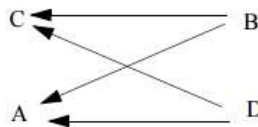


Figura 7. Diagrama Causal Abierto

- b) Diagramas cerrados, de estructura compleja o bucles de realimentación, Figura 8.

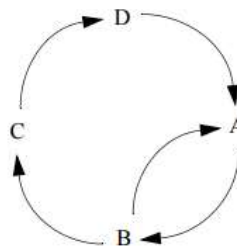


Figura 8. Diagrama Causal Cerrado

Los bucles de realimentación pueden ser de dos tipos:

1. Realimentación positiva.

Aquellos en los que la variación de un elemento se propaga a lo largo del bucle de manera que refuerza la variación inicial (efecto “bola de nieve”). Tienden a generar comportamiento de crecimiento (Figura 9).

En general el bucle de realimentación es positivo si contiene un número par de relaciones negativas o si todas sus relaciones son positivas.

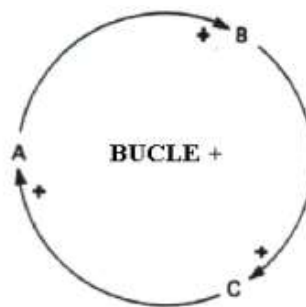


Figura 9. Bucle de realimentación positivo

2. Realimentación negativa.

Aquellos que contienen un número impar de relaciones negativas. Tienden a generar comportamiento de equilibrio (Figura 10).

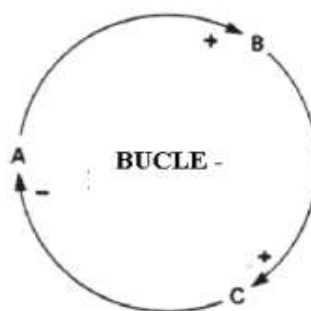


Figura 10. Bucle de realimentación negativo

En todo diagrama causal coexisten normalmente bucles positivos con bucles negativos. Las interacciones entre estos determinan el comportamiento global del sistema.

Es importante señalar que es la existencia de bucles de realimentación y no las simples relaciones causa-efecto la que determina el comportamiento global del sistema.

5.3. Herramienta de modelado VENSIM

Vensim es una herramienta gráfica de creación de modelos de simulación que permite conceptualizar, documentar, simular, analizar y optimizar modelos de Dinámica de Sistemas. Vensim proporciona una forma simple y flexible de crear modelos de simulación, sean con diagramas causales o con diagramas de flujos.

Las relaciones entre los elementos del sistema representan las relaciones causales, que se muestran mediante la conexión de palabras con flechas. Esta información se usa después por el Editor de Ecuaciones para crear el modelo de simulación. Se puede analizar el modelo teniendo en cuenta las causas y el uso de las variables, y también estudiando los ciclos relacionados con una variable. Mientras que se construye un modelo que puede ser simulado, Vensim permite observar el comportamiento del modelo.

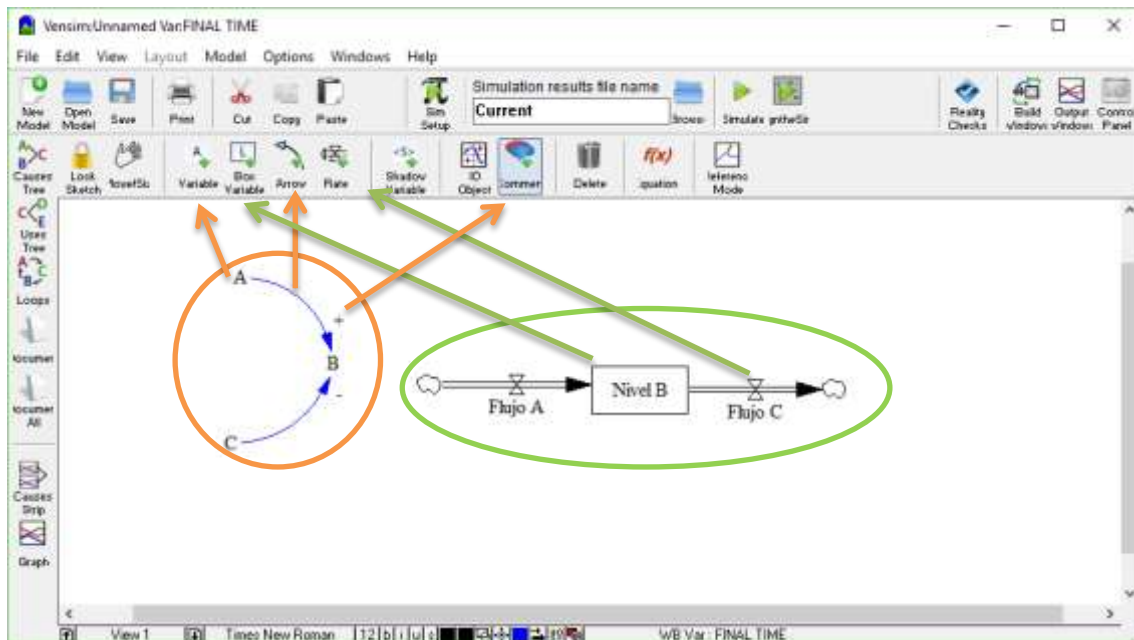


Figura 11. Interfaz de Vensim

En la Figura 11 se observa que esta herramienta permite dibujar tanto diagramas causales, como diagramas de flujo en los que poder identificar los diferentes componentes del mismo.

En este Trabajo de Fin de Grado se usa la herramienta Vensim para la realización de los diagramas causales y de los diagramas de flujos, que servirán de paso intermedio entre el causal y el diagrama de Forrester que se implementará en el entorno de modelado más avanzado y orientado a objetos OpenModelica.

5.4. Diagrama de Forrester

Los elementos y las relaciones que intervienen en un diagrama causal son representados de una forma más explícita por un Diagrama de flujo o de Forrester (Fig. 12)

Los elementos que intervienen en un diagrama causal se representan por medio de variables que pueden ser de tres tipos:

- Variables de nivel.
- Variables de flujo.
- Variables auxiliares.

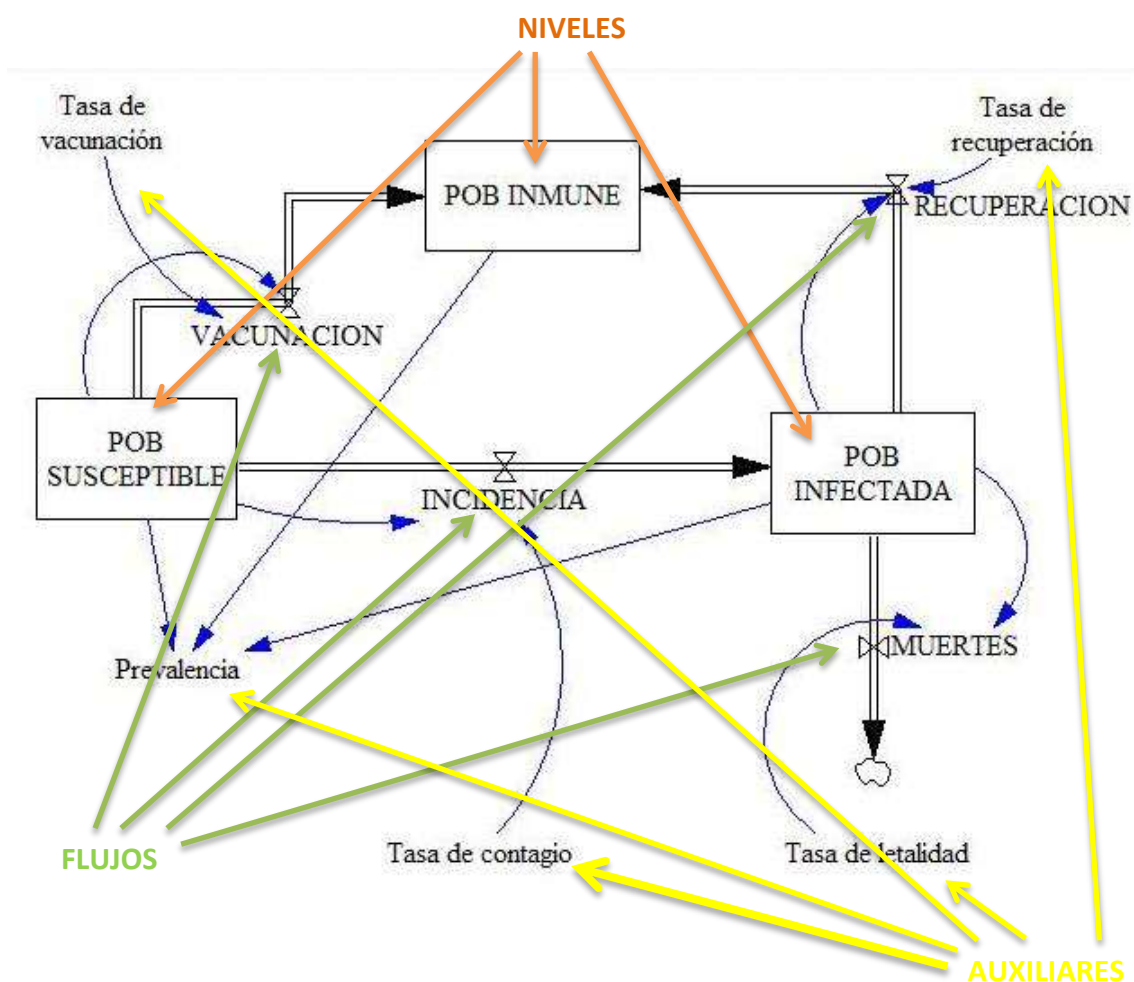


Figura 12. Diagrama de Forrester de contagio de enfermedad

Para ayudar a comprender el significado de estas tres clases de variables y facilitar su identificación en el diagrama causal se utiliza una analogía del diagrama causal con un modelo hidrodinámico (Fig. 13).

El sistema hidrodinámico a considerar está constituido por tres depósitos con tres niveles N_1, N_2, N_3 , que acumulan líquido, cuyas ecuaciones de estado vienen dadas por

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= F_1 - F_2 \\ \frac{dN_2}{dt} &= F_2 - F_3 \\ \frac{dN_3}{dt} &= F_4 \end{aligned} \quad (1)$$

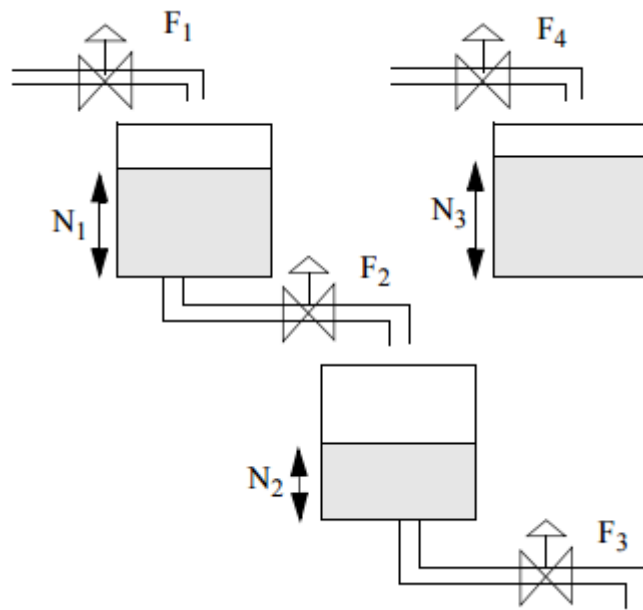


Figura 13. Analogía hidrodinámica: ecuaciones y diagrama de Forrester

Las variaciones de nivel vienen dadas por los flujos F_1, F_2, F_3 y F_4 que son controladas mediante válvulas por sendos operadores. Cada operación de la válvula depende de los niveles de los tanques a través de variables auxiliares, con flujos dados por la expresión

$$F_i = f_i(N_1, N_2, N_3). \quad i = 1, \dots, 4 \quad (2)$$

siendo las funciones f_i no lineales en general y que representan las actuaciones en las válvulas.

La determinación de F_i puede realizarse en varios pasos intermedios empleando variables auxiliares A_i , esto es,

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \phi_1(N_1, N_2) \\
 A_2 &= \phi_2(A_1, N_3) \\
 F_1 &= \phi_3(A_2)
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

La analogía hidrodinámica se puede completar con la inclusión de variables exógenas E a la hora de determinar los flujos F_i , tal que

$$F_i = f_i(N_1, N_2, N_3, E)
 \tag{4}$$

Por tanto, la analogía hidrodinámica determinada por niveles, flujos y auxiliares tiene asociada un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden, por lo tanto, y de ahí su interés, un diagrama causal que venga determinado por variables de nivel, flujo y auxiliares podrá ser también descrito por analogía mediante un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden.

El diagrama de Forrester es una representación simbólica de las variables de nivel, flujo y auxiliares de un diagrama causal una vez identificadas y constituye un paso intermedio entre el diagrama causal y el sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden que le corresponde.

Los símbolos que aparecen en el diagrama vienen dados en la figura 14.

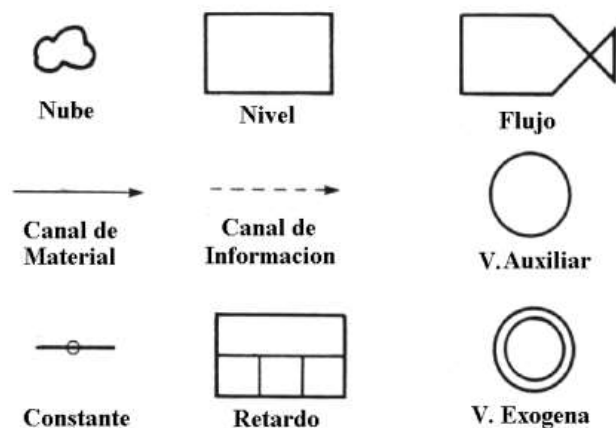


Figura 14. Símbolos del diagrama de Forrester

A continuación se caracterizan los tipos de variables que aparecen en el diagrama de Forrester:

1. Variables de nivel

Son aquellas variables cuya evolución es significativa para el estudio del sistema. Físicamente se definen como magnitudes que acumulan los resultados de las acciones tomadas en el pasado. Cambian lentamente en respuesta a las variaciones de otras variables, en concreto de las variables de flujo (Figura 15).

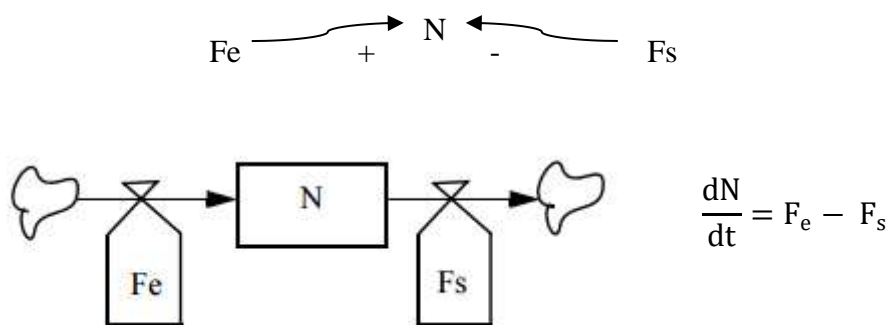


Figura 15. Diagrama de Forrester de la Ecuación de Nivel

2. Variables de flujo

Son aquellas variables que determinan el flujo, la actividad y el movimiento. De la misma forma, también son las responsables de las variaciones en las variables de nivel del sistema (Figura 15).

Por otro lado, las variables de flujo tienen como entradas (información) exclusivamente variables de nivel, variables auxiliares o variables exógenas y nunca se podrán conectar entre sí.

3. Variables auxiliares

Las variables auxiliares representan pasos en los que se descompone el cálculo de una variable de flujo a partir de los valores tomados por los niveles.

El propósito del uso de las variables auxiliares está en facilitar la comprensión y definición de las variables de flujo ya que las variables auxiliares suelen representar en sí mismas conceptos individuales. Su valor cambia inmediatamente en respuesta a los cambios en niveles o influencias exógenas.

4. Fuentes y sumideros

Un nivel puede alimentarse, a través de un flujo desde otro nivel o bien, desde una fuente exterior al sistema. Esta fuente se supone de capacidad infinita y se representa mediante una nube, al igual que los sumideros, dónde se vacían los niveles.

5. Retrasos

Se produce cuando existen elementos en el sistema que almacenan temporalmente el material que fluye por el mismo (Figura 16).

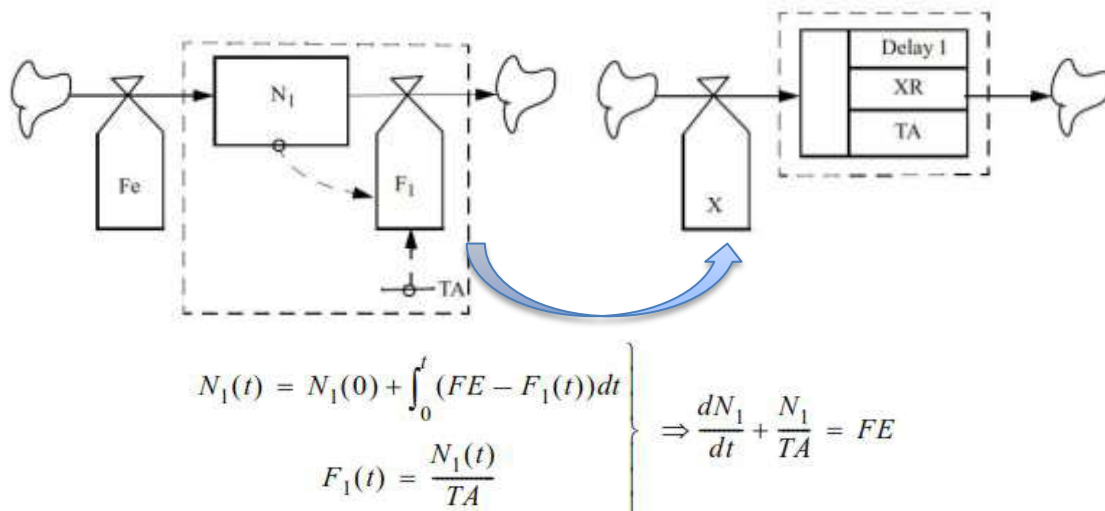


Figura 16. Ejemplo gráfico y ecuaciones diferenciales de un retraso

5.5. El entorno de simulación OpenModelica

El software utilizado para llevar a cabo este trabajo ha sido el OpenModelica. Este programa es un compilador de lenguaje Modelica y una herramienta libre de código abierto. Posee una interfaz gráfica que permite el modelado y la simulación de sistemas físicos complejos, adecuado para el uso académico o industrial. Los modelos que se programan pueden ser de campos multidisciplinarios, teniendo componentes del ámbito mecánico, eléctrico, electrónico, hidráulico, térmico o de control. Este software permite establecer las relaciones estructurales de un modelo de manera totalmente gráfica. Al ser código totalmente abierto permite utilizar los modelos y las herramientas de su librería sin coste alguno.

El entorno de simulación posee tres ventanas principales: Welcome, Modeling y Plotting. En la ventana de “Welcome” se cargan las librerías que ofrece este entorno de simulación (Figura 17).



Figura 17. Librerías disponibles en OpenModelica

En el este Trabajo Fin de Grado se usa la librería SystemDynamics para el modelado de masa y flujos de información en sistemas de tiempo continuo, basada en los principios de la dinámica de sistemas de Forrester. Se observa que dicha librería contiene los bloques que equivaldrían a las variables de nivel (“Levels”), variables de flujo (“Rates”), variables auxiliares (“Auxiliary”), fuentes y sumideros (“Sources”) y otros elementos necesarios para la descripción del sistema en el entorno de simulación (“Interfaces” y “Functions”) (Fig. 18).

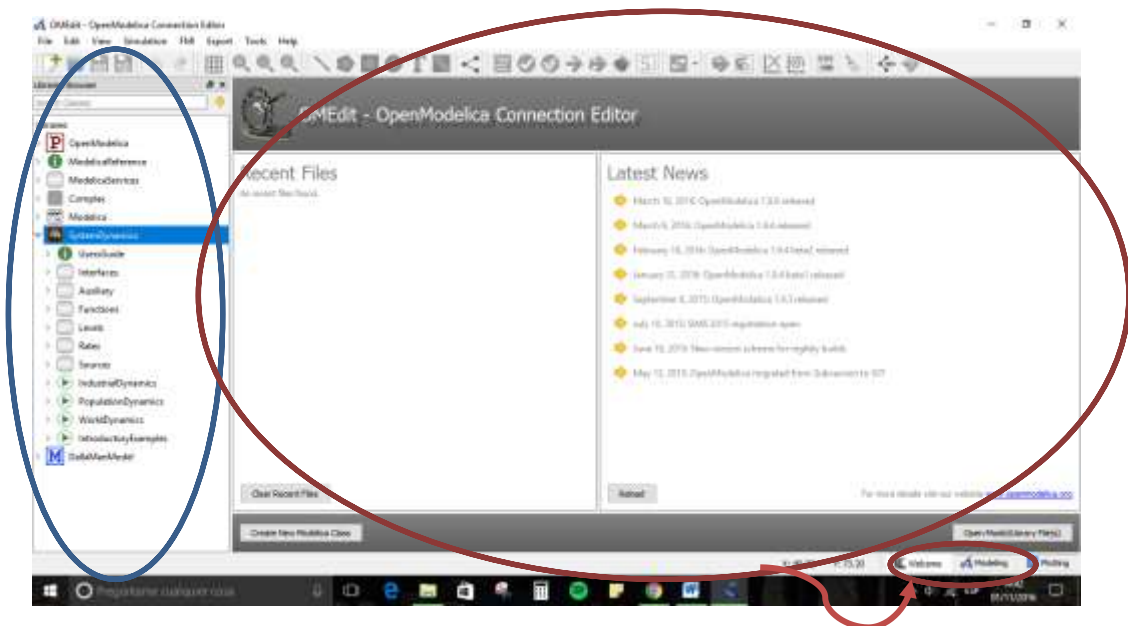


Figura 18. Componentes de la librería SystemDynamics y pantalla de inicio Welcome

SystemDynamics ofrece una interfaz gráfica a bastante bajo nivel, no muy diferente de un diagrama de bloques. El hecho de que los sistemas continuos contienen ecuaciones diferenciales no aparece explícito, hablando en su lugar de niveles, es decir, de las cantidades que se pueden acumular, y de los flujos, esto es, de las cantidades que influyen en la acumulación y / o el agotamiento de los niveles.

Seguidamente, se muestra un ejemplo de la interfaz gráfica empleada para la descripción de un sistema ejemplo (Fig. 19). Una vez cargada la librería SystemDynamics, se crearía un modelo a través de la pestaña File.

Automáticamente el programa pasa a situarse en la ventana denominada “Modeling”. Arrastrando los bloques se construye el diagrama de flujo realizando las conexiones pertinentes. Finaliza el montaje con la introducción de los valores de las distintas variables y señalando los valores de las condiciones iniciales.

Para simular el sistema se selecciona la pestaña superior “Simulation”. El programa compila el código que se ha ido autogenerando al crear las conexiones de los bloques y chequea que no hay ningún error (Fig. 20). Si el chequeo se realiza con éxito se habilita la ventana de “Plotting”.

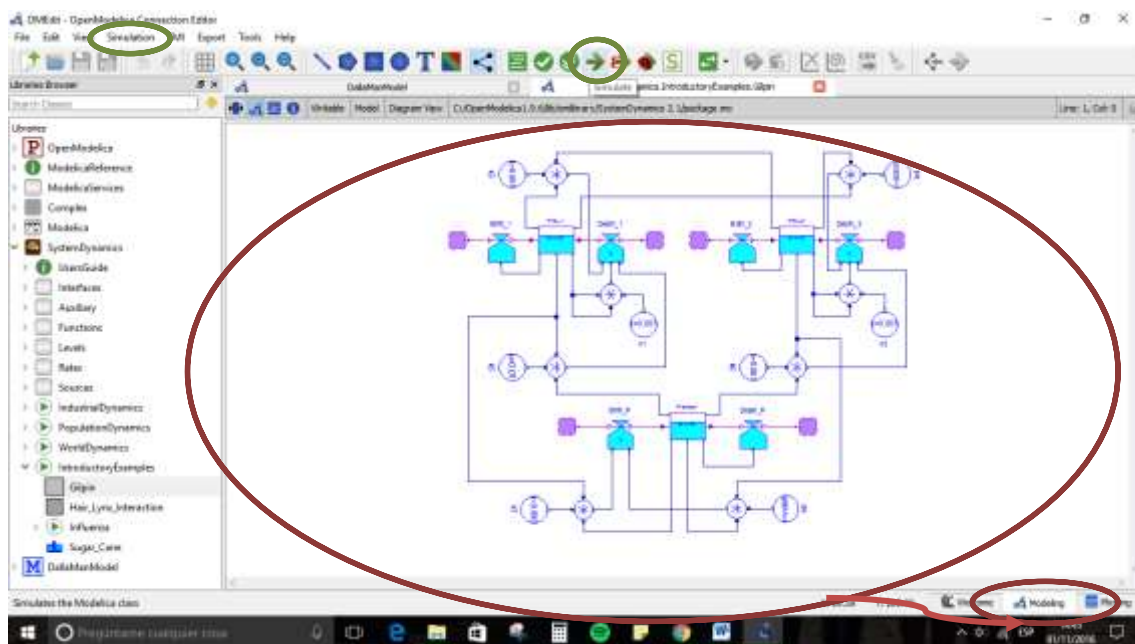


Figura 19. Interfaz gráfica de un sistema ejemplo en la ventana Modeling

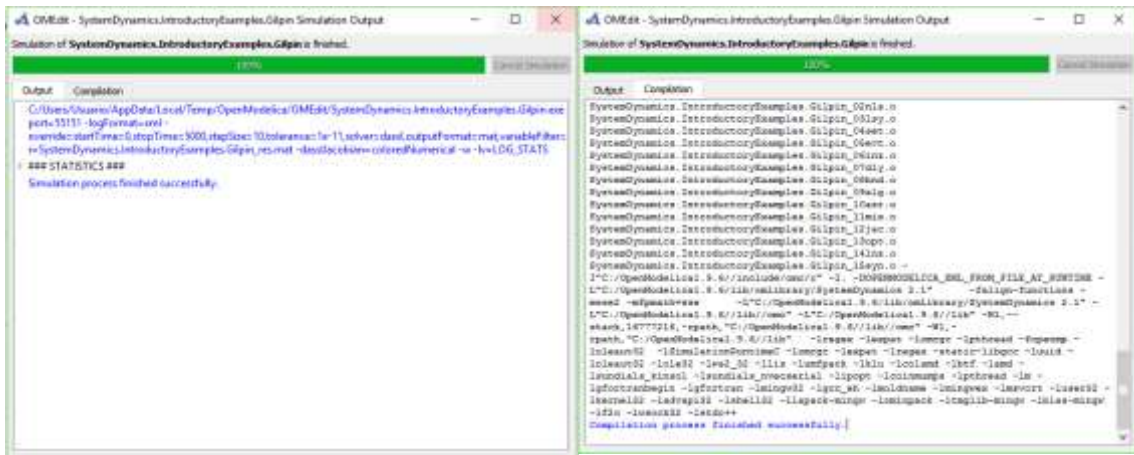


Figura 20. Compilación y simulación del sistema ejemplo

OpenModelica ofrece la posibilidad de graficar en la ventana “Plotting”, en un mismo eje de coordenadas, más de una variable a la vez; lo que favorece la oportunidad de establecer comparaciones. Del mismo modo, se pueden abrir tantas nuevas ventanas gráficas como se deseen (Fig. 21).

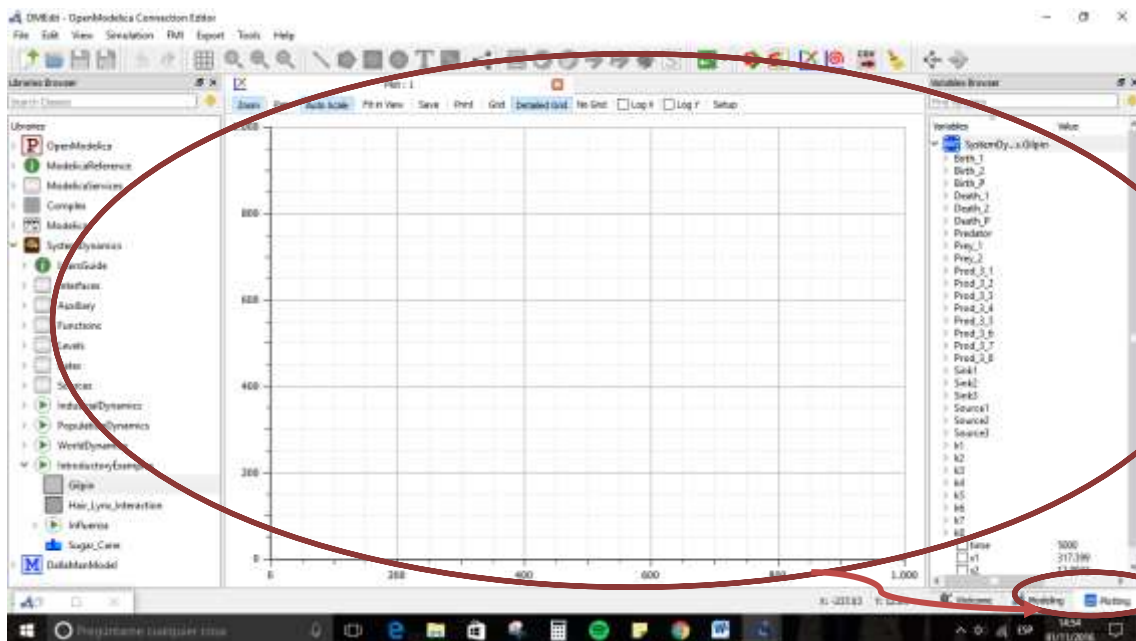


Figura 21. Ventana de Plotting

Se irán mostrando simultáneamente las variables que se vayan clicando a la derecha. Todo tienen un nombre y todo puede graficarse. Además, desde la ventana de Modeling pueden elegirse las opciones de simulación desde la pestaña Simulation – Simulation Setup (Fig. 22).



Figura 22. Opciones de simulación en OpenModelica

6. Modelado del sistema de glucosa-insulina

En este capítulo se procede al análisis y la síntesis del sistema de glucosa insulina en un paciente con diabetes tipo 1, de forma que se expresen las relaciones que se producen en el seno del sistema, para así explicar cómo se genera su comportamiento a lo largo del tiempo. Para modelar el sistema se emplearán Diagramas Causales y Diagramas de Forrester.

La idea principal es dividir el sistema en dos submodelos distintos. Un submodelo explicará el comportamiento de la glucosa, y otro el de la insulina, dividiendo ambos submodelos a su vez en distintos subsistemas.

Las ecuaciones diferenciales que rigen el sistema serán obtenidas a partir del diseño del Diagrama Causal y del Diagrama de Forrester del sistema completo.

6.1. Submodelo de la glucosa

Lo primero que hay que saber para modelar el comportamiento de la glucosa en este sistema es en qué formas aparece y varía.

Como se ha mencionado anteriormente, se tendrá una ingesta de glucosa que será sólida en primer lugar, y que luego se digerirá pasando a un estado líquido, todo ello dependiendo de variables de vaciado y digestión.

Además, del estómago en estado líquido, pasará al intestino a través de un mecanismo de vaciado del estómago, considerando la pérdida que se ocasiona por la absorción en el compartimento anterior. De este vaciado dependerá otra variable que tendrá que ver con la tasa de aparición de la glucosa en el plasma sanguíneo.

Se tendrá en cuenta la cantidad de glucosa que hay en plasma, que se verá influida por la generación de glucosa del organismo (o glucosa que ya se ha sido ingerida previamente, que depende de la glucosa que hay en plasma y de la señal retrasada de la insulina), por la variable relacionada con el vaciado del estómago que antes se mencionaba, por la cantidad que pasa al torrente sanguíneo desde los tejidos, y se verá afectada negativamente por la utilización de la glucosa insulino-independiente, por la excreción renal (que depende de manera similar de la glucosa en plasma) y a su vez por la variación que se genera de esta propia variable al pasar la glucosa al plasma sanguíneo.

También se valorará la cantidad de glucosa que hay en los tejidos, que variará en función de la cantidad que se le transfiera del plasma, y de forma negativa de la

cantidad que pasa al plasma y de la utilización de insulina-dependiente, es decir, de la glucosa que consuman las células.

También hay que considerar los dos tipos de glucosa que hay en el organismo, la insulino-independiente, consumida por las células del cerebro y los eritrocitos, y la glucosa insulino-dependiente que dependerá de la concentración en los tejidos.

6.1.1 Subsistema de absorción de glucosa intestinal

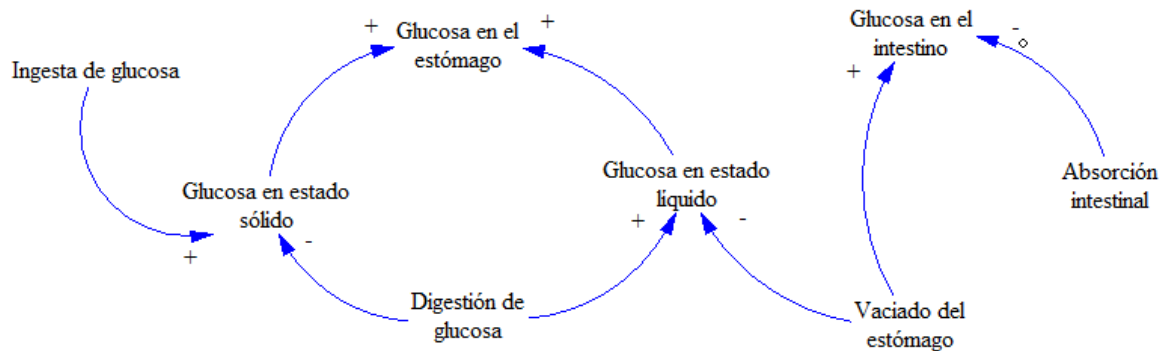


Figura 23. Diagrama Causal de absorción intestinal de glucosa

Básicamente se distinguen dos compartimentos en el sistema de absorción de glucosa, el estómago y el intestino, donde la ingesta de glucosa pasará de sólida a líquida, transfiriéndose del primer compartimento al segundo, donde se producirá la absorción intestinal de la misma. A partir de las relaciones de influencia descritas se obtiene el diagrama causal (Fig. 23).

Para obtener el Diagrama de Forrester a partir del Diagrama Causal se identifican las variables de nivel y de flujo (Fig. 24).

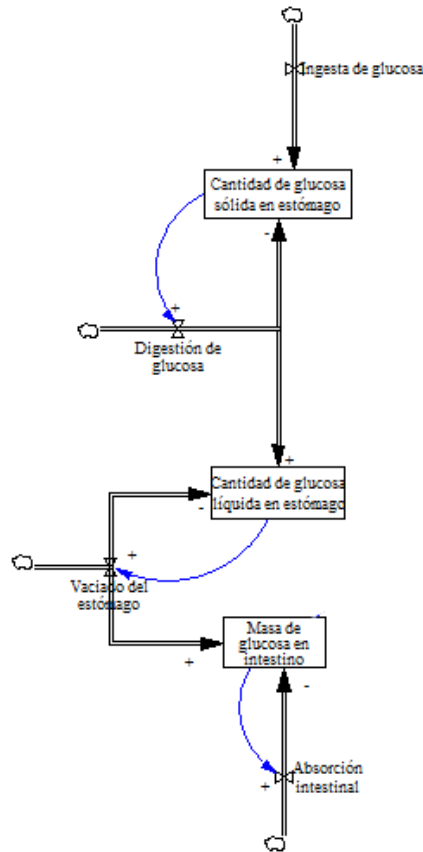


Figura 24. Diagrama de flujos de la absorción intestinal de glucosa

Si distinguen tres niveles, la cantidad de glucosa sólida en el estómago, la cantidad de glucosa líquida en el mismo, y la masa de glucosa en el intestino. Lo demás son flujos que irán haciendo que estos tres niveles varíen de una forma determinada.

Una vez identificadas se procede a la implementación en OpenModelica (Fig. 25).

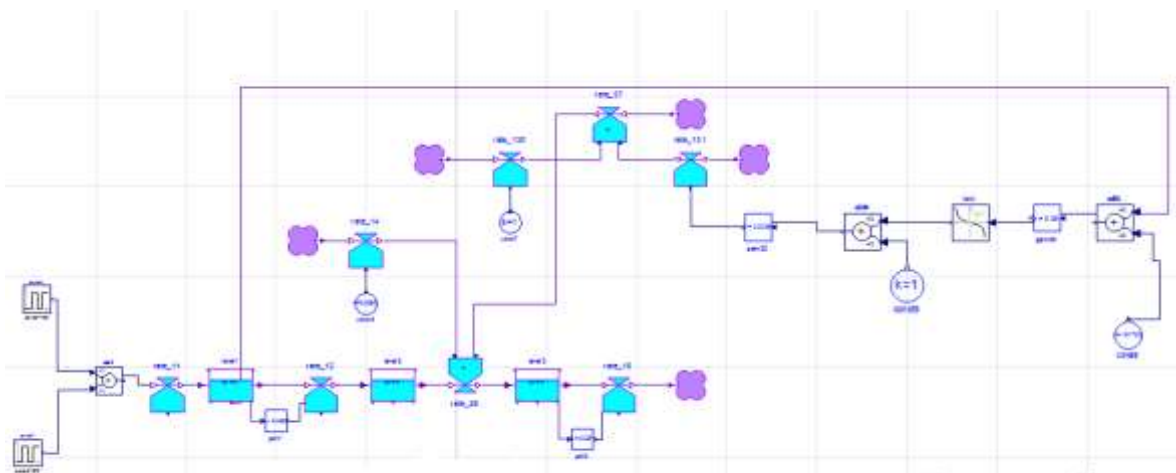


Figura 25. Diagrama de Forrester de la absorción intestinal de glucosa

La ingesta de glucosa viene dada por suma de tres pulsos que corresponde a tres ingestas de comida, la primera de 45.000 mg a las 8 de la mañana, y la segunda y la tercera de 70.000 mg a las 12h y a las 20h respectivamente.

Se identifican tres niveles principales, que serán la masa de glucosa sólida en el estómago (level1), la masa de glucosa líquido en el estómago (level2) y la masa de glucosa en el intestino (level3). Entre ellos se encuentran los flujos de entrada y salida que irán variando estas cantidades. Basándose en [15], se puede dar forma al flujo de salida del nivel de glucosa líquida en el estómago, puesto que el vaciado del estómago depende no linealmente del nivel de glucosa total del estómago, entendiéndose esto como la suma de la glucosa sólida y la líquida en el mismo.

De este modo se obtienen a partir del diagrama de Forrester (Fig. 25) las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}
 Q_{sto}(t) &= Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \\
 \frac{dQ_{sto1}}{dt}(t) &= -k_{gri}Q_{sto1}(t) + d(t) \\
 \frac{dQ_{sto2}}{dt}(t) &= -k_{gut}(t, Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}(t) \\
 \frac{dQ_{gut}}{dt}(t) &= k_{gut}(t, Q_{sto})Q_{sto2}(t) - k_{abs}Q_{gut}(t)
 \end{aligned} \tag{5}$$

siendo

- $Q_{sto}(t)$ la cantidad de glucosa total en el estómago
- $Q_{sto1}(t)$ cantidad de glucosa en estado sólido
- $Q_{sto2}(t)$ cantidad de glucosa en estado líquido
- $d(t)$ ingesta de glucosa
- k_{gri} constante de digestión de glucosa
- k_{gut} variable relacionada con el vaciado del estómago
- $Q_{gut}(t)$ masa de glucosa en el intestino
- k_{abs} contante de absorción

6.1.2 Subsistema de glucosa

Para modelar el subsistema de glucosa se plantea en primer lugar el diagrama causal, viendo qué variables favorecen el nivel de glucosa tanto en plasma como en los tejidos, y qué variables disminuyen la concentración de ambas (Fig. 26).

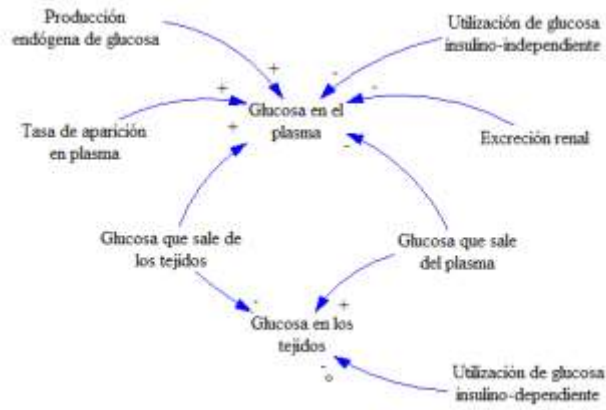


Figura 26. Diagrama causal del subsistema de glucosa

Habr  un componente de producci3n de glucosa end3gena, que tambi3n puede entenderse como parte de la glucosa que ya se tiene previamente por ingestiones anteriores del estudio; por otro lado hay que tener en cuenta la fluctuaci3n existente entre la sangre y los tejidos, que generar3n flujos positivos y negativos entre ambos niveles, as3 como la utilizaci3n de la glucosa que producir3 una p3rdida en ambos compartimentos, y otras variables como la apariencia en plasma o la excreci3n renal (Fig. 26).

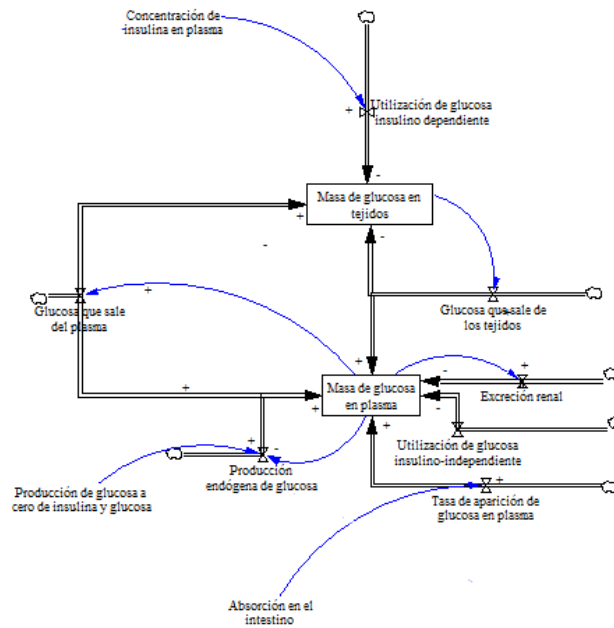


Figura 27. Diagrama de flujos del subsistema de glucosa

A simple vista se identifican dos niveles (Fig. 28), y los flujos que se comentaron anteriormente, que se expresan como flechas positivas o negativas que entran al nivel al que afectan directamente.

De este diagrama de flujos se obtendrá el diagrama de Forrester en Openmodelica (Fig. 28).

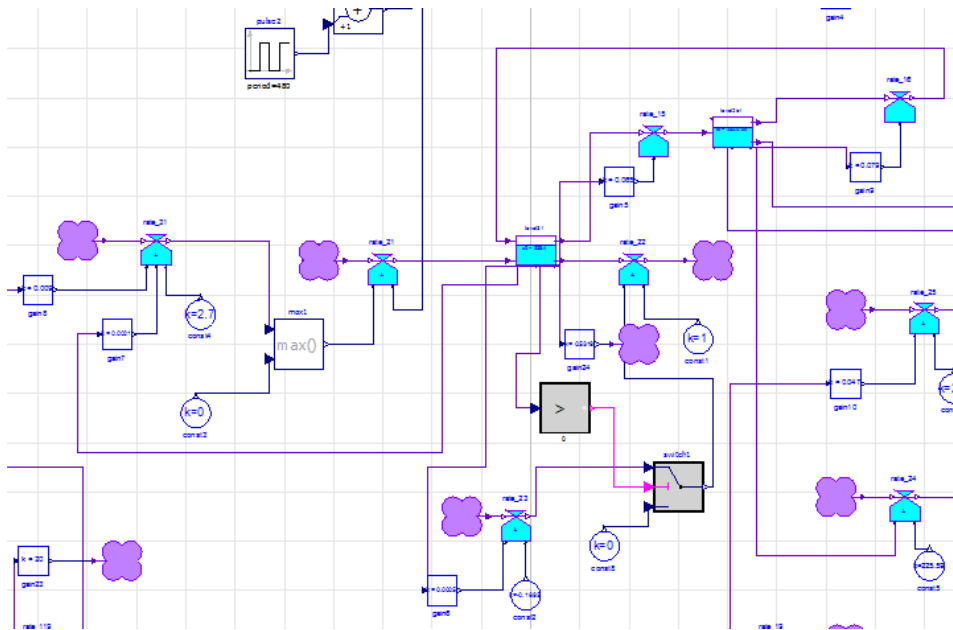


Figura 28 Diagrama de Forrester del subsistema de glucosa

Las ecuaciones correspondientes vienen dadas por

$$\begin{aligned} \frac{dG_p}{dt} &= EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \\ \frac{dG_t}{dt} &= -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \end{aligned} \quad (6)$$

siendo

- $G_p(t)$ masa de glucosa en plasma
- $G_t(t)$ masa de glucosa en los tejidos
- $EGP(t)$ producción endógena de glucosa
- $Ra(t)$ aparición de glucosa en plasma
- $U_{ii}(t)$ utilización de glucosa insulino-independiente
- $E(t)$ excreción renal
- $U_{id}(t)$ utilización de glucosa insulino-dependiente
- k_1, k_2 parámetros de transferencia de glucosa entre el plasma y los tejidos

Algunos de estos flujos son ecuaciones algebraicas simples obtenidas en base a [15].

- Excreción renal

Se trata de la parte de la glucosa que se pierde a causa de la filtración renal

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}[G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) < k_{e2} \end{cases} \quad (7)$$

Es decir, si se supera el umbral de glucosa normal en sangre se producirá una excreción renal de la misma, y cuando esté por debajo del umbral entonces la excreción será cero, o lo que es lo mismo, no habrá, donde

- $E(t)$ excreción renal
- k_{e1}, k_{e2} parámetros relacionados con la filtración renal y el umbral de glucosa renal

- Producción endógena de glucosa

En este caso habrá que tener en cuenta dos niveles que afectan directamente a este proceso, teniendo ambos que ver con el retraso que existe entre la señal de que falta insulina y la acción de producirla, haciendo que disminuya la producción de glucosa para alcanzar el equilibrio.

En este caso, es una ecuación algebraica, luego no habrá que identificar ningún nivel. Se trata de varios flujos que influirán en el nivel de glucosa en plasma tal y como se detalló al comienzo del apartado 6.1.2, siendo la siguiente ecuación la que rige el comportamiento de la variable

$$EGP(t) = \max\{0, k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t)\} \quad (8)$$

donde

- $I_d(t)$ es una señal de insulina retardada
- k_{p1} producción de glucosa con condiciones iniciales nulas de glucosa e insulina
- k_{p2} parámetro relacionado con la efectividad de la glucosa en el hígado
- k_{p3} parámetro relacionado con la amplitud de la acción de la insulina en el hígado

- Tasa de aparición de glucosa en plasma

Depende de la tasa de absorción intestinal de glucosa, de la cantidad de glucosa que haya en el intestino, y del peso del paciente en estudio.

$$Ra(t) = \frac{fk_{abs}Q_{gut}(t)}{BW} \quad (9)$$

siendo

- f es la fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma
- k_{abs} tasa de absorción intestinal
- BW es el peso de la persona en estudio

- Utilización de glucosa insulino-independiente

Es la glucosa utilizada por los eritrocitos y el cerebro. En este caso es una constante, su valor no depende del tiempo, cuyo valor se define en la Tabla 1.

- Utilización de glucosa insulino-dependiente

Es la glucosa utilizada por las células de los tejidos. Su definirá en el posterior apartado 6.2.2, puesto que entra en juego de manera importante la insulina.

6.2. Submodelo de insulina

En este caso se deben considerar las formas en las que varía la insulina según en el estado o compartimento que se encuentre.

La producción de glucosa antes mencionada se ve influenciada por la cantidad de glucosa en plasma pero también por una señal de insulina que llega retardada, la cual depende además de sí misma como realimentación negativa, de otra señal de insulina que se genera a partir de la concentración de insulina en plasma, y todo ello dependerá de parámetros como la amplitud de la acción de la insulina en el hígado, la efectividad en el mismo, y la tasa de retraso entre la señal de insulina y su acción (Fig. 29).

Por otro lado, la utilización de glucosa consiste en un compartimento de utilización de glucosa insulino-independiente, y otro de glucosa insulino-dependiente. Tomando en cuenta esta última, dependerá de la cantidad de glucosa en los tejidos y del retraso en la señal de producción de insulina que comentábamos antes, considerando

parámetros como la tasa de acción de insulina en la utilización periférica de la glucosa (Fig. 32).

Además aparecerá un subsistema de cinética, en el que tendrán lugar la expresión de las variaciones de la insulina monomérica y no monomérica, participando en la segunda la infusión de insulina que se va a inyectar en el paciente (Fig. 35).

Por último, se considerarán las concentraciones de insulina en plasma e hígado. La insulina en plasma se verá afectada por su propia concentración de manera negativa, así como por la concentración en el hígado y las cantidades de insulina monomérica y no monomérica mencionadas en el párrafo anterior. Mientras que la cantidad de insulina en el hígado sólo se verá influenciada por ella misma y por la cantidad en plasma (Fig. 38).

De modo que se definirán en este submodelo cuatro subsistemas: diferencia entre la señal y la acción de la insulina, utilización de la glucosa, cinética de la insulina subcutánea y subsistema de insulina propiamente dicho.

6.2.1 Señal y acción de la insulina

A partir de la información precedente se obtiene el diagrama causal de la acción de la insulina. En primer lugar, existe un retraso entre la creación de la señal de producción de insulina producida a causa de una variación en la concentración en el plasma, y el envío de esta señal (Fig. 29).

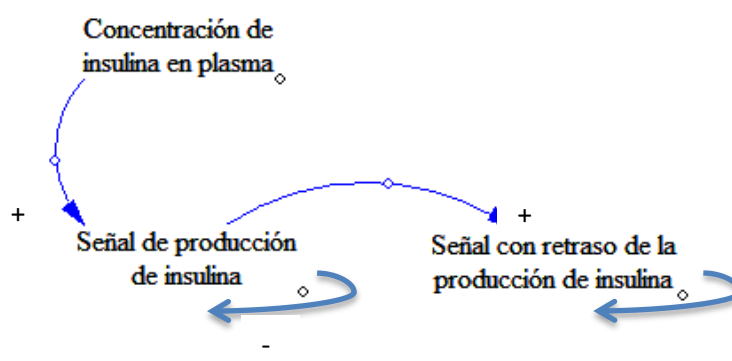


Figura 29. Diagrama causal del retraso entre la señal y la acción de la insulina

En la Fig. 30 se detalla el diagrama de Forrester, con dos niveles, la creación de la señal, y la señal propiamente dicha, con el retraso pertinente que se ocasiona. En la Fig. 31 se muestra el mismo diagrama en Openmodelica.

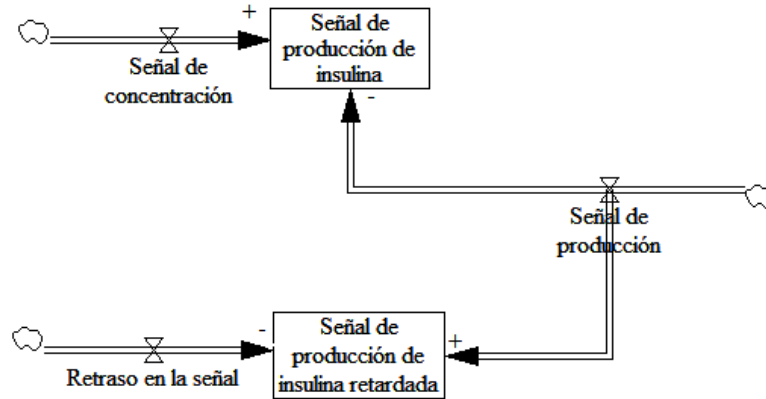


Figura 30. Diagrama de flujos del retraso entre la señal y la acción de la insulina

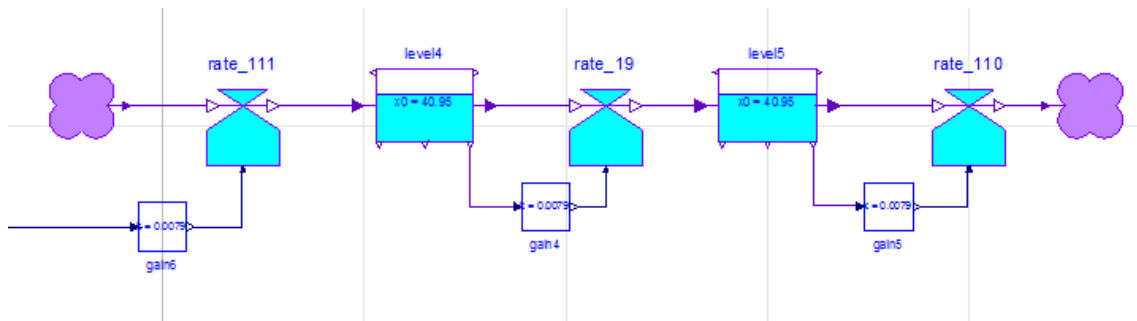


Figura 31. Diagrama de Forrester del retraso entre la señal y la acción de la insulina

Del diagrama de Forrester se obtienen las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}
 \frac{dI_1(t)}{dt} &= -k_i[I_1(t) - I(t)] \\
 \frac{dI_d(t)}{dt} &= -k_i[I_d(t) - I_1(t)]
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

siendo

- $I_1(t)$ señal de producción de insulina
- k_i parámetro relacionado con el retraso entre la señal y la acción de la insulina
- $I(t)$ concentración de insulina, que depende linealmente de la cantidad de insulina en plasma.

6.2.2. Utilización de glucosa

En este caso se hace referencia a la utilización de la glucosa insulino-dependiente, que de forma clara depende de la glucosa que haya en los tejidos, y de la concentración de glucosa que haya en los tejidos periféricos que enviarán una señal de información para que se utilice o no la glucosa disponible (Fig. 32)

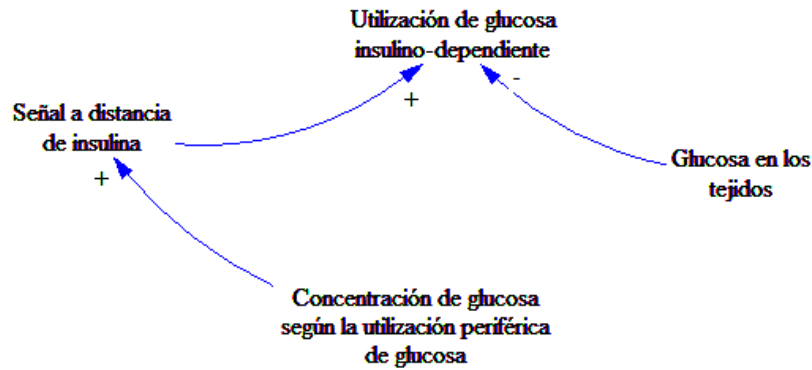


Figura 32. Diagrama causal de la utilización de la glucosa

En este caso se identifica un solo nivel, que sería esta señal que se genera a distancia comentada en el párrafo anterior, cuyo diagrama de Forrester se muestra en Fig. 33.

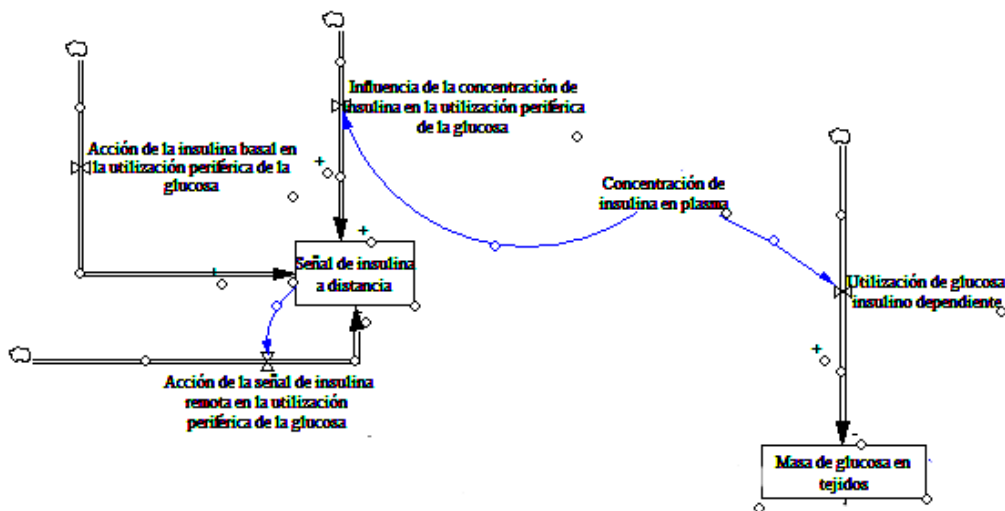


Figura 33. Diagrama de flujos de la utilización de la glucosa

El nivel de masa de glucosa en los tejidos en realidad aparece porque interesa observar que influye en la utilización de la glucosa insulino-dependiente, pero en realidad no es

un nivel propio de este subsistema, si no que forma parte de otro subsistema que interviene en el funcionamiento de éste.

La implementación en OpenModelica se describe en Fig. 34.

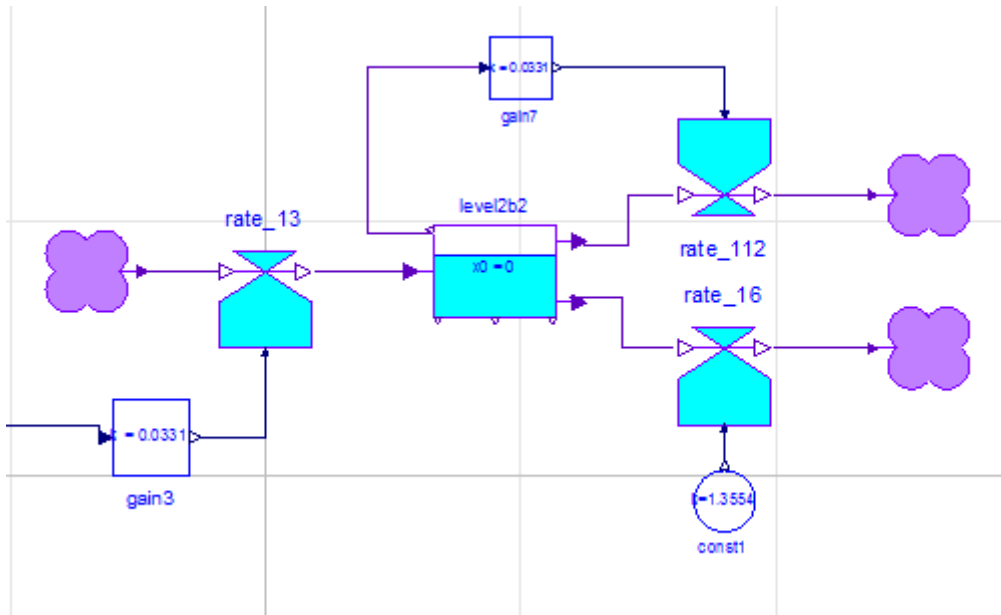


Figura 34. Diagrama de Forrester de la utilización de la glucosa

Del mismo modo se obtienen las ecuaciones dinámicas. En este caso la utilización de la glucosa es una ecuación algebraica que depende no linealmente de la masa de glucosa en los tejidos y de la señal de insulina generada por los tejidos periféricos. Esta dependencia no lineal la identificaremos como una variable auxiliar $V_m(t)$, tal que

$$\begin{aligned}
 U_{id}(t) &= \frac{V_m(t)G_t(t)}{K_m + G_t(t)} \\
 V_m(t) &= V_{m0} + V_{mx}X(t) \\
 \frac{dX(t)}{dt} &= -p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b]
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

donde

- $X(t)$ señal de insulina remota
- $I(t)$ concentración de insulina en el organismo
- $V_m(t)$ variable auxiliar con la que relacionar glucosa en los tejidos y señal de insulina remota
- $V_{m0}, V_{mx}, K_m, p_{2U}$ parámetros del modelo

6.2.3 Cinética de insulina subcutánea

El diagrama causal de inyección de insulina subcutánea se describe en Fig. 35 y el diagrama de Forrester correspondiente en Fig. 36.

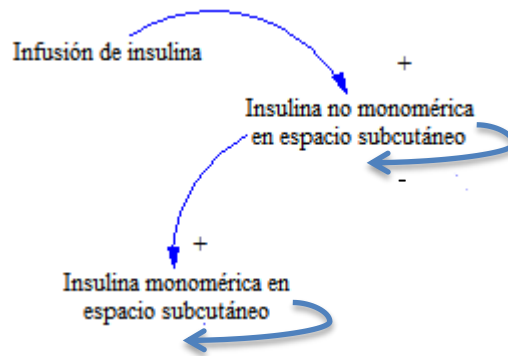


Figura 35 Diagrama causal de la cinética de la insulina subcutánea

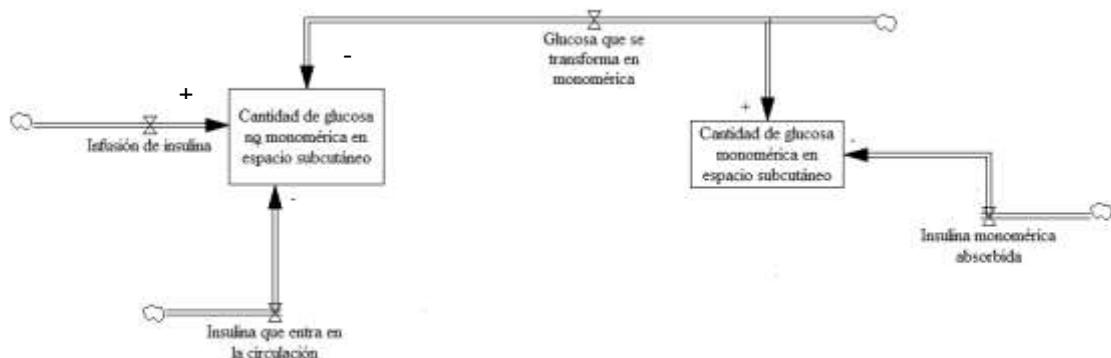


Figura 36. Diagrama de flujos de la cinética de la insulina subcutánea

Cuando se inyecta insulina en un paciente diabético, se hace de forma subcutánea, de modo que la insulina no pasa directamente a la sangre sino que sufrirá una serie de transformaciones, como el paso de no monomérica a monomérica.

Se definirá esta inyección de insulina como tres pulsos, inyectados a las mismas horas en las que se consume glucosa, de 3, 4.5 y 4.5 unidades de insulina.

La implementación en OpenModelica (Fig. 37) resulta sencilla de deducir del diagrama de flujos (Fig. 36).

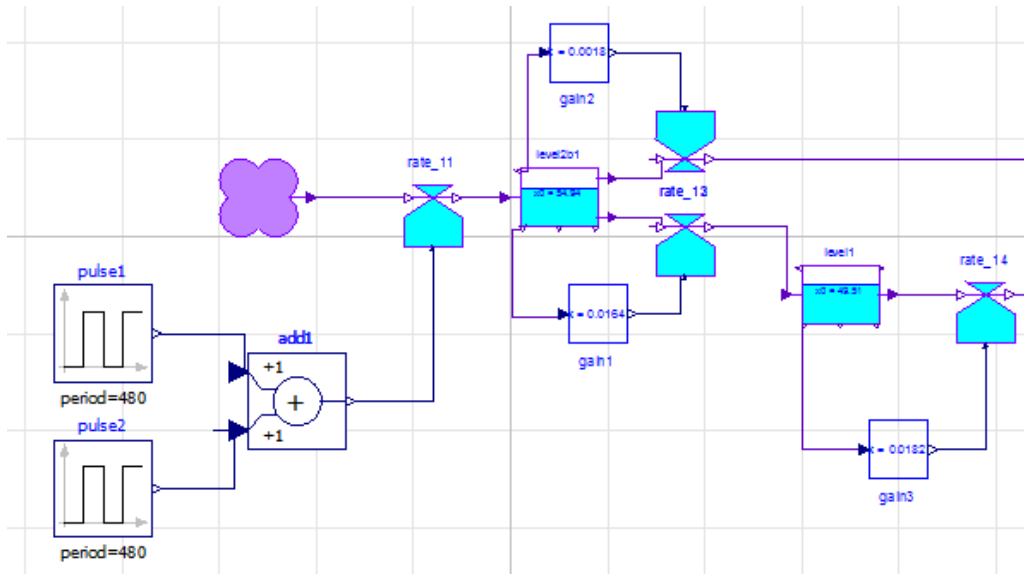


Figura 37. Diagrama de Forrester de la cinética de la insulina subcutánea

A partir de este diagrama se obtienen las ecuaciones dinámicas

$$\begin{aligned} \frac{dS_1(t)}{dt} &= -(k_{a1} + k_d)S_1(t) + u(t) \\ \frac{dS_2(t)}{dt} &= k_d S_1(t) - k_{a2} S_2(t) \end{aligned} \quad (12)$$

siendo

- $S_1(t)$ cantidad de insulina no monomérica en espacio subcutáneo
- $S_2(t)$ cantidad de insulina monomérica subcutáneo
- $u(t)$ inyecciones de insulina

Lo implementamos como una suma de dos pulsos, que en definitiva expresan tres inyecciones de insulina de 3UI, 4.5UI y 4.5UI a las 8h, 12h y 20h.

- k_{a1}, k_{a2}, k_d parámetros relacionados con la absorción de insulina

6.2.4 Subsistema de insulina

Los dos niveles definidos en el anterior apartado influirán a través de flujos en la cantidad de insulina en plasma y en hígado, tal y como muestra el diagrama causal de la Fig. 38.

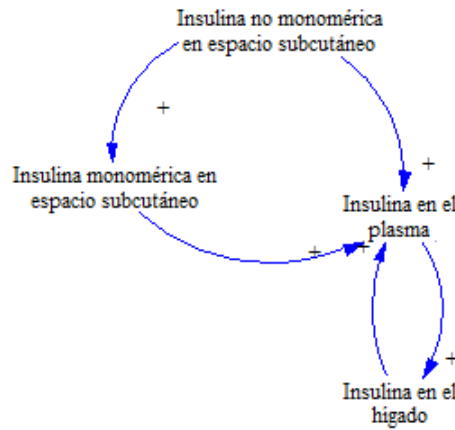


Figura 38. Diagrama causal del subsistema de insulina

En este subsistema se explica la transferencia de la cantidad de insulina entre plasma e hígado, teniendo en cuenta la absorción de la misma, como se indica en la Fig. 39.

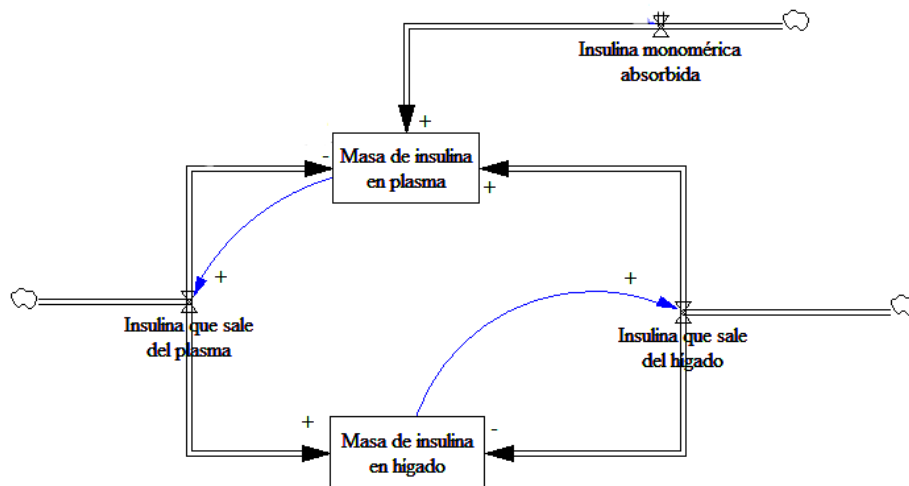


Figura 39. Diagrama de flujos del subsistema de insulina

Se identifican claramente dos niveles: masa de glucosa en plasma, y masa de glucosa en hígado. Los flujos de entrada y salida de ambos niveles tendrán que ver con el paso de la insulina de un compartimento a otro y con la parte de insulina monomérica absorbida. En Fig. 40 se ilustra el diagrama de Forrester en Openmodelica.

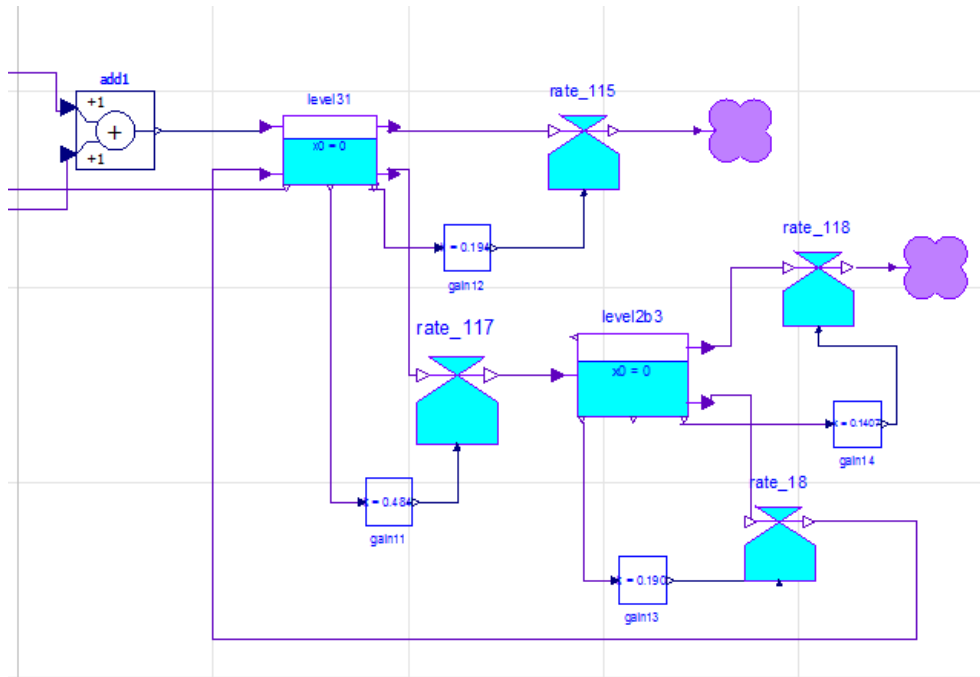


Figura 40. Diagrama de Forrester del subsistema de insulina

Se deducen pues las siguientes ecuaciones teniendo en cuenta los parámetros que se especifican en [15]:

$$\begin{aligned}
 \frac{dI_l(t)}{dt} &= -(m_1 + m_2)I_l(t) + m_2I_p(t) \\
 \frac{dI_p(t)}{dt} &= -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l(t) + k_{a1}S_1(t) + k_{a2}S_2(t)
 \end{aligned}
 \tag{13}$$

6.3. Modelado e implementación del sistema completo

Al combinar los diagramas causales de los dos submodelos de los apartados 6.1 y 6.2 se obtiene el diagrama causal del sistema completo (Fig. 41).

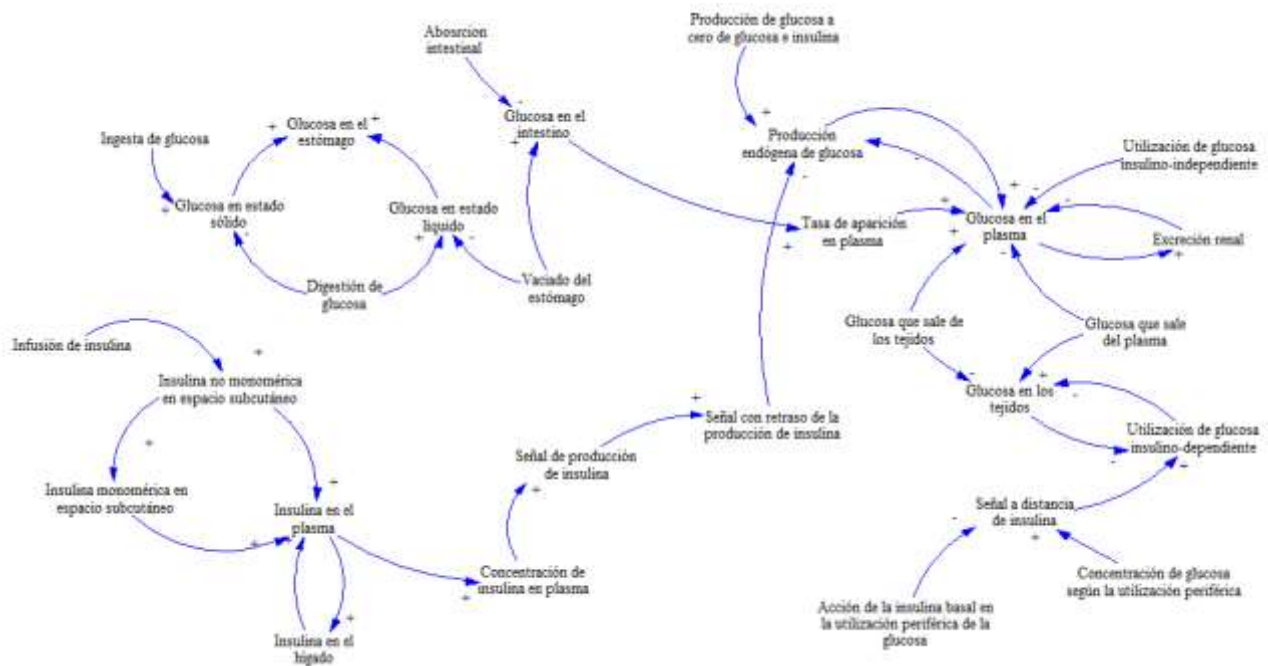


Figura 41. Diagrama causal del modelo completo

El diagrama causal del modelo completo realiza totalmente la función que buscamos, cumpliendo el objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado, que es representar de forma clara y sencilla el funcionamiento del sistema de glucosa-insulina en un paciente con diabetes de tipo 1 a través del diagrama causal, que permite la fácil interpretación del comportamiento del sistema sin acudir a terminología médica excesivamente complejo o unas ecuaciones diferenciales que quizá para un médico no tendrían demasiado sentido.

Con ayuda del software Vensim, se realiza la equivalencia del diagrama causal en diagrama de flujos, agrupando todos los diagramas expuestos a lo largo de la memoria (Fig. 42).

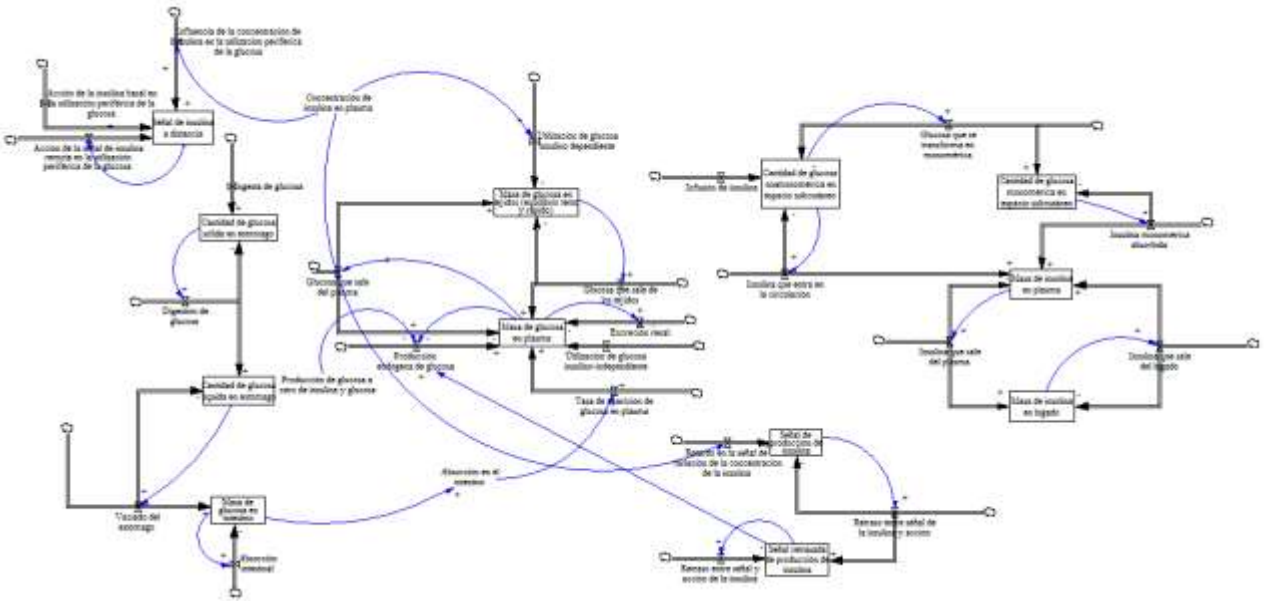


Figura 42. Diagrama de flujos del sistema completo

La implementación del diagrama de Forrester del sistema completo en OpenModelica finaliza el diseño del modelo (Fig. 43).

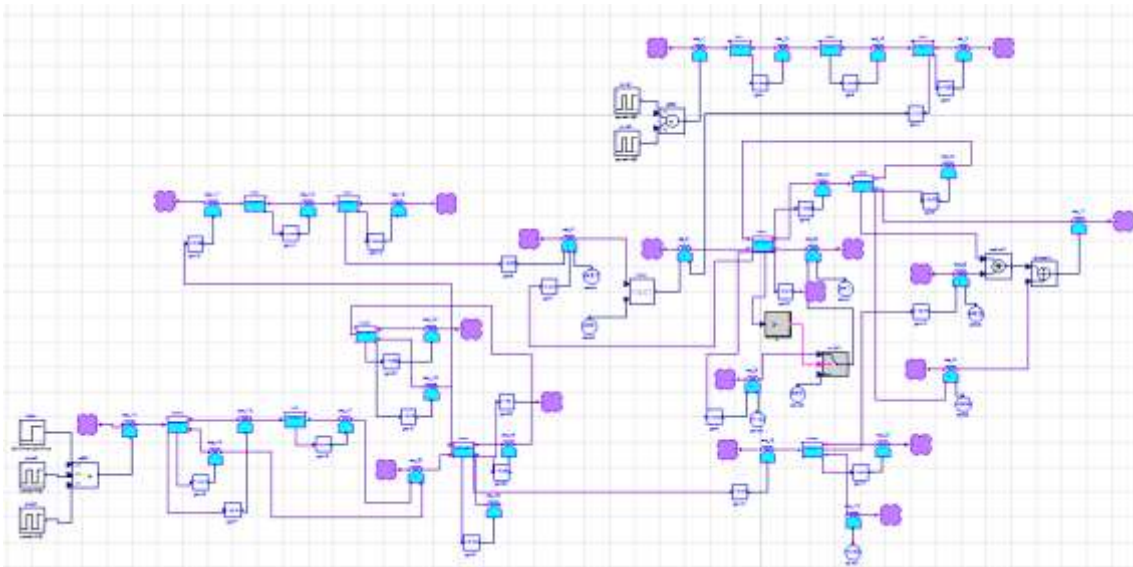


Figura 43. Diagrama de Forrester del sistema completo

7. Resultados

En este apartado se van a realizar diferentes experiencias sobre el modelo de glucosa-insulina de paciente con diabetes tipo 1.

Para ello se van a establecer valores para los parámetros que toman partida en el modelo y se ejecutara el mismo mediante simulación en OpenModelica obteniéndose los resultados en términos de evolución de niveles de glucemia e insulina.

7.1. Parámetros del modelo

En Tabla 1 se ilustran los parámetros utilizados para el modelo glucosa-insulina referido.

Proceso	Parámetro	Valor para T1DM	Unidad
Absorción intestinal de glucosa	k_{gri}	0.0558	1/min
	k_{abs}	0.057	1/min
	f	0.9	-
	BW	78	kg
Subsistema de glucosa	k_1	0.065	1/min
	k_2	0.079	1/min
	U_{ii}	1	mg/kg/min
	k_{e1}	0.0005	1/min
	k_{e2}	339	mg/kg
	k_{p1}	2.7	mg/kg/min
	k_{p2}	0.0021	1/min
Señal y acción de la insulina	k_i	0.0079	1/min
	VI	0.05	1/kg
Utilización de la glucosa	V_{m0}	1.67	mg/kg/min
	V_{mx}	0.0313	mg/kg/min por pmol/l
	K_m	150.39	mg/kg
	p_{2U}	0.0221	1/min
Cinética de la insulina subcutánea	k_{a1}	0.0018	1/min
	k_{a2}	0.0182	1/min
	k_d	0.0164	1/min
Subsistema de insulina	m_1	0.19	1/min
	m_2	0.484	1/min
	m_3	0.285	1/min
	m_4	0.194	1/min

Tabla 1. Parámetros del modelo

Asimismo en Tabla 2 se describen las condiciones iniciales para cada una de las variables de nivel del modelo.

Nivel	Condición inicial	Unidad
Q_{sto1}	0	mg
Q_{sto2}	0	mg
Q_{gut}	0	mg
G_p	338.4	mg/kg
G_t	250.0759	mg/kg
I_1	40.95	pmol/L
I_d	40.95	pmol/L
X	0	pmol/L
S_1	54.9451	pmol/kg
S_2	49.5109	pmol/kg
I_l	2.1035	pmol/kg
I_p	2.0644	pmol/kg

Tabla 2. Condiciones iniciales de los niveles del modelo

Ambas tablas se han tomado de [16] y cabe mencionar que los valores especificados han sido obtenidos a través de experiencias de identificación con datos reales de pacientes, lo cual han permitido la validación del modelo obtenido en este Trabajo Fin de Grado.

7.2. Simulación del modelo

En este trabajo se realiza la simulación del sistema de glucosa-insulina de un paciente con diabetes tipo 1, siguiendo el siguiente protocolo: 45 g de glucosa ingeridos a las 8:00 h con la inyección de 3 UI de insulina, 70 g de glucosa a las 12:00h, con 4.5 UI de insulina y otra dosis igual a esta última de glucosa e insulina a las 20:00h.

7.2.1. Experiencia 1: Dosis de glucosa e insulina determinadas en el estudio

Los resultados correspondientes a un día con las dosis de glucosa e insulina mencionadas anteriormente se muestran en las Fig. 44 y Fig. 45, donde se grafican las entradas de glucosa e insulina respectivamente, que son tres pulsos que se generan simultáneamente, a las mismas horas. Se ha simulado un intervalo de 1440 min, correspondiente a un día completo.

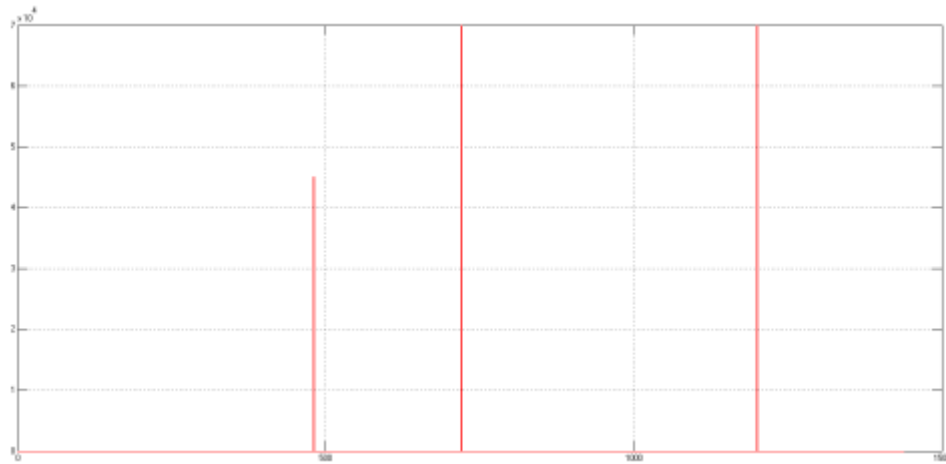


Figura 44. Simulación: Ingesta de glucosa $d(t)$ Exp.1

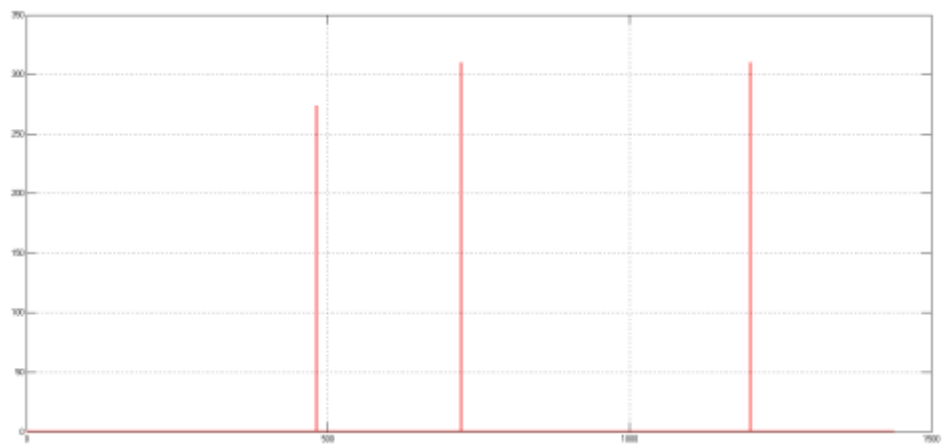


Figura 45. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.1

Las Fig. 46 muestra la concentración de insulina con tres picos, coincidiendo en este caso con las tres inyecciones aplicadas al paciente.

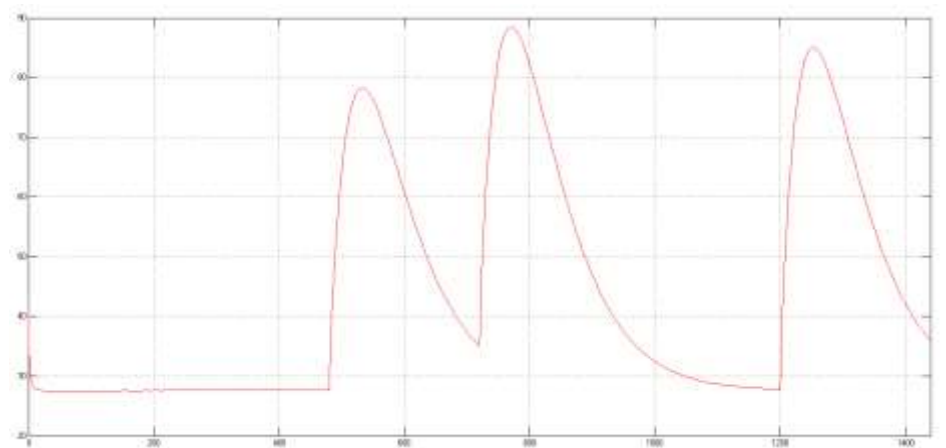


Figura 46. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.1

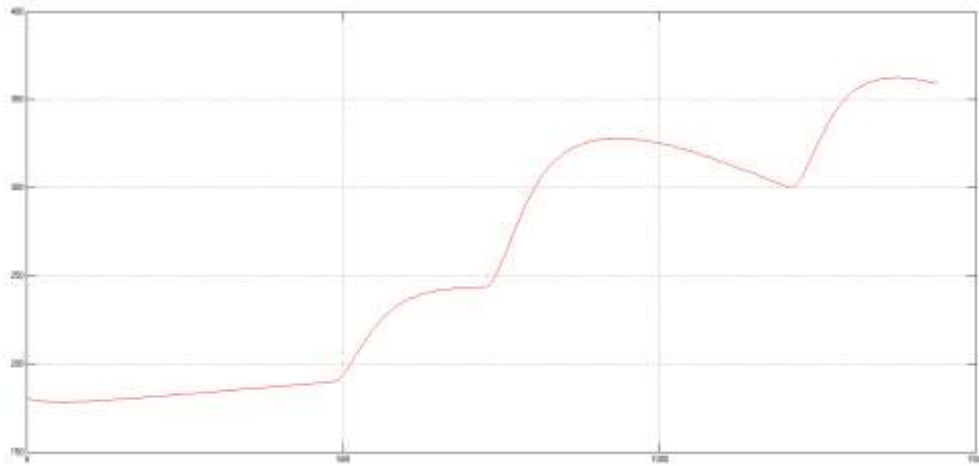


Figura 47. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.1

En la curva de la glucosa (Fig. 47) se observa cómo a causa de la ingesta de glucosa, la curva va creciendo y hay una pequeña bajada con cada inyección de insulina, haciendo que se alcance el equilibrio de concentraciones, que es el objetivo.

En las Fig. 48 y 49 se observan las masas de glucosa e insulina respectivamente en plasma sanguíneo. También se grafican en las Fig. 50 y 51 la masa de glucosa en los tejidos y la tasa de aparición de glucosa en plasma respectivamente.

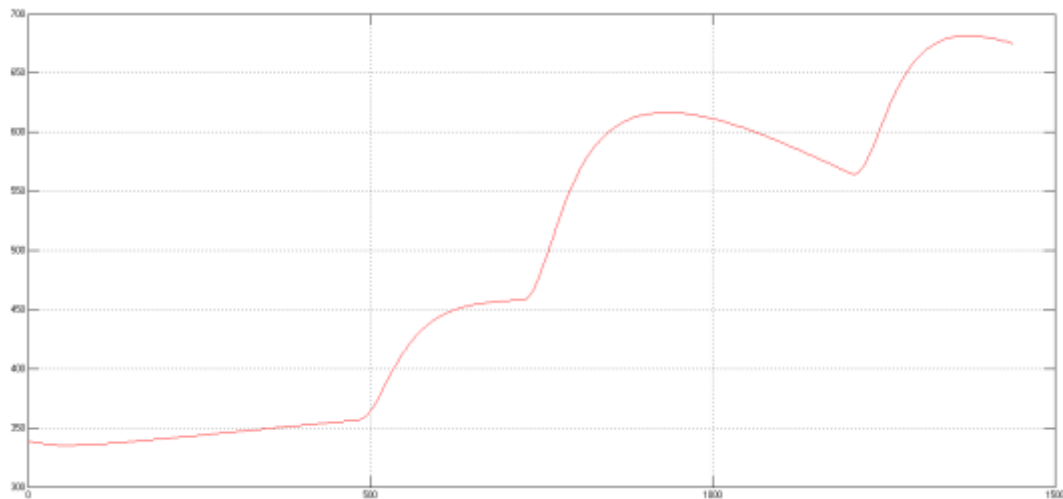


Figura 48. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.1

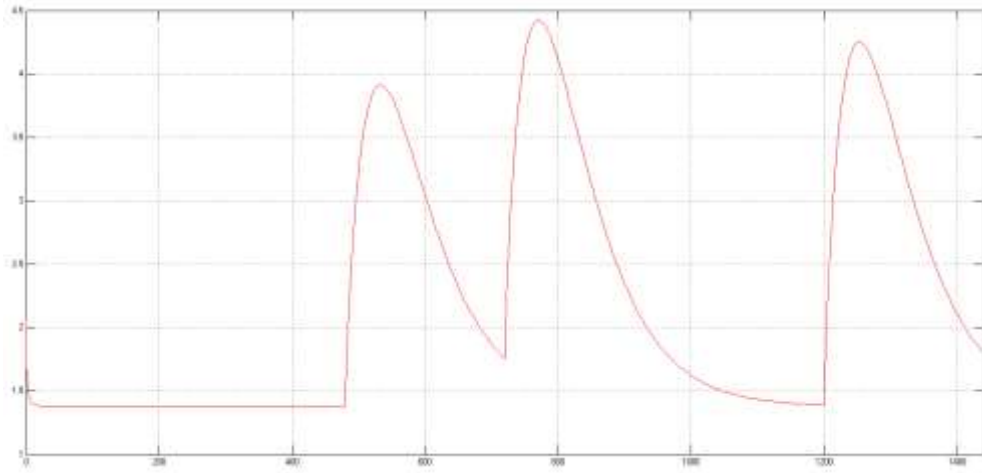


Figura 49. Simulación: Masa de insulina en los plasma $I_p(t)$ Exp.1

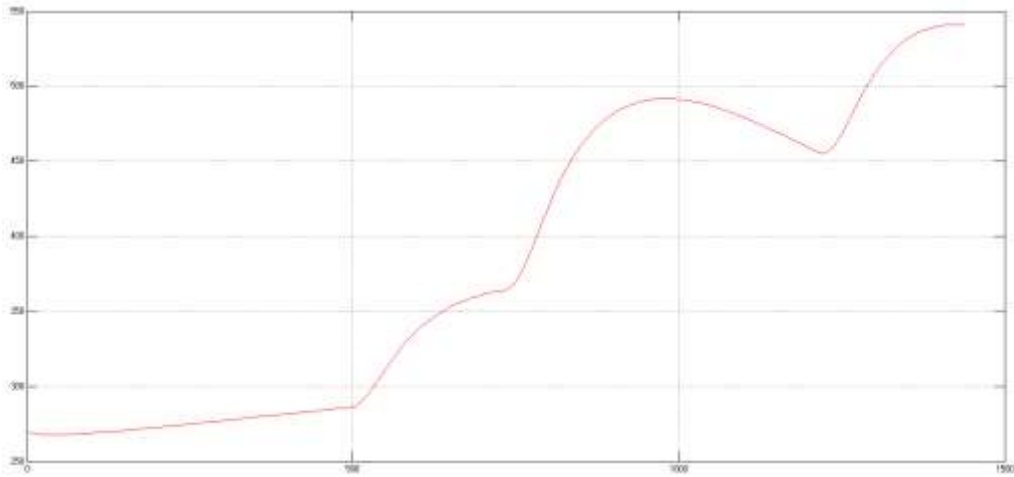


Figura 50. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.1

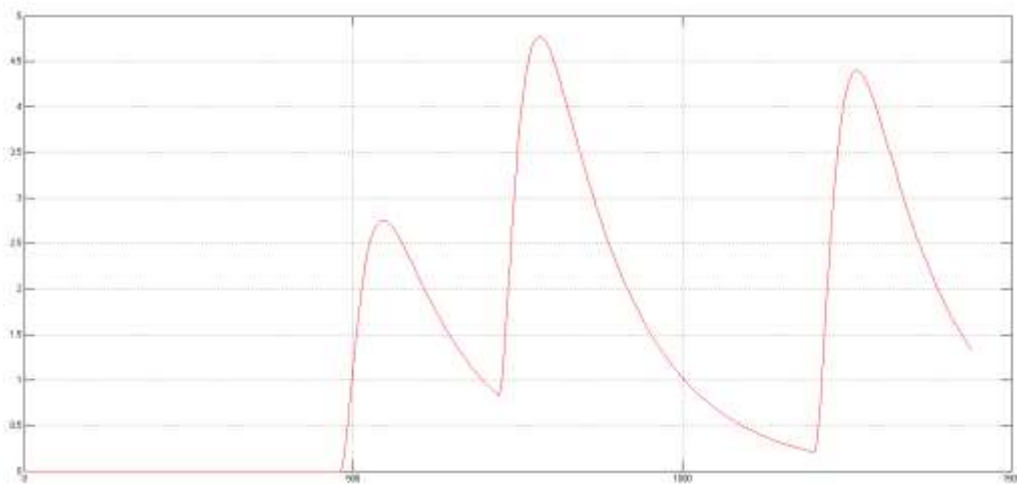


Figura 51. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma Exp.1

7.2.2. Experiencia 2: El paciente olvida la tercera inyección de insulina

Se realiza la misma experiencia 1, pero en este caso se elimina el último pulso de insulina inyectada, que corresponde a una situación donde el paciente olvida inyectarse la última dosis (Fig. 52).

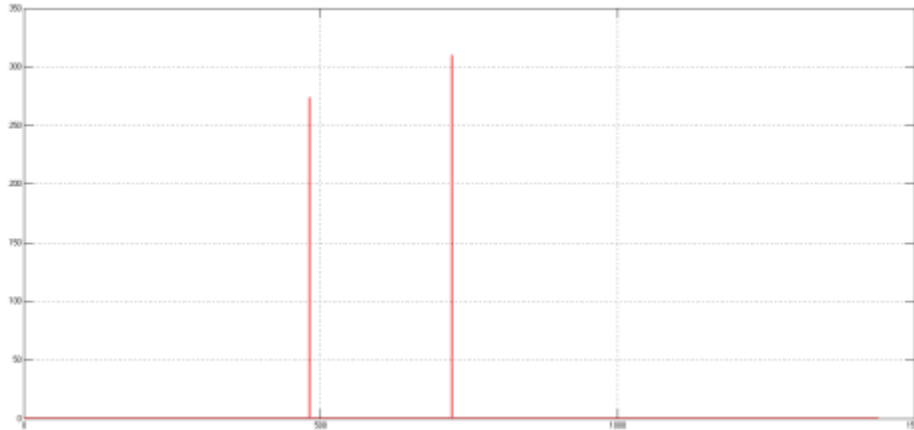


Figura 52. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.2

Se observa en Fig. 53 que el nivel de glucosa asciende significativamente en la tercera ingesta al no haber inyección de insulina que contrarreste el proceso.

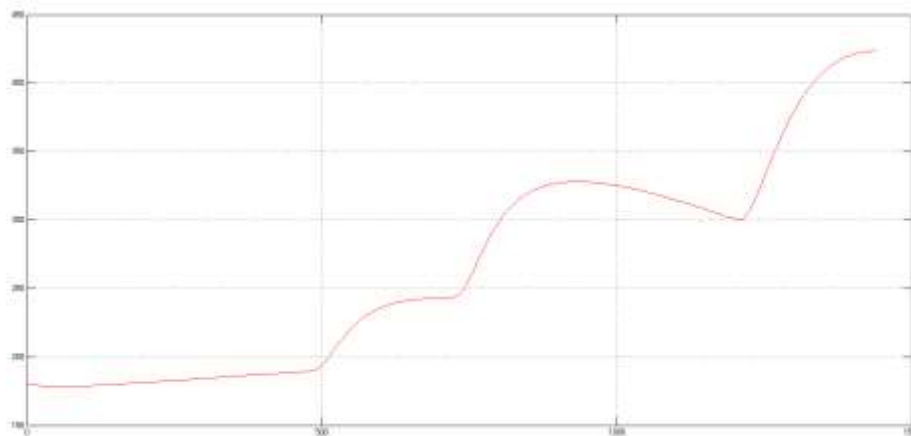


Figura 53. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.2

De la misma manera se adjuntan las Fig. 54, 55 y 56 donde muestra la concentración de insulina, masa de glucosa y masa de insulina en plasma respectivamente.

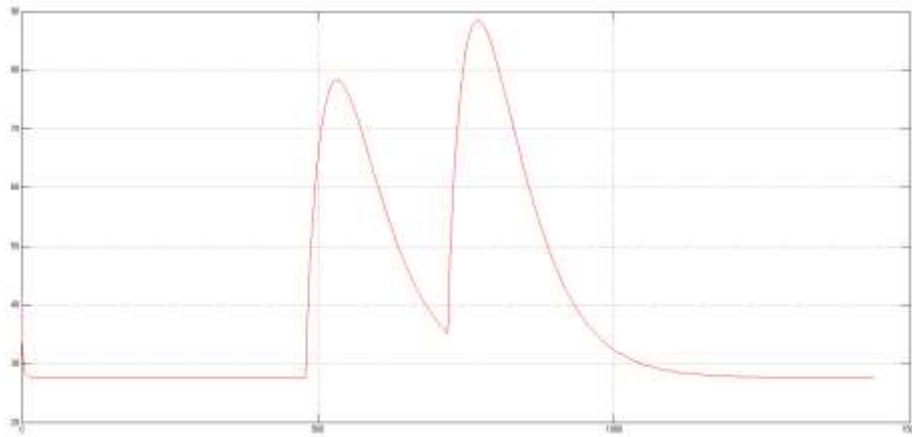


Figura 54. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.2

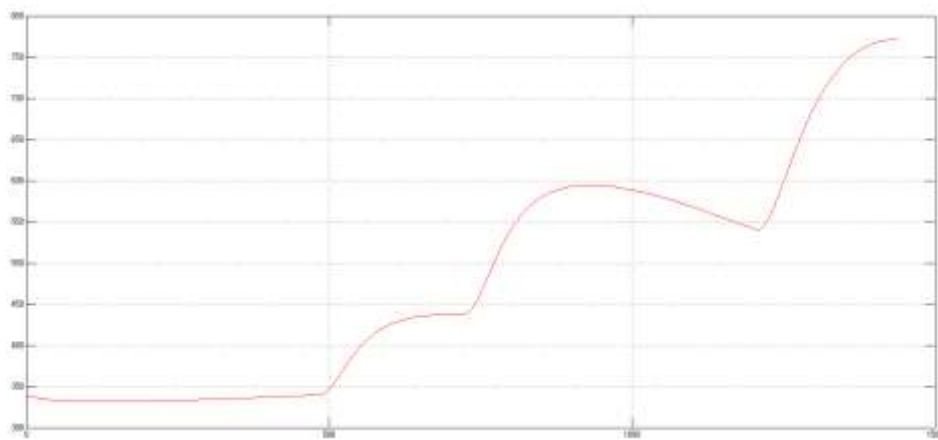


Figura 55. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.2

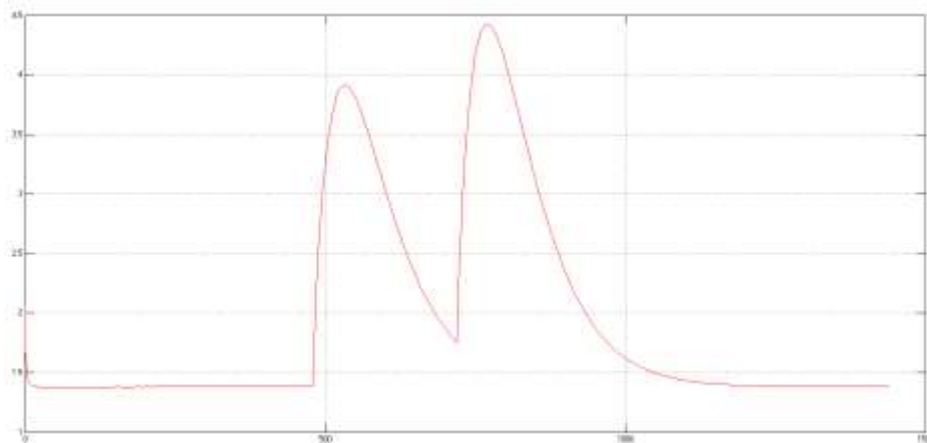


Figura 56. Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.2

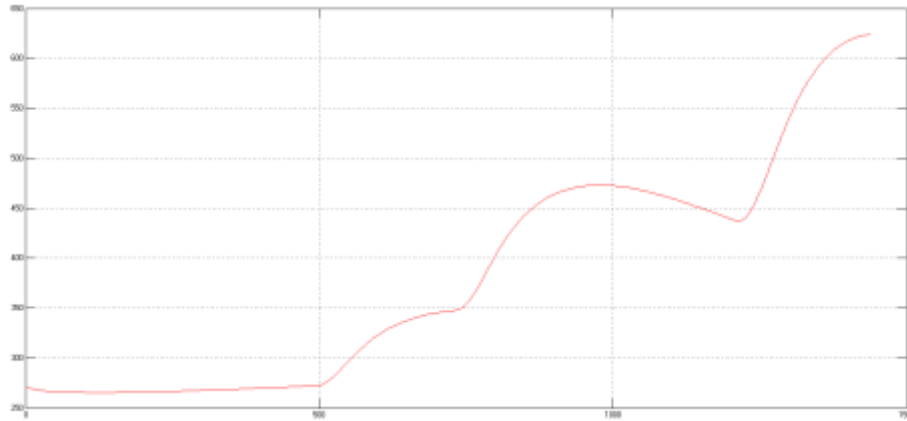


Figura 57. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $Gt(t)$ Exp.2

La Fig. 57 muestra la cantidad de glucosa en los tejidos, la cual supera el umbral puesto que el consumo de glucosa de sus células está bloqueado a causa de la falta de insulina. Se ha producido pues una hiperglucemia. Es importante tratar la hiperglucemia apenas se detecta. Si no se hace, el paciente puede sufrir una afección denominada cetoacidosis (coma diabético).

La cetoacidosis se desarrolla cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina. Sin la insulina, el organismo no puede utilizar la glucosa como combustible. Además, el organismo descompone las grasas (lípidos) para utilizarlas como energía. Cuando el organismo descompone las grasas, aparecen productos residuales denominados cetonas. El organismo no tolera grandes cantidades de cetonas y trata de eliminarlos a través de la orina.

Desafortunadamente, el organismo no puede deshacerse de todas las cetonas y, por lo tanto, se acumulan en la sangre. Como resultado, puede presentarse un cuadro de cetoacidosis, teniendo dificultades para respirar, así como náuseas y vómitos, entre otros síntomas.

Asimismo se incluye la tasa de aparición de glucosa plasmática (Fig. 58).

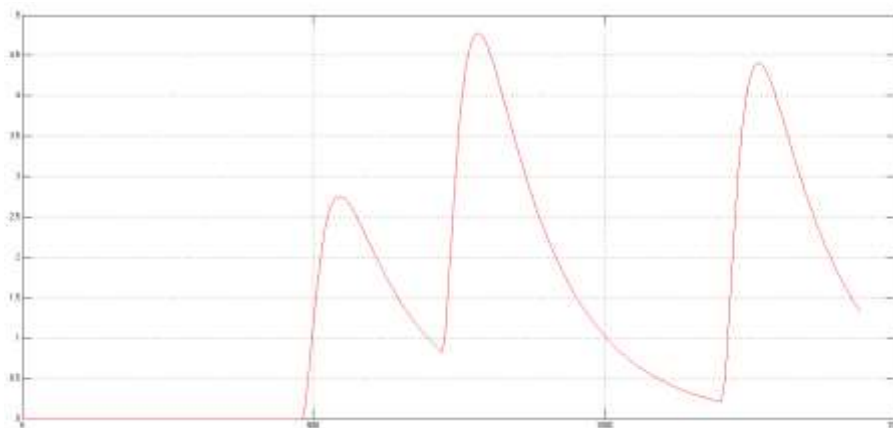


Figura 58. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $Ra(t)$ Exp.2

7.2.3. Experiencia 3: El paciente ingiere menos glucosa de la recomendada

En esta experiencia la tercera ingesta de glucosa es inferior a la dosis recomendada, de modo que la cantidad de insulina que se inyecta se encuentra en exceso tras la utilización de esta glucosa en las células (Fig. 59).

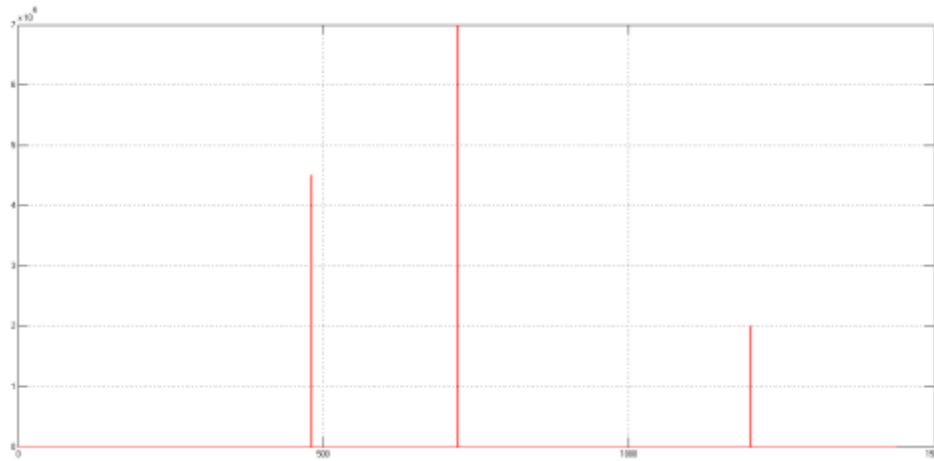


Figura 59. Ingesta de glucosa $d(t)$ Exp.3

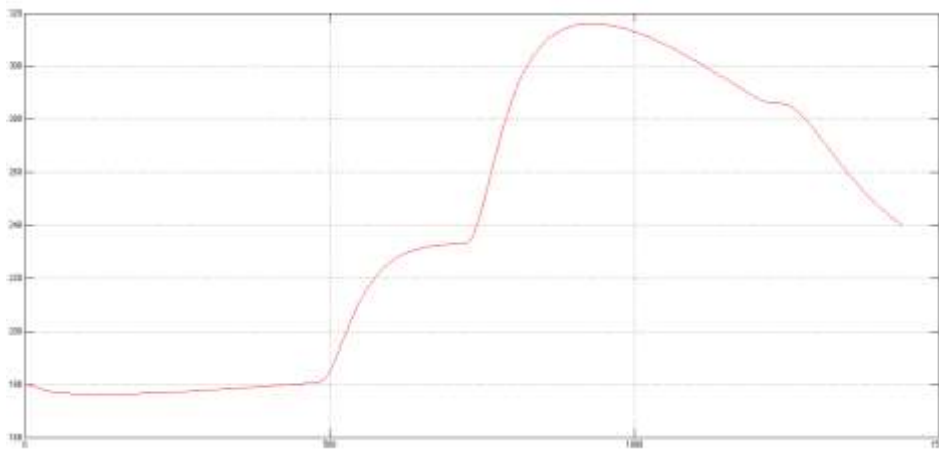


Figura 60. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.3

La concentración de glucosa en el organismo es inferior a la normal como se observa en la figura 60 cómo se observa en la tercera ingesta.

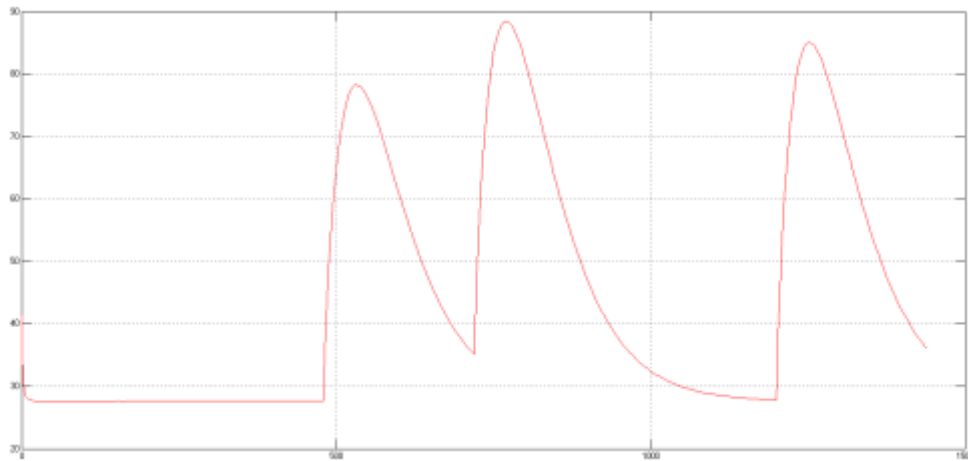


Figura 61. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.3

Se ilustran asimismo las concentraciones de insulina en plasma, masa de insulina y de glucosa plasmáticas en Fig. 61, 62 y 63, así como la glucosa tisular en Fig. 64 y tasa de aparición en Fig. 65 correspondientes a la situación de déficit de glucosa ingerida.

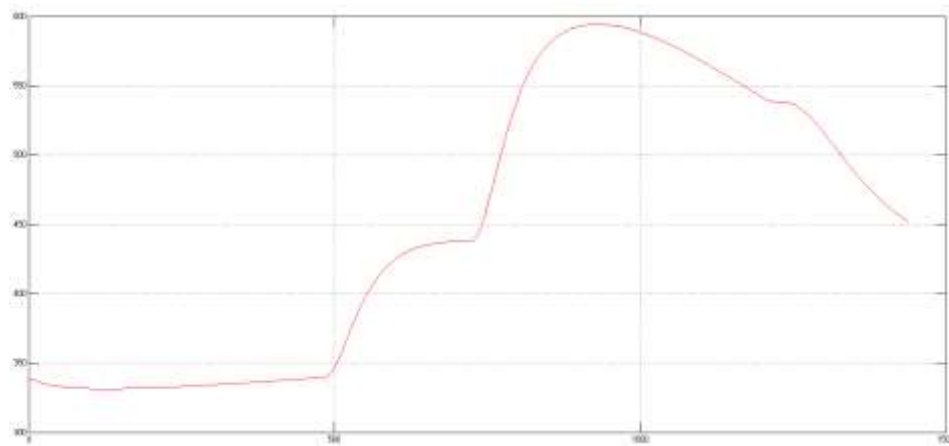


Figura 62. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.3

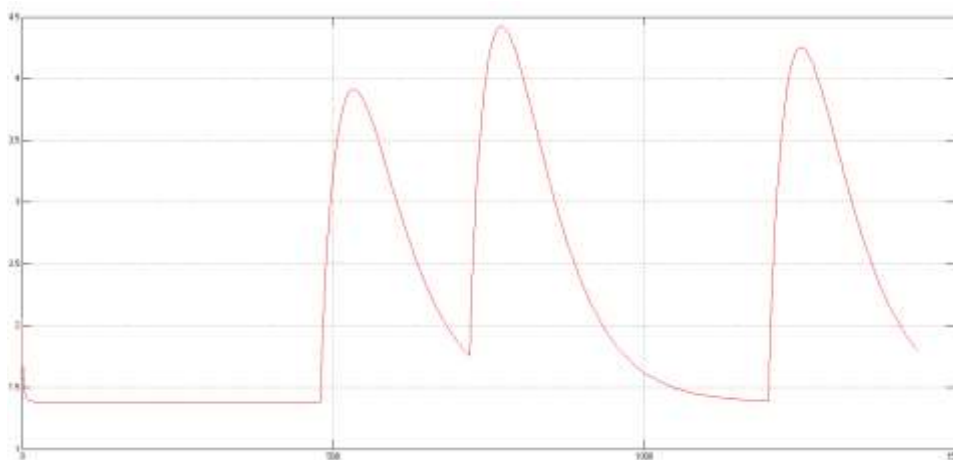


Figura 63. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.3

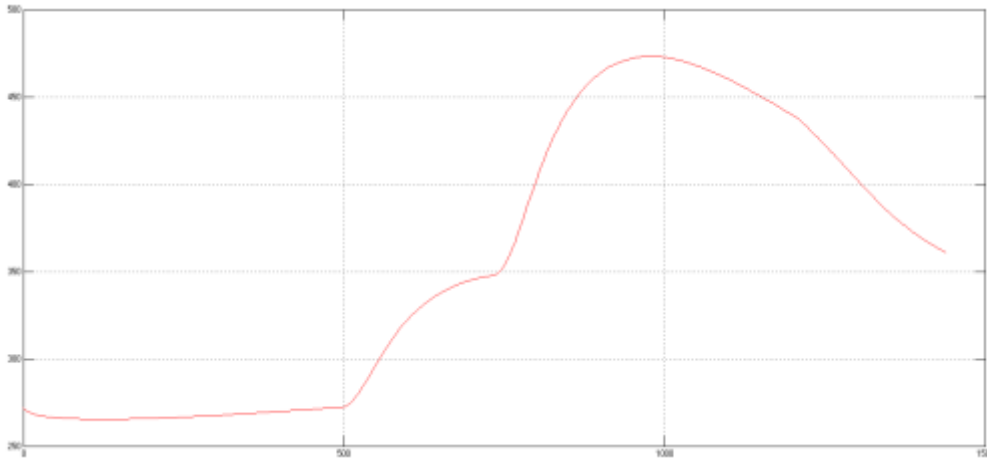


Figura 64. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.3

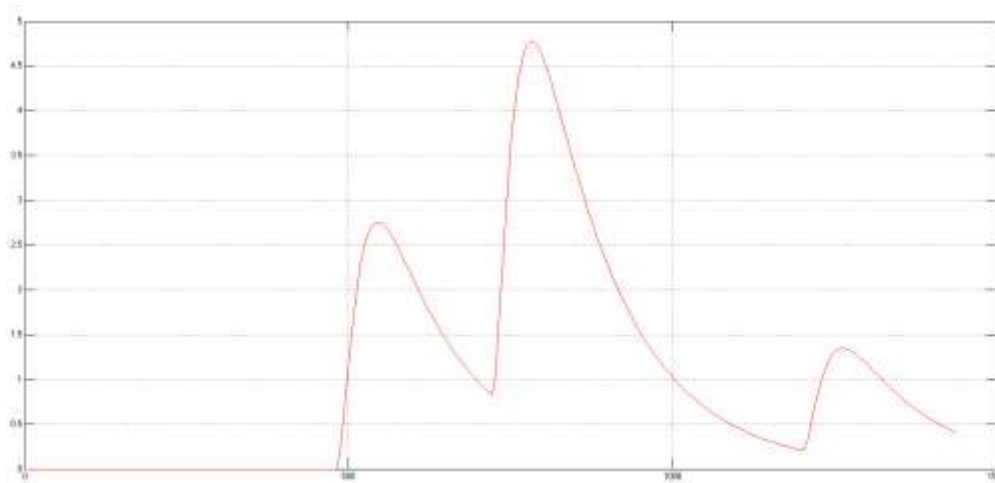


Figura 65. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $R_a(t)$ Exp.3

Se observa que la concentración de glucosa en plasma y en los tejidos está por debajo de lo normal. Una ingesta mayor de glucosa debería ir acompañada de una inyección de insulina proporcional, para asegurar que se alcanza el equilibrio.

7.2.4. Experiencia 4: La dosis de insulina es inferior a la cantidad recomendada

En este caso se considera que el paciente se inyecta menos insulina de la determinada porque quizá crea que ha consumido menos glucosa o por cualquier otro motivo, por ejemplo un error de cálculo en la dosis total. En este caso volverá a haber un exceso de glucosa en sangre, produciéndose una hiperglucemia como en la experiencia 2.

Se ha simulado que la inyección de insulina es la mitad de la dosis prescrita a la cantidad que se determina en el estudio en condiciones normales (Fig. 66)

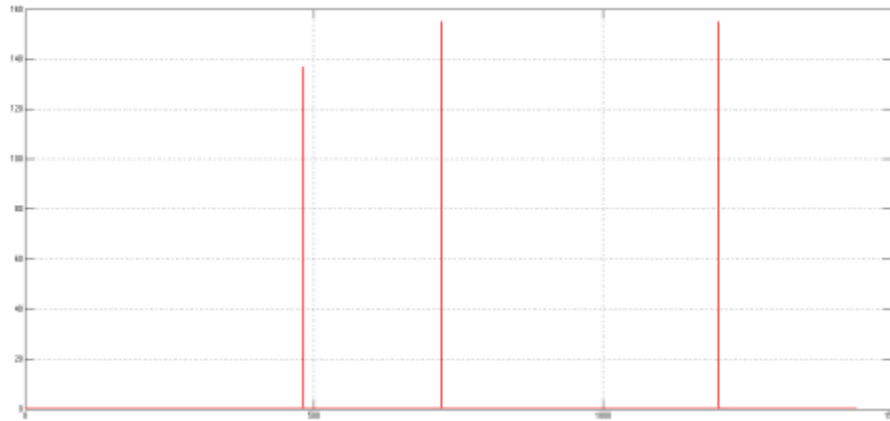


Figura 66. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.4

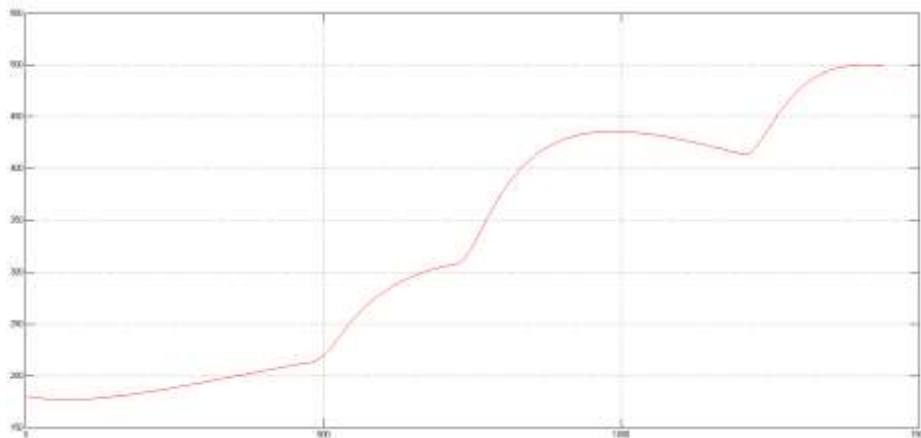


Figura 67. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.4

Se observa en la Fig. 67 cómo la cantidad de glucosa aumenta más de lo normal, al no consumirse lo necesario de esa ingesta a causa de la disminución de la dosis de insulina en esa misma hora.

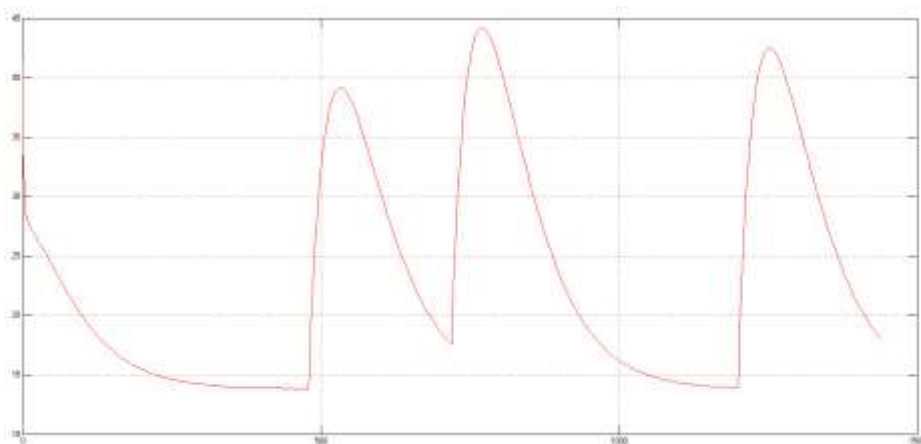


Figura 68. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.4

Así mismo, la curva de la concentración de insulina en ese momento es menor que en las otras dos dosis, viéndose la disminución de la dosis (Fig. 68)

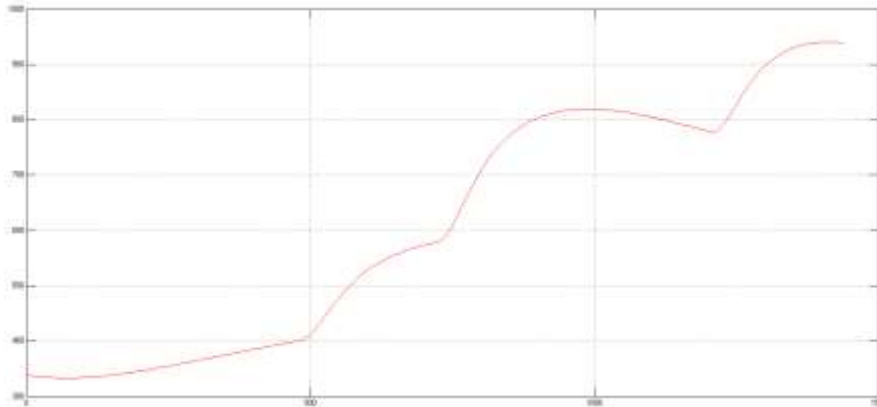


Figura 69. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.4

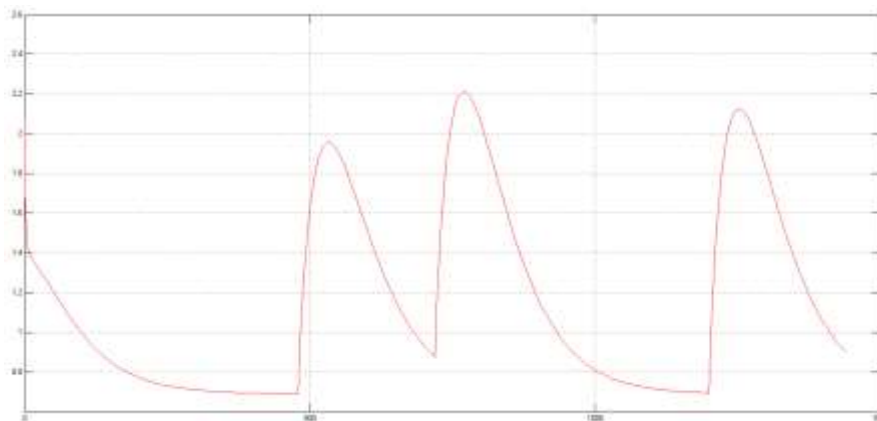


Figura 70. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.4

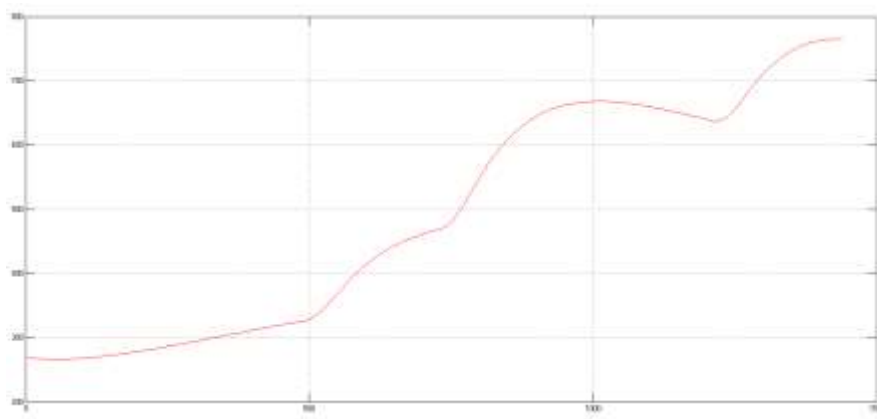


Figura 71. Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.4

Lo mismo se observa en las masas de glucosa e insulina en plasma y tejidos (Fig. 69, 70 y 71), curvas de glucosa por encima de lo normal y curvas de insulina por debajo, siempre en la segunda dosis, con aparición de episodios de hiperglucemia. También se incluye la curva de aparición de glucosa en plasma (Fig. 72).

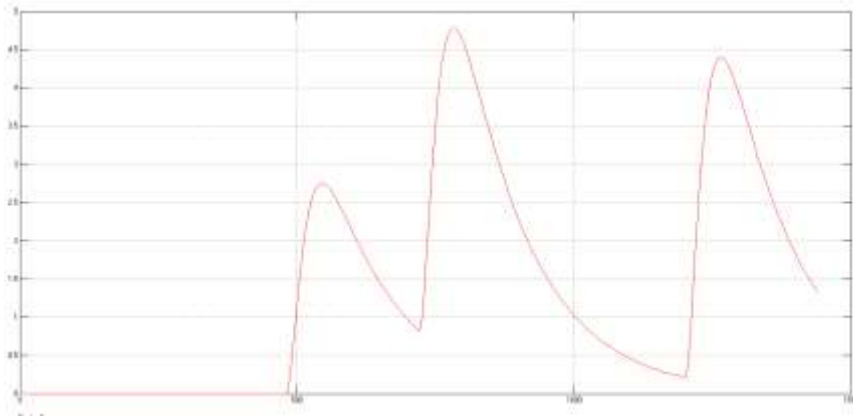


Figura 72. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $Ra(t)$ Exp.4

7.2.5. Experiencia 5: La dosis de insulina es superior a la cantidad recomendada

En este último caso, el paciente se inyecta más insulina en todas las dosis quizá porque piensa que ha consumido más glucosa de la que le han determinado, o simplemente por error de cálculo en la dosis. En este caso vuelve a haber un exceso de insulina como en la experiencia 3, produciéndose una hipoglucemia, es decir, un nivel de glucosa bajo en sangre. El paciente puede tener temblores, convulsiones, visión borrosa, desmayarse e incluso entrar en coma si la situación es extrema.

En estos casos es recomendable realizar una nueva ingesta de glucosa, como algún refresco con carbohidratos, para subir rápidamente el nivel de azúcar en sangre y que esa insulina en exceso se equilibre haciendo que esta nueva ingesta se consuma en las células.

Se simulará que una dosis de insulina doble de la que se determina en el estudio en condiciones normales (Fig. 73).

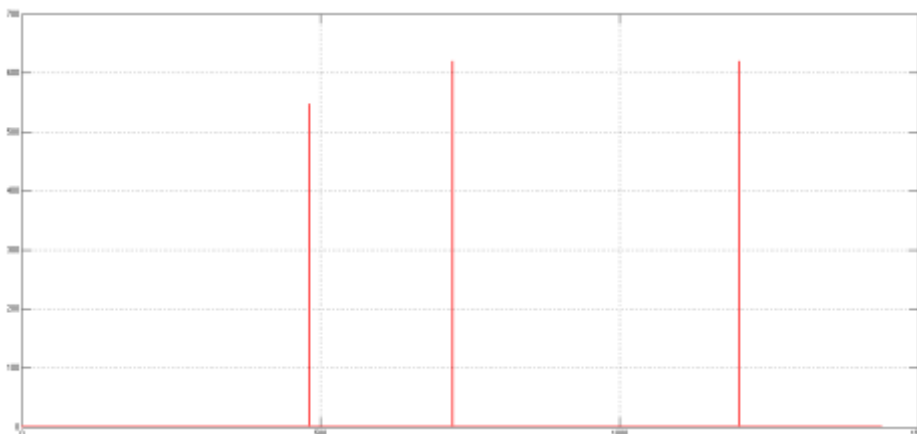


Figura 73. Simulación: Inyección de insulina $u(t)$ Exp.5

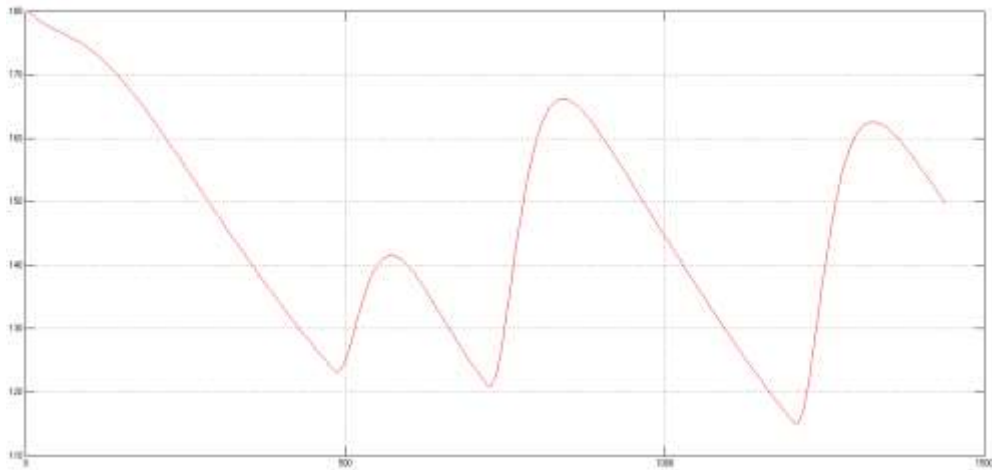


Figura 74. Simulación: Concentración de glucosa $G(t)$ Exp.5

Se observa cómo las curvas de glucemia se sitúan por debajo del nivel basal de glucosa, que es 180 mg, con evidente peligro de hipoglucemia (Fig. 74).

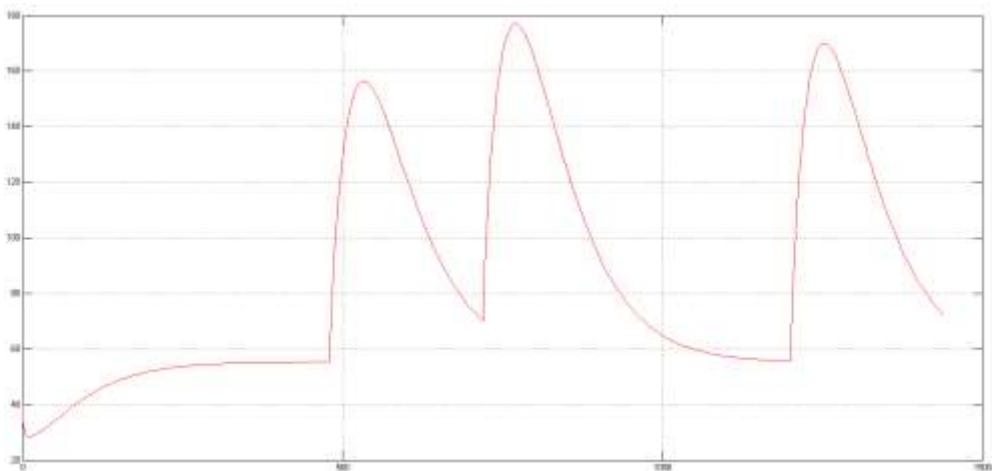


Figura 75. Simulación: Concentración de insulina $I(t)$ Exp.5

La concentración de insulina aumenta como se ve en Fig. 75 como ya se ha referido, mientras las masas de glucosa e insulina mantienen un comportamiento similar en cuanto a las concentraciones (Fig. 76 y 77) así como la glucosa tisular (Fig. 78).

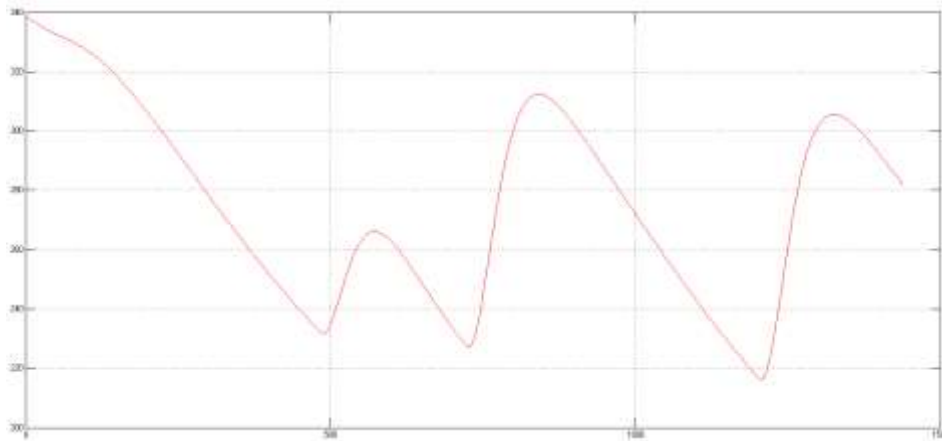


Figura 76. Simulación: Masa de glucosa en plasma $G_p(t)$ Exp.5

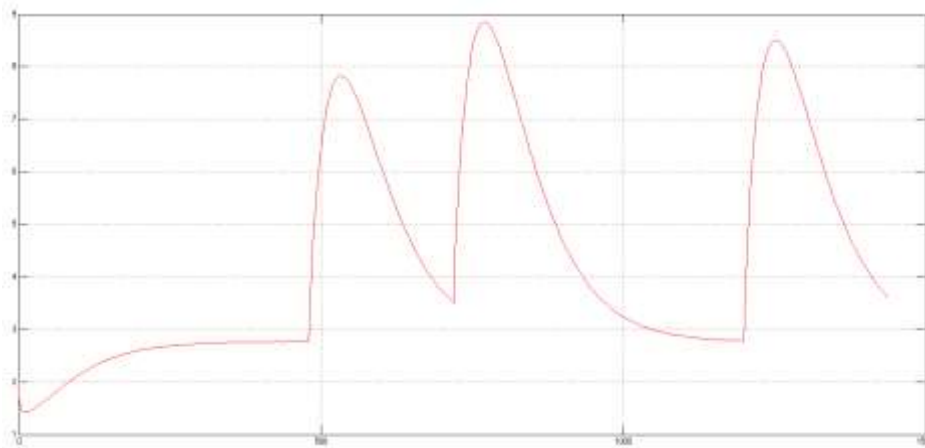


Figura 77. Simulación: Masa de insulina en plasma $I_p(t)$ Exp.5

En estas figuras se observa cómo se contrarresta una dosis alta de insulina (primer pico de la figura 77) con un descenso de la cantidad de glucosa (primera curva de la figura 76).

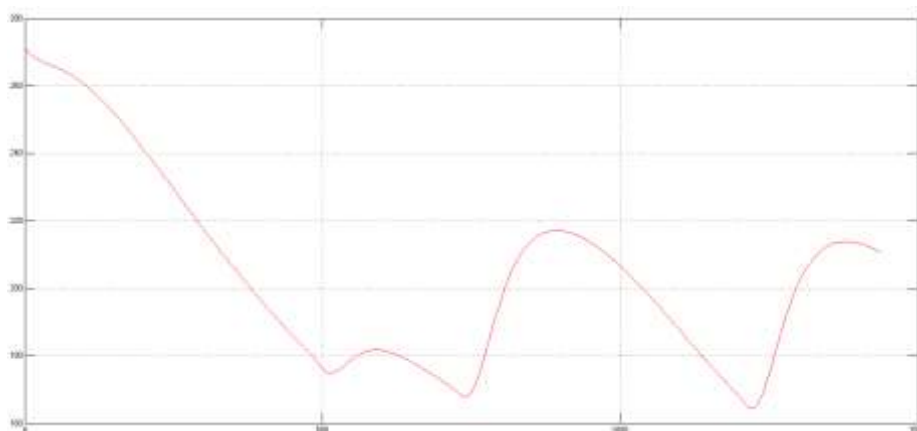


Figura 78. Simulación: Masa de glucosa en los tejidos $G_t(t)$ Exp.5

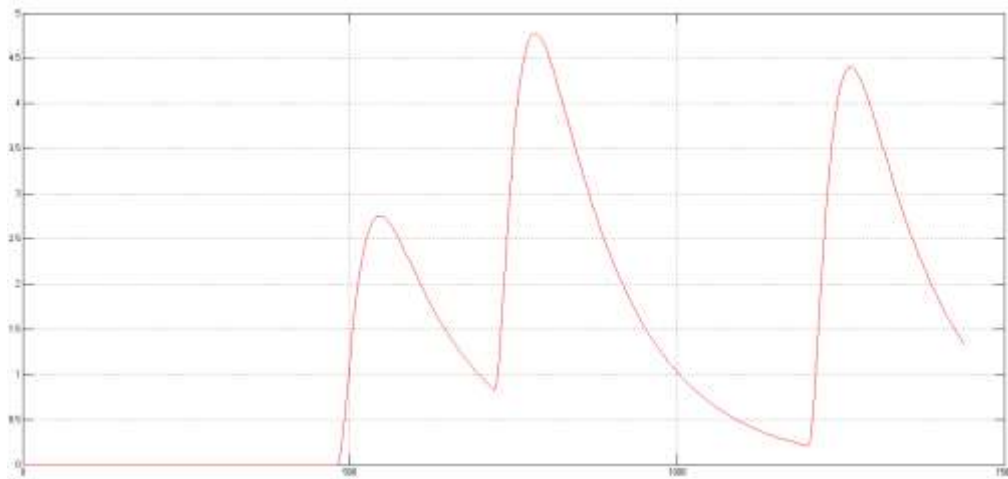


Figura 79. Simulación: Tasa de aparición de glucosa en plasma $Ra(t)$ Exp.5

La tasa de aparición de glucosa en plasma (Fig. 79) se mueve en una escala que está muy por debajo a la que tendría un paciente diabético con dosis correctas de glucosa e insulina.

En este caso se produce hipoglucemia no por falta de glucosa directamente si no por el exceso de la inyección de insulina, que hace que la glucosa quede en defecto.

Tal y como comentaba en el apartado 7.2.3, este problema es grave y ha de tratarse y remediarse a la mayor brevedad posible, situación difícil de controlar y común por desgracia.

8. Conclusiones y Líneas Futuras

Se ha realizado el estudio de la dinámica del sistema glucosa-insulina de un paciente diabético tipo 1 a partir de diagramas causales.

Se ha hecho posible la realización de distintas experiencias, simulando diferentes situaciones que pueden darse en un paciente e incluso situaciones extremas. De este modo se pueden prever comportamientos así como ayudar al diagnóstico y tratamiento de este tipo de enfermedades.

En este Trabajo Fin de Grado se ha demostrado asimismo la capacidad que tienen las técnicas de modelado y simulación para realizar descripciones precisas de procesos dinámicos complejos en base al planteamiento sencillo de relaciones influencia entre variables y bucles de realimentación que generan el comportamiento dinámico, en contraste con el modelado tradicional basado en ecuaciones matemáticas.

Se ha realizado la validación del modelo causal y del modelo de flujos propuestos en base a datos experimentales disponibles en la literatura en cuanto a tratamiento de pacientes diabéticos.

Como trabajos futuros cabría destacar la incorporación del glucagón al modelo, que es otra de las hormonas que segrega el páncreas a través de la insulina, viendo el efecto de la relación y la interacción entre esta hormona y la glucosa.

Por otro lado, como este trabajo se ha centrado en la diabetes tipo 1 por ser más radical en cuanto a la producción nula de insulina y podían verse resultados más significativos, podría ser interesante el estudio del modelo adaptado para pacientes con diabetes tipo 2 y compararlos también con un paciente sano sin trastorno del sistema glucosa-insulina.

Sería interesante asimismo el diseño de un modelo de control en bucle cerrado del sistema para determinar la inyección óptima de insulina en base al nivel de glucosa plasmática, para reducir de forma automática los riesgos de hiper e hipoglucemia.

9. Referencias

- [1]. WARREN K. (2008). *Strategic Management Dynamics*, John Wiley & Sons.
- [2]. WANG W.T., LIU C.Y. (2005). *The Application of the Technology Acceptance Model: A New Way to Evaluate Information System Success*. Proceedings of the 23rd International System Dynamics Conference.
- [3]. SCHWANINGER M. (2006). *System dynamics and the evolution of the systems movement*. Systems Research and Behavioral Science, No. 23, páginas 583-594.
- [4]. J. FERNÁNDEZ DE CAÑETE, I. GARCÍA MORAL (1996). *Modelado y Simulación de sistemas*.
- [5]. BERNE RM., LEVY M.N., Berne & Levy Fisiología. 6ª edición. Barcelona: Elsevier, 2009.
- [6]. ENDERLE J. D., BLANCHARD S. M., BRONZINO J.D., *Introduction to Biomedical Engineering*. University of Connecticut, Florida Gulf Coast University, Trinity College. Second Edition Elsevier Academic Press.
- [7]. KLUWER AC. PRESS (2001). *M. Tiller, Introduction to Physical Modeling with Modelica*.
- [8]. Página web OpenModelica: <https://www.openmodelica.org/>.
- [9]. OpenModelica Users Guide (2015).
- [10]. EBERLEIN, R. L., & PETERSON, D. W. (1992). Understanding models with vensim™. *European journal of operational research*, 59(1), 216-219. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Volume: 54, Issue: 10, Oct. 2007
- [11]. MAGNI, L., RAIMONDO, D. M., DALLA MAN, C., DE NICOLAO, G., KOVATCHEV, B., & COBELLI, C. (2009). Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial. *Biomedical Signal Processing and Control*, 4(4), 338-346. *Revista Española Cardiología*. 2005;58:1371-6 - Vol. 58 Núm.12
- [12]. BORA, J. J., BENEGUI, M., VIALE, P., & BASUALDO, M. Desarrollo de Ontologías para capturar el conocimiento experto en Modelado del Sistema Endocrino de Pacientes Diabéticos.
- [13]. DALLA MAN, C., RIZZA, R. A., & COBELLI, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(10), 1740-1749.
- [14]. COBELLI, C., DALLA MAN, C., SPARACINO, G., MAGNI, L., DE NICOLAO, G., & KOVATCHEV, B. P. (2009). Diabetes: models, signals, and control. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2, 54-96.
- [15]. MAGNI, L., RAIMONDO, D. M., BOSSI, L., DALLA MAN, C., DE NICOLAO, G., KOVATCHEV, B., COBELLI, C. (2007) Model Predictive Control of Type 1

- Diabetes: An in Silico Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*, VOL 1, 3, 804-812.
- [16]. DALLA MAN, C., RIZZA, R.A., COBELLI, C. (2007) Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *IEE Transactions on biomedical engineering*, VOL 45, 10, 1740-1749.
- [17]. DALLA MAN, C., RAIMONDO, D. M., RIZZA R. A., COBELLI, C. (2007) GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, VOL 1, 3, 323-330.
- [18]. Página oficial OMS: www.who.int
- [19]. RODRÍGUEZ HERRERO, A. (2010). Propuesta de un algoritmo de control en lazo cerrado para la diabetes tipo 1. (Ingeniero PhD), UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID, Madrid.
- [20]. RAIMONDO, D. M. Nonlinear Model Predictive Control: Stability, Robustness and Applications. Departamento de Informática y Sistemas, Universidad de Pavía. PhD: 260.
- [21]. CAMPOS-CORNEJO, F.; VEGA-HERNANDEZ, O.; CAMPOS-DELGADO, D. U. Self-tuning insulin dosing algorithm for glucose regulation in type 1 diabetic patients. En 2009 Pan American Health Care Exchanges. IEEE, 2009. p. 132-136.
- [22]. CAMPOS-DELGADO, D.; GORDILLO-MOSCOSO, A. Regulación de glucosa en pacientes diabéticos a través de infusiones subcutáneas: retos y perspectivas. En Congreso Nacional de la Asociación de México de Control Automático (AMCA'04). 2004.
- [23]. ROJAS, Rubén Darío. Control HSMC para regulación de glucosa sanguínea. Maskana, 2016, p. 125-131.
- [24]. OLAY BLANCO, Ana Alejandra. Desarrollo de una interfaz visual del metabolismo de glucosa basada en modelos matemáticos compartimentales. 2015. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Nuevo León.
- [25]. MORENO SÁNCHEZ, Pedro Antonio, et al. Simulación del algoritmo de calibración del monitor de glucosa en tiempo real Guardian RT® y evaluación de su incertidumbre. 2008.
- [26]. GANDÍA, C. Pérez, et al. Metodología de Evaluación de Modelos de Predicción de Glucemia en Pacientes Diabéticos Basados en Redes Neuronales.
- [27]. JOFFE, Michael, et al. Causal diagrams in systems epidemiology. *Emerging themes in epidemiology*, 2012, vol. 9, no 1, p. 1.
- [28]. GREENLAND, Sander. Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias. *Epidemiology*, 2003, vol. 14, no 3, p. 300-306.
- [29]. LAJOUS, Martin, et al. Body mass index, diabetes, and mortality in French women: explaining away a “paradox”. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2014, vol. 25, no 1, p. 10.