

# SERVOGLU: simulador gráfico de sistemas fisiológicos basados en ecuaciones diferenciales para enseñanza y ensayo de conductas clínicas

Gastón Ashby<sup>1</sup>, Ignacio Ferrer Echave<sup>2</sup>, Franco Simini<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería – Hospital de Clínicas, Universidad de la República - URUGUAY.

---

**Abstract**— Simulation of physiological mathematical models aims to better understand human physiology behavior, to make predictions, to improve clinical practice and decision making. The growing numbers and relevance of physiological models has led us to design a generic simulation tool to easily implement most of them, for teaching, clinical simulation before decision making and research. In order to accomplish this, a generic physiological model format is designed to be taken as input of the simulator, called SERVOGLU. It is easy to use, displays graphic interfaces to show time series of parameters and variables. Prior GLUCOSAFE (ICU patient glucose in blood) model is taken as the first case to be simulated. SERVOGLU can be fed with glucose control model as well as other sub systems to help determine best treatments in different scenarios. The user is given relevant parameters to change during simulation which evolves at real time speed, 60 times faster and 3600 times quicker than real time (i.e., 1 minute or 1 hour in 1 second).

**Keywords**— Physiological Simulation, Generic Model, SERVOGLU, ODE, Glucosafe.

---

**Resumen**— La simulación de modelos fisiológicos matemáticos apunta a mejorar nuestro entendimiento sobre el comportamiento fisiológico del ser humano, hacer predicciones, mejorar la práctica y la toma de decisiones clínicas. La relevancia y el creciente número de modelos fisiológicos nos condujeron a diseñar e implementar una herramienta de simulación genérica que pueda simular la mayor cantidad de ellos. Para hacer esto, se diseñó un formato genérico para describir modelos que tomará como entrada del simulador SERVOGLU. Es fácil e intuitivo de usar y muestra en interfaces gráficas la evolución temporal de los parámetros y variables fisiológicas. Como primer caso para simular se toma el modelo GLUCOSAFE (control de glucosa en sangre para pacientes críticos). Al usuario se le proveen los parámetros correspondientes de cada modelo que puede modificar en el correr de la simulación en tiempo real o 60 o 3600 veces más rápido (esto es mostrar resultados de a 1 minuto, 1 hora o un segundo).

**Palabras clave**— Simulación, modelos fisiológicos, genérico, SERVOGLU, Glucosafe

---

## I. INTRODUCCIÓN

El proyecto SERVOGLU consiste en el diseño, análisis e implementación de un sistema cuyo objetivo es simular gráficamente un modelo fisiológico, descrito por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se estudia, como caso particular, la fisiología de la concentración de glucosa en sangre y los protocolos de atención para el control de glucemia en pacientes críticos.

Se toma como referencia para su implementación y primer ejemplo de simulación, el modelo GLUCOSAFE [1] que describe la evolución de la glucosa en sangre de pacientes críticos. Se implementa SERVOGLU como simulador de investigación y enseñanza de conductas clínicas para el manejo y seguimiento de sistemas fisiológicos, tomando como primer modelo el de glucosa en sangre [1] de pacientes críticos, de ahí que su nombre alude al “servo control” de glucosa en sangre, SERVOGLU.

## II. SIMULACIÓN EN MEDICINA

Una posible definición de la simulación en medicina es la de una técnica por la cual se puede manipular y controlar virtualmente una realidad, cumpliendo con los pasos y secuencias necesarios para estabilizar, modificar y revertir un fenómeno que aparta al paciente de la normalidad [2].

Con el avance de la tecnología los sistemas de computación han podido imitar comportamientos fisiológicos y responder ante estímulos. Existen ejemplos limitados a la simulación numérica por software y los simuladores que involucran dispositivos electromecánicos como el SIMVENT, simulador de paciente ventilado [3] [4] que se conecta a los ventiladores mecánicos con el fin de verificar su buen funcionamiento y su capacidad de detección de intentos de ventilación espontánea. Otro ejemplo de simulador limitado al ambiente virtual es el de ensayo para anestesia general [5].

Se destacan en el conjunto de simulaciones, las generadas a partir de un modelo matemático muy particular como es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) [6] [7].

III. SIMULADOR GENÉRICO SERVOGLU

Hemos desarrollado SERVOGLU, simulador gráfico de modelos fisiológicos descritos por sistemas de EDO, con fines didácticos, de investigación y de ensayo de conductas clínicas. La entrada del sistema es un modelo fisiológico matemático que contiene sus características generales: ecuaciones, constantes, parámetros y otras opciones de configuración para la ejecución de la simulación. Para facilitar la especificación de modelos, SERVOGLU aporta una mecánica de traducciones en base a un sistema simple de etiquetas.

Los modelos a simular están basados en EDOs, con ecuaciones diferenciales de primer orden del tipo  $dy/dt = f$ , tanto “stiff” (o rígidas), como “non-stiff” indiferentemente. Esto es debido a que el sistema es resuelto utilizando el método ODEINT de la biblioteca SciPy [8] de Python, que a su vez utiliza el programa LSODA escrito en FORTRAN, que se encuentra disponible en el paquete ODEPACK [9].

Se definen las ecuaciones que se simularán y además se especifican las variables que podrán ser modificadas una vez que haya iniciado la simulación de SERVOGLU. Esto constituye la “entrada”. El resultado de la simulación es la evolución de las variables de las EDOs y las variables o parámetros que fue alterando el usuario a lo largo de la simulación. Además, una vez transcurrida la simulación, se podrán exportar los valores simulados a un documento junto con los datos de contexto, como por ejemplo el nombre de paciente y del técnico ejecutando la simulación, fecha, duración de la simulación y nombre del modelo. Se genera por lo tanto una simulación interactiva e intuitiva donde tanto docentes como estudiantes realizan las siguientes acciones:

- Iniciar/Detener/Reiniciar la simulación.
- Modificar en cualquier momento el tratamiento del paciente simulado.
- Modificar la escala de tiempo de la simulación.
- Simular varias variables simultáneamente, que son representadas en la gráfica con distintos colores.

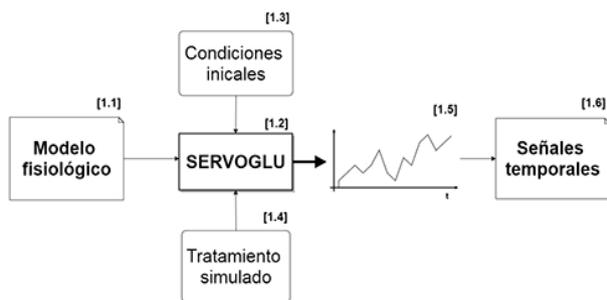


Fig. 1: El modelo es procesado por el “motor” SERVOGLU que lo simula teniendo en cuenta las condiciones iniciales y las decisiones del usuario.

La Fig. 1 muestra el esquema de funcionamiento de SERVOGLU: cada bloque está numerado y sus funciones están especificadas a continuación:

[1.1] Se toma un modelo fisiológico como entrada a SERVOGLU, en un formato que permita representar todas las características del modelo como se muestra en Fig. 2.

[1.2] El “motor” de las simulaciones SERVOGLU.

[1.3] El motor toma en cuenta las condiciones iniciales del modelo (sexo, edad, masa corporal del paciente simulado).

[1.4] El usuario puede ingresar/modificar tratamientos que soporte el modelo, durante la simulación para estudiar comportamientos.

[1.5] SERVOGLU muestra los valores temporales de la simulación pudiéndose modificar la escala temporal así como detener y reiniciar la simulación.

[1.6] Las señales temporales junto con datos contextuales de la simulación quedan en un archivo de formato conocido.

IV. REPRESENTACIÓN DE UN MODELO GENÉRICO

Como entrada a SERVOGLU se debe ingresar un modelo fisiológico, bajo la forma de ecuaciones diferenciales, funciones, constantes y parámetros a ser manipulados por el usuario en la simulación. También se precisan sus respectivas descripciones, unidades y tipo de variable (por ejemplo: entero, decimal, booleano).

De la misma manera, se deben representar posibles configuraciones para la ejecución de la simulación, como: especificación de cuáles ecuaciones desean ser simuladas y configuración de idiomas y archivo para las traducciones.

Para esto se diseña una estructura jerárquica con todos los elementos que se desean representar (Figura 2) donde cada bloque está numerado y sus funciones especificadas a continuación:

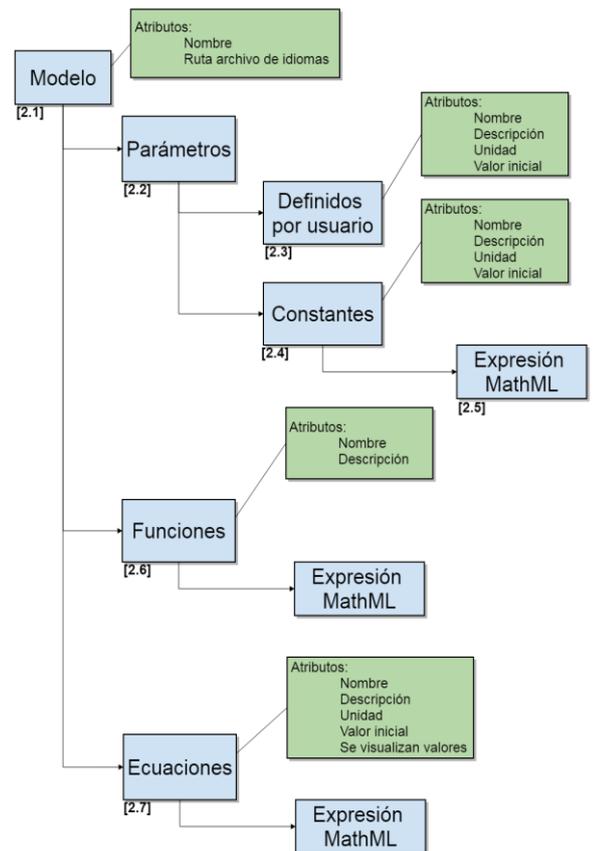


Fig. 2. Estructura general de la representación del modelo fisiológico que SERVOGLU toma como entrada.

[2.1] Sección general de la estructura. Sus atributos son el nombre del modelo y la ruta del archivo de distintos idiomas.

[2.2] Se especifican los parámetros generales del sistema.

[2.3] Parámetros que el usuario manipula en simulación.

[2.4] Se representan las constantes del modelo, que pueden ser calculadas en tiempo de ejecución, por ejemplo  $k=k_1+k_2$ , o no calculadas, por ejemplo  $k= 3.5$ .

[2.5] Se define la expresión matemática del nivel inmediatamente superior, en estándar MathML [10].

[2.6] Se especifican las funciones que se utilizan en las ecuaciones y su eventual variación en el tiempo.

[2.7] Las ecuaciones del modelo que se desea representar. Un atributo de esta sección indica si los valores de la ecuación deben ser mostrados en SERVOGLU.

V. SIMULACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES CRÍTICO

La simulación mediante modelos puede mejorar sustancialmente el control de glucosa en sangre de pacientes críticos. La eficacia depende en la exactitud de las predicciones de su concentración que pueda tener el modelo y por lo tanto la simulación. Existen dos modelos que se destacan: GLUCOSAFE [1] y el modelo de Christchurch [11]. Tienen capacidades de predicción diferentes y se llega a la conclusión que el modelo de Christchurch debe ser modificado para ser usado en predicciones a largo plazo, mientras que GLUCOSAFE tiene capacidad de predicción y puede por lo tanto ser usado como apoyo para tomar decisiones clínicas en pacientes reales [11].

El modelo GLUCOSAFE [1] se basa en un sistema de 4 ecuaciones diferenciales que describen:

- I(t) : Concentración de insulina plasmática [mU/l]
- Q(t) : Concentración de insulina periférica [mU/l]
- BG(t) : Concentración de glucosa en sangre [mmol/l]
- N(t) : Concentración de glucosa intestinal [mmol/kg]

Con sus valores iniciales:

- I.0) = 30 mU/l.
- I.1) Q(0) = 18 mU/l.
- I.2) N(0) = 1 mmol/kg.
- I.3) BG(0) = medida de concentración de glucosa en sangre inicial del paciente en mmol/l.

La Fig. 3 muestra un ejemplo de definición de una constante utilizada en el modelo, utilizando la sintaxis MathML [10]. Se define aquí una constante llamada BGthresh, y se aplica la función igualdad(<eq>) a la variable(<ci>) BGthresh y al número(<cn>) real 11.98, con lo cual queda definido el tipo y el valor numérico de BGthresh.

```
<m:math>
  <eq/>
  <ci>BGthresh</ci>
  <cn type="real"> 11.98 </cn>
</m:math>
```

Fig. 3. Ejemplo de definición de constante mediante sintaxis MathML. Las variables se utilizan mediante el tag <ci> y los números mediante <cn>.

La Fig. 4 muestra la definición de la ecuación N(t) utilizando MathML [10]. Se aplica la función suma(<plus>) al parámetro compuesto por la resta(<minus>) de e y N y al parámetro compuesto por la variable ecf. Para el primer parámetro compuesto se hace uso del tag <apply> que permite englobar expresiones de forma similar a como lo haría un paréntesis en una expresión matemática común. La expresión en MathML representa la ecuación  $(e - N) + ecf$ .

```
<equation name="N" defaultValue="0.774" ...>
  <m:math>
    <plus/>
    <apply>
      <minus/>
      <apply>
        <ci>e</ci>
        <ci>N</ci>
      </apply>
    </apply>
    <ci>ecf</ci>
  </m:math>
</equation>
```

Fig. 4. Ejemplo de ecuación definida con sintaxis MathML. Se usa el tag <apply> como contenedor de expresión  $e-N$ , se define la ecuación  $(e-N)+ecf$ .

La Fig. 5 muestra una simulación de concentración de glucosa de EDOs de Fig. 3 con SERVOGLU. La escala de tiempo puede ser variada para ver el comportamiento futuro.

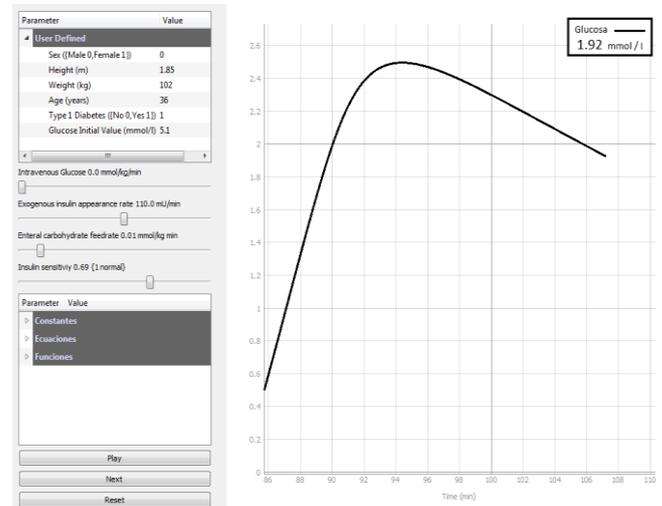


Fig. 5. Ejemplo de simulación mediante SERVOGLU del modelo GLUCOSAFE. En este caso solamente se muestran los valores de la ecuación que representa la concentración de la glucosa en sangre.

La Fig. 6 muestra la pantalla de SERVOGLU con los parámetros establecidos en el XML junto con sus propiedades. Se pueden modificar los datos del paciente así como los tratamientos con controles deslizables. Las variables que se manipulan así, son también especificadas en el XML.

En el momento en que se modifican estas variables, SERVOGLU vuelve a calcular el sistema de EDOs mostrando inmediatamente la nueva evolución resultante en la gráfica.

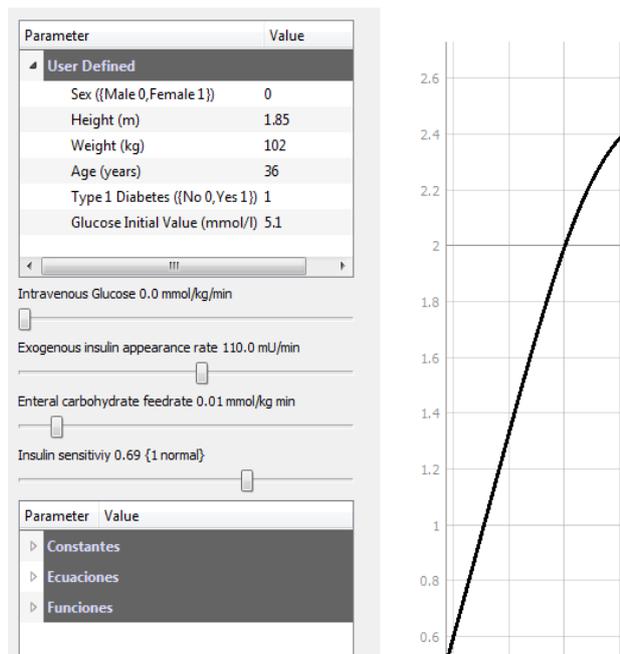


Fig. 6. El menú de SERVOGLU muestra los parámetros que define el usuario durante la simulación. Lo controles deslizables modifican algunos parámetros.

## VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La herramienta desarrollada, SERVOGLU, tiene la generalidad que le permite mostrar al usuario la evolución de cualquier sub sistema fisiológico que haya sido descrito por EDOs. A medida que pasa el tiempo, cuya escala puede modificar el usuario, la respuesta del sistema queda evidente como consecuencia de acciones concretas del mismo usuario que interactúa con la evolución del sistema en estudio.

La codificación en EDOs de los sistemas fisiológicos está generalmente publicada para la situación normal, mientras que las simulaciones son de interés para probar terapias e intentar volver a la normalidad desde situaciones -en el caso de este primer ejemplo con GLUCOSAFE- de exceso de glucosa en sangre o de fallas en el servomecanismo de control de la glucemia. Por lo tanto la primer reserva al uso de SERVOGLU en la clínica es la de intentar usar un modelo normal para describir una situación que ha dejado de serlo. Usando SERVOGLU sin precauciones, se podría representar con un modelo de paciente real una situación patológica para la cual se quiere ensayar una conducta. Es necesario entonces prever para futuras versiones de SERVOGLU, la puesta a punto de modelos que respondan a entornos multivariados de situaciones patológicas dadas.

En próximas etapas de la presente investigación, se buscará describir los parámetros y determinar nuevos sistemas de EDOs para cada situación patológica. Una situación estacionaria podría ser descrita por un “punto de operación” [12] del paciente en el espacio multidimensional de sus variables. A lo largo de su evolución espontánea o como consecuencia del tratamiento en curso, este “punto de operación” se desplazaría en el espacio, acercándose paulatinamente -es el caso deseado- a la normalidad. El pasaje de una zona -definida como el entorno de un “punto de operación”- a otra zona debería ser representado como la transición entre un sistema de EDOs y otro sistema EDOs, cada uno con sus características, constantes de tiempo y variables. En este trabajo hemos abordado únicamente la

evolución del paciente alrededor de un único punto de operación (un sistema EDOs, además identificado con la normalidad) en respuesta a los cambios que le aplica el usuario con fármacos, maniobras y otras intervenciones.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el aporte conceptual inicial del Dr. Bruno Simini del Ospedale di Lucca, Italia. Agradecen además a los Dres Javier Hurtado y Cristina Santos, Director del Departamento de Fisiopatología de la Facultad de Medicina y Directora del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria respectivamente, que fueron determinantes para interpretar resultados parciales y corregir el rumbo de las investigaciones.

## REFERENCIAS

- [1] U. Pielmeier, “Decision Support for Blood Glucose Control in Critically Ill Patients,” *PhD Thesis*
- [2] J. Galindo López and L. V. Spirko, “Simulación, herramienta para la educación médica,” *Barranquilla (Col.)*, vol. 23, no. 1, pp. 79–95, 2007.
- [3] F. Simini, J. Aguirre, G. Carballo, F. Ferreira, et al “SIMVENT – Patient Simulator to Test Mechanical Ventilators” CLAIB-29-31 octubre 2014, Paraná ER.
- [4] F. Bliman, J. Braga, M. Cáceres, D. Geido, J. Hurtado, V. Ramírez, C. Santos y F. Simini, “SIMVENT – Simulador pulmonar de paciente para ensayar ventiladores mecánicos”, XVIII Congreso Argentino de Bioingeniería SABI, Mar del Plata, 2011..
- [5] D. M. Gaba and A. DeAnda, “A comprehensive anesthesia simulation environment,” *Anesthesiology*, vol. 69(3), pp. 387–394, 1988.
- [6] A. Garci, D. Abbott, S. L. Spencer, and M. J. Berryman, “An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer,” vol. 231, pp. 515–524, 2004.
- [7] I. Berlin and P. Deuflhard, “Differential Equations in Technology and Medicine. Computational Concepts, Adaptive Algorithms and Virtual Labs,” vol. 34, no. September, 1999.
- [8] scipy.integrate.odeint - SciPy v0.19.0 Reference Guide <https://docs.scipy.org/doc/scipy-0.19.0/reference/generated/scipy.integrate.odeint.html>. [Acc: 02-Sep-2017].
- [9] A. C. Hindmarsh, “ODEPACK, A Systematized Collection of ODE Solvers,” in *Scientific Computing*, R. S. Stepleman et al. (eds.), North-Holland, Amsterdam, 1983 (vol. 1 of IMACS Transactions on Scientific Computation), pp. 55-64.
- [10] “Mathematical Markup Language (MathML) Version 2.0 (2nd Edition).” [Online]. Available: <https://www.w3.org/TR/MathML2/>. [Acc: 23-Jun-17].
- [11] U. Pielmeier, J. Geoffrey Chase, S. Andreassen, B. Steinfeldt Nielsen, P. Haure, and G. M. Shaw, “Prediction Validation of Two Glycaemic Control Models in Critical Care,” 2008.
- [12] F. Simini “Studio e Programmazione di cinetiche multidimensionali di pazienti in unità coronarie” Tesis Doctorado, Università degli Studi di Pisa, Italia, 1978.

**Gastón Ashby** es Ingeniero en la carrera de Ingeniería en Computación de la Universidad de la República del Uruguay. Este trabajo lo realizó como su tesis de grado de la carrera de ingeniería en computación.

**Ignacio Ferrer** es Ingeniero en la carrera de Ingeniería en Computación de la Universidad de la República del Uruguay. Este trabajo lo realizó como su tesis de grado de la carrera de ingeniería en computación. Actualmente es Docente Grado 2 en el Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería.

**Franco Simini** es el director del Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB) desde su creación en 1985. Es catedrático en el Instituto de Ingeniería Eléctrica, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República, Uruguay. Activo en equipos biomédicos e investigación en sistemas de informática médica, Simini ha enseñado a más de 100 estudiantes, publicado extensamente y diseñado programas de alcance universitario. Simini fue cofundador de la Unidad Interdisciplinaria de la Universidad de la República. Es Profesor de tiempo completo e Investigador de Nivel II (SNI-ANII. Agencia estatal de investigación de Uruguay).