

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO-MATEMÁTICAS
POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

**Análisis matemático de un modelo de
parámetros concentrados para describir la
circulación sanguínea**

TESIS

para obtener el Título de:

Doctor en Ciencias Matemáticas

Presenta:

Anabel Hernández Ramírez

Directores de Tesis:

Andrés Fraguela Collar,
Rafael Lemuz López

Puebla, Pue.

Agosto 2018



BUAP

DRA. LIDIA AURORA HERNÁNDEZ REBOLLAR
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSTGRADO, FCFM-BUAP
P R E S E N T E:

Por este medio le informo que el(la) C:

ANABEL HERNÁNDEZ RAMÍREZ

estudiante del Doctorado en Ciencias (Matemáticas), ha cumplido con las indicaciones que el Jurado le señaló en el Coloquio que se realizó el día 20 de junio de 2018, con la tesis titulada:

***“ANÁLISIS MATEMÁTICO DE UN MODELO DE PARÁMETROS
CONCENTRADOS PARA DESCRIBIR LA CIRCULACIÓN
SANGUÍNEA”***

Por lo que se le autoriza a proceder con los trámites y realizar el examen de grado en la fecha que se le asigne.

A T E N T A M E N T E.
H. Puebla de Z, a 29 de junio de 2018

DR. FERNANDO MACÍAS ROMERO
COORDINADOR DEL POSGRADO
EN MATEMÁTICAS.



DR.FMR/mtrv

Agradecimientos

- A los doctores Andrés Fraguera Collar y Rafael Lemuz López, gracias por haber aceptado dirigir este trabajo de investigación, por todo el apoyo brindado desde el día que los conocí, por todos sus consejos y por haber contribuido en mi formación académica.
- A mis sinodales: Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna, Dra. Patricia Domínguez Soto, Dr. Carlos Guillén Galván, Dr. Benito De Celis Alonso y Dr. Jorge Velázquez Castro; a quienes agradezco inmensamente por haber aceptado formar parte de mi jurado y por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.
- A mi familia: Orlando E. Hernández Martínez, Rosa Ma. Ramírez Solano, Claudia Hernández Ramírez, Mario A. Hernández Ramírez y José Juan Castro Alva, gracias por todo su apoyo, su guía y su cariño incondicional.
- A los doctores Jacques Henry y Nejib Zemzemi, gracias por asesorarme durante la movilidad que realicé al grupo de CARMEN en el INRIA-Bordeaux-Sud-Ouest.
- Al Dr. Hugo Adán Cruz Suárez, gracias por permitirme usar el laboratorio de Probabilidad y Estadística durante mi formación doctoral.

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de posgrado a nivel doctorado.
- A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) agradezco por el apoyo en la impresión de esta tesis.
- Al programa Erasmus Mundus Puedes por haberme otorgado una beca para realizar una movilidad de siete meses a la Universidad de Burdeos, Francia.

Índice general

1. Modelos matemáticos de circulación sanguínea	1
1.1. Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular	2
1.2. Ciclo cardíaco	4
1.2.1. Función cardíaca	11
1.3. Modelos de parámetros agrupados	13
1.3.1. Configuración de los modelos de parámetros agrupados	15
1.3.2. Algunos ejemplos	19
2. Determinación de un modelo conveniente para la investigación	25
2.1. Un modelo simple del sistema cardiovascular	27
2.1.1. Descripción general	27
2.1.2. Notación y parámetros	28
2.1.3. Modelo matemático	28

2.1.4.	Análisis teórico del modelo	29
2.1.5.	Discusión y conclusiones	35
2.2.	Modelo de seis compartimentos elásticos	36
2.2.1.	Descripción general	36
2.2.2.	Modelo matemático	37
2.2.3.	Notación y parámetros	40
2.2.4.	Análisis descriptivo de las curvas solución del modelo	43
2.2.5.	Limitantes para definir el ciclo cardíaco	46
2.2.6.	Discusión y conclusiones	51
2.3.	Modelo de tres compartimentos elásticos	54
2.3.1.	Descripción general	54
2.3.2.	Modelo matemático	55
2.3.3.	Notación y parámetros	57
2.3.4.	Evidencia numérica de la periodicidad	58
2.3.5.	Metodología propuesta para la prueba teórica de existencia de soluciones periódicas	71
2.3.6.	Discusión y conclusiones	77
3.	Demostración de la existencia de las fases cardíacas	79
3.1.	Reproducción de la fase de contracción isovolumétrica	84

3.2. Reproducción de la fase de eyección ventricular	88
3.3. Reproducción de la fase de relajación isovolumétrica	95
3.4. Reproducción de la fase de llenado ventricular	99
3.5. Resumen y conclusiones	101
4. Conclusiones y trabajo futuro	103
A. Modelo de variabilidad cardiovascular	109
B. Análisis de sensibilidad	121
C. Pruebas y resultados del Capítulo 3	133

Índice de figuras

1.1. Cámaras cardíacas y sentido del flujo sanguíneo en ellas.	3
1.2. Diagrama de Wiggers.	5
1.3. Diagrama esquemático de la relación presión-volumen del ventrículo.	12
1.4. Diagrama del modelo por compartimentos propuesto por Defares <i>et al.</i>	20
1.5. Análogo eléctrico del modelo de Smith <i>et al.</i>	21
1.6. Diagrama del modelo propuesto por Revie <i>et al.</i>	22
1.7. Análogo eléctrico del modelo de seis compartimentos elásticos considerado por Pironet <i>et al.</i>	23
1.8. Análogo eléctrico del modelo de Ferreira <i>et al.</i>	23
1.9. Análogo eléctrico del modelo de tres compartimentos elásticos de Pironet <i>et al.</i>	24
2.1. Análogo eléctrico del modelo del sistema cardiovascular.	27

2.2. Frentes de onda de las curvas de presiones y diagrama PV para el modelo de 6 compartimentos elásticos de Pironet <i>et al.</i>	45
2.3. Frentes de onda del flujo sanguíneo en las cuatro válvulas del modelo de 6 compartimentos elásticos.	48
2.4. Frentes de onda del flujo sanguíneo en las válvulas del modelo de 6 compartimentos elásticos.	52
2.5. Gráficas de la solución del modelo de 3 compartimentos elásticos.	65
2.6. Frentes de onda de presión en los tres compartimentos elásticos.	65
2.7. Frentes de onda de flujo en ambas válvulas elásticos.	66
2.8. Gráficas de la solución del modelo de 3 compartimentos elásticos.	67
2.9. Flujos de volumen sanguíneo a través de las válvulas mitral y aórtica del modelo de 3 compartimentos elásticos.	68
2.10. Frentes de ondas de presión del modelo de 3 compartimentos elásticos.	69
2.11. Diagramas de presión-volumen para el modelo de 3 compartimentos elásticos.	70
2.12. Inicio de la fase de contracción isovolumétrica.	73
2.13. Fase de contracción isovolumétrica.	74
2.14. Fase de eyección ventricular.	75
2.15. Fase de relajación isovolumétrica.	76
2.16. Fase de llenado ventricular.	77

A.1. Simulaciones de los frentes de onda de la presión aórtica media	112
A.2. Ilustraciones para los pasos 3, 4, 5 y 6 del algoritmo 3.	114
A.3. Frentes de onda de la presión media y del volumen sanguíneo pulmonar medio.	117
B.1. Simulaciones de los frentes de onda de la circulación periférica usando el modelo de Pironet <i>et al.</i> (a) y la forma reducida de este modelo (b).	130
B.2. Frente de onda para V_{sa}	131

Índice de cuadros

1.1. Resumen del estado de las válvulas cardíacas.	9
1.2. Elementos eléctricos del modelo de circulación.	18
1.3. Analogías entre Parámetros Cardiovasculares y Circuitos Eléctricos.	18
2.1. Tabla de variables de estado del modelo simple de CVS.	28
2.2. Parámetros del modelo simple de CVS.	28
2.3. Tabla de variables de estado del modelo de 6 compartimentos.	41
2.4. Parámetros del modelo de 6 compartimentos elásticos.	42
2.5. Valores nominales y optimizados para los parámetros del modelo de 6 compartimentos elásticos.	43
2.6. Casí periodos de las curvas de presiones para la circulación sistémica del modelo de 6 compartimentos elásticos.	47
2.7. Casí periodos de las curvas de presiones para la circulación pulmonar del modelo de 6 compartimentos elásticos.	47

2.8. Tabla de variables de estado del modelo de 3 compartimentos. .	57
2.9. Valores normales de los parámetros para el modelo de tres compartimentos elásticos.	57
A.1. Parámetros utilizados para las simulaciones del modelo barorre- flejo.	115
B.1. Valores para la integral del valor absoluto de las sensibilidades relativas.	129

Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa de muerte en todo el mundo son las enfermedades del sistema circulatorio costándole la vida a una de cada tres personas (OMS, 2018). Además, se predice que esta situación no cambiará en el futuro, pues de 18 millones de personas que fallecen por esta razón cada año, se prevé que esta cifra se incremente para 2030 en cerca de 23,6 millones de personas, según tendencias epidemiológicas de la OMS (2018). Otro dato estadístico de la OMS que resulta destacable, es que el 80% de las defunciones por esta causa se producen en los países de ingresos bajos y medianos; sólo en México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se sabe que en 2005 murieron por enfermedades cardiovasculares 166 mil 934 mexicanos, lo cual representa un 25.5% de todas las muertes registradas; por encima inclusive de diabetes mellitus y los tumores malignos (INEGI, 2017).

La comprensión de los mecanismos involucrados en la circulación sanguínea representa y ha representado uno de los retos más grandes a estudiar. Sin embargo, la tarea es compleja en el sentido que no es moral ni ético experimentar con seres humanos, razón por la cual el procedimiento general para predecir el comportamiento del sistema cardiovascular es la modelación; que consiste

en construir o utilizar un sustituto del mismo que lo imite estructural o funcionalmente. En la actualidad el modelado matemático y numérico del sistema cardiovascular se lleva a cabo en dos vertientes principales: modelos de parámetros distribuidos o modelos de parámetros agrupados (Laleg-Kirati *et al.*, 2015; Ottesen *et al.*, 2009). La primera vertiente permite simulaciones tridimensionales complejas capaces de proporcionar suficientes detalles del campo de flujo sanguíneo para extraer datos locales tales como tensiones de cizallamiento en la pared arterial (*Wall Shear Stress [WSS]*). La segunda considera descripciones menos detalladas capaces de brindar información útil de la hemodinámica cardiovascular a un razonable costo computacional, sobre todo en el marco del diagnóstico en la unidad de cuidados intensivos.

La originalidad de este proyecto de investigación consiste en proponer un modelo matemático de parámetros agrupados que refleje el conocimiento actual sobre la circulación sanguínea de un sujeto en posición supina y que permita la extracción de señales hemodinámicas. De manera que mediante la solución de problemas directos e inversos asociados a dicho modelo, se puedan entender los mecanismos generadores de anomalías cardiovasculares tales como hipertensión e hipotensión, variabilidad de la frecuencia cardíaca, esclerosis, problemas relacionados con la variación de la resistencia venosa y arterial, soplos diastólicos y sistólicos y el efecto de la posición del cuerpo en la estabilización de la presión arterial.

Además, el diseño de este modelo debe permitir la obtención del diagrama de presión-volumen del ventrículo izquierdo, ya que con base a este diagrama se demostrará la existencia de las fases presentes en el ciclo cardíaco, entendido este último como la secuencia de acontecimientos mecánicos y eléctricos que se repiten en cada latido cardíaco para llevar a cabo la perfusión sanguínea. Más

aún, en los últimos años ha aumentado el interés por el comportamiento de la curva presión-volumen, sobretodo en Unidad de Cuidados Intensivos, Urgencias y Emergencias, por ser considerado un “estándar de oro” para la evaluación cardíaca de un paciente (Ochagavía *et al.*, 2014).

Cabe señalar que hacer un estudio del sistema cardiovascular, desde un punto de vista matemático y computacional, abre el cauce a la investigación interdisciplinaria.

Objetivo y límites

El propósito de este estudio es determinar un conjunto de condiciones iniciales que reproduzcan las fases del ciclo cardíaco con un modelo matemático del sistema cardiovascular de un sujeto en posición supina. Para alcanzar este objetivo, es necesario primero elegir o diseñar un modelo del sistema cardiovascular que reproduzca numéricamente soluciones que correspondan a actividad periódica del sistema cardiovascular, cuando se supone que la pulsación del corazón tiene una frecuencia constante, es decir, cuando no se considera la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Una vez logrado estos objetivos, se tendrá una base sólida para dar continuidad a esta investigación y así centrarse en el problema de demostrar teóricamente la existencia, unicidad y estabilidad de una solución periódica; que corresponde al hecho de que las cuatro fases se repitan periódicamente. Desde el punto de vista clínico, esto permitirá justificar que el pulso de la presión arterial¹ que se calcula a partir de la solución periódica será una medida efectiva

¹La presión arterial es la fuerza que el corazón, por su efecto impelente, y los vasos arteriales, por su elasticidad, ejercen sobre la sangre para hacerla circular. Por su parte, el pulso de la presión arterial en el adulto, se define como la diferencia de dos cifras: la máxima y la mínima (Max/min), donde la máxima es la presión sistólica y la mínima, la diastólica

de esta medición. Otro resultado que se pretende alcanzar con este trabajo es analizar teóricamente la presión arterial media, que es la fuerza responsable del flujo promedio de la sangre a un órgano.

Hacer un estudio con todo el rigor matemático sobre la existencia, unicidad y estabilidad de soluciones periódicas en modelos de sistemas fisiológicos, requiere el uso de herramientas y resultados del análisis no lineal. Por ello se ha preferido limitar la investigación a la justificación numérica de la existencia de soluciones periódicas y solamente establecer la metodología para dar una demostración teórica de este resultado.

Método de investigación

El método seguido, tiene tres momentos: primero, es la determinación de un modelo conveniente para la investigación; segundo, es la determinación de las condiciones iniciales que reproducen las fases cardíacas con este modelo en específico; y tercero, es la prueba rigurosa de la existencia de soluciones periódicas en el sentido matemático. Para este tercer momento se propone la siguiente metodología.

1. Definir matemáticamente las fases cardíacas para el modelo elegido.
2. Proponer una simplificación del modelo elegido que considere sólo los casos fisiológicos del estado de las válvulas al cual denominaremos *Modelo fisiológico asociado al modelo elegido (ModFis)*.
3. Definir la aplicación de Poincaré asociada al problema de Cauchy dado por las ecuaciones del modelo *ModFis* y la condición inicial V^0 .

(Espino Vela, 1977).

4. Verificar que la aplicación de Poincaré propuesta es continua.
5. Utilizar el teorema de Brouwer, el cual establece: *Si A es un subconjunto cerrado, acotado y convexo de \mathbb{R}^m , entonces cada función continua $G : A \rightarrow A$ tiene un punto fijo*, para concluir la existencia de soluciones periódicas del modelo *ModFis*.

Además de la anterior propuesta, también se verá que el mismo método utilizado para comprobar numéricamente la existencia de una solución periódica para el modelo del sistema cardiovascular, puede servir para dar una demostración teórica de dicho resultado.

Estructura básica

Los hilos conductores que se seguirán para comprender mejor el presente trabajo son: el ciclo cardíaco como la secuencia de acontecimientos mecánicos y eléctricos que se repiten en cada latido cardíaco y los modelos matemáticos de parámetros agrupados, tópicos que son abordados en el primer capítulo.

El segundo capítulo está dirigido a determinar un modelo apropiado para realizar esta investigación, para lo cual se considera un modelo creado por los autores y dos modelos previamente descritos en la literatura.

En el tercer capítulo, se investiga bajo qué condiciones el modelo elegido describe la existencia de las cuatro fases cardíacas. Esto conduce a mostrar “una especie de periodicidad fisiológica en el comportamiento de $Q_{ao}(t)$ y $Q_{mi}(t)$ en el intervalo de 0 a T ”. $Q_{ao}(t)$ y $Q_{mi}(t)$ denotan los flujos sanguíneos a través de las válvulas aórtica y mitral, respectivamente, y T es la duración promedio de un latido cardíaco.

Capítulo 1

Modelos matemáticos de circulación sanguínea

Para efectos de esta investigación, en este capítulo se establecerá el concepto de ciclo cardíaco en términos de cuatro fases cardíacas: contracción isovolumétrica, eyección ventricular, relajación isovolumétrica y llenado ventricular. Además, se contrastarán las dos vertientes para el modelado matemático de la dinámica del sistema cardiovascular: los modelos de parámetros distribuidos y los modelos de parámetros agrupados.

1.1. Anatomía y fisiología del sistema cardiovascular

Definiendo al Sistema Cardiovascular, en condiciones normales, como un conjunto integrado por: el corazón, músculo hueco situado en el tórax que se halla dividido en cuatro cavidades, dos aurículas (derecha e izquierda) y dos ventrículos (derecho e izquierdo); los vasos sanguíneos, red compleja de conductos, que por su estructura y propiedades diferentes se clasifican en venas, arterias y capilares, y la sangre. Paralelamente se integra a este sistema, el conjunto de relaciones estructurales y funcionales que se establecen entre dichas componentes para llevar a cabo la circulación sanguínea. Precisamente estas relaciones permiten construir los modelos.

Anatómicamente el corazón, que aparece en la Figura 1.1, posee dos **tabiques** musculares alineados que lo dividen en dos partes, derecha e izquierda, cada una de las cuales está compuesta por una aurícula que comunica con el ventrículo correspondiente por un orificio provisto de una válvula (válvula mitral en el corazón derecho y tricúspide en el izquierdo). También existe comunicación del corazón con los vasos sanguíneos; las aurículas se continúan con las venas y los ventrículos con las arterias. En el corazón existen otras válvulas denominadas sigmoideas: la válvula aórtica que se ubica entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta; y la válvula pulmonar que está entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar.

Desde una perspectiva mecánica cada mitad del corazón actúa como una bomba pulsátil acoplada a la otra: la derecha, impulsa sangre desoxigenada

1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

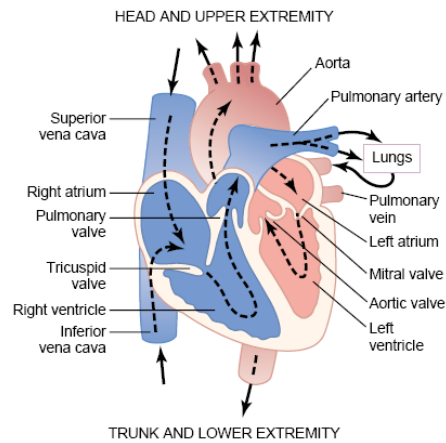


Figura 1.1: Cámaras cardíacas y sentido del flujo sanguíneo en ellas. Imagen tomada de Guyton y Hall (2006) p. 104.

a los pulmones, y la izquierda, propulsa sangre oxigenada a los tejidos. Es en este sentido que se consideran dos partes del corazón y se distinguen dos circulaciones:

- la *circulación sistémica* o periférica que comprende: el ventrículo izquierdo, la aorta y todas las arterias que de ella se originan, los capilares y las venas que conducen la sangre a la aurícula derecha;
- la *circulación pulmonar* que comprende: el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y sus ramas, los capilares pulmonares, las venas pulmonares y la aurícula izquierda.

Resulta importante destacar la participación de las cuatro válvulas cardíacas para este propósito, pues éstas aseguran una circulación en sentido único.

1.2. Ciclo cardíaco

Guyton y Hall (2006) definen a los eventos cardíacos que ocurren desde el inicio de un latido hasta el inicio del siguiente como un ciclo cardíaco. Un ciclo cardíaco consiste de un periodo de relajación, llamado diástole ventricular, durante el cual los ventrículos se llenan de un volumen de sangre procedente de las aurículas; seguido por un periodo de contracción, llamado sístole ventricular, en donde los ventrículos eyectan ese mismo volumen de sangre a las arterias.

Para comprender mejor como funciona el corazón, en el área de medicina y fisiología, se plantea un diagrama de Wiggers (vea Figura 1.2), que no es otra cosa que una gráfica compilada de las presiones sanguíneas, los volúmenes sanguíneos, los eventos eléctricos (electrocardiograma), los sonidos cardíacos (fonocardiograma) y las aberturas y cierres de las válvulas cardíacas asociadas con un latido cardíaco como función del tiempo. Observe de la Figura 1.2, que las escalas verticales en el lado izquierdo (rojo) de las gráficas son para el lado izquierdo del corazón; mientras las escalas verticales en el lado derecho de las gráficas (azul) son para el lado derecho del corazón. Esto hace referencia al hecho de que la descripción fisiológica de los acontecimientos que tienen lugar en la parte derecha e izquierda del corazón son procesos análogos cualitativamente aunque se diferencian en escala (Pettersen y Bronzino, 2008).

Siguiendo con este enfoque, a continuación se describirá como circula la sangre en la parte izquierda del corazón y entre paréntesis se asociará con el ente análogo de la parte derecha. Para esta descripción, es importante considerar que el estado inicial de las válvulas es: abierto para la válvula mitral (tricúspide)

1.2. CICLO CARDÍACO

y cerrado para la válvula aórtica (pulmonar).

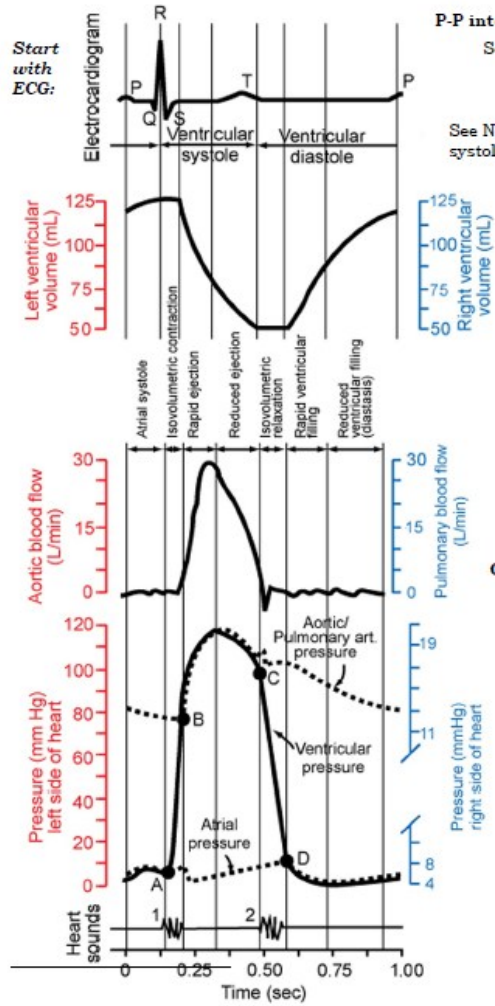


Figura 1.2: Eventos y terminología asociada con un ciclo cardíaco en un perro normal. En la gráfica de la presión ventricular, el punto A indica la cerradura de la válvula mitral y tricúspide (las válvulas aurículo-ventriculares); el punto B indica la apertura de la válvula aórtica y pulmonar; el punto C indica la cerradura de la válvula aórtica y pulmonar; y el punto D indica la apertura de la válvula mitral y tricúspide. Imagen tomada de VeterianKey.com (2016)

Haciendo referencia a la Figura 1.2 se definen las etiquetas A, B, C y D respecto a los cambios de presión en la aurícula izquierda (derecha), ventrículo izquierdo (derecho) y la arteria aorta (pulmonar).

- **Punto A.** Cuando la presión ventricular iguala a la presión atrial y la presión ventricular es menor que la presión aórtica (pulmonar). Como la presión ventricular comienza a incrementarse, hay un reflujo momentáneo de sangre a través de la válvula mitral (tricúspide), lo cual ocasiona que la válvula se cierre. El cese repentino de este reflujo causa una turbulencia y vibración momentánea, provocando el Primer sonido cardíaco, “lub”, lo cual marca el inicio de la sístole ventricular.
- **Punto B.** Cuando la presión ventricular alcanza la presión mínima aórtica (pulmonar), clínicamente este valor recibe el nombre de *presión diastólica*. La válvula aórtica (pulmonar) cambia al estado abierto y comienza la eyección de sangre a la aorta (arteria pulmonar).
- **Punto C.** Cuando la presión ventricular cae a valores por debajo de la presión aórtica (pulmonar). En este punto existe un reflujo momentáneo de sangre a través de la válvula aórtica (pulmonar), lo cual provoca que la válvula se cierre. El cese repentino de este reflujo causa una turbulencia y vibración momentánea, provocando el Segundo sonido cardíaco, “dub”, lo cual señala el fin de la sístole y el inicio de la diástole.
- **Punto D.** Cuando la presión ventricular alcanza (y cae justo debajo) el nivel de la presión atrial. En este punto las presiones incrementadas moderadamente que se han desarrollado en la aurícula provocan que la válvula mitral (tricúspide) se abra y el llenado ventricular comienza.
- **Punto A’.** Cuando la presión ventricular es igual a la presión atrial,

es decir, este punto marca el comienzo de la sístole ventricular para el siguiente latido.

Con base en lo anterior, a continuación se describirá como el proceso de contracción y relajación periódica del corazón puede ser dividido en cuatro fases:

Contracción isovolumétrica¹

Describe los eventos hemodinámicos que ocurren entre los puntos A y B. Durante este periodo, no ocurren variaciones en el volumen ventricular debido a que las válvulas aórtica (pulmonar) y mitral (tricúspide) se mantienen cerradas. Además, durante este periodo la tensión en el músculo ventricular se incrementa, pero ocurre poco o ningún acortamiento de las fibras musculares. En otras palabras, esta fase describe el tiempo en el que los ventrículos están contraídos pero no hay vaciado.

Eyección ventricular

Describe los eventos hemodinámicos que ocurren entre los puntos B y C y obtiene su nombre debido a que durante este periodo la sangre es expulsada hacia la aorta (arteria pulmonar). El flujo de sangre es rápido al principio, eyección rápida, y lento al final, eyección lenta. Durante la eyección rápida, el volumen de sangre que atraviesa la válvula aórtica (pulmonar) es mayor de lo que puede fluir a través de la aorta (arteria pulmonar), lo que provoca que tanto la presión aórtica (pulmonar) como la intraventricular continúen aumentando hasta un valor máximo, denominado presión sistólica. Una vez alcanzado este valor máximo, el flujo de sangre disminuye paulatinamente, generando un declive en el volumen expulsado y en la presión ventricular.

¹Isovolúmerico se deriva de *iso* (lo mismo) y *volumétrico* (volumen).

Relajación isovolumétrica

Describe los eventos hemodinámicos que ocurren entre los puntos C y D. En este periodo el músculo ventricular se está relajando, provocando que la presión intraventricular caiga rápidamente. Sin embargo, las válvulas aórtica (pulmonar) y mitral (tricúspide) se mantienen cerradas lo cual provoca que el volumen de sangre dentro del ventrículo no cambie. En otras palabras, este periodo comprende la relajación del músculo ventricular durante la cual no hay llenado.

Llenado ventricular

Describe los eventos hemodinámicos que existen entre los puntos D y A'. Como en las fases anteriores la válvula mitral (tricúspide) estuvo cerrada, las aurículas acumularon grandes cantidades de sangre proveniente de las venas. Entonces, tan pronto como la válvula mitral (tricúspide) se abre, la sangre fluya rápidamente a los ventrículos. Esto es llamado *llenado rápido* de los ventrículos. Posteriormente continúa el llenado, sólo con la sangre procedente de las venas que pasa a través de la aurícula directamente a los ventrículos. En la Figura 1.2 se puede observar que el gradiente de presión es pequeño lo que caracteriza un llenado lento. A esta fase media de la diástole se le conoce como *diastasis*. Cerca del final de la diástole ventricular, la aurícula izquierda (derecha) se contrae impulsando sangre hacia el ventrículo izquierdo (derecho); completando el llenado ventricular para comenzar de nuevo el ciclo. La contracción auricular no es esencial para el funcionamiento del corazón; ya que, éste tiene una capacidad de bombear entre un 300 y 400 % más de lo que el organismo necesita y la función de las aurículas como bombas sólo contribuyen en aumentar la eficacia del bombeo ventricular hasta un 25 % (Guyton y Hall, 2006).

Fases del ciclo cardíaco	Válvulas AV	Válvulas sigmoideas
Contracción isovolumétrica	cerrado	cerrado
Eyección ventricular	cerrado	abierto
Relajación isovolumétrica	cerrado	cerrado
Llenado ventricular	abierto	cerrado

Cuadro 1.1: Las válvulas AV son aquellas válvulas ubicadas entre aurícula y ventrículo (válvulas mitral y tricúspide). Las válvulas sigmoides son aquellas ubicadas en el tracto de salida del correspondiente ventrículo (válvulas aórtica y pulmonar).

En resumen se considera que el ciclo cardíaco puede ser dividido en dos periodos: la **sístole ventricular**, que comprende las fases de contracción isovolumétrica y eyección ventricular; y la **diástole ventricular**, que comprende las fases de relajación isovolumétrica y llenado ventricular. El estado de las válvulas en condiciones normales durante cada fase cardíaca se describe en el Cuadro 1.1. Note que las válvulas aórtica (pulmonar) y mitral (tricúspide) nunca están abiertas al mismo tiempo.

Otros hechos relacionados con el ciclo cardíaco que serán útiles para entender muchas de las hipótesis consideradas a lo largo de esta tesis se establecen a continuación.

- H1. Hay válvulas en una sola dirección entre las aurículas y los ventrículos (*válvulas A-V*), y hay válvulas en una dirección en los tractos de salida de ambos ventrículos (*válvulas sigmoideas*).
- H2. El corazón bombea sangre por medio de relajarse y llenarse con sangre, y después contraerse y eyectar parte de ese volumen sanguíneo.
- H3. La presión aórtica es pulsátil, de igual forma, la presión en la arteria pulmonar es también pulsátil.

- H4. Los valores aproximados de la presión sistólica aórtica y la presión diastólica aórtica son 120 mmHg y 80 mmHg, respectivamente. Los valores de la presión atrial izquierda varían entre 0 y 100 mmHg.
- H5. Hay pequeñas pulsaciones en la presión atrial. Dado que no hay válvulas entre las venas y la aurícula, estos cambios en la presión atrial tienen lugar también en las grandes venas (pulmonares en el izquierdo y vena cava en el derecho).
- H6. La presión ventricular izquierda es más baja al final de la diástole que al inicio de la diástole.
- H7. La presión aórtica alcanza su nivel mínimo y máximo durante la sístole ventricular.
- H8. La presión ventricular izquierda excede la presión atrial izquierda durante la sístole.
- H9. El volumen ventricular diastólico final² es más grande que el volumen sistólico final³.
- H10. El llenado ventricular sólo ocurre durante la diástole ventricular.
- H11. El volumen sanguíneo contenido en cada cuerpo humano es una cantidad constante.
- H12. El volumen sanguíneo siempre es considerado una magnitud positiva.
- H13. La resistencia pulmonar es mucho menor que la resistencia sistémica.
- H14. La complianza pulmonar es mayor que la sistémica.

²El volumen de sangre en el ventrículo al final de la diástole

³El volumen de sangre en el ventrículo al final de la sístole

1.2.1. Función cardíaca

El desempeño del corazón es indicado por la función cardíaca. Tres de los más importantes indicadores son el diagrama de presión-volumen, el gasto cardíaco y, la precarga y postcarga.

Diagrama de presión-volumen

El diagrama de presión-volumen (PV) es utilizado para explicar el bombeo mecánico del ventrículo. Dos principales medidas que se pueden obtener a partir de este diagrama son la relación volumen-presión al final de la sístole (End Systolic Pressure-Volume Relationship, $ESPVR$ por sus siglas en inglés) y la relación volumen-presión al final de la diástole (End Diastolic Pressure-Volume Relationship, $EDPVR$ por sus siglas en inglés), los cuales definen el valor máximo y el valor mínimo del ciclo cardíaco, respectivamente. La $EDPVR$ es una medida de la distensión máxima del ventrículo, mientras que la $ESPVR$ es una medida de la contractilidad máxima del ventrículo. Observe que la Figura 1.3 presenta las cuatro fases cardíacas.

Gasto cardíaco

El gasto cardíaco (Cardiac Output, CO por sus siglas en inglés) es definido como la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo a la aorta, en litros por minuto. Si se define al volumen de eyección (Stroke Volume, SV por sus siglas en inglés) como el volumen de sangre eyectado por el ventrículo durante un ciclo cardíaco, entonces la relación que existe entre ambas cantidades

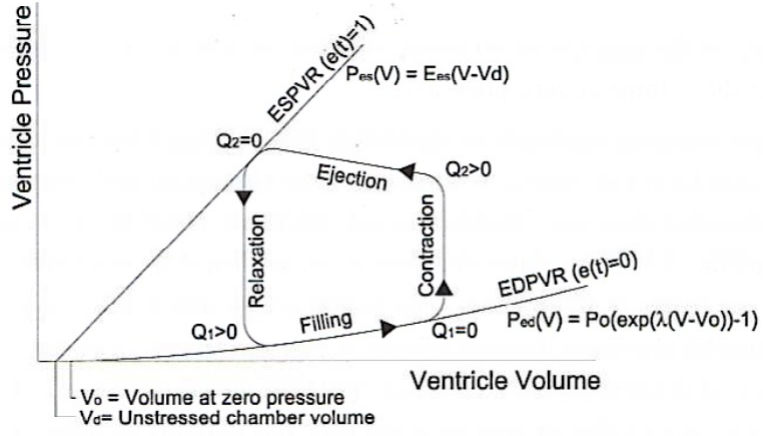


Figura 1.3: Diagrama esquemático de la relación presión-volumen del ventrículo. Imagen tomada de Spelde (2008), pág. 5.

es

$$CO = SV \times HR,$$

donde HR es la frecuencia cardíaca (Heart Rate, palabra en inglés), es decir, cuantos latidos se dan en un minuto.

Precarga y postcarga

La precarga y postcarga indican el estado del ventrículo antes y después de la contracción, respectivamente. La precarga es una medida de la longitud de la fibra muscular, inmediatamente antes de la contracción ventricular, mientras la postcarga es una medida del estrés que requiere el músculo cardíaco para eyectar sangre del ventrículo.

1.3. Modelos de parámetros agrupados

Debido a la complejidad de las interacciones circulatorias, en la actualidad existen dos aproximaciones principales para modelar matemáticamente la dinámica del sistema cardiovascular: modelos de parámetros distribuidos y modelos de parámetros agrupados (Laleg-Kirati *et al.*, 2015; Ottesen *et al.*, 2009). Los modelos de parámetros distribuidos están representados matemáticamente por sistemas de ecuaciones diferenciales parciales (PDEs), lo cual permite considerar dependencia espacial y temporal en el modelo. Esta aproximación modela al sistema cardiovascular en gran detalle, por ejemplo incorporando geometrías muy complejas para el corazón, lo que ha hecho imprescindible utilizar el método del elemento finito para poder resolverlos.

Algunos ejemplo de modelos de parámetros distribuidos son el modelo que describe los patrones de velocidad en el corazón y el modelo que describe el flujo y la presión en las grandes venas de Ottesen *et al.* (2009).

Por otra parte, los modelos de parámetros agrupados ignoran la dependencia espacial, al considerar las variables de interés (flujo, volumen, diferencias de presión) como funciones del tiempo solamente. Este tipo de modelos están representados por ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs) con un número finito de parámetros. En el caso concreto del sistema cardiovascular esta aproximación permite dividirlo en segmentos donde los parámetros se puedan concentrar en un bloque, es por esta razón, que también este tipo de modelos se denominan **modelos de compartimentos**.

Algunas aplicaciones que han tenido los modelos de parámetros agrupados son la determinación del volumen sanguíneo estresado (Pironet *et al.*, 2015b), la simulación de la adaptación cardiovascular al estrés ortostático (Heldt *et al.*,

2002; Heldt y Mark, 2005) y el control en el sentido fisiológico de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVADs por las siglas del término en inglés Left Ventricular Assist Devices) (Wu *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2005).

Los modelos de parámetros distribuidos permiten encontrar resultados muy precisos a micro escala lo cual los hace muy poderosos teóricamente, sin embargo, tienen la desventaja de que no es fácil acceder a la información requerida *a priori* para un paciente específico y que el costo computacional es alto para el uso clínico, impidiendo obtener resultados inmediatos (Smith *et al.*, 2004). Por ejemplo, en la unidad de cuidados intensivos donde el tiempo de respuesta en tiempo real (< 5 min) es requerido (Hann *et al.*, 2010), los modelos de parámetros agrupados son más utilizados, ya que solventan las dos desventajas mencionadas para los modelos distribuidos (Laleg-Kirati *et al.*, 2015).

En esta investigación, se considerarán solamente modelos de parámetros agrupados, debido a que el fin clínico que se busca alcanzar está dirigido a la monitorización hemodinámica⁴ de pacientes críticos, es decir, al estudio de la circulación sanguínea de un sujeto en posición supina (acostado) y que permita la extracción de señales hemodinámicas en un tiempo real (< 5 min). Por este motivo en los siguientes apartados solamente se hará referencia a este tipo de modelos.

⁴La monitorización hemodinámica es una herramienta útil en urgencias, emergencias y cuidados críticos, que permite a médicos, enfermeras y técnicos obtener información acerca de la fisiopatología cardiocirculatoria, lo cual les ayuda a realizar el diagnóstico y a guiar la terapéutica en las situaciones de inestabilidad hemodinámica. En particular, la extracción de información útil de señales hemodinámicas como el diagrama de presión-volumen ha sido de especial interés para la evaluación de la función ventricular sistólica y diastólica.

1.3.1. Configuración de los modelos de parámetros agrupados

Los modelos de parámetros agrupados de la circulación sanguínea están configurados como una red que consta primordialmente de cuatro tipos de compartimentos o módulos: cámara, tubos elásticos, tubos rígidos y válvulas. Las cámaras cardíacas (que sirven para simular a los ventrículos y las aurículas) y los tubos elásticos (que sirven para modelar los grandes vasos sanguíneos) permiten almacenar y distribuir volumen sanguíneo debido a las propiedades elásticas de sus paredes. Por otra parte, se definen a los tubos rígidos como aquellos compartimentos que presentan una fuerte oposición al flujo de sangre (se utilizan para modelar los capilares). Finalmente, las válvulas que se abren y cierran en respuesta a las diferencias de presión entre los compartimentos elásticos adyacentes son esenciales para que la sangre fluya en forma efectiva en el sentido correcto. Esto es, las válvulas son aquellos compartimentos que impiden el reflujo de sangre.

Basados en referencias como Hoppensteadt y Peskin (1992); Ottesen *et al.* (2009) y Keener y Sneyd (2009b), a continuación se darán una serie de definiciones importantes para plantear los modelos de parámetros agrupados para la circulación sanguínea.

Definición 1. *El volumen $V_{chamber}(t)$ de sangre en una cámara se determina como la función*

$$V_{chamber}(t) = \frac{P_{chamber}(t)}{E_{chamber}(t)} + V_{u,chamber}, \quad (1.1)$$

donde $E_{chamber} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ es una función que imita la relación de presión y volumen dentro de la cámara, $P_{chamber}(t)$ es la presión en el compartimento y

$V_{u,chamber}$ el volumen no estresado de sangre en la cámara (V_u , por las siglas en inglés de *Unstressed Volume*).⁵

Definición 2. El volumen $V_{tube}(t)$ de sangre en un tubo elástico se determina como la función

$$V_{tube}(t) = C_{tube}P_{tube}(t) + V_{u,tube}, \quad (1.2)$$

donde C_{tube} es la medida de distensión en el tubo, $P_{tube}(t)$ es la presión en el compartimento, y $V_{u,tube}$ denota el volumen de sangre no estresado en el tubo elástico.

Debido a las propiedades elásticas de estos compartimentos, es posible que el compartimento pueda almacenar más volumen de sangre. Este volumen extra es referido como volumen estresado V_s (V_s , por las siglas en inglés de *Stressed Volume*), ya que provoca el estiramiento de las paredes y crea la presión de distensión. Teniendo en cuenta que el volumen de sangre en un compartimento elástico es igual a la suma del volumen no estresado y estresado en él, es decir, $V_s = V - V_u$, es posible reescribir (1.1) y (1.2) en términos del volumen estresado como sigue

$$V_{s,chamber}(t) = \frac{P_{chamber}(t)}{E_{chamber}(t)}; \quad (1.3)$$

$$V_{s,tube}(t) = C_{tube}P_{tube}(t). \quad (1.4)$$

Definición 3. El flujo de sangre a través de un tubo rígido se define como la función

$$Q_{tube} = \frac{\Delta P_{tube}}{R_{tube}}, \quad (1.5)$$

donde ΔP denota la diferencia de presión de los compartimentos elásticos

⁵Volumen no estresado se refiere al volumen sanguíneo que no crea estrés a través de las paredes del compartimento porque solamente se llena su forma natural

(cámaras y/o tubos elásticos) adyacentes y R denota la resistencia contra el flujo sanguíneo.

Definición 4. El flujo sanguíneo a través de las válvulas se determina como la función

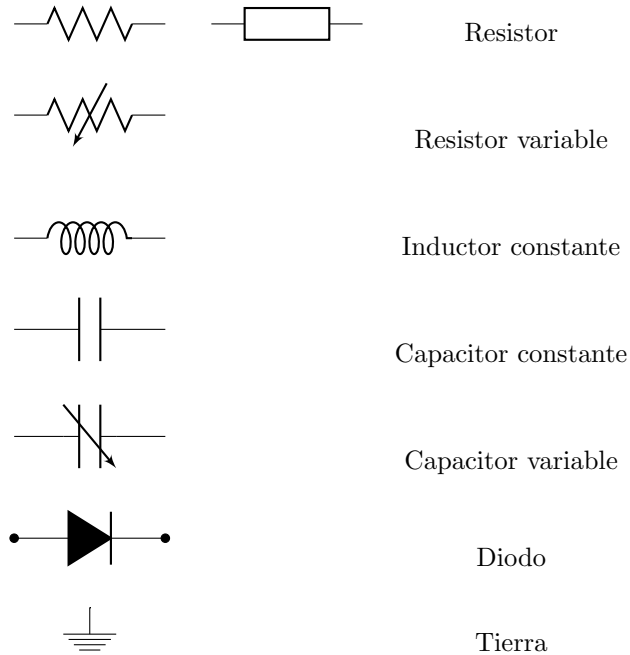
$$Q_{valve} = \widehat{Q}_{valve} H(\widehat{Q}_{valve}), \quad (1.6)$$

donde $\widehat{Q}_{valve} = \frac{\Delta P_{valve}}{R_{valve}}$ y H es la función de salto unitario estándar de Heaviside definida por $H(t) = 0$ para $t \leq 0$ y $H(t) = 1$ para $t > 0$.

Note que cuando la válvula se encuentra cerrada, la resistencia R en el respectivo compartimento es infinito y entonces el flujo de sangre en el compartimento es cero. Mientras que si la válvula está abierta entonces el flujo de sangre en el compartimento es positivo. Estos dos hechos se reflejan con la ecuación (1.6). En efecto,

$$Q_{valve} = \begin{cases} 0, & \text{si } \widehat{Q}_{valve}(t) \leq 0 \\ \widehat{Q}_{valve}, & \text{si } \widehat{Q}_{valve}(t) > 0. \end{cases}$$

Los modelos de parámetros concentrados también pueden ser construídos con base en analogías con circuitos eléctricos, en donde la presión, el volumen y el flujo sanguíneo son descritos como voltaje, carga y flujo a la intensidad de corriente. En estos modelos, las cámaras serán denotadas como capacitores variables, los tubos elásticos como capacitores fijos, los tubos rígidos como resistores eléctricos y una válvula como una combinación diodo-resistor (vea Figura 1.2). Tales analogías son resumidas en el Cuadro 1.3.



Cuadro 1.2: Elementos eléctricos del modelo de circulación. Imagen generada por los autores con el paquete de látex CircuiTikz.

Parámetros Cardiovasculares	Análogos en Circuitos Eléctricos
P =presión (mm de Hg.)	E =voltaje (volt)
V =volumen (ml)	q =carga (culombios)
$Q = \frac{dV}{dt}$ =flujo (ml/seg)	$i = \frac{dq}{dt}$ =intensidad (amperios)
$C = \frac{V}{\Delta P}$ =compliance (ml/mm Hg.)	$C = \frac{q}{E}$ =capacitancia (faradios)
$R = \frac{\Delta P}{Q}$ =resistencia vascular (mm Hg · s/ml)	$R = \frac{E}{i}$ =resistencia eléctrica (ohmios)

Cuadro 1.3: Analogías entre Parámetros Cardiovasculares y Circuitos Eléctricos.

1.3.2. Algunos ejemplos

A continuación se da una breve descripción de algunos modelos de parámetros concentrados.

En las Figuras 1.4, 1.5, 1.6 y 1.7 se representan ejemplos de modelos con seis compartimentos elásticos completamente descritos en las investigaciones de Defares *et al.* (1965); Smith *et al.* (2004); Revie *et al.* (2013); Pironet *et al.* (2015b). Estos modelos consideran a la circulación sanguínea como una red compuesta por los siguientes compartimentos: 2 cámaras para modelar el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho; 4 tubos elásticos para representar los grandes vasos sanguíneos de la circulación sistémica y los grandes vasos sanguíneos de la circulación pulmonar; 2 tubos rígidos para representar los capilares sistémicos y los capilares pulmonares, pequeños vasos sanguíneos que conectan las arterias con las venas en ambas circulaciones; 4 válvulas para representar las cuatro válvulas cardíacas. Es decir, la dinámica del sistema cardiovascular en estos modelos se simula considerando a los dos ventrículos conectados a las circulaciones sistémica y pulmonar.

El modelo propuesto por Defares *et al.* es uno de los pioneros en introducir componentes de circuitos eléctricos a la representación de la hemodinámica de la circulación sanguínea. De la representación eléctrica del modelo, los autores desarrollan una computadora analógica de circuitos eléctricos para simular la hemodinámica en tiempo real (Defares *et al.*, 1965). Más aún, el desarrollo de simuladores cardiovasculares como el software CVSim ha sido basado en este modelo (Heldt y Mark, 2010).

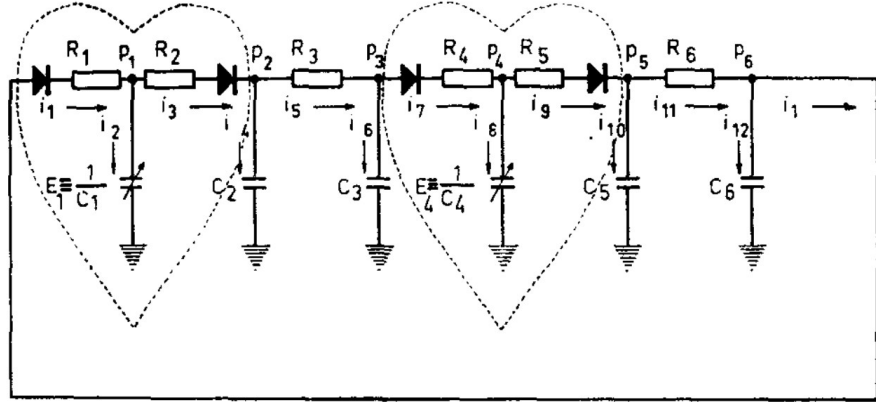


Figura 1.4: Diagrama del modelo por compartimentos propuesto por Defares *et al.* (1965). Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de las arterias periféricas (C_2), de las venas periféricas (C_6), de las arterias pulmonares (C_3), de las venas pulmonares (C_5), del ventrículo izquierdo (C_1) y del ventrículo derecho (C_4). Los resistores R_3 y R_6 denotan resistencia al flujo en los capilares sistémicos y los capilares pulmonares, respectivamente. Las combinaciones de diodo-resistor: $R_1 - D_1$, $R_2 - D_2$, $R_4 - D_4$ y $R_5 - D_5$ representan las válvulas aórtica, mitral, pulmonar y tricúspide, respectivamente. Imagen tomada de Defares *et al.* (1965), pág. 72.

Por su parte, los modelos de Smith *et al.* (2004); Revie *et al.* (2013) introducen inductores para simular los efectos inerciales que hay cuando la sangre atraviesa grandes cambios en su velocidad, por ejemplo cuando el volumen sanguíneo es eyectado de los ventrículos o de las aurículas, es decir, cuando atraviesan las válvulas cardíacas. Ambos modelos incluyen la interacción ventricular directa a través del modelado del tabique inter ventricular y el pericardio, es por este motivo, que ambos diagramas utilizan dos rectas paralelas que conectan ambos ventrículos para señalar esta interacción, además de que consideran funciones de elasticidad periódicas.

1.3. MODELOS DE PARÁMETROS AGRUPADOS

La propuesta de Pironet *et al.* es una simplificación del modelo de Smith *et al.* (2004), la cual omite los efectos inerciales y la interacción ventricular directa. Este modelo ha sido validado contra datos de animales y los parámetros para sujetos específicos pueden ser identificados usando información obtenida con mediciones disponibles típicamente en las unidades de cuidados intensivos (Revie *et al.*, 2013).

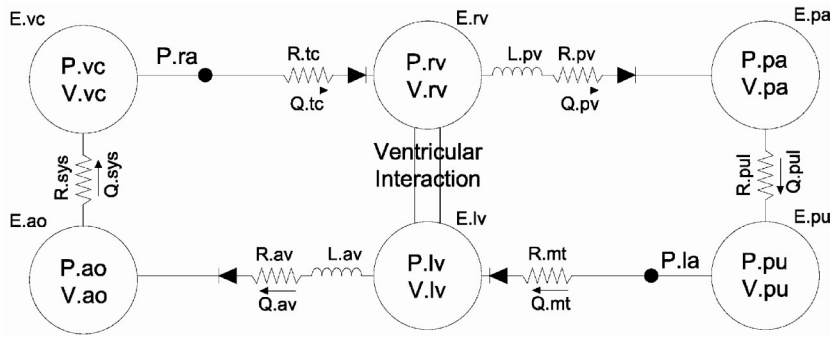


Figura 1.5: Análogo eléctrico del modelo de Smith *et al.* (2004) que contiene dos ventrículos, la circulación pulmonar y sistémica y que acopla la interacción ventricular. Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de la aorta (C_{ao}), de la vena cava (C_{vc}), de las arterias pulmonares (C_{pa}), de las venas pulmonares (C_{pu}), del ventrículo izquierdo (C_{lv}) y del ventrículo derecho (C_{rv}). Los resistores R_{sys} y R_{pul} denotan resistencia al flujo en los capilares sistémicos y los capilares pulmonares, respectivamente. Las combinaciones de diodo-resistor: $R_{mt} - D_{mt}$ y $R_{tc} - D_{tc}$ representan a las válvulas aurículo-ventriculares (mitral y tricúspide, respectivamente). Las combinaciones de inductor-diodo-resistor: $L_{av} - R_{av} - D_{av}$ y $L_{mv} - R_{mv} - D_{mv}$ representan las válvulas ubicadas en el tracto de salida de los ventrículos (aórtica y pulmonar, respectivamente). Imagen tomada de Smith *et al.* (2004), pág. 132.

Los trabajos de Ferreira *et al.* (2005); Pironet *et al.* (2015b) son ejemplos de modelos con tres compartimentos elásticos. Estos modelos simulan la circula-

ción sanguínea como una red compuesta por los siguientes compartimentos: una cámara para modelar el ventrículo izquierdo; dos tubos elásticos para representar los grandes vasos sanguíneos de la circulación sistémica (arteria aorta y vena cava) y un tubo rígido para representar los capilares sistémicos y 2 válvulas para representar las dos válvulas cardíacas ubicadas a la entrada y salida del ventrículo izquierdo. Haciendo referencia a las Figuras 1.8 y 1.9, se encuentra que la única diferencia existente entre ambos diagramas es que Ferreira *et al.* (2005) considera la inercia de sangre en la aorta.

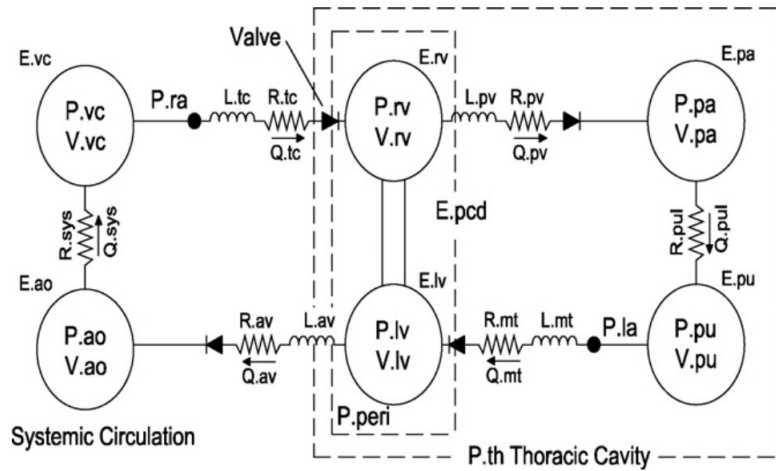


Figura 1.6: Diagrama del modelo propuesto por Revie *et al.* (2013) que contiene dos ventrículos, la circulación pulmonar y sistémica implementado como un circuito RLC. Para el significado de los símbolos vea Cuadro 1.2. Las combinaciones de inductor-diodo-resistor: $L_{av} - R_{av} - D_{av}$, $L_{mt} - R_{mt} - D_{mt}$, $L_{pu} - R_{pu} - D_{pu}$ y $L_{tc} - R_{tc} - D_{tc}$ representan las válvulas aórtica, mitral, pulmonar y tricúspide, respectivamente. Imagen tomada de Revie *et al.* (2013), pág. 77.

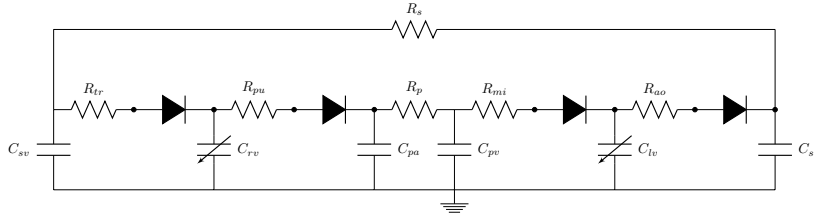


Figura 1.7: Análogo eléctrico del sistema cardiovascular considerado por Pironet *et al.* (2015b). Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de las arterias periféricas (C_{sa}), de las venas periféricas (C_{sv}), de las arterias pulmonares (C_{pa}), de las venas pulmonares (C_{pv}), del ventrículo izquierdo (C_{lv}) y del ventrículo derecho (C_{rv}). Los resistores R_s y R_p denotan resistencia al flujo en los capilares sistémicos y los capilares pulmonares, respectivamente. Las combinaciones de diodo-resistor: $R_{ao} - D_{ao}$, $R_{mi} - D_{mi}$, $R_{pu} - D_{pu}$ y $R_{tr} - D_{tr}$ representan las válvulas aórtica, mitral, pulmonar y tricúspide, respectivamente. Imagen generada por los autores con el paquete de \LaTeX CircuiTikz.

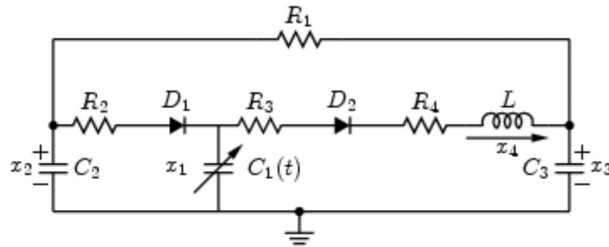


Figura 1.8: Análogo eléctrico del modelo de Ferreira *et al.* (2005) que contiene el ventrículo izquierdo y la circulación sistémica implementada como un circuito RLC con dos diodos. Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de la aorta (C_3), de la vena cava (C_2) y del ventrículo izquierdo (C_1). El resistor R_1 denota la resistencia al flujo en los capilares sistémicos. La válvula aórtica es representada por una combinación de resistor-diodo-resistor-inductor: $R_3 - D_2 - R_4 - L$ y la válvula mitral por el diodo-resistor: $R_2 - D_1$. Imagen tomada de Ferreira *et al.* (2005), pág. 898.

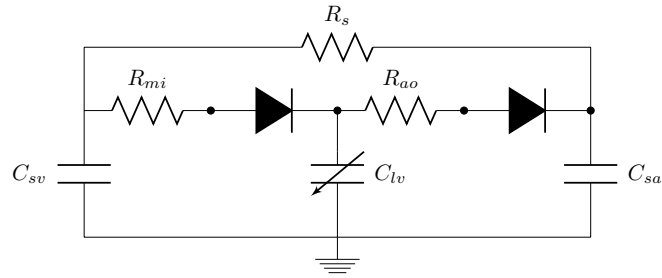


Figura 1.9: Análogo eléctrico del modelo de Pironet *et al.* (2015a) que contiene el ventrículo izquierdo y la circulación sistémica implementada como un circuito RC con dos diodos. Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de la aorta (C_{sa}), de la vena cava (C_{sv}) y del ventrículo izquierdo (C_{lv}). El resistor R_s denota la resistencia al flujo en los capilares sistémicos. Las válvulas aórtica y mitral son representadas por una combinación de resistor-diodo: $R_{ao} - D_{ao}$ y $R_{mi} - D_{mi}$, respectivamente. Imagen generada por los autores con el paquete de \LaTeX CircuiTikz.

Capítulo 2

Determinación de un modelo conveniente para la investigación

Para estudiar la existencia de una solución periódica en un modelo para el sistema cardiovascular, el primer paso es determinar el modelo que se utilizará para conseguir dicho objetivo. En este capítulo se analizarán tres modelos de parámetros agrupados y basado en este análisis se tomará la decisión de que modelo elegir.

La primera propuesta a estudiar es el modelo desarrollado en la tesis presentada por Hernández-Ramírez (2014) para obtener el grado de Maestra en Ciencias Matemáticas en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. Las otras dos propuestas, descritas a grandes rasgos en el capítulo anterior, son

los modelos que aparecen en los trabajos de Antoine Pironet y colaboradores que llevan por títulos *Model-based computation of total stressed blood volume from a preload reduction manoeuvre* publicado en la revista “Mathematical Biosciences” y *Model-based stressed blood volume is an index of fluid responsiveness* presentado en el 9th IFAC Symposium on “Biological and Medical Systems” celebrado en Berlin, Alemania, 2015.

2.1. Un modelo simple del sistema cardiovascular

2.1.1. Descripción general

En la tesis de Maestría de Hernández-Ramírez (2014) se presentó un modelo de 6 compartimentos elásticos conectados por resistores en serie, el cual intenta simular la hemodinámica esencial del CVS incluyendo el corazón y la circulación sistémica y pulmonar.

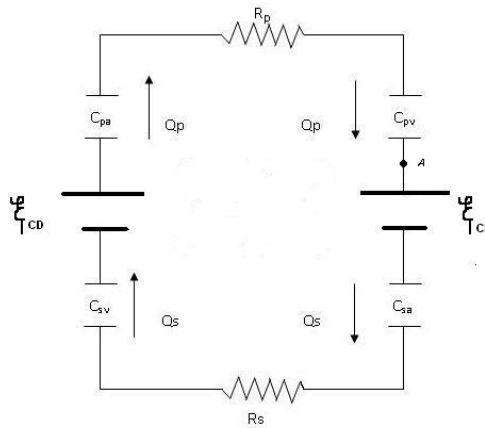


Figura 2.1: Análogo eléctrico del modelo del sistema cardiovascular propuesto en Hernández-Ramírez (2014). Los capacitores denotan las propiedades de compliancia de las arterias periféricas (C_{sa}), de las venas periféricas (C_{sv}), de las arterias pulmonares (C_{pa}), de las venas pulmonares (C_{pv}). Las fuentes de voltaje denotan las diferencias de presión del ventrículo izquierdo (ξ_{lv}) y del ventrículo derecho (ξ_{rv}). Los resistores R_s y R_p denotan resistencia al flujo en los capilares sistémicos y los capilares pulmonares, respectivamente.

2.1.2. Notación y parámetros

Variable	Descripción
V_s	Volumen sanguíneo contenido en la circulación periférica.
V_p	Volumen sanguíneo contenido en la circulación pulmonar.
Q_s	Flujo en los capilares sistémicos.
Q_p	Flujo en los capilares pulmonares.

Cuadro 2.1: Tabla de variables de estado del modelo simple de CVS.

Parámetro	Definición	Unidades
C_{sa}	Compliancia de las grandes arterias sistémicas.	ml/mmHg
C_{sv}	Compliancia de las grandes venas sistémicas.	
C_{pa}	Compliancia de las grandes arterias pulmonares.	
C_{pv}	Compliancia de las las grandes venas pulmonares.	
R_s	Resistencia en los capilares sistémicos.	mmHg s/ ml
R_p	Resistencia en los capilares pulmonares.	
T	Periodo cardíaco	s
SBV	Volumen sanguíneo estresado total	ml

Cuadro 2.2: Parámetros del modelo simple de CVS.

2.1.3. Modelo matemático

Aplicando la ley de corriente de Kirchhoff en el nodo A , ubicado entre la parte izquierda del corazón y el capacitor que representa a las venas pulmonares, se obtiene la siguiente relación para el balance del flujo sanguíneo entre

ambas circulaciones: $Q_p = Q_s$.

Luego tiene sentido emplear la ley de voltajes de Kirchoff, la cual establece que el voltaje a través de un circuito cerrado debe ser igual a las caídas de voltaje en el mismo, esto es

$$\Delta P = Q_p R_p + Q_s R_s + v_p \left(\frac{1}{C_{pv}} + \frac{1}{C_{pa}} \right) + v_s \left(\frac{1}{C_{sv}} + \frac{1}{C_{sa}} \right) = \xi_{CI} + \xi_{CD}.$$

Poniendo $v = v_p$ y por la hipótesis H11 (véase Sección 1.2 pág. 9), se tiene que $v_s = V_o - v$, donde V_o es una constante positiva. Entonces, $v'_s = -v'$ y se obtiene que el modelo para el volumen sanguíneo contenido en la circulación pulmonar es

$$v'(t) + \frac{1}{RC} v(t) = \frac{1}{R} \left(\xi_{CI} + \xi_{CD} - \frac{V_o}{C_s} \right), \quad (2.1)$$

donde $R = R_p + R_s$ es la resistencia total del sistema, $C_s = C_{sa} C_{sv} / C_{sa} + C_{sv}$ la compliancia de la rama sistémica, $C_p = C_{pa} C_{pv} / C_{pa} + C_{pv}$ la compliancia de la rama pulmonar y $C = C_p C_s / (C_s - C_p)$ la compliancia total del sistema.

Para la pulsación del corazón, se usan funciones que describen las diferencias de presión producidas por la acción del bombeo del ventrículo izquierdo y derecho, denotadas por ξ_{CI} y ξ_{CD} , respectivamente.

2.1.4. Análisis teórico del modelo

Suponiendo que ξ_{CI} es una señal periódica de periodo T y $\xi_{CD} = P_{pa}$ es una señal constante. Entonces, se puede afirmar que el problema de Cauchy asociado al modelo tiene solución única. En el teorema 2.1.1 se da la demostración de este

hecho. Además, cabe señalar que en el Apéndice A, se plantea una metodología para abordar el análisis de este *modelo simple del CVS* considerando una fuente no periódica.

Teorema 2.1.1. *Sea V_p^o el volumen inicial de sangre en la rama pulmonar. Sea ξ_{CI} la función definida por*

$$\begin{aligned} \xi_{CI}(t) &= \frac{a_1}{\sqrt{n}} + \frac{2}{\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} (a_k \cos \omega_k(t-c) - b_k \sin \omega_k(t-c)) \\ &\quad + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{\sqrt{n}} \cos \omega(t-c), \end{aligned} \quad (2.2)$$

donde $\omega_k = \frac{2\pi(k-1)}{T}$, $\omega = \frac{n\pi}{T}$ y $y_k = a_k + ib_k$ son los coeficientes o pesos que resultan de transformar la señal discreta de n muestras pares uniformemente espaciadas en el tiempo $[c, d)$ con $T = d - c$, por medio de la Transformada Rápida de Fourier (FFT). Entonces el problema de Cauchy

$$\begin{aligned} v'(t) + \frac{1}{RC}v(t) &= f_1(t), \\ f_1(t) &= \frac{1}{R} (\xi_{CI}(t) + P_{pa} - \frac{V_o}{C_s}), \\ v(0) &= V_p^o, \end{aligned} \quad (2.3)$$

tiene como única solución a $v : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$,

$$\begin{aligned} v(t) &= \left(\frac{a_1}{R\sqrt{n}} - \frac{V_o}{RC_s} + \frac{P_{pa}}{R} \right) y_1(t) + \frac{2}{R\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} (A_k y_{2,k}(t) + B_k y_{3,k}(t)) \\ &\quad + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{R\sqrt{n}} (y_4(t) \sin(\omega c) + y_5(t) \cos(\omega c)) + V_p^o e^{-\frac{t}{RC}}, \end{aligned} \quad (2.4)$$

donde $\omega_k = \frac{2\pi(k-1)}{T}$, $\omega = \frac{n\pi}{T}$ y para cada entero $k \in \{2, \dots, n/2\}$, A_k y B_k

2.1. UN MODELO SIMPLE DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

denotan los valores constantes

$$A_k = \frac{\omega_k}{\left(\frac{1}{RC}\right)^2 + \omega_k^2} (a_k \sin(\omega_k c) - b_k \cos(\omega_k c)),$$

$$B_k = \frac{1}{\frac{1}{RC} + RC\omega_k^2} (a_k \cos(\omega_k c) + b_k \sin(\omega_k c)),$$

con funciones $y_1, y_{2,k}, y_{3,k}, y_4, y_5$ definidas de la siguiente forma:

$$y_1(t) = RC(1 - e^{-\frac{t}{RC}}),$$

$$y_{2,k}(t) = e^{-\frac{t}{RC}} - \cos(\omega_k t) + \frac{\frac{1}{RC}}{\omega_k} \sin(\omega_k t),$$

$$y_{3,k}(t) = \cos(\omega_k t) + RC\omega_k \sin(\omega_k t) - e^{-\frac{t}{RC}},$$

$$y_4(t) = \frac{\omega}{\left(\frac{1}{RC}\right)^2 + \omega^2} \left(e^{-\frac{t}{RC}} - \cos(\omega t) + \frac{\frac{1}{RC}}{\omega} \sin(\omega t) \right),$$

$$y_5(t) = \frac{1}{\frac{1}{RC} + RC\omega^2} \left(\cos(\omega t) + RC\omega \sin(\omega t) - e^{-\frac{t}{RC}} \right).$$

Demostración. Tomando la transformada de Laplace del problema de Cauchy definido por (2.3), se obtiene la siguiente ecuación algebraica

$$\{sV(s) - V_p^o\} + \frac{1}{RC}V(s) = F(s),$$

donde $V(s)$ y $F(s)$ denotan las transformadas de Laplace de las funciones $v(t)$ y $f_1(t)$, respectivamente. Con lo cual se obtiene

$$V(s) = \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \{F(s) + V_p^o\}. \quad (2.5)$$

Al considerar que la función ξ_{CI} es periódica de período T , se sigue

$$\mathfrak{L}[\xi_{CI}(t)] = \frac{1}{1 - e^{-st}} \int_0^T \xi_{CI}(t) e^{-st} dt$$

y, por lo tanto,

$$\begin{aligned} \mathfrak{L}[\xi_{CI}(t)] = \frac{1}{1 - e^{-st}} & \left(\frac{a_1}{\sqrt{n}} \int_0^T e^{-st} dt + \frac{2}{\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} a_k \int_0^T \cos \omega_k(t - c) e^{-st} dt \right. \\ & \left. - \frac{2}{\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} b_k \int_0^T \sin \omega_k(t - c) e^{-st} dt + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{\sqrt{n}} \int_0^T \cos \omega(t - c) e^{-st} dt \right), \end{aligned}$$

donde para cualquier número par α se tiene que

$$\begin{aligned} \int_0^T \cos \frac{\alpha\pi(t - c)}{T} e^{-st} dt &= \frac{s(1 - e^{-sT})}{s^2 + \left(\frac{\alpha\pi}{T}\right)^2} \left(\cos \frac{\alpha\pi c}{T} + \frac{\alpha\pi}{sT} \sin \frac{\alpha\pi c}{T} \right), \\ \int_0^T \sin \frac{\alpha\pi(t - c)}{T} e^{-st} dt &= \frac{s(1 - e^{-sT})}{s^2 + \left(\frac{\alpha\pi}{T}\right)^2} \left(\frac{\alpha\pi}{sT} \cos \frac{\alpha\pi c}{T} - \sin \frac{\alpha\pi c}{T} \right). \end{aligned}$$

Por hipótesis n es un número par, así se cumple

$$\begin{aligned} \mathfrak{L}[\xi_{CI}(t)] &= \left(\frac{2}{\sqrt{n}} \right) \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} \frac{s}{\omega_k^2 + s^2} \left[a_k \left(\frac{\omega_k}{s} \sin(\omega_k c) + \cos(\omega_k c) \right) \right. \\ &\quad \left. - b_k \left(\frac{\omega_k}{s} \cos(\omega_k c) - \sin(\omega_k c) \right) \right] + \frac{a_1}{\sqrt{n}} \left(\frac{1}{s} \right) \\ &\quad + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{\sqrt{n}} \left(\frac{s}{\omega + s^2} \right) \left(\frac{\omega}{s} \sin(\omega c) + \cos(\omega c) \right). \end{aligned}$$

Por la ecuación (2.5) y lo realizado anteriormente se sigue que la transfor-

mada de Laplace de $v(t)$, denotada por $V(s)$, es

$$\begin{aligned}
 V(s) = & \left(\frac{a_1}{R\sqrt{n}} - \frac{V_o}{RC_s} + \frac{P_{pa}}{R} \right) Y_1(s) + \frac{2}{R\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} (A_k Y_{2,k}(s) + B_k Y_{3,k}(s)) \\
 & + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{R\sqrt{n}} (Y_4(s) \sin(\omega c) + Y_5(s) \cos(\omega c)) + V_p^o \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1},
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

donde

$$\begin{aligned}
 Y_1(s) &= \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left(\frac{1}{s} \right) = RC \left(\frac{1}{s} - \frac{1}{s + \frac{1}{RC}} \right), \\
 Y_{2,k}(s) &= \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left(\frac{\left(\frac{1}{RC} \right)^2 + \omega_k^2}{s^2 + \omega_k^2} \right) = \frac{1}{s + \frac{1}{RC}} - \frac{s}{s^2 + \omega_k^2} + \frac{\frac{1}{RC}}{s^2 + \omega_k^2}, \\
 Y_{3,k}(s) &= s \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left(\frac{\frac{1}{RC} + RC\omega_k^2}{s^2 + \omega_k^2} \right) = \frac{s}{s^2 + \omega_k^2} + RC \frac{\omega_k^2}{s^2 + \omega_k^2} - \frac{1}{s + \frac{1}{RC}}, \\
 Y_4(s) &= \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left(\frac{\omega}{s^2 + \omega^2} \right) = \frac{\omega}{\left(\frac{1}{RC} \right)^2 + \omega^2} \left(\frac{1}{s + \frac{1}{RC}} - \frac{s}{s^2 + \omega^2} + \frac{\frac{1}{RC}}{s^2 + \omega^2} \right), \\
 Y_5(s) &= \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left(\frac{s}{s^2 + \omega^2} \right) = \frac{1}{\frac{1}{RC} + RC\omega^2} \left(\frac{s}{s^2 + \omega^2} + RC \frac{\omega^2}{s^2 + \omega^2} - \frac{1}{s + \frac{1}{RC}} \right).
 \end{aligned}$$

Dado que se busca obtener una solución del volumen pulmonar total dependiente del tiempo, se calcula la transformada inversa de Laplace de la ecuación (2.6). Finalmente, se obtiene la expresión (2.4) aplicando la transformada inversa de Laplace y el resultado usando la linealidad del operador \mathcal{L}^{-1} .

□

Una consecuencia inmediata de las hipótesis H3 y H4 es que el parámetro RC es mayor que cero. Considerando lo anterior, la solución del problema de Cauchy (2.3) se descompone en dos partes: una respuesta temporal denomina-

da transitoria, por estar relacionada con la condición inicial y que se obtiene agrupando los términos que tengan como factor común $e^{-\frac{t}{RC}}$; y, una respuesta en estado estable, que expresa el comportamiento del circuito después de que la respuesta transitoria ha desaparecido. La respuesta transitoria tiende a extinguirse, en el sentido que para valores del tiempo mayores a $5\tau = 5RC$, este término es menor que uno por ciento de la condición inicial.

La interpretación que se da para circuitos eléctricos RC de este hecho es: que el capacitor inicialmente excitado está completamente descargado después de este tiempo, en ausencia de fuentes de voltaje externas (Alexander y Sadiku, 2009). Dado que este modelo se encuentra basado en analogías con circuitos eléctricos (vea apartado 1.3.1), lo verdaderamente importante para este estudio no es la solución 2.4 al problema (2.3), sino la respuesta en estado estable. Luego, se puede suponer que el volumen total de sangre contenido en la circulación pulmonar es igual a la expresión

$$v(t) = \frac{2}{R\sqrt{n}} \sum_{k=2}^{\frac{n}{2}} \left\{ A_k \left(\frac{\sin\omega_k t}{RC\omega_k} - \cos\omega_k t \right) + B_k (\cos\omega_k t + RC\omega_k \sin\omega_k t) \right\} \\ + \left(\frac{a_1}{\sqrt{n}} - \frac{V_o}{C_s} + P_{pa} \right) C + \frac{a_{\frac{n}{2}+1}}{R\sqrt{n} \left(\left(\frac{1}{RC} \right)^2 + \omega^2 \right)} \left[\left(\frac{\sin\omega t}{RC} - \omega \cos\omega t \right) \right. \\ \left. \sin\omega t + \left(\frac{\cos\omega t}{RC} + \omega \sin\omega t \right) \cos\omega t \right],$$

donde para cada entero $k \in \{2, \dots, n/2\}$, A_k y B_k denotan los valores cons-

tantes

$$A_k = \frac{\omega_k}{\left(\frac{1}{RC}\right)^2 + \omega_k^2} (a_k \sin(\omega_k c) - b_k \cos(\omega_k c)),$$
$$B_k = \frac{1}{\frac{1}{RC} + RC\omega_k^2} (a_k \cos(\omega_k c) + b_k \sin(\omega_k c)).$$

2.1.5. Discusión y conclusiones

Como consecuencia inmediata del teorema 2.1.1 y lo hecho anteriormente se demuestra que el modelo (2.3) con fuente de presión periódica definida por (2.2) tiene una única solución periódica. Otro resultado teórico obtenido fue el análisis del modelo (2.3) cuando la fuente de presión no es periódica, específicamente, esta fuente se considera como la señal que se obtiene al interpolar la solución discreta de un modelo de variabilidad cardiovascular propuesto por Cavalcanti y Belardinelli (1996)¹

Debido a la falta de multidisciplinaridad en este trabajo de tesis, no fue posible para los autores de este trabajo llevar a cabo la validación del modelo, por tal razón se optó por descartar esta propuesta y mejor considerar otro modelo existente, validado contra datos experimentales, simple y de poco costo computacional. En la siguiente sección se describirá este modelo.

¹La variabilidad cardiovascular se refiere a que la duración entre un latido y otro no es una cantidad constante.

2.2. Modelo de seis compartimentos elásticos

2.2.1. Descripción general

El modelo de la circulación sanguínea total, que propone Pironet *et al.* (2015b), considera los siguientes compartimentos:

- 2 cámaras para modelar el ventrículo izquierdo (denotado por **lv**) y el ventrículo derecho (denotado por **rv**). El volumen en estos compartimentos está dado por

$$V_{s,k} = \frac{P_k}{E_k(t)}, \quad k \in \{lv, rv\}, \quad (2.7)$$

donde $E_{lv} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ y $E_{rv} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ son funciones de clase C^1 , las cuales imitan la relación de la presión intra-ventricular y el volumen intra-ventricular en la respectiva cámara.

- 4 tubos elásticos para representar los grandes vasos sanguíneos de la circulación sistémica (arteria aorta denotado por **sa**, y vena cava denotado por **sv**) y los grandes vasos sanguíneos de la circulación pulmonar (arterias pulmonares denotado por **pa** y vena pulmonar denotado por **pv**). El volumen en los grandes vasos sanguíneos se define como

$$V_{s,j} = C_j P_j, \quad j \in \{sa, sv, pa, pv\}, \quad (2.8)$$

donde C_j es una constante positiva.

- 2 tubos rígidos para representar los capilares sistémicos (denotado por **s**) y los capilares pulmonares (denotado por **p**), pequeños vasos sanguíneos que conectan las arterias con las venas en ambas circulaciones. El flujo

sanguíneo a nivel capilar está modelado por

$$Q_i = \frac{\Delta P_i}{R_i}, \quad i = \{s, p\}, \quad (2.9)$$

donde R_i es una constante positiva.

- 4 válvulas para representar la válvula aórtica (localizada entre el ventrículo izquierdo y la aorta, denotado por **ao**), válvula mitral (localizada entre el atrio izquierdo y el ventrículo izquierdo, denotado por **mi**), tricúspide (localizada entre el atrio derecho y el ventrículo derecho, denotado por **tr**) y pulmonar (localizada entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, denotado por **pu**). El flujo de sangre a través de la válvula respectiva está dada por la función

$$Q_i = \widehat{Q}_i H(\widehat{Q}_i) = \frac{\Delta P_i}{R_i} H\left(\frac{\Delta P_i}{R_i}\right), \quad i = \{mi, ao, tr, pu\}, \quad (2.10)$$

donde R_i es una constante positiva.

Un diagrama esquemático de este modelo se observa en la Figura 1.7 (véase Pág. 21).

2.2.2. Modelo matemático

A fin de obtener el modelo de Pironet *et al.* (2015b), el cual está dado para el vector de estado $\mathbf{V} = [V_{s,sv}, V_{s,rv}, V_{s,pa}, V_{s,pv}, V_{s,lv}, V_{s,sa}]$. Es necesario aplicar las primera ley de Kirchhoff al circuito mostrado en la Figura 1.7. Aplicando la primera ley de Kirchhoff o ley de conservación de corriente, que establece que la suma algebraica de las corrientes que entran a un nodo² es igual a la suma

²Un nodo es el punto de conexión entre dos o más ramas.

de las corrientes que salen de él, se obtiene:

$$Q_s = Q_{sv} + Q_{tr},$$

$$Q_{tr} = Q_{rv} + Q_{pu},$$

$$Q_{pu} = Q_{pa} + Q_p,$$

$$Q_p = Q_{pv} + Q_{mi},$$

$$Q_{mi} = Q_{lv} + Q_{ao},$$

$$Q_{ao} = Q_{sa} + Q_s.$$

Usando que el flujo sanguíneo en los compartimentos elásticos es igual a la derivada del volumen contenido en él, esto es, $Q_k = \dot{V}_{s,k}$ para $k = \{lv, rv, sa, sv, pa, pv\}$ y la ecuación (1.6), se sigue que

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s - \hat{Q}_{tr}H(\hat{Q}_{tr}), \quad (2.11)$$

$$\dot{V}_{s,rv} = \hat{Q}_{tr}H(\hat{Q}_{tr}) - \hat{Q}_{pu}H(\hat{Q}_{pu}), \quad (2.12)$$

$$\dot{V}_{s,pa} = \hat{Q}_{pu}H(\hat{Q}_{pu}) - Q_p, \quad (2.13)$$

$$\dot{V}_{s,pv} = Q_p - \hat{Q}_{mi}H(\hat{Q}_{mi}), \quad (2.14)$$

$$\dot{V}_{s,lv} = \hat{Q}_{mi}H(\hat{Q}_{mi}) - \hat{Q}_{ao}H(\hat{Q}_{ao}), \quad (2.15)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \hat{Q}_{ao}H(\hat{Q}_{ao}) - Q_s. \quad (2.16)$$

De la Figura 1.7 se observa que las diferencias de presión de los compartimentos elásticos están definidas como $\Delta P_s = P_{sa} - P_{sv}$, $\Delta P_{tr} = P_{sv} - P_{rv}$, $\Delta P_{pu} = P_{rv} - P_{pa}$, $\Delta P_p = P_{pa} - P_{pv}$, $\Delta P_{mi} = P_{pv} - P_{lv}$ y $\Delta P_{ao} = P_{lv} - P_{sa}$. Usando

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

estas definiciones y las ecuaciones (2.7)-(2.10), se sigue inmediatamente que

$$\widehat{Q}_{mi} = \frac{E_{pv}V_{s,pv} - E_{lv}(t)V_{s,lv}}{R_{mi}}, \quad (2.17)$$

$$\widehat{Q}_{ao} = \frac{E_{lv}(t)V_{s,lv} - E_{sa}V_{s,sa}}{R_{ao}}, \quad (2.18)$$

$$Q_s = \frac{E_{sa}V_{s,sa} - E_{sv}V_{s,sv}}{R_s}, \quad (2.19)$$

$$\widehat{Q}_{tr} = \frac{E_{sv}V_{s,sv} - E_{rv}(t)V_{s,rv}}{R_{tr}}, \quad (2.20)$$

$$\widehat{Q}_{pu} = \frac{E_{rv}(t)V_{s,rv} - E_{pa}V_{s,pa}}{R_{pu}}, \quad (2.21)$$

$$Q_p = \frac{E_{pa}V_{s,pa} - E_{pv}V_{s,pv}}{R_p}. \quad (2.22)$$

Finalmente, sustituyendo las expresiones anteriores en el sistema (2.11)-(2.16) se obtiene:

$$\dot{V}_{s,sv} = \frac{V_{s,sa}}{C_{sa}R_s} - \frac{V_{s,sv}}{C_{sv}} \left(\frac{1}{R_s} + \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}} \right) + E_{rv}(t)V_{s,rv} \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}}, \quad (2.23)$$

$$\dot{V}_{s,rv} = V_{s,sv} \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} + V_{s,pa} \frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}C_{pa}} - E_{rv}(t)V_{s,rv} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}} + \frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}} \right), \quad (2.24)$$

$$\dot{V}_{s,pa} = \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}R_p} - \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}} + \frac{1}{R_p} \right) + E_{rv}(t)V_{s,rv} \frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}}, \quad (2.25)$$

$$\dot{V}_{s,pv} = \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}R_p} - \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}} \left(\frac{1}{R_p} + \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} \right) + E_{lv}(t)V_{s,lv} \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}}, \quad (2.26)$$

$$\dot{V}_{s,lv} = V_{s,sa} \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}C_{sa}} + V_{s,pv} \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}C_{pv}} - E_{lv}(t)V_{s,lv} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} \right), \quad (2.27)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = -\frac{V_{s,sa}}{C_{sa}} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} + \frac{1}{R_s} \right) + \frac{V_{s,sv}}{C_{sv}R_s} + E_{lv}(t)V_{s,lv} \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}}. \quad (2.28)$$

Para la pulsación del corazón, los autores consideran funciones periódicas que describen la elastancia de los ventrículos, E_k , $k = \{lv, rv\}$, definidas por

$$E_k(t) = E_{max,k} \exp \left[-W_k \left(t \bmod T - \frac{T}{2} \right)^2 \right], \quad (2.29)$$

donde T denota el periodo cardíaco, mientras $E_{max,lv}$ y $E_{max,rv}$ denotan la elastancia final sistólica de los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente.

A partir de este momento, se denomina *modelo de 6 compartimentos elásticos reducido* al sistema (2.11)-(2.16) o simplemente como *modelo de 6 compartimentos elásticos* al sistema dado por las ecuaciones (2.23)-(2.28).

2.2.3. Notación y parámetros

En las tablas 2.3 y 2.4 se enuncian las notaciones que se utilizan en este trabajo para las variables de estado y los parámetros del modelo de 6 compartimentos elásticos, respectivamente. En la tabla 2.5 se presentan nueve configuraciones de parámetros para siete puercos (numerados 1-7) obtenidas por Pironet *et al.* (2015b) El método que utilizan para asignar estos valores consiste en resolver un problema de identificación de parámetros. Este problema consiste en determinar los parámetros para los cuales se minimiza la medida del error entre la salida del modelo y un conjunto correspondiente a las observaciones. La solución depende del siguiente procedimiento de tres pasos. Primero, los valores nominales son asignados a los parámetros del modelo. Segundo, algunos parámetros son seleccionados ejecutando un análisis de sensibilidad sobre el vector de error, el cual está asociado al vector de parámetros. Tercero, los parámetros más sensibles son identificados resolviendo un problema de norma mínima con un algoritmo iterativo.

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

Basado en este procedimiento, los autores han encontrado que los cinco parámetros a los cuales el vector de error es más sensible son SBV , E_{sa} , E_{pa} , R_s y R_p y han asignado un valor óptimo para ellos. Cabe señalar que los autores solamente realizan el problema de identificación de parámetros para once de los dieciséis parámetros, ya que el periodo cardíaco, la elasticidad de los dos ventrículos y los parámetros de anchura han sido excluidos *a priori*. Sin embargo, con un análisis de sensibilidad de primer orden de un punto nominal de los parámetros, los autores de esta tesis han probado que el periodo cardíaco (T) junto con el volumen sanguíneo estresado (SBV) son los dos parámetros con funciones de sensibilidad con los valores más elevados (ve Apéndice B para más detalles).

Variable	Descripción
$V_{s,lv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en el ventrículo izquierdo.
$V_{s,sa}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes arterias sistémicas (aorta).
$V_{s,sv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes venas sistémicas (vena cava).
$V_{s,rv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en el ventrículo derecho.
$V_{s,pa}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes arterias pulmonares.
$V_{s,pv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes venas pulmonares .
P_{lv}	Presión en el ventrículo izquierdo.
P_{sa}	Presión en las grandes arterias sistémicas (aorta).
P_{sv}	Presión en las grandes venas sistémicas (vena cava).
P_{rv}	Presión en el ventrículo derecho.
P_{pa}	Presión en las grandes arterias pulmonares.
P_{pv}	Presión en las grandes venas pulmonares .
Q_{mi}	Flujo de sangre a través de la válvula mitral.
Q_{ao}	Flujo a través de la válvula aórtica.
Q_{tr}	Flujo a través de la válvula tricúspide.
Q_{pu}	Flujo a través de la válvula pulmonar.

Cuadro 2.3: Tabla de variables de estado del modelo de 6 compartimentos.

CAPÍTULO 2 DETERMINACIÓN DE UN MODELO CONVENIENTE
PARA LA INVESTIGACIÓN

Parámetro	Definición	Unidades
$E_{lv,max}$	Elastancia del ventrículo izquierdo.	mmHg/ml
E_{sa}	Elastancia de las grandes arterias sistémicas.	
E_{sv}	Elastancia de las grandes venas sistémicas.	
$E_{rv,max}$	Elastancia del ventrículo derecho.	
E_{pa}	Elastancia de las grandes arterias pulmonares.	
E_{pv}	Elastancia de las las grandes venas pulmonares.	
R_s	Resistencia en los capilares sistémicos.	mmHg s/ ml
R_p	Resistencia en los capilares pulmonares.	
R_{mi}	Resistencia en la válvula mitral.	
R_{ao}	Resistencia en la válvula aórtica.	
R_{tr}	Resistencia en la válvula tricúspide.	
R_{pu}	Resistencia en válvula pulmonar.	
W_{lv}	Parámetro de la función Gaussiana E_{lv}	s^{-2}
W_{rv}	Parámetro de la función Gaussiana E_{rv}	
T	Periodo cardíaco	s
SBV	Volumen sanguíneo estresado total	ml

Cuadro 2.4: Parámetros del modelo de 6 compartimentos elásticos.

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

Parámetro	Puerco 1	Puerco 1	Puerco 2	Puerco 3	Puerco 3	Puerco 4	Puerco 5	Puerco 6	Puerco 7
Peso	35	35	31	29	29	31	32.5	30	25
W_{lv}	66.9	63.6	68.9	78.7	61.9	53.5	95.8	49.2	12.1
W_{rv}	117	104	239	55.1	53.1	76	238	76.4	17.1
T	0.589	0.59	0.474	0.621	0.615	0.597	0.643	0.621	1.45
E_{lv}	2.99	3.14	1.3	3.85	1.74	1.81	4.12	1.33	2.29
E_{rv}	2.18	1.6	1.84	3.21	2.33	1.47	2.84	1.53	1.41
E_{sv}	0.00629	0.00629	0.0071	0.00759	0.00759	0.0071	0.00677	0.00733	0.0088
E_{pv}	0.406	0.431	0.433	0.434	0.402	0.425	0.375	0.395	0.581
R_{mi}	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
R_{ao}	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
R_{tr}	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
R_{pu}	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
SBV	1120	1120	990	927	927	990	1040	960	799
E_{sa}	2.19	2.04	1.03	2.32	1.97	2.2	1.61	2.73	2.25
E_{pa}	0.632	0.726	0.699	0.682	0.76	0.775	0.974	1.44	1.56
R_s	3.29	3.17	1.69	3.52	3.02	3.31	2	2.18	5.45
R_p	0.4	0.417	0.256	0.14	0.113	0.243	0.263	0.392	1.12

Cuadro 2.5: Valores nominales y optimizados para los parámetros del modelo de 6 compartimentos elásticos tomados de Pironet *et al.* (2015b).

2.2.4. Análisis descriptivo de las curvas solución del modelo

El objetivo de este apartado es evidenciar numéricamente que el modelo de 6 compartimentos elásticos tiene soluciones periódicas, asumiendo una frecuencia fija del bombeo del corazón $\frac{2\pi}{T}$.

Para realizar las simulaciones de este apartado, se consideraron 9 configuraciones de parámetros reportados por Pironet *et al.* (2015b) y que aparecen en la tabla 2.5. Tales configuraciones corresponden a 7 cerdos (numerados del 1-7), para los cerdos 1 y 3 se llevaron a cabo dos procesos diferentes de identificación de parámetros, motivo por el cual en las etiquetas de las gráficas se

encontrará Puerco 1-1, Puerco 1-2, Puerco 3-1 y Puerco 3-2. Un breve resumen acerca de la asignación de estos valores, puede encontrarse en el apartado anterior (vea subsección 2.2.3).

Utilizando el método de Runge-Kutta-Fehlberg (RKF45), se resuelve el sistema (2.23)-(2.29) con condición inicial $V_{s,sa}^0 = 80$, $V_{s,sv}^0 = SBV - 770$, $V_{s,pa}^0 = 90$, $V_{s,pv}^0 = 100$, $V_{s,lw}^0 = 200$, $V_{s,rw}^0 = 300$. Obteniendo como salida del sistema las curvas del volumen sanguíneo contenido en cada uno de los seis compartimentos elásticos, los frentes de onda de presión en éstos y los diagramas presión-volumen de ambos ventrículos. En la Figura 2.2 se presentan los frentes de onda de las curvas de presión de la circulación periférica para las nueve configuraciones de datos, nótese que este comportamiento aparenta ser periódico en todas las simulaciones, sin embargo, si se observa la curva presión-volumen para el ventrículo izquierdo de las configuraciones Puerco 2 y Puerco 6 muestra cierta discrepancia con el concepto de periodicidad, en el sentido que algunos ciclos cardíacos al menos parecen seguir trazos “ligeramente” distintos.

Para evitar que este análisis se centre en un argumento visual, se determinaron la media aritmética y la desviación estándar (DE) del conjunto de todos los tiempos transcurridos entre el pico i y el pico $i + 1$ de 1000 muestras discretas obtenidas para cada una de las seis curvas de presión sanguínea y, se verificó si el periodo de la función normalizada de elastancia (T) se encuentra en el rango $media \pm DE$. Los resultados de este proceso se resumen en las tablas 2.6-2.7

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

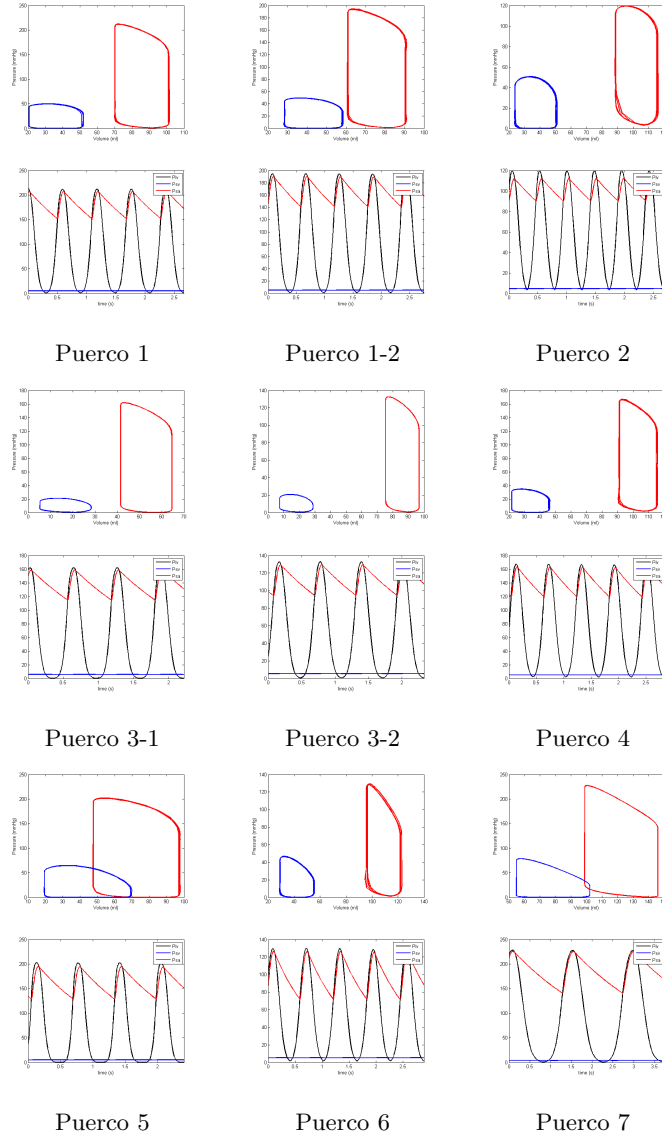


Figura 2.2: Simulaciones del modelo de 6 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015b) usando los parámetros de la tabla 2.5. *Arriba:* ciclos presión-volumen de ambos ventrículos. *arriba:* frentes de onda de las curvas de presiones para la circulación periférica. *Línea azul:* Ciclo PV del ventrículo derecho, *línea roja:* ciclo PV del ventrículo izquierdo, *línea negra:* presión intraventricular izquierda (P_{lv}), *línea roja:* presión aórtica (P_{sa}), *línea azul:* presión venosa periférica (P_{sv}). Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

Observe que para el puerco número 2 las funciones de elastancia ventricular son de periodo $T = 0.474$. Mientras que los “casi periodos” de las curvas de frente de ondas de presión P_{sa} , P_{sv} , P_{pa} , P_{pv} , P_{lv} y P_{rv} se localizan en un rango de 0.4582 ± 0.0505 , 0.4568 ± 0.0626 , 0.4589 ± 0.0484 , 0.4575 ± 0.0636 , 0.4697 ± 0.0376 y 0.4696 ± 0.0384 , respectivamente. Debido a que $T = 0.474$ se encuentra en los seis intervalos anteriores, se afirma con una proporción de 1 que las soluciones del modelo son “casi-periódicas” para el puerco 2. La misma proporción se obtiene para las dos configuraciones del puerco 1 y los puercos 4, 5 y 6. En cuanto al puerco número 3 la proporción de que esté en el intervalo deseado para las seis curvas solución es de 0.83 para la primera medición y 0.5 para la segunda. Por su parte, la proporción de éxito para el puerco 7 es de tan sólo 0.33. Finalmente, puesto que 7 de las 9 configuraciones de parámetros parecen seguir un comportamiento “cuasi periódico” es plausible suponer la existencia de soluciones periódicas para configuraciones fisiológicas de los parámetros del modelo. Sin embargo, una prueba rigurosa de este hecho debe realizarse. En la siguiente subsección, se plantea cual es la metodología propuesta para conseguir este resultado teórico.

2.2.5. Limitantes para definir el ciclo cardíaco

En este apartado se presentarán las principales problemáticas que se tuvieron para definir teóricamente las fases del ciclo cardíaco para el modelo de seis compartimentos elásticos. Para llevar a cabo esta discusión, se analizarán las simulaciones de los frentes de onda del flujo sanguíneo de las cuatro válvulas cardíacas (vea Figura 2.3), en busca de un patrón que describa el orden de apertura y cerradura de las válvulas. Ya que como se recordará del apartado 1.2 son éstas las que delimitan las fases cardíacas.

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

	Casí periodo de P_{sa}	Casí periodo de P_{sv}	Casí periodo de P_{lv}
Puerco 1	0.5741 ± 0.0603	0.5847 ± 0.0356	0.5694 ± 0.0572
Puerco 1-2	0.6204 ± 0.1018	0.6086 ± 0.0863	0.6183 ± 0.0815
Puerco 2	0.4582 ± 0.0505	0.4568 ± 0.0626	0.4697 ± 0.0376
Puerco 3	0.6815 ± 0.0759	0.6775 ± 0.0678	0.6818 ± 0.058
Puerco 3-2	0.6664 ± 0.0648	0.6664 ± 0.0687	0.6671 ± 0.0496
Puerco 4	0.604 ± 0.0231	0.6133 ± 0.0667	0.6048 ± 0.0238
Puerco 5	0.6278 ± 0.101	0.6324 ± 0.0773	0.6269 ± 0.0949
Puerco 6	0.6257 ± 0.0211	0.6272 ± 0.0228	0.6268 ± 0.0335
Puerco 7	1.5446 ± 0.0934	1.4879 ± 0.1077	1.5465 ± 0.0947

Cuadro 2.6: Casí periodos de las curvas de presiones para la circulación sistémica del modelo de 6 compartimentos elásticos. Obtenidos como la media aritmética \pm DE de todos los tiempos transcurridos entre el pico i y el pico $i + 1$ de 1000 muestras discretas de la señal de presión aórtica P_{sa} (columna 1), presión venosa sistémica P_{sv} (columna 2) y presión intraventricular izquierda P_{lv} (columna 3).

	Casí periodo de P_{pa}	Casí periodo de P_{pv}	Casí periodo de P_{rv}
Puerco 1	0.5731 ± 0.051	0.5845 ± 0.0437	0.5675 ± 0.0915
Puerco 1-2	0.6213 ± 0.093	0.6056 ± 0.0935	0.6114 ± 0.0714
Puerco 2	0.4589 ± 0.0484	0.4575 ± 0.0636	0.4696 ± 0.0384
Puerco 3	0.6826 ± 0.0719	0.6771 ± 0.0717	0.6886 ± 0.0898
Puerco 3-2	0.6667 ± 0.0431	0.6664 ± 0.0703	0.6644 ± 0.0426
Puerco 4	0.6048 ± 0.0233	0.6149 ± 0.0713	0.6054 ± 0.0288
Puerco 5	0.6281 ± 0.104	0.633 ± 0.0731	0.6265 ± 0.0932
Puerco 6	0.626 ± 0.0284	0.6274 ± 0.0251	0.628 ± 0.0528
Puerco 7	1.5482 ± 0.0839	1.4879 ± 0.1025	1.5488 ± 0.0868

Cuadro 2.7: Casí periodos de las curvas de presiones para la circulación pulmonar del modelo de 6 compartimentos elásticos. Obtenidos de la media aritmética \pm DE de todos los tiempos transcurridos entre el pico i y el pico $i + 1$ de 1000 muestras discretas de la señal de presión de la arteria pulmonar P_{pa} (columna 1), presión venosa pulmonar P_{pv} y presión intraventricular derecha P_{rv} .

*CAPÍTULO 2 DETERMINACIÓN DE UN MODELO CONVENIENTE
PARA LA INVESTIGACIÓN*

Para clarificar esta discusión, se planteará una sucesión donde cada elemento está conformado por cuatro dígitos, los cuales representan compuertas lógicas, que toman valores 0 y 1, para denotar el estado abierto (1) o el estado cerrado (0). La primera compuerta representa el estado de la válvula tricúspide; la segunda, el estado de la válvula pulmonar; la tercera, el estado de la válvula mitral y la cuarta, el estado de la válvula aórtica.

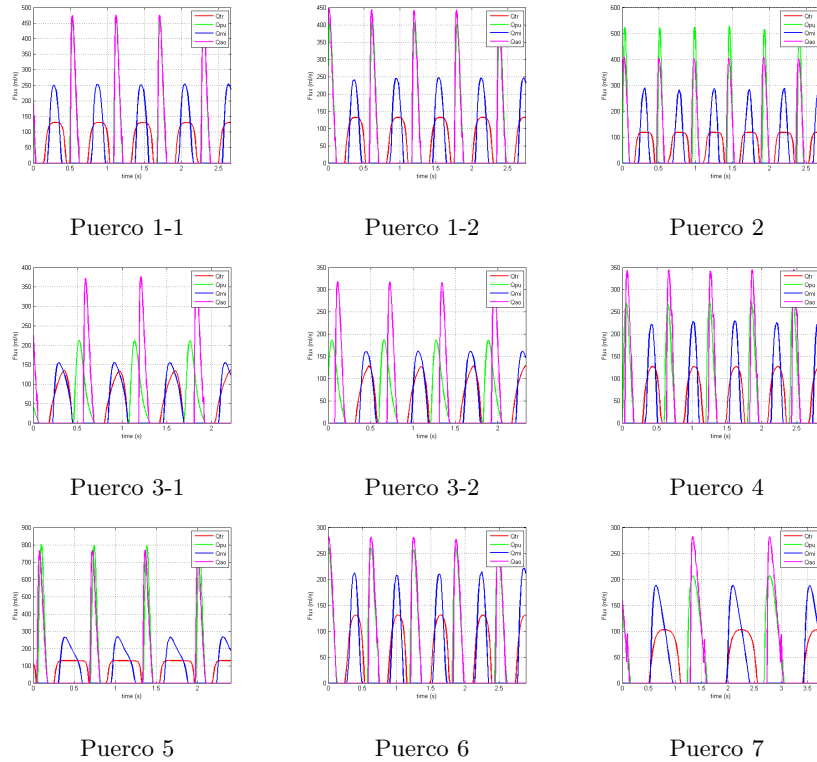


Figura 2.3: Frentes de onda del flujo sanguíneo en las 4 válvulas cardíacas usando los parámetros de la tabla 2.5. *Línea roja:* flujo a través de la válvula tricúspide (Q_{tr}), *línea verde:* flujo a través de la válvula pulmonar (Q_{pu}), *línea azul:* flujo a través de la válvula mitral (Q_{mi}), *línea magenta:* flujo a través de la válvula aórtica (Q_{aa}). Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

2.2. MODELO DE SEIS COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

Observando la Figura 2.3 se presentan al menos los siguientes dos patrones de comportamiento:

Patrón 1. { 0101, 0000, 1000, 1010, 1000, 0000, 0101, ... },

Patrón 2. { 0101, 0000, 1000, 1010, 0100, 0101, ... }.

Ya que el comportamiento del flujo sanguíneo en las cuatro válvulas cardíacas para el puerco 1-1, puerco 1-2 y puerco 1-3 sigue el patrón 1. Mientras, para el puerco 3-1 y 3-2 se presenta el patrón 2. Con base en la muestra, esto implica que no es posible dar una descripción general del ciclo cardíaco.

Considerando que el objetivo a largo plazo de este trabajo es demostrar la existencia de soluciones periódicas siguiendo la metodología propuesta en la introducción de este trabajo. Se obtiene que no es posible aplicar el primer paso. Lo cual conllevaría a omitir la búsqueda del modelo fisiológico asociado al modelo de 6 compartimentos elásticos (*ModFis*) y considerar una variante de esta metodología. La cual consiste en no realizar los pasos 1 y 2; cambiar el paso 3 por buscar una aplicación de Poincaré asociado al modelo original (2.23)-(2.29) y después, llevar a cabo los pasos 4 y 5.

Pensando en aplicar esta nueva metodología, se reescribe el modelo original de la siguiente manera:

$$\frac{dV}{dt} = F(t, V), \quad 0 \leq t, \quad V(t_0) = V_0, \quad (2.30)$$

donde $V(t) = [V_{s,sv}, V_{s,rv}, V_{s,pa}, V_{s,pv}, V_{s,lv}, V_{s,sa}]^T = [V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6]^T$ y el término de F está definido como

$$F(V(t)) = \left\{ \begin{array}{l} A_1V \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_2V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_3V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_4V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_5V \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_6V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_7V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_8V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_9V \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_{10}V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_{11}V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_{12}V, \quad \widehat{Q}_{mi} \leq 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_{13}V \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} \leq 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_{14}V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} \leq 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \\ A_{15}V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} \leq 0, \\ A_{16}V, \quad \widehat{Q}_{mi} > 0, \widehat{Q}_{ao} > 0, \widehat{Q}_{tr} > 0, \widehat{Q}_{pu} > 0, \end{array} \right.$$

Note que la matriz A_i con $i \in \{1, \dots, 16\}$ se construye considerando el sistema de ecuaciones (2.23)-(2.29), la definición de función de Heaviside y el signo de las funciones \widehat{Q}_{mi} , \widehat{Q}_{ao} , \widehat{Q}_{tr} y \widehat{Q}_{pu} definidas por las ecuaciones (2.17),(2.18),(2.20), (2.21). Por ejemplo, suponiendo el caso $\widehat{Q}_{tr}(t) \leq 0$, $\widehat{Q}_{mi}(t) \leq 0$, $\widehat{Q}_{ao}(t) \leq 0$ y

$\widehat{Q}_{pu}(t) \leq 0$, entonces la matriz A_1 se define como

$$A_1 = \begin{pmatrix} -(R_s C_{sv})^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 & (R_s C_{sa})^{-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(R_p C_{pa})^{-1} & (R_p C_{pv})^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (R_p C_{pa})^{-1} & -(R_p C_{pv})^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ (R_s C_{sv})^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 & -(R_s C_{sa})^{-1} \end{pmatrix}.$$

Analizando esta reformulación, se muestra que el modelo de 6 compartimentos elásticos considera estados de las válvulas que no corresponden a ninguna simulación basada en los datos experimentales (vea Figura 2.3). En el sentido que hay estados de las válvulas descritos en la reformulación del modelo que no corresponden a ninguno de los frentes de onda del flujo sanguíneo en las cuatro válvulas que aparecen en la Figura 2.3. Por ejemplo, en ningún tiempo las cuatro válvulas están abiertas simultáneamente ($\widehat{Q}_{mi} > 0$, $\widehat{Q}_{ao} > 0$, $\widehat{Q}_{tr} > 0$, $\widehat{Q}_{pu} > 0$). Lo que significa que este modelo refleja situaciones mucho más generales que las necesarias para simular el comportamiento de las fases cardíacas, lo que en definitiva dificulta la aplicación de esta segunda metodología.

2.2.6. Discusión y conclusiones

A primera vista el modelo de seis compartimentos elásticos de (Pironet *et al.*, 2015b) previamente descrito por Smith *et al.* (2004), es bueno en el sentido que ha sido validado en diferentes experimentos con animales, los parámetros del modelo son relativamente fáciles de obtener y que parece reflejar

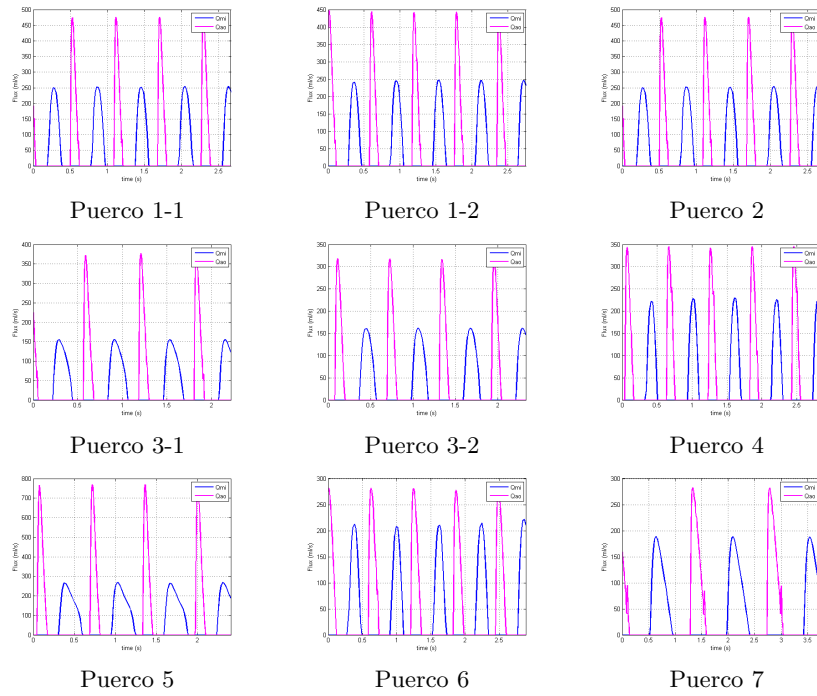


Figura 2.4: Frentes de onda del flujo sanguíneo en las válvulas que se localizan a la entrada y salida del ventrículo izquierdo. *Línea azul:* flujo a través de la válvula mitral (Q_{mi}), *línea magenta:* flujo a través de la válvula aórtica (Q_{ao}). Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

una dinámica periódica de las curvas de salida del sistema (como se evidenció numéricamente en la Subsección 2.2.4). Sin embargo, las dos metodologías propuestas en la anterior subsección para estudiar el problema teórico de la existencia de soluciones periódicas o no puede ser aplicado o no parece ser tan sencillo de aplicar.

Sin embargo, un resultado importante que se obtiene de este mismo análisis, es que si sólo se grafican el flujo sanguíneo a través de las válvulas mitral y aórtica para las soluciones de este mismo modelo (vea Figura 2.4). Entonces si es posible observar un patrón general del estado las válvulas para las nueve configuraciones de parámetros. Más aún este comportamiento es congruente con la definición de las cuatro fases cardíacas: contracción isovolumétrica, eyección ventricular, relajación isovolumétrica y llenado ventricular, de acuerdo a la Tabla 1.1.

Es a partir de este resultado, que resulta conveniente considerar modelos con sólo dos válvulas. En particular, se estudiará el modelo de tres compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a).

2.3. Modelo de tres compartimentos elásticos

2.3.1. Descripción general

Este modelo describe la circulación sanguínea considerando los siguientes compartimentos:

- 1 cámara para modelar el ventrículo izquierdo (denotado por \mathbf{lv}). El volumen de sangre en el ventrículo izquierdo está dado por

$$V_{s,lv} = E_{lv}^{-1}(t)P_{lv}, \quad (2.31)$$

donde $E_{lv} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ es una función invertible de clase C^1 , la cual imita la relación de la presión intra-ventricular y el volumen intra-ventricular.

- 2 tubos elásticos para representar la arteria aorta denotado por \mathbf{sa} , y la vena cava denotado por \mathbf{sv} . El volumen en estos compartimentos se define como

$$V_{s,j} = C_j P_j, \quad j \in \{sa, sv\}, \quad (2.32)$$

donde C_j es una constante positiva.

- 1 tubo rígido para representar los capilares sistémicos (denotado por \mathbf{s}). El flujo sanguíneo a nivel capilar está modelado por

$$Q_s = \frac{\Delta P_s}{R_s}, \quad (2.33)$$

donde R_i es una constante positiva.

- 2 válvulas para representar la válvula aórtica (localizada entre el ventrí-

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

culo izquierdo y la aorta, denotado por **ao**) y la válvula mitral (localizada entre el atrio izquierdo y el ventrículo izquierdo, denotado por **mi**). El flujo de sangre a través de la válvula respectiva está dada por la función

$$Q_i = \frac{\Delta P_i}{R_i} H\left(\frac{\Delta P_i}{R_i}\right), \quad i = \{mi, ao\}, \quad (2.34)$$

donde R_i es una constante positiva.

2.3.2. Modelo matemático

Se procede igual que en el ejemplo anterior. Primero aplicando la ley de conservación de corriente a los tres nodos del circuito dado en la Figura (1.9)

$$Q_{lv} = Q_{mi} - Q_{ao},$$

$$Q_{sa} = Q_{ao} - Q_s,$$

$$Q_{sv} = Q_s - Q_{mi}.$$

Como $Q_k = \dot{V}_{s,k}$ para $k = \{lv, sa, sv\}$ y usando la ecuación (1.6) se implica que

$$\dot{V}_{s,lv} = \widehat{Q}_{mi} H(\widehat{Q}_{mi}) - \widehat{Q}_{ao} H(\widehat{Q}_{ao}), \quad (2.35)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao} H(\widehat{Q}_{ao}) - Q_s, \quad (2.36)$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s - \widehat{Q}_{mi} H(\widehat{Q}_{mi}). \quad (2.37)$$

De la Figura 1.9 se observa que las diferencias de presión de los compartimentos elásticos están definidas como $\Delta P_s = P_{sa} - P_{sv}$, $\Delta P_{mi} = P_{sv} - P_{lv}$ y $\Delta P_{ao} = P_{lv} - P_{sa}$. Usando estas definiciones y las ecuaciones (2.31)-(2.34), se sigue

inmediatamente que

$$\begin{aligned}\widehat{Q}_{mi} &= \frac{E_{sv}V_{sv} - E_{lv}(t)V_{s,lv}}{R_{mi}}, \\ \widehat{Q}_{ao} &= \frac{E_{lv}(t)V_{s,lv} - E_{sa}V_{sa}}{R_{ao}}, \\ Q_s &= \frac{E_{sa}V_{sa} - E_{sv}V_{sv}}{R_s}.\end{aligned}$$

Sustituyendo las anteriores expresiones en (3.1)-(3.3) se obtiene el siguiente sistema

$$\begin{aligned}\dot{V}_{s,lv} &= -E_{lv}(t) \left(\frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} \right) V_{s,lv} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) V_{s,sa} \\ &\quad + \frac{E_{sv}}{R_{mi}} H(\widehat{Q}_{mi}) V_{s,sv},\end{aligned}\tag{2.38}$$

$$\dot{V}_{s,sa} = E_{lv}(t) \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} V_{s,lv} - \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) + \frac{E_{sa}}{R_s} \right) V_{s,sa} + \frac{E_{sv}}{R_s} V_{s,sv},\tag{2.39}$$

$$\dot{V}_{s,sv} = E_{lv}(t) \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} V_{s,lv} + \frac{E_{sa}}{R_s} V_{s,sa} - \left(\frac{E_{sv}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_{mi}} H(\widehat{Q}_{mi}) \right) V_{s,sv}.\tag{2.40}$$

Para la pulsación del corazón, los autores consideran una función periódica que describe la elastancia del ventrículo izquierdo, E_{lv} , definida por

$$E_{lv}(t) = E_{max,lv} \exp \left[-W_{lv} \left(t \bmod T - \frac{T}{2} \right)^2 \right],\tag{2.41}$$

donde T denota el periodo cardíaco, mientras $E_{max,lv}$ denota la elastancia final sistólica del ventrículo izquierdo y derecho, respectivamente.

A partir de este momento, se utiliza el término *modelo de 3 compartimentos elásticos reducido* para referir al sistema dado por (2.35)-(2.37) o como *modelo de 3 compartimentos elásticos* al sistema dado por las ecuaciones (2.38)-(2.40).

2.3.3. Notación y parámetros

Variable	Descripción
$V_{s,lv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en el ventrículo izquierdo.
$V_{s,sa}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes arterias sistémicas (aorta).
$V_{s,sv}$	Volumen sanguíneo estresado contenido en las grandes venas sistémicas (cava).
P_{lv}	Presión en el ventrículo izquierdo.
P_{sa}	Presión en las grandes arterias sistémicas (aorta).
P_{sv}	Presión en el resto de la circulación.
Q_{mi}	Flujo de sangre a través de la válvula mitral.
Q_{ao}	Flujo a través de la válvula aórtica.
Q_s	Flujo en los capilares sistémicos.

Cuadro 2.8: Tabla de variables de estado del modelo de 3 compartimentos.

Symbol	Value	Unit	Description
W_{lv}	80	s^2	Width of elastance function
T	0.6	s	Heart period
SBV	1500	ml	Stressed blood volume
$E_{lv,max}$	2	mm Hg / ml	End-systolic elastance of the left ventricle
E_{sa}	2.5	mm Hg / ml	Mean elastance of the systemic arteries
E_{sv}	0.01	mm Hg / ml	Mean elastance of the systemic venous
R_s	2.5	mm Hg s/ ml	Mean resistance at systemic capillary section
R_{mi}	0.05	mm Hg s/ ml	Resistance in the mitral valve
R_{ao}	0.04	mm Hg s/ ml	Resistance in the aortic valv

Cuadro 2.9: Valores normales de los parámetros para el modelo de tres compartimentos elásticos.

2.3.4. Evidencia numérica de la periodicidad

El objetivo de esta sección es evidenciar de manera numérica que el modelo de tres compartimentos elásticos de Pironet *et al.* tiene soluciones periódicas, asumiendo una frecuencia fija del bombeo del corazón $\frac{2\pi}{T}$. Para ello se propone encontrar la condición inicial que satisfaga que la distancia entre solución del modelo de 3 compartimento elásticos evaluada en la condición inicial y la condición final sea mínima.

considerar el siguiente problema de optimización

$$\min_{V_0 \in \mathcal{K} \subset \mathbb{R}^3} J(V_0) = \frac{1}{2} (V(T) - V_0)^2 \quad (2.42)$$

$$\text{sujeto a } \dot{V} - F(V) = 0, V(0) = V_0, \quad (2.43)$$

donde $\mathcal{K} = \{X \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq X_i \leq SBV, i = 1, 2, 3\}$, y $SBV > 0$ denota la cantidad total de volumen estresado sanguíneo. Asociado al problema de Cauchy

$$\frac{dV}{dt} = F(t, V), 0 \leq t, V(t_0) = V_0, \quad (2.44)$$

donde $V(t) = [V_{s,lv}, V_{s,sa}, V_{s,sv}]^T = [V_1, V_2, V_3]^T$ y el término F está definido como

$$F(V(t)) = \begin{cases} A_1 V, & \hat{Q}_{mi}(V) \leq 0, \hat{Q}_{ao}(V) \leq 0, \\ A_2 V, & \hat{Q}_{mi}(V) \leq 0, \hat{Q}_{ao}(V) > 0, \\ A_3 V, & \hat{Q}_{mi}(V) > 0, \hat{Q}_{ao}(V) \leq 0, \\ A_4 V, & \hat{Q}_{mi}(V) > 0, \hat{Q}_{ao}(V) > 0. \end{cases} \quad (2.45)$$

Las matrices de coeficientes son:

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -E_2 R_1 & E_3 R_1 \\ 0 & E_2 R_1 & -E_3 R_1 \end{pmatrix}, \\
 A_2 &= \begin{pmatrix} -E_1(t)R_2 & E_2 R_2 & 0 \\ E_1(t)R_2 & -E_2(R_1 + R_2) & E_3 R_1 \\ 0 & E_2 R_1 & -E_3 R_1 \end{pmatrix}, \\
 A_3 &= \begin{pmatrix} -E_1(t)R_3 & 0 & E_3 R_3 \\ 0 & -E_2 R_1 & E_3 R_1 \\ E_1(t)R_3 & E_2 R_1 & -E_3(R_1 + R_3) \end{pmatrix}, \\
 A_4 &= \begin{pmatrix} -E_1(t)(R_2 + R_3) & E_2 R_2 & E_3 R_3 \\ E_1(t)R_2 & -E_2(R_1 + R_2) & E_3 R_1 \\ E_1(t)R_3 & E_2 R_1 & -E_3(R_1 + R_3) \end{pmatrix},
 \end{aligned}$$

$$E_1 = E_{lv}, E_2 = E_{sa}, E_3 = E_{sv}, R_1 = 1/R_s, R_2 = 1/R_{ao} \text{ and } R_3 = 1/R_{mi}.$$

Note que, el sistema (2.44)-(2.45) es una reformulación del modelo (2.38)-(2.40), el cual se obtiene por la presencia de las funciones de Heaviside.

Lagrangiano y sistema de optimalidad

Para obtener evidencia numérica de que para una frecuencia fija del bombeo del corazón $\frac{2\pi}{T}$, hay una solución periódica de (2.44)-(2.45), se considera el problema (2.42)-(2.43). Como la minimización de la función de costo J es hecha bajo la restricción que la trayectoria $V(t)$ es solución del problema directo

$$\dot{V} - F(V) = 0, \quad V(0) = \xi, \quad (2.46)$$

entonces el procedimiento que se usa para identificar el óptimo deseado es considerar el Lagrangiano asociado al problema con restricciones, definido por

$$L(\xi, V; Y) = J(\xi, V) + \int_0^T Y(t) \cdot \left(\frac{dV}{dt} - F(V) \right), \quad (2.47)$$

donde el vector de multiplicadores de Lagrange Y es una función del tiempo.

Note que el Lagrangiano tiene la propiedad que, para todo (ξ, V) , $\sup_Y L(\xi, V; Y) = J(\xi, V)$, si (ξ, V) satisface la restricción (2.46) y $+\infty$ de otra manera. Entonces $\min_{\xi; V} J(\xi, V)$ es equivalente a resolver

$$\inf_{\xi; V} \sup_Y L(\xi, V; Y).$$

En otras palabras, en vez de buscar el óptimo de la función de costo J , el objetivo es encontrar un punto silla $(\xi^*, V^*; Y^*)$ del Lagrangiano. En el caso convexo, la existencia de un punto silla para L es garantizado si las condiciones de Karush-Kuhn-Tucker se satisfacen.

Integrando por partes, y usando la condición inicial $V(0) = \xi$, se puede reescribir el Lagrangiano como sigue

$$L(\xi, V; Y) = J(\xi, V) + Y(T) \cdot V(T) - Y(0) \cdot \xi - \int_0^T \frac{dY}{dt} \cdot V - \int_0^T Y \cdot F(V),$$

Calculando la derivada con respecto a V :

$$\begin{aligned} L(\xi, V + \phi; Y) &= L(\xi, V; Y) + (V(T) - \xi + Y(T)) \cdot \phi(T) + \frac{1}{2} \phi^2(T) \\ &\quad - \int_0^T \frac{dY}{dt} \cdot \phi - \int_0^T Y \cdot (F(V + \phi) - F(V)). \end{aligned}$$

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

Usando la fórmula de Taylor de primer orden para el campo vectorial F : $F(V + \phi) = F(V) + \nabla F(V) \cdot \phi + O(\phi^2)$, donde $\nabla F(V)$ es la matriz Jacobiana en V . Entonces,

$$\begin{aligned} L(\xi, V + \phi; Y) = & L(\xi, V; Y) + (V(T) - \xi + Y(T)) \cdot \phi(T) + \frac{1}{2} \phi^2(T) \\ & - \int_0^T \frac{dY}{dt} \cdot \phi - \int_0^T Y \cdot (\nabla F(V) \cdot \phi) - \int_0^T Y \cdot O(\phi^2) \end{aligned}$$

Luego que,

$$\nabla_V L(\xi, V, Y) \cdot \phi = (V(T) - \xi + Y(T)) \cdot \phi(T) - \int_0^T \left(\frac{dY}{dt} + [(\nabla F(V))^T \cdot Y] \right) \cdot \phi,$$

En el óptimo, se satisface que $\nabla_V L(\xi^*, V^*, Y^*) \cdot \phi$ es nulo, cualquiera sea la función ϕ . Dado que uno es libre de elegir $\phi(t)$ en cualquier instante t , se deduce que en cada instante de tiempo t , se tiene

$$\frac{dY}{dt} = -[(\nabla F(V))^T \cdot Y], \quad (2.48)$$

bajo la condición final $Y(T) = \xi - V(T)$. La ecuación (2.48) es llamada ecuación adjunta. Esta ecuación se resuelve de un modo hacia atrás en el tiempo, comenzando desde la condición final.

Usando la expresión para el Lagrangiano la cual aparece al comienzo de esta apartado, es posible obtener la derivada con respecto a ξ :

$$\nabla_\xi L(\xi, V, Y) = -Y(0) + \xi - V(T).$$

Como, el punto silla de L debe ser mínimo en relación a ξ , se sigue $\nabla_\xi L = 0$, y se puede deducir la condición de optimalidad $Y(0) = \xi - V(T)$.

Resultados numéricos

En esta parte se presentan los resultados de las simulaciones numéricas para la solución del problema de optimización (2.42) sujeto a (2.43). El sistema de optimalidad ha sido resuelto numéricamente con el software MatLab 9.1.0 (The Mathworks, Inc.), en particular haciendo uso de la función *fmincon*. Símbolos, valores, unidades, y la descripción de los parámetros de entrada son presentados en 2.9.

La simulación comienza corriendo el programa descrito por el Algoritmo 1, el cual permite encontrar una predicción inicial para el resolver el problema de minimización a través de *fmincon*. Se llama una predicción inicial a aquella condición inicial que “parece” generar una solución periódica, en el sentido que considerando dos señales contiguas y del mismo tamaño de la solución, su distancia es menor que cierta tolerancia, denotada como *TOL*. El primer paso de este algoritmo es resolver numéricamente el problema directo(2.46) con una condición inicial $\xi \in \mathcal{K} = \{X \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq X_i \leq SBV, i = 1, 2, 3\}$ hasta la iteración $N + 1$, donde N es un número natural. En los siguientes pasos, se resuelve nuevamente el problema directo pero considerando como condición inicial el estado final de las variables estado en la iteración $N + 1$. Como se tienen dos soluciones del problema directo, se mide la distancia entre las señales considerando la norma euclídea y se verifica si se cumple ser menor a *TOL*. Si es cierto entonces el valor final de la segunda corrida será considerada como la predicción inicial buscada. Si la respuesta es negativa, se realizará este mismo proceso iterativamente.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

Algoritmo 1 Algoritmo de la función *ForwardProblem1st.m*

INPUT: parameters $W_v, E_{sa}, E_{sv}, E_{lv}, T, R_s, R_{ao}, R_{mi}, T$; initial condition V_0 ; tolerance tol ; integers N and $flag = 1$;

- 1: Obtain the approximation $W = [W_{lv}, W_{sa}, W_{pa}]$ to $[V_{lv}, V_{sa}, V_{pa}]$ at the $N+1$ values of t , by solving the forward problem (2.46) with initial condition V_0 .
- 2: **while** $flag = 1$ **do**
- 3: Save the value of W in the variable W^{past} .
- 4: Set $V_0 = W(N + 1)$.
- 5: Obtain the approximation W to $[V_{lv}, V_{sa}, V_{pa}]$ at the $N + 1$ values of t .
- 6: **if** $\|W_{lv} - W_{lv}^{past}\| < tol$, $\|W_{sa} - W_{sa}^{past}\| < tol$, and $\|W_{pa} - W_{pa}^{past}\| < tol$ **then**
- 7: $flag = 0$
- 8: **end if**
- 9: **end while**
- 10: Set $V_f = W(N + 1)$.

OUTPUT: V_f

Como segunda parte de esta simulación, se invoca a la función *fmincon*. Dicha función requiere la predicción inicial calculada por el Algoritmo 1, la función de costo (2), la cual es calculada usando la resolución del problema directo (2.46). Además, se ha incluido el gradiente en la función objetivo para aumentar la rapidez en los cálculos (vea Algoritmo 2). Note que el gradiente es calculado usando el modelo adjunto (2.48). En efecto, si el modelo restringido se satisface, $J(\xi) = L(\xi, V; Y)$ y consecuentemente

$$\nabla_{\xi} J(\xi) = \nabla_{\xi} L(\xi, V(t), Y(t)) + \nabla_V L(\xi, V(t), Y(t)) \cdot \nabla V(\xi),$$

donde $\nabla V(\xi)$ es la matriz Jacobiana de V en ξ . Entonces, note que

$$\nabla_{\xi} J(\xi) = \nabla_{\xi} L(\xi, V; Y) = -Y(0) + \xi - V(T).$$

Utilizando como punto inicial $V_{guess} = (127.3, 87.8, 1115.7)$. *fmincon* realiza 8 iteraciones para encontrar que el mínimo local que satisface la restricción es $V_{min} = (96.4, 64.4, 1117.7)$. Note que usando este valor para correr el problema directo, es posible obtener una solución periódica para el modelo de tres compartimentos elásticos, como se puede observar en la Figura 2.5. En las Figuras 2.6 y 2.7, puede apreciarse que los frentes de onda de presión en los tres compartimentos elásticos y el flujo en ambas válvulas son también curvas periódicas.

Algoritmo 2 Algoritmo para escribir la función *CostFunction.m*

INPUT: parameters $W_v, E_{sa}, E_{sv}, E_{lv}, T, R_s, R_{ao}, R_{mi}, T$; integers N and $flag = 1$; initial condition V_0 and tolerance tol .

- 1: Obtain the approximation $W = [W_{lv}, W_{sa}, W_{pa}]$ to $[V_{lv}, V_{sa}, V_{pa}]$ at the $N+1$ values of t , by solving the forward problem (2.46) with initial condition ξ .
- 2: Obtain the times t_i , in which a change of cardiac phase occurs.
- 3: Set $V_4 = V(t_4) = W(N + 1)$.
- 4: Define $J(\xi) = \frac{1}{2} (V_4 - \xi)^2$
- 5: Solve the system of differential equations (2.48) for the final condition $Y(t_4) = \xi - V_4$.
- 6: Set $Y_0 = Y(t_0)$.
- 7: Define $\nabla J(\xi) = -Y(t_0) + \xi - V_4$.

OUTPUT: $J(\xi), \nabla J(\xi)$.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

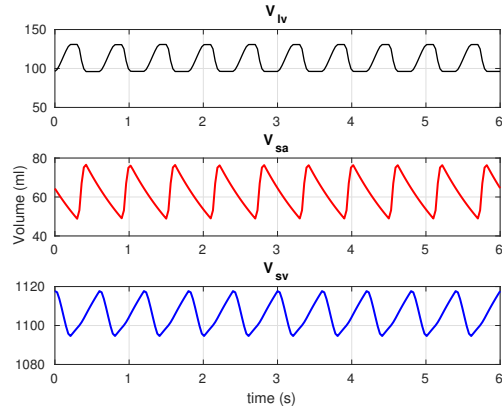


Figura 2.5: Gráficas de la solución del modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando como condición inicial $V_0 = V_{min} = (96.4, 64.4, 1117.7)$ y los parámetros in silico de la Tabla 2.9. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

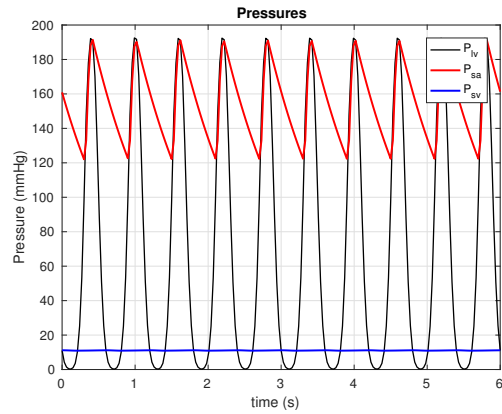


Figura 2.6: Frentes de onda de presión en los tres compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros in silico de la Tabla 2.9. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

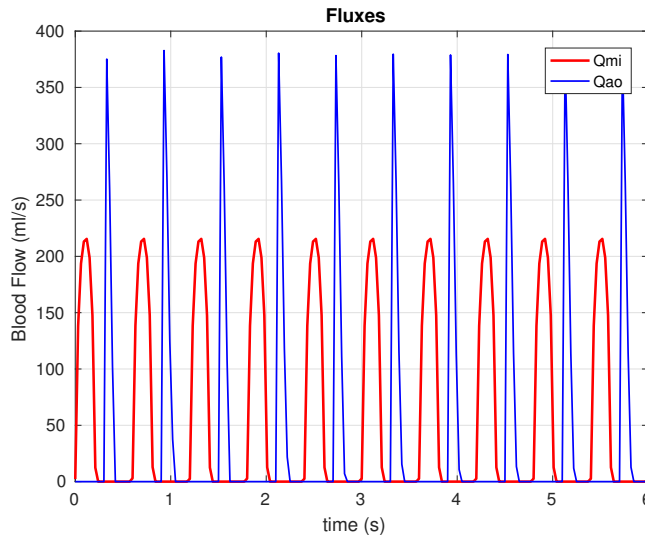


Figura 2.7: Frentes de onda de flujo en ambas válvulas elásticas de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros de la Tabla 2.9. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

Siguiendo, exactamente el mismo procedimiento para las configuraciones de parámetros dadas en la Tabla 2.5 se obtienen las Figuras 2.8 -2.10, con lo cual se puede afirmar que existe suficiente evidencia numérica para determinar la existencia de soluciones periódicas del modelo de 3 compartimentos elásticos. Más aún en la Figura 2.11, donde se presenta la gráfica de presión-volumen del sistema se pueden observar las cuatro fases cardíacas y es posible mediante el mismo algoritmo determinar los tiempos en los que inicia y termina cada fase cardíaca.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

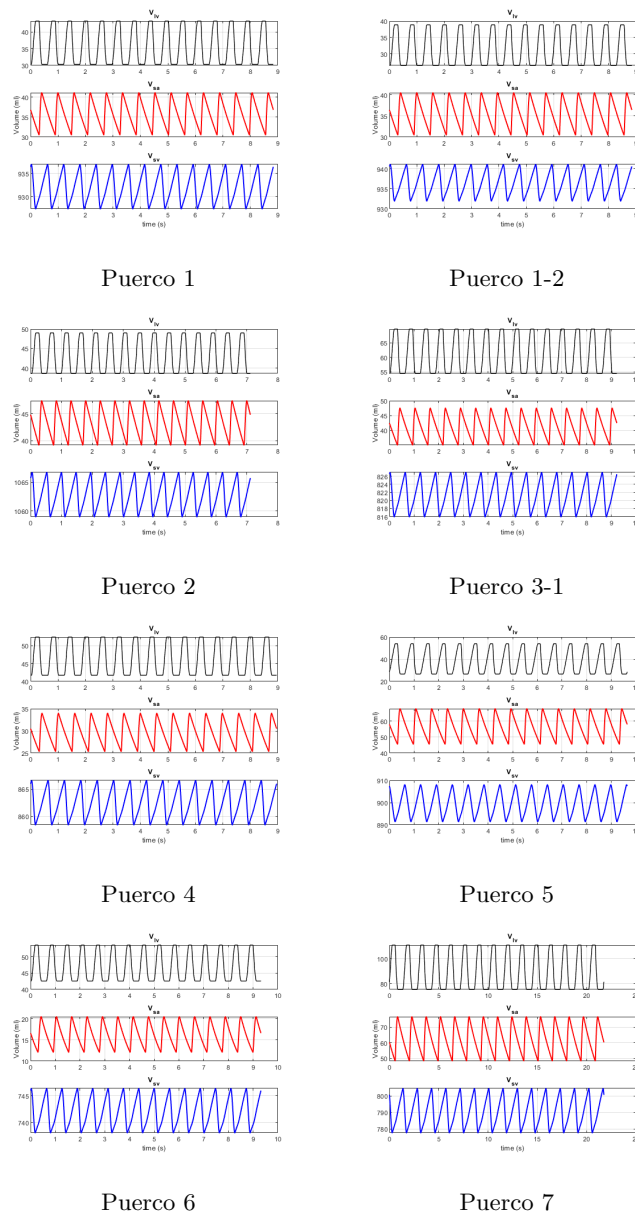


Figura 2.8: Gráficas de la solución del modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros que aparecen en la tabla 2.5. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

CAPÍTULO 2 DETERMINACIÓN DE UN MODELO CONVENIENTE
PARA LA INVESTIGACIÓN

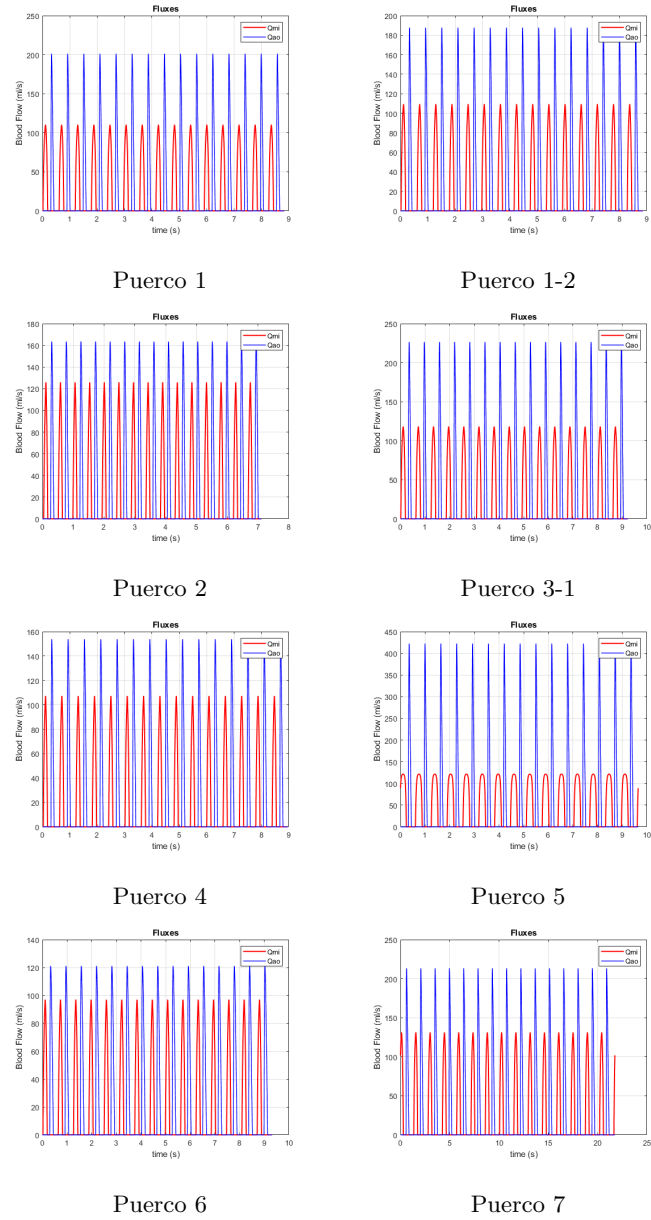


Figura 2.9: Flujos de volumen sanguíneo a través de las válvulas mitral y aórtica del modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros que aparecen en la tabla 2.5. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

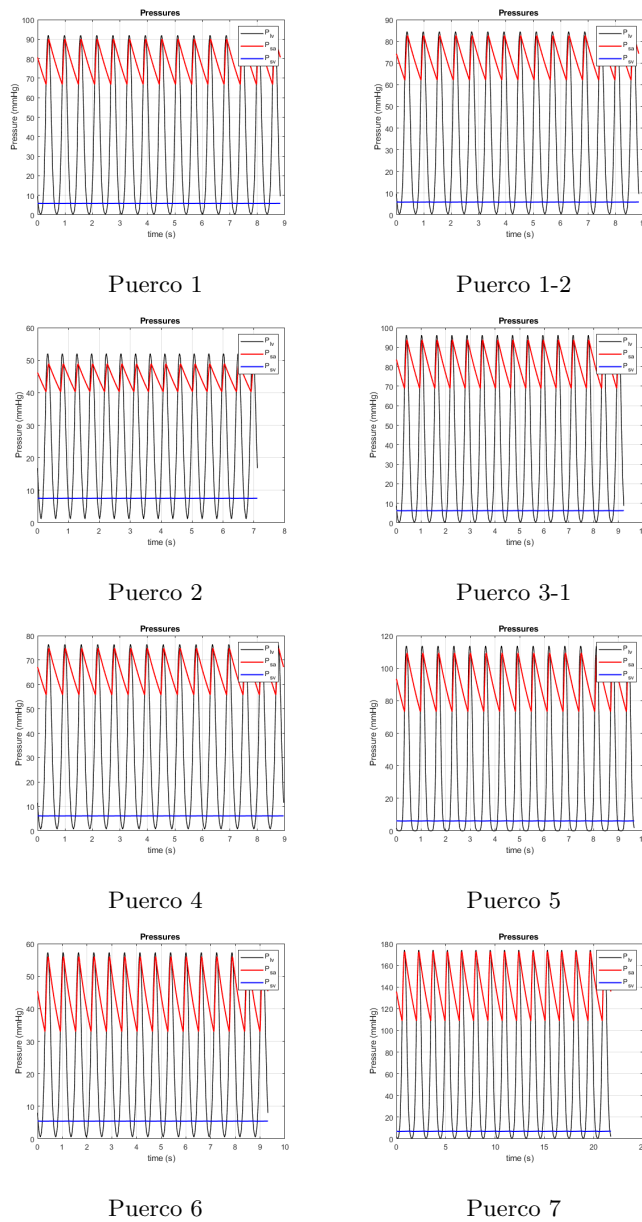


Figura 2.10: Frentes de ondas de presión del modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros que aparecen en la tabla 2.5. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

CAPÍTULO 2 DETERMINACIÓN DE UN MODELO CONVENIENTE
PARA LA INVESTIGACIÓN

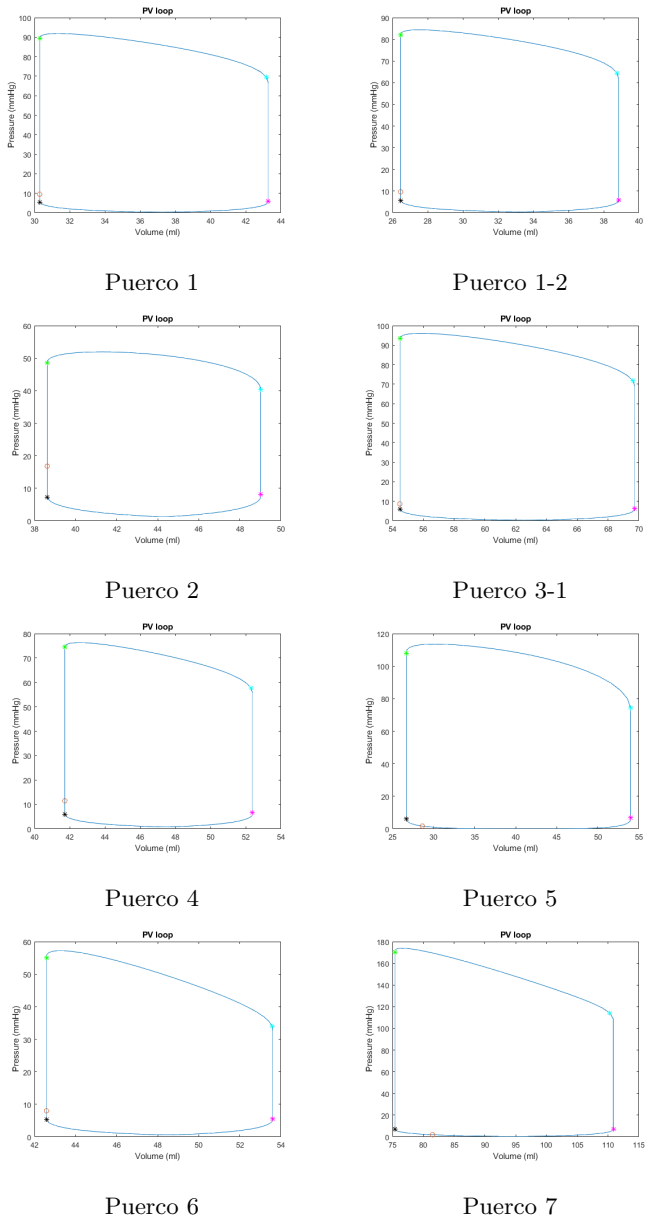


Figura 2.11: Diagramas de presión-volumen para el modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a) usando los parámetros que aparecen en la tabla 2.5. Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018.

2.3.5. Metodología propuesta para la prueba teórica de existencia de soluciones periódicas

La metodología propuesta para la prueba teórica de existencia de soluciones periódicas del modelo de tres compartimentos elásticos se enumera a continuación.

1. Definir matemáticamente las fases cardíacas para el modelo de tres compartimentos elásticos.
2. Proponer una simplificación del modelo original que considere sólo los casos fisiológicos del estado de las válvulas al cual se denominará *Modelo fisiológico asociado al modelo de 3 compartimentos elásticos* (ModFis3C).
3. Definir la aplicación de Poincaré asociado al problema de Cauchy dado por las ecuaciones del modelo ModFis3C y la condición inicial $(V_{s,sa}^0, V_{s,sv}^0, V_{s,lv}^0)$.
4. Verificar que la aplicación de Poincaré propuesta es continua.
5. Utilizar el teorema de Brouwer³ para concluir la existencia de soluciones periódicas del modelo ModFis3C.

La idea de este apartado es mostrar la viabilidad de aplicar el paso 1 y 2 de la anterior metodología.

Basado en las gráficas del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral y aórtica, se observa que las cuatro fases cardíacas pueden ser definidas matemáticamente para este modelo.

³El teorema de Brouwer establece: Si A es un subconjunto cerrado, acotado y convexo de \mathbb{R}^m , entonces cada función continua $G : A \rightarrow A$ tiene un punto fijo.

Ciclo cardíaco para el modelo de tres compartimentos elásticos

En términos del modelo de tres compartimentos elásticos los autores definen a continuación matemáticamente las fases cardíacas descritas en la Sección 1.2. Primeramente, se asume que el punto A ocurre en el tiempo $t = 0$, es decir, el inicio de la fase de contracción isovolumétrica ocurre en el tiempo $t = 0$. De acuerdo a la descripción fisiológica del punto A y como se puede observar en la Figura 2.12 en este punto se satisface que la presión atrial y la presión ventricular son iguales, luego $\widehat{Q}_{mi} = \frac{P_{sv} - P_{lv}}{R_{mi}} = 0$. Por otra parte, también de esta figura se observa que la presión aórtica debe ser mayor que la presión ventricular, y esto se traduce en que $\widehat{Q}_{ao} = \frac{P_{lv} - P_{sa}}{R_{ao}} < 0$. Es bajo estas ideas que se establece la siguiente definición.

Definición 5 (Condición inicial de tipo A). *Una condición inicial de tipo A es una triada ordenada de números reales positivos que satisfacen las siguientes condiciones: $V^A = V(0) = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$, $V_{s,lv}^A + V_{s,sa}^A + V_{s,sv}^A = V_p$, $\widehat{Q}_{mi}(V^A) = 0$, $\widehat{Q}'_{mi}(V^A) < 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(V^A) < 0$, donde V_p denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona, que hasta el momento ha sido denotada como SBV .*

Segundo, se define la fase de contracción isovolumétrica como sigue.

Definición 6 (Fase de Contracción Isovolumétrica). *Cuando existe $T_0 > 0$ tal que en el intervalo $[0, T_0]$, se satisface que en $t = 0$ ocurre el inicio de la contracción isovolumétrica y además se satisfacen las siguientes condiciones:*

- i. $\widehat{Q}_{ao}(T_0) = 0$,
- ii. $\widehat{Q}_{mi}(t) < 0$ para todo $0 < t \leq T_0$,
- iii. $\widehat{Q}_{ao}(t) < 0$ para todo $0 < t < T_0$.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

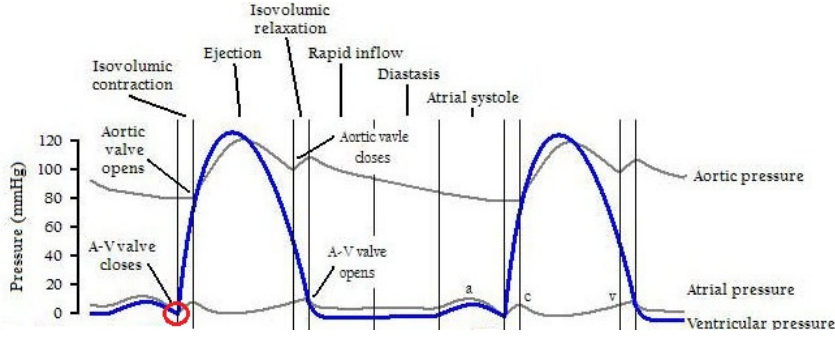


Figura 2.12: Gráfica de las presiones sanguíneas en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y arteria aorta. En el círculo rojo, se enmarca el inicio de la fase de contracción isovolumétrica.

Note que esta definición corresponde al comportamiento normal fisiológico que describe la fase de contracción isovolumétrica (vea Figura 2.13), ya que en el tiempo $t = T_0$ la presión ventricular alcanza el valor de la presión aórtica, es decir, $Q_{ao}(T_0) = 0$. Por otra parte, la presión ventricular es mayor que la presión atrial durante esta fase y como aproximadamente la presión atrial es igual a la presión venosa central, entonces es necesario que $\widehat{Q}_{mi}(t) < 0$. Además antes del tiempo $t = T_0$, es decir, al final de la contracción isovolumétrica, la presión ventricular es menor que la presión aórtica y es por eso que se considera la condición (iii) en la Definición 6.

En tercer lugar, se establece la definición de fase de eyección ventricular para el modelo de tres compartimentos elásticos.

Definición 7 (Fase de Eyección Ventricular). *Cuando existe $T_1 > T_0$ tal que en el intervalo $[T_0, T_1]$, se cumple:*

$$i. \widehat{Q}_{ao}(T_0) = \widehat{Q}_{ao}(T_1) = 0,$$

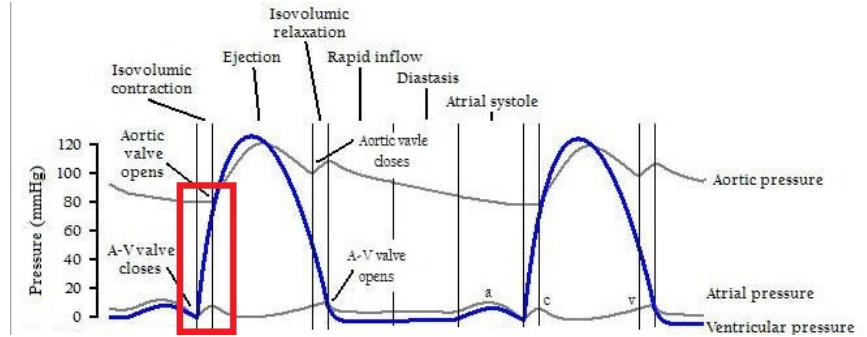


Figura 2.13: Gráfica de las presiones sanguíneas en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y arteria aorta. En el rectángulo rojo, se enmarca la fase de contracción isovolumétrica.

ii. $\hat{Q}_{mi}(t) < 0$, para todo $T_0 \leq t \leq T_1$,

iii. $\hat{Q}_{ao}(t) > 0$, para todo $T_0 < t < T_1$.

Bajo esta definición, la fase de eyección ventricular ocurre entre los tiempos $t = T_0$ y $t = T_1$, que es cuando la presión aórtica y ventricular tienen el mismo valor. La condición (ii) de la definición anterior garantiza que la válvula mitral está cerrada durante esta fase, ya que $Q_{mi} = \hat{Q}_{mi}(t)H(\hat{Q}_{mi}(t)) = 0$, para todo $t \in [T_0, T_1]$ y por lo tanto no hay flujo a través de la misma. Sin embargo, la condición (iii) refleja la salida de sangre del ventrículo izquierdo a la arteria aorta, ya que por definición $Q_{ao} = \hat{Q}_{ao}(t)H(\hat{Q}_{ao}(t)) = \hat{Q}_{ao}(t) = \frac{P_{lv} - P_{sa}}{R_{ao}} > 0$, para todo $t \in (T_0, T_1)$. Considerando la Figura 2.14, se puede observar que pese a que la diferencia de presión en el ventrículo izquierdo y la arteria aorta no siempre es negativo de acuerdo al diagrama de Wiggers considerado, si se corresponde en cuanto a la duración de esta fase, que está comprendida entre la apertura y cerradura de la válvula aórtica.

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

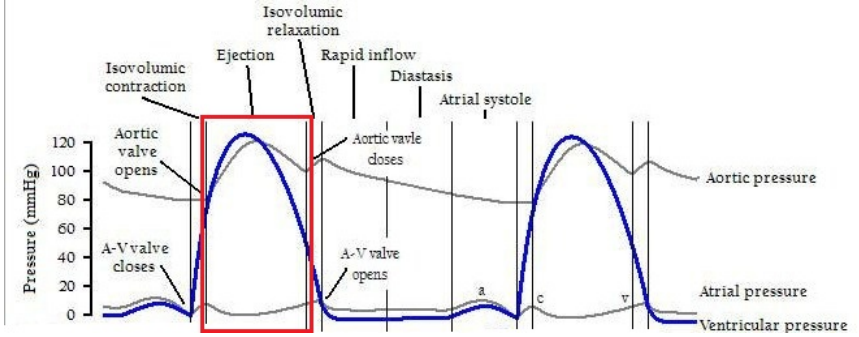


Figura 2.14: Gráfica de las presiones sanguíneas en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y arteria aorta. En el rectángulo rojo, se enmarca la fase de eyección ventricular.

En cuarto lugar, se define la fase de relajación isovolumétrica que se comporta de manera análoga a la fase de contracción isovolumétrica, ya que en estas dos fases las válvulas están cerradas, lo único que cambia en esta definición es el intervalo de tiempo en el cual ocurre, ya que como se puede observar en la Figura 2.15 está fase ocurre cuando la válvula aórtica se cierra y finaliza cuando la válvula mitral se abre, a diferencia de la fase de contracción isovolumétrica que ocurre cuando la válvula mitral se cierra y finaliza cuando la válvula aórtica se abre.

Definición 8 (Fase de relajación isovolumétrica). *Cuando existe $T_2 > T_1$ tal que en el intervalo $[T_1, T_2]$, se cumple:*

i. $\widehat{Q}_{ao}(T_1) = \widehat{Q}_{mi}(T_2) = 0,$

ii. $\widehat{Q}_{mi}(t) < 0,$ para todo $T_1 \leq t < T_2,$

iii. $\widehat{Q}_{ao}(t) < 0,$ para todo $T_1 < t \leq T_2.$

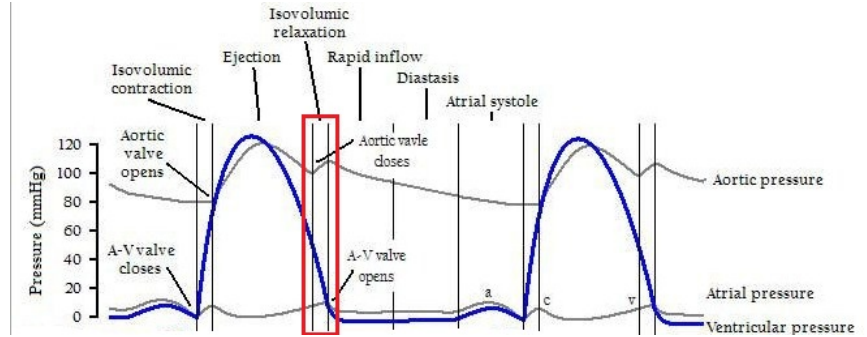


Figura 2.15: Gráfica de las presiones sanguíneas en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y arteria aorta. En el rectángulo rojo, se enmarca la fase de relajación isovolumétrica.

Finalmente, se establece la definición de la fase de llenado ventricular, que es la última fase en el ciclo cardíaco de acuerdo a las definiciones anteriores. Es por este motivo que esta fase comienza en el tiempo $t = T_2$, tiempo en el que finaliza la fase de relajación isovolumétrica, y termina en el tiempo $t = T$, que denota la duración de un ciclo cardíaco.

Definición 9 (Fase de Llenado Ventricular). *Cuando en el intervalo $[T_2, T]$, se cumple:*

- i. $\widehat{Q}_{mi}(T_2) = \widehat{Q}_{mi}(T) = 0$,
- ii. $\widehat{Q}_{mi}(t) > 0$, para todo $T_2 < t < T$,
- iii. $\widehat{Q}_{ao}(t) < 0$, para todo $T_2 \leq t \leq T$.

Haciendo referencia a la Figura 2.16, se nota que la presión ventricular es menor que la presión aórtica y la presión atrial, lo cual implica, que la presión ventricular es menor que la presión aórtica y la presión venosa central. Estas

2.3. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS ELÁSTICOS

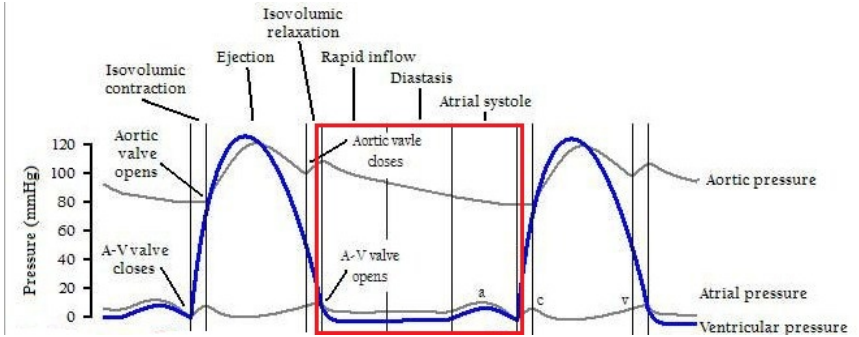


Figura 2.16: Gráfica de las presiones sanguíneas en la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y arteria aorta. En el rectángulo rojo, se enmarca la fase de llenado ventricular.

condiciones se corresponden con los reactivos (ii) y (iii) de la definición 9. Más aún, estas condiciones garantizan el hecho de que hay flujo sanguíneo a través de la válvula mitral y no lo hay a través de la válvula aórtica. En otras palabras, la Definición 9 describe que el corazón se está llenando de sangre durante el intervalo $[T_2, T]$.

2.3.6. Discusión y conclusiones

Al proponer un problema de minimización, se ha encontrado evidencia numérica que la solución del sistema no lineal tiene un comportamiento periódico. Más aún, para cierta configuración fisiológica de parámetros es posible encontrar la condición inicial que genera dicha solución periódica.

Otra implicación que se observa de la Figura 2.11, tomando en cuenta que los puntos de colores representan el cambio de la matriz de coeficientes, es que el modelo fisiológico asociado al modelo de 3 compartimentos elásticos

(*ModFis3C*) se puede plantear como

$$\frac{dV}{dt} = G(t, V), \quad 0 \leq t, \quad V(0) = \eta, \quad (2.49)$$

donde

$$G(t, V) = \begin{cases} A_1V, & t \in [0, t_1), \\ A_2V, & t \in [t_1, t_2), \\ A_1V, & t \in [t_2, t_3), \\ A_3V, & t \in [t_3, T), \end{cases} \quad (2.50)$$

T_1, T_2 y T_3 cumplen las definiciones 2.13- 2.15, respectivamente. A partir de este punto se efectuará el análisis teórico considerando un modelo de tres compartimentos elásticos de tipo Pironet *et al.* (2015a). En el siguiente capítulo, el objetivo será demostrar de manera teórica la existencia de estos intervalos de tiempo, es decir, se busca determinar las condiciones necesarias y/o suficientes que deben satisfacer las condiciones iniciales para que el *modelo de tres compartimentos elásticos* reproduzca las cuatro fases cardíacas.

Capítulo 3

Demostración de la existencia de las fases cardíacas

El objetivo de esta sección es verificar bajo qué condiciones es posible reproducir las fases cardíacas con un modelo de 3 compartimentos elásticos de tipo Pironet *et al.* (2015a) descrito por las ecuaciones siguientes:

$$\dot{V}_{s,lv} = \widehat{Q}_{mi}H(\widehat{Q}_{mi}) - \widehat{Q}_{ao}H(\widehat{Q}_{ao}), \quad (3.1)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao}H(\widehat{Q}_{ao}) - Q_s, \quad (3.2)$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s - \widehat{Q}_{mi}H(\widehat{Q}_{mi}). \quad (3.3)$$

o bien

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,lv} = & -E_{lv}(t) \left(\frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} \right) V_{s,lv} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) V_{s,sa} \\ & + \frac{E_{sv}}{R_{mi}} H(\widehat{Q}_{mi}) V_{s,sv}, \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,sa} = & E_{lv}(t) \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} V_{s,lv} - \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) + \frac{E_{sa}}{R_s} \right) V_{s,sa} \\ & + \frac{E_{sv}}{R_s} V_{s,sv}, \end{aligned} \quad (3.5)$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,sv} = & E_{lv}(t) \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} V_{s,lv} - \left(\frac{E_{sv}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_{mi}} H(\widehat{Q}_{mi}) \right) V_{s,sv} \\ & + \frac{E_{sa}}{R_s} V_{s,sa}, \end{aligned} \quad (3.6)$$

$$V(t) = V_{s,lv}(t) + V_{s,sa}(t) + V_{s,sv}(t). \quad (3.7)$$

donde

$$\widehat{Q}_{mi} = \frac{P_{sv} - P_{lv}}{R_{mi}} = \frac{E_{sv} V_{s,sv} - E_{lv}(t) V_{s,lv}}{R_{mi}}, \quad (3.8)$$

$$\widehat{Q}_{ao} = \frac{P_{lv} - P_{sa}}{R_{ao}} = \frac{E_{lv}(t) V_{s,lv} - E_{sa} V_{s,sa}}{R_{ao}}, \quad (3.9)$$

$$Q_s = \frac{P_{sa} - P_{sv}}{R_s} = \frac{E_{sa} V_{s,sa} - E_{sv} V_{s,sv}}{R_s}, \quad (3.10)$$

$$H(t) = \begin{cases} 0, & \text{si } t \leq 0 \\ 1, & \text{si } t > 0. \end{cases} \quad (3.11)$$

Además este modelo, considera como función de elastancia E_{lv} , la función descrita bajo siguiente definición:

Definición 10 (Función de elastancia). Sean $T > 0$ y $T_{peak} \leq \frac{T}{2}$. Se dice que una función $E_{lv}(t)$ real periódica de periodo T continua en \mathbb{R} y continuamente derivable en el intervalo $(0, T)$ es una función de elastancia si cumple las siguientes propiedades:

i. La función E_{lv} es estrictamente creciente en $[0, T_{peak}]$,

ii. La función E_{lv} es estrictamente decreciente en $[T_{peak}, T]$,

iii. $E_{lv}(0) = \frac{E_{sv} V_{s,sv}^A}{V_{s,lv}^A} = E_{lv}(2T_{peak})$,

iv. $\frac{E_{sv}}{V_{s,lv}^A} (K(1 - e^{-\beta t}) + V_{s,sv}^A) < E_{lv}(t) < \frac{E_{sa} K e^{-\beta t}}{V_{s,lv}^A}$, si $t \in (0, T)$,

v. $E_{lv}(T_{peak}) = \frac{E_{sa} V_{s,sa}^A}{V_{s,lv}^A}$,

donde $\beta = \frac{1}{R_s}(E_{sa} + E_{sv})$, $K = \frac{E_{sa} V_{s,sa}^A - E_{sv} V_{s,sv}^A}{E_{sa} + E_{sv}}$ y $(V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$ es una condición inicial del tipo A.

Por el significado de los símbolos (vea Cuadro 2.8). Observe que este modelo es una generalización del modelo de tres compartimentos descrito en el apartado 2.3.

Antes de comenzar con el desarrollo de este capítulo, se presenta una simplificación del modelo generalizado de 3 compartimentos elásticos de tipo Pironet *et al.* (2015a). Para ello note que si se suman las ecuaciones (3.1)-(3.3) se obtiene

$$\dot{V}_{s,lv} + \dot{V}_{s,sa} + \dot{V}_{s,sv} = \frac{d}{dt} (V_{s,lv} + V_{s,sa} + V_{s,sv}) = 0.$$

Pero esto implica que la suma de los volúmenes $V_{s,lv}$, $V_{s,sa}$ y $V_{s,sv}$ se mantiene constante durante todo el tiempo. Considerando que V_p denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona, entonces

$$V_p = V_{s,lv} + V_{s,sa} + V_{s,sv}. \quad (3.12)$$

Por (3.12), se sigue que

$$V_{s,sv} = V_p - V_{s,lv} - V_{s,sa}. \quad (3.13)$$

Omitiendo la ecuación diferencial de $V_{s,sv}$ y substituyendo (3.13) en las ecuaciones restantes se obtiene una reducción de este modelo,

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,lv} = & -E_{lv}(t) \left(\frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} \right) V_{s,lv} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) V_{s,sa} \\ & + \frac{E_{sv}}{R_{mi}} H(\widehat{Q}_{mi}) (V_p - V_{s,lv} - V_{s,sa}), \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,sa} = & E_{lv}(t) \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} V_{s,lv} - \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} H(\widehat{Q}_{ao}) + \frac{E_{sa}}{R_s} \right) V_{s,sa} + \frac{E_{sv}}{R_s} (V_p \\ & - V_{s,lv} - V_{s,sa}). \end{aligned} \quad (3.15)$$

o bien en términos de los flujos sanguíneos

$$\dot{V}_{s,lv} = \widehat{Q}_{mi} H(\widehat{Q}_{mi}) - \widehat{Q}_{ao} H(\widehat{Q}_{ao}), \quad (3.16)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao} H(\widehat{Q}_{ao}) - Q_s, \quad (3.17)$$

donde $\widehat{Q}_{mi} = \frac{1}{R_{mi}} (E_{sv} (V_p - V_{s,lv} - V_{s,sa}) - E_{lv}(t) V_{s,lv})$ y $Q_s = \frac{1}{R_s} (E_{sa} V_{s,sa} - E_{sv} (V_p - V_{s,lv} - V_{s,sa}))$.

Además de esta simplificación, para los lemas y teoremas que se establecerán en los siguientes subsecciones es conveniente proponer algunas definiciones.

Basados en la definición 5 que se plantea en el apartado 2.3.5 para una condición inicial del tipo A , asociada al inicio de la fase de contracción isovolumétrica y que corresponde a la etiqueta A de la Figura 1.2. Se determinan a continuación las otras definiciones matemáticas para las etiquetas B , C y D que corresponden al inicio de las fases de eyección ventricular, relajación

isovolumétrica y llenado ventricular, respectivamente.

Definición 11 (Condición inicial de tipo B). *Una condición inicial de tipo B es una triada ordenada de números reales positivos $V^B = (V_{s,lv}^B, V_{s,sa}^B, V_{s,sv}^B)$ que satisfacen las siguientes condiciones: $\widehat{Q}_{ao}(V^B) = 0$, $\widehat{Q}'_{ao}(V^B) > 0$, $\widehat{Q}_{mi}(V^B) < 0$ y $V_{s,lv}^B + V_{s,sa}^B + V_{s,sv}^B = V_p$, donde V_p denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona.*

Definición 12 (Condición inicial de tipo C). *Una condición inicial de tipo C es una triada ordenada de números reales positivos $V^C = (V_{s,lv}^C, V_{s,sa}^C, V_{s,sv}^C)$ que satisfacen las siguientes condiciones: $\widehat{Q}_{ao}(V^C) = 0$, $\widehat{Q}'_{ao}(V^C) < 0$, $\widehat{Q}_{mi}(V^C) < 0$ y $V_{s,lv}^C + V_{s,sa}^C + V_{s,sv}^C = V_p$, donde V_p denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona.*

Definición 13 (Condición inicial de tipo D). *Una condición inicial de tipo D es una triada ordenada de números reales positivos $V^D = (V_{s,lv}^D, V_{s,sa}^D, V_{s,sv}^D)$ que satisfacen las siguientes condiciones: $\widehat{Q}_{ao}(V^D) < 0$, $\widehat{Q}_{mi}(V^D) = 0$, $\widehat{Q}'_{mi}(V^D) > 0$ y $V_{s,lv}^D + V_{s,sa}^D + V_{s,sv}^D = V_p$, donde V_p denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona.*

3.1. Reproducción de la fase de contracción iso- volumétrica

Lemma 3.1.1. *Considerando el sistema de ecuaciones diferenciales*

$$\dot{V}_{s,lv} = 0, \quad (3.18)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = -Q_s, \quad (3.19)$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s, \quad (3.20)$$

con condición inicial $v = (V_{s,lv}(t_0), V_{s,sa}(t_0), V_{s,sv}(t_0)) = (v_{lv}, v_{sa}, v_{sv})$ que satisface $\widehat{Q}_{mi}(v) = 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(v) < 0$, o bien $\widehat{Q}_{mi}(v) < 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(v) = 0$. Entonces las funciones $\widehat{Q}_{ao}(t)$ y $\widehat{Q}_{mi}(t)$ toman las expresiones

$$\widehat{Q}_{ao}(t) = \frac{1}{R_{ao}} [E_{sa} \cdot K (e^{-\beta t_0} - e^{-\beta t}) - E_{sa}v_{sa} + E_{lv}(t)v_{lv}] \quad (3.21)$$

$$\widehat{Q}_{mi}(t) = \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv} \cdot K (e^{-\beta t_0} - e^{-\beta t}) + E_{sv}v_{sv} - E_{lv}(t)v_{lv}] \quad (3.22)$$

donde $K = \frac{E_{sa}v_{sa} - E_{sv}v_{sv}}{E_{sa} + E_{sv}}$ y $\beta = \frac{1}{R_s}(E_{sa} + E_{sv})$ son constantes positivas.

Demostración. Véase la prueba C.0.3 en la sección de apéndices. □

Teorema 3.1.2. *Sea $T > 0$ y $E_{lv}(t)$ una función de elastancia en $[0, T]$ para el modelo de tres compartimentos elásticos. Entonces para cada condición inicial A existe $T_0 \in (0, T)$ tal que el intervalo $[0, T_0]$ corresponde a la fase de contracción isovolumétrica (según la definición 6)*

Demostración. Puesto que se considera una condición inicial del tipo A , dada por la definición 5, se sabe que $\widehat{Q}_{mi}(V^A) = 0$, $\widehat{Q}'_{mi}(V^A) < 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(V^A) < 0$. Pero esto implica que al menos en una vecindad del instante inicial se debe

3.1. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE CONTRACCIÓN
ISOVOLUMÉTRICA

tener que el modelo de tres compartimentos elásticos es igual al sistema (3.18)-(3.20) con condición inicial $V(0) = V^A = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$. Luego, por el lema 3.1.1 se sabe que al menos en una vecindad del instante inicial

$$\widehat{Q}_{ao}(t) = \frac{1}{R_{ao}} [E_{sa} \cdot K (1 - e^{-\beta t}) - E_{sa}V_{s,sa}^A + E_{lv}(t)V_{s,lv}^A] \quad (3.23)$$

con R_{ao} , E_{sa} , $V_{s,sa}^A$, $V_{s,lv}^A$, $K = \frac{E_{sa}V_{s,sa}^A - E_{sv}V_{s,sv}^A}{E_{sa} + E_{sv}}$ y β constantes positivas.

De la propiedad (v) de la función de elastancia, se tiene que

$$E_{lv}(T_{peak})V_{s,lv}^A - E_{sa}V_{s,sa}^A = 0. \quad (3.24)$$

Además, se conoce que la función $g(t) = K(1 - e^{-\beta t})$ es estrictamente creciente, lo cual implica que

$$0 = g(0) < g(T_{peak}). \quad (3.25)$$

Sumando (3.24) y (3.25) se obtiene que $\widehat{Q}_{ao}(T_{peak}) > 0$, además por asumir una condición inicial de contracción isovolumétrica, $\widehat{Q}_{ao}(0) < 0$. Aplicando el teorema de valor intermedio se garantiza la existencia de $T_0 \in (0, T_{peak})$ tal que $\widehat{Q}_{ao}(T_0) = 0$.

Note que la función $\widehat{Q}_{ao}(t)$ es estrictamente creciente en $[0, T_{peak}]$, por ser E_{lv} estrictamente creciente en este intervalo. Como $\widehat{Q}_{ao}(0) < 0$ entonces necesariamente $\widehat{Q}_{ao}(t) < 0$, para todo $t \in (0, T_0)$.

También, por definición de función de elastancia se cumple que

$$\frac{E_{sv}}{V_{s,lv}^A} (K(1 - e^{-\beta t}) + V_{s,sv}^A) < E_{lv}(t)$$

, para $t \in (0, T_{peak})$ y como por lema 3.1.1 se tiene que

$$\widehat{Q}_{mi}(t) = \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv} \cdot K (1 - e^{-\beta t}) + E_{sv} V_{s,sv}^A - E_{lv}(t) V_{s,lv}^A]. \quad (3.26)$$

Luego que $\widehat{Q}_{mi}(t) < 0$, si $t \in (0, T_{peak})$.

□

Lemma 3.1.3. $V^A = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$ es una condición inicial de tipo A, si y sólo si,

$$0 < V_{s,lv}^A < V_p \cdot \frac{E_{sa} E_{sv}}{E_{sa} E_{sv} + E_{lv}(0) E_{sa} + E_{lv}(0) E_{sv}}, \quad (3.27)$$

$$V_{s,sa}^0 = V_p - V_{s,lv}^A \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} \right), \quad (3.28)$$

$$V_{s,sv}^0 = \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} V_{s,lv}^A \quad (3.29)$$

$$\widehat{Q}'_{mi}(V^A) < 0 \quad (3.30)$$

donde $V_{s,lv}^A$ es un valor constante que denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado contenido en el ventrículo izquierdo en el instante inicial.

Demostración. Véase la prueba C.0.2 en la sección de apéndices. □

Lemma 3.1.4. Sea \mathcal{K}_A el conjunto definido por

$$\mathcal{K}_A = \left\{ \left(V, V_p - V \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} \right), \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} V \right) : 0 \leq V \leq V_p \cdot K_E \right\},$$

donde $K_E = \frac{E_{sa} E_{sv}}{E_{sa} E_{sv} + E_{lv}(0) E_{sa} + E_{lv}(0) E_{sv}}$. Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial $V^A = V(0) = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A) \in \mathcal{K}_A$ en el intervalo $(0, T_0]$, donde T_0 está definido en el lema 3.1.2, satisface ser positiva.

3.1. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE CONTRACCIÓN
ISOVOLUMÉTRICA

Demostración. Véase la prueba C.0.4 en la sección de apéndices. □

Note que $V(T_0) = (V_{s,lv}(T_0), V_{s,sa}(T_0), V_{s,sv}(T_0))$ es una triada de números reales positivos por el lema anterior. Más aún, de la prueba del lema 3.1.1 se sabe que

$$V_{s,lv}(T_0) = V_{s,lv}^A, \quad (3.31)$$

$$V_{s,sa}(T_0) = K(e^{-\beta T_0} - 1) + V_{s,sa}^A, \quad (3.32)$$

$$V_{s,sv}(T_0) = K(1 - e^{-\beta T_0}) + V_{s,sv}^A, \quad (3.33)$$

y del teorema 3.1.2 que $\widehat{Q}_{ao}(V(T_0)) = 0$ y $\widehat{Q}_{mi}(V(T_0)) < 0$. Además, si se suman las entradas de $V(T_0)$ se tiene que $V_{s,lv}(T_0) + V_{s,sa}(T_0) + V_{s,sv}(T_0) = V_{s,lv}^A + V_{s,sa}^A + V_{s,sv}^A = V_p$. Finalmente, se estudiará el signo de $\widehat{Q}'_{ao}(V(T_0))$. La derivada de (3.23) es igual a

$$\widehat{Q}'_{ao}(T_0) = \frac{1}{R_{ao}} [E_{sa} \cdot K e^{-\beta T_0} + E'_{lv}(T_0) V_{s,lv}^A]$$

y es positiva, porque por la propiedad (i) de la definición de función de elasticidad, $E'_{lv}(t) > 0$ para todo $t \in [0, T_{peak}]$ y como T_0 se encuentra en este intervalo se sigue inmediatamente que $\widehat{Q}'_{ao}(T_0) > 0$. En conclusión, la condición final $V(T_0)$ es una condición inicial del tipo B . Por lo tanto existe un intervalo $[T_0, T_0 + \delta]$ donde se cumplen las condiciones

$$\begin{aligned} \widehat{Q}_{ao}(t) &> 0, \forall T_0 < t < T_0 + \delta \\ \widehat{Q}_{mi}(t) &< 0, \forall T_0 \leq t \leq T_0 + \delta. \end{aligned}$$

Note que la segunda condición se obtiene de la continuidad de $\widehat{Q}_{mi}(t)$ (ver

(3.26)) en T_0 y el hecho que $\widehat{Q}_{mi}(T_0) < 0$. Es por este motivo que a partir de $t = T_0$, se considera el sistema

$$\dot{V}_{s,lv} = -\widehat{Q}_{ao}, \quad (3.34)$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao} - Q_s, \quad (3.35)$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s. \quad (3.36)$$

3.2. Reproducción de la fase de eyección ventricular

Lemma 3.2.1. *Considerando el sistema de ecuaciones diferenciales (3.34)-(3.36) con condición inicial $v = (v_{lv}, v_{sa}, v_{sv}) = (V_{s,lv}(t_0), V_{s,sa}(t_0), V_{s,sv}(t_0))$ que satisface $\widehat{Q}_{ao}(t_0) = 0$. Entonces, para todo tiempo $t > t_0$, $V_{s,lv}(t)$ y $V_{s,sa}(t)$ toman las expresiones*

$$\begin{aligned} V_{s,lv}(t) = & v_{lv}\gamma \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} + \frac{E_{lv}(t_0)}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} \left(e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2} \right) \right) \\ & + \frac{\gamma}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) \left(\frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_1} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} \left(e^{(\tau-t)\lambda_1} \right. \right. \\ & \left. \left. - e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) \right) V_{s,lv}(\tau) d\tau + V_p + V_p\gamma \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} \right), \quad (3.37) \end{aligned}$$

3.2. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE EYECCIÓN VENTRICULAR

$$\begin{aligned}
V_{s,sa}(t) = & v_{lv}\gamma \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{t\lambda_2} - e^{(t_0-t)\lambda_1} \right) + \frac{E_{lv}(t_0)}{E_{sa}} \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) \right) \\
& + \frac{\gamma}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) + \frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) \\
& V_{s,lv}(\tau) d\tau + V_p \gamma \frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2} \right). \tag{3.38}
\end{aligned}$$

Las constantes positivas λ_1, λ_2 y γ están definidas por $\lambda_1 = \frac{1}{2}\eta - \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$, $\lambda_2 = \frac{1}{2}\eta + \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$, $\gamma = \frac{\lambda_1\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1}$ y $\eta = \frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_s}$.

Demostración. Véase la prueba C.0.5 en la sección de apéndices. □

Teorema 3.2.2. Sean $T > 0$, T_0 el tiempo final de la fase de contracción isovolumétrica y $E_{lv}(t)$ una función de elastancia en $[0, T]$ para el modelo de tres compartimentos elásticos. Entonces para cada condición inicial B tal que $V^B = V(T_0)$, existe $T_1 \in (T_0, T)$ tal que el intervalo $[T_0, T_1]$ corresponde a la fase de eyección ventricular (según la definición 7).

Demostración. Suponiendo que no existe $T_1 > T_0$ tal que $\widehat{Q}_{ao}(T_1) = 0$. Entonces $\widehat{Q}_{ao}(t) > 0$, $\forall t > T_0$. Bajo esta hipótesis se tiene:

$$\frac{E_{sa}V_{s,sa}(t)}{R_{ao}} < \frac{E_{lv}(t)V_{s,lv}(t)}{R_{ao}} \tag{3.39}$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \frac{E_{lv}(t)V_{s,lv}}{R_{ao}} + \frac{E_{sv}}{R_s}(V_p - V_{s,lv}) - \eta V_{s,sa}, \tag{3.40}$$

$$\dot{V}_{s,lv} < 0, \tag{3.41}$$

usando la definición (3.9), la ecuación (3.15) y la expresión (3.34), respectivamente. Observe que $\eta = \frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_s}$.

De la ecuación (3.41), se deduce que $V_{s,lv}$ es decreciente. Luego que

$$V_{s,lv}(t) < V_{s,lv}(T_0) = V_{s,lv}^B = V_{s,lv}^A \quad (3.42)$$

y esto a su vez implica

$$\frac{E_{sv}}{R_s} V_2 < \frac{E_{sv}}{R_s} (V_p - V_{s,lv}(t)), \quad (3.43)$$

donde $V_2 = V_p - V_{s,lv}^A$.

Sustituyendo (3.39) y (3.43) en (3.40) se obtiene

$$\frac{E_{sv}}{R_s} V_2 - \left(\frac{E_{sa} + E_{sv}}{R_s} \right) V_{s,sa} < \dot{V}_{s,sa}. \quad (3.44)$$

Multiplicando ambos lados de (3.44) por $e^{\beta(t-T_0)}$, se llega a que

$$V_2 \frac{E_{sv}}{R_s} e^{\beta(t-T_0)} < \frac{d}{dt} \left[V_{s,sa}(t) e^{\beta(t-T_0)} \right]$$

e integrando ambos lados de T_0 a t

$$V_{s,sa}(T_0) - \frac{V_2 E_{sv}}{E_{sa} + E_{sv}} \left(e^{\beta(t-T_0)} - 1 \right) < V_{s,sa}(t) e^{\beta(t-T_0)}$$

o bien

$$V_{s,sa}(T_0) e^{-\beta(t-T_0)} + \frac{V_2 E_{sv}}{E_{sa} + E_{sv}} \left(1 - e^{-\beta(t-T_0)} \right) < V_{s,sa}(t). \quad (3.45)$$

De la fórmula integral para $V_{s,sa}(t)$, dada por la ecuación (3.38), se tiene

3.2. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE EYECCIÓN VENTRICULAR

que

$$V_{s,sa}(T_0) = V_{s,lv}^A \gamma \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{T_0 \lambda_2} - 1) + \frac{E_{lv}(T_0)}{E_{sa} \gamma} \right), \quad (3.46)$$

donde λ_1 , λ_2 y γ son constantes positivas definidas en Lema 3.2.1.

De (3.46) se tiene que $V_{s,sa}(T_0) > 0$ y de (3.45) se concluye que

$$0 < V_{s,sa}(t), \quad \forall t > T_0; \quad (3.47)$$

y también que

$$V_{s,sa}(T_0) e^{-\beta(t-T_0)} < V_{s,sa}(t). \quad (3.48)$$

Considerando la ecuación para $V_{s,lv}(t)$ en (T_0, ∞)

$$\dot{V}_{s,lv}(t) = -\frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} V_{s,lv}(t) + \frac{E_{sa}}{R_{ao}} V_{s,sa}(t). \quad (3.49)$$

De (3.47) y (3.49) se deduce que

$$0 < \dot{V}_{s,lv}(t) + \frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} V_{s,lv}(t), \quad \forall t > T_0.$$

y multiplicando por $e^{\frac{1}{R_{ao}} \int E_{lv}(\tau) d\tau}$, se tiene

$$0 < \frac{d}{dt} \left[V_{s,lv}(t) e^{\frac{1}{R_{ao}} \int E_{lv}(t) dt} \right], \quad \forall t > T_0$$

e integrando de T_0 a t y usando (3.42) se obtiene

$$V_{s,lv}^A \xi(t) < V_{s,lv}(t) < V_{s,lv}^A, \quad (3.50)$$

donde $\xi(t) = e^{\frac{V_{s,sv}^A}{R_{ao}V_1}(E_{sv}T_0 - E_{sa}t)}$ y K son positivas.

Por otra parte, denotando por

$$\begin{aligned} K_1 &= \frac{\gamma}{\lambda_1} \left(V_{s,lv}^A - V_p + \frac{V_{s,lv}^A E_{lv}(T_0)}{R_{ao}\lambda_2} \right), \\ K_2 &= -\frac{\gamma}{\lambda_2} \left(V_{s,lv}^A - V_p + \frac{V_{s,lv}^A E_{lv}(T_0)}{R_{ao}\lambda_1} \right), \\ K_3 &= -\frac{\gamma}{R_{ao}\lambda_1} \left(1 - \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_2} \right), \\ K_4 &= \frac{\gamma}{R_{ao}\lambda_2} \left(1 - \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1} \right), \end{aligned}$$

se puede reescribir la forma integral (3.37) como

$$\begin{aligned} V_{s,lv}(t) &= F_{aux}(t) + \int_{T_0}^t E_{lv}(\tau) V_{s,lv}(\tau) \left(K_3 e^{(\tau-t)\lambda_1} + K_4 e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) d\tau, \\ F_{aux}(t) &= K_1 e^{(T_0-t)\lambda_1} + K_2 e^{(T_0-t)\lambda_2} + V_p. \end{aligned} \tag{3.51}$$

Considerando la expresión (3.50) se obtiene que

$$\begin{aligned} \int_{T_0}^t e^{(\tau-t)\lambda_i} E_{lv}(\tau) V_{s,lv}^A \xi(\tau) d\tau &< \int_{T_0}^t e^{(\tau-t)\lambda_i} E_{lv}(\tau) V_{s,lv}(\tau) d\tau \\ &< \int_{T_0}^t e^{(\tau-t)\lambda_i} E_{lv}(\tau) V_{s,lv}^A d\tau, \end{aligned}$$

donde $i \in \{1, 2\}$. Utilizando esta última desigualdad y la ecuación (3.51) se

3.2. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE EYECCIÓN VENTRICULAR

implica que

$$F_{aux}(t) + G_{aux}(t) < V_{s,lv}(t) < F_{aux}(t) + H_{aux}(t), \quad \forall t > T_0, \quad (3.52)$$

donde

$$G_{aux} = \int_{T_0}^t E_{lv}(\tau) \xi(\tau) V_{s,lv}^A \left(K_3 e^{(\tau-t)\lambda_1} + K_4 e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) d\tau,$$

$$H_{aux} = \int_{T_0}^t E_{lv}(\tau) V_{s,lv}^A \left(K_3 e^{(\tau-t)\lambda_1} + K_4 e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) d\tau.$$

Derivando las funciones F_{aux} y G_{aux} se obtiene que

$$\dot{F}_{aux}(t) = -K_1 \lambda_1 e^{(T_0-t)\lambda_1} - K_2 \lambda_2 e^{(T_0-t)\lambda_2},$$

$$\dot{G}_{aux}(t) = V_{s,lv}^A E_{lv}(t) \xi(t) (K_3 + K_4) - V_{s,lv}^A E_{lv}(T_0) \xi(T_0) \left(K_3 e^{(T_0-t)\lambda_1} + K_4 e^{(T_0-t)\lambda_2} \right).$$

Usando que $A < A e^{(T_0-t)\lambda_i}$, $\forall t > T_0$, si $A < 0$ y $-K_1 \lambda_1 - K_2 \lambda_2 = \frac{V_{s,lv}^A E_{lv}(T_0)}{R_{ao}}$ se implica que

$$-K_1 \lambda_1 - K_2 \lambda_2 < -K_1 \lambda_1 e^{(T_0-t)\lambda_1} - K_2 \lambda_2 e^{(T_0-t)\lambda_2}$$

y puesto que $V_{s,lv}^A$, $E_{lv}(T_0)$ y R_{ao} son constantes positivas, se concluye que $\dot{F}_{aux} > 0$, $\forall t > T_0$. Por otra parte, se analiza el signo de la función \dot{G}_{aux} . Primero, utilizando que $A e^{(T_0-t)\lambda_i} < A$, $\forall t > T_0$, si $A > 0$ y $K_3 + K_4 = -\frac{1}{R_{ao}} < 0$ entonces

$$0 < -(K_3 + K_4) < -(K_3 e^{(T_0-t)\lambda_1} + K_4 e^{(T_0-t)\lambda_2}). \quad (3.53)$$

Segundo, es fácil verificar usando la definición de ξ y E_{lv} que se cumple

$$0 < \xi(t) < \xi(T_0), \forall t > T_0, \text{ y} \quad (3.54)$$

$$0 < E_{lv}(t) < E_{lv}(T_0), \forall t > T - T_0. \quad (3.55)$$

Finalmente, de (3.53)-(3.55) se obtiene

$$-V_{s,lv}^A \xi(t) E_{lv}(t) (K_3 + K_4) < -V_{s,lv}^A \xi(t) E_{lv}(t) (K_3 e^{(T_0-t)\lambda_1} + K_4 e^{(T_0-t)\lambda_2}).$$

De esta última, expresión se deduce que $\dot{G}_{aux} > 0, \forall t > T - T_0$.

Por lo expuesto anteriormente $\dot{F}_{aux} + \dot{G}_{aux} > 0, \forall t > T - T_0$, pero esto implica que $F_{aux} + G_{aux}$ es una función creciente a partir del tiempo $T - T_0$ y $V_{s,lv}$ es una función decreciente según ecuación (3.41), lo que implica necesariamente que $V_{s,lv}(t) < F_{aux}(t) + G_{aux}(t)$, para algún tiempo mayor $T - T_0$. Lo cual es una contradicción a la ecuación (3.52). Y por lo tanto, $\exists T_1 > T_0$ tal que $Q_{ao}(T_1) = 0$.

□

Lemma 3.2.3. *Sea \mathcal{K}_B el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_B = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } B, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^B = (V_{s,lv}^B, V_{s,sa}^B, V_{s,sv}^B) \in \mathcal{K}_B$$

en el intervalo (T_0, T_1) , donde T_0 y T_1 están definidos en el teorema 3.2.2, satisface ser positiva.

Demostración. Veáse la prueba C.0.6 en la sección de apéndices. □

3.3. Reproducción de la fase de relajación isovolumétrica

Teorema 3.3.1. *Sean $T > 0$, T_1 el tiempo final de la fase de eyección ventricular y $E_{lv}(t)$ una función de elastancia en $[0, T]$ para el modelo de tres compartimentos elásticos. Entonces para cada condición inicial del tipo C tal que $V^C = V(T_1)$ existe $T_2 \in (T_1, T)$ tal que el intervalo $[T_1, T_2]$ corresponde a la fase de relajación isovolumétrica (según la definición 8)*

Demostración. Puesto que se considera una condición inicial del tipo C, dada por la definición 12, se sabe que $\widehat{Q}_{ao}(V^C) = 0$, $\widehat{Q}'_{ao}(V^C) < 0$ y $\widehat{Q}_{mi}(V^C) < 0$. Pero esto implica que al menos en una vecindad de esta condición inicial se debe tener que el modelo de tres compartimentos elásticos es igual al sistema (3.18)-(3.20) con condición inicial $V(T_1) = V^C = (V_{s,lv}^C, V_{s,sa}^C, V_{s,sv}^C)$. Luego, por el lema 3.1.1 se sabe al menos en una vecindad de T_1 ,

$$\widehat{Q}_{mi}(t) = \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv} \cdot K (e^{-\beta T_1} - e^{-\beta t}) + E_{sv} V_{s,sv}^C - E_{lv}(t) V_{s,lv}^C], \quad (3.56)$$

con R_{mi} , E_{sv} , $V_{s,sv}^C$, $V_{s,lv}^C$, $K = \frac{E_{sa} V_{s,sa}^C - E_{sv} V_{s,sv}^C}{E_{sa} + E_{sv}}$ y β constantes positivas.

Puesto la fase de eyección ocurre en el intervalo $[T_0, T_1]$ y se sabe que $V_{s,lv}$ es decreciente durante esta fase, se concluye fácilmente que $V_{s,lv}(T_1) < V_{s,lv}(T_0)$ y usando que $V_{s,lv}(T_1) = V_{s,lv}^C$, $V_{s,lv}(T_0) = V_{s,lv}^B$ y $V_{s,lv}^B = V_{s,lv}^A$ se llega a que

$$V_{s,lv}^C < V_{s,lv}^A. \quad (3.57)$$

Por otro lado, de la propiedad (ii) de la función de elastancia, se tiene que

$$E_{sv} V_{s,sv}^A - E_{lv} (2T_{peak}) V_{s,lv}^A = 0, \quad (3.58)$$

además usando que $T_1 > T_{peak}$ junto con las propiedades (iii) y (v), de esta misma definición, se obtiene

$$E_{lv}(T_1) < \frac{E_{sa} V_{s,sa}^A}{V_{s,lv}^A}. \quad (3.59)$$

La hipótesis que $\widehat{Q}_{ao}(V^C) = 0$ equivale a que $E_{lv}(T_1) = \frac{E_{sa} V_{s,sa}^C}{V_{s,lv}^C}$, así que sustituyendo en (3.59) se tiene $V_{s,lv}^A V_{s,sa}^C < V_{s,lv}^C V_{s,sa}^A$ y de (3.57) $V_{s,lv}^C V_{s,sa}^A < V_{s,lv}^A V_{s,sa}^A$, luego por transitividad $V_{s,lv}^A V_{s,sa}^C < V_{s,lv}^A V_{s,sa}^A$, pero esto implica que

$$V_{s,sa}^C < V_{s,sa}^A. \quad (3.60)$$

Puesto que $V_{s,sv} = V_p - V_{s,lv} - V_{s,sa}$ y usando las expresiones (3.57)-(3.60) se obtiene que

$$V_{s,sv}^A < V_{s,sv}^C. \quad (3.61)$$

Si se multiplica (3.57) por $-E_{lv}(2T_{peak})$ y (3.61) por E_{sv} , y se suman ambas desigualdades resultantes se obtiene

$$E_{sv} V_{s,sv}^A - E_{lv}(2T_{peak}) V_{s,lv}^A < E_{sv} V_{s,sv}^C - E_{lv}(2T_{peak}) V_{s,lv}^C.$$

Sustituyendo (3.58) en la ecuación anterior se implica que

$$0 < E_{sv} V_{s,sv}^C - E_{lv}(2T_{peak}) V_{s,lv}^C. \quad (3.62)$$

3.3. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE RELAJACIÓN
ISOVOLUMÉTRICA

Además, se sabe que la función $g(t) = K(e^{-\beta T_1} - e^{-\beta t})$ es estrictamente creciente, lo cual implica que

$$0 = g(0) < g(2T_{peak}). \quad (3.63)$$

Sumando (3.62) y (3.63) se obtiene que $\widehat{Q}_{mi}(T_{peak}) > 0$, además por asumir una condición inicial del tipo C , $\widehat{Q}_{mi}(T_1) < 0$. Aplicando el teorema de valor intermedio se garantiza la existencia de $T_2 \in (T_1, 2T_{peak})$ tal que $\widehat{Q}_{mi}(T_2) = 0$.

Note que la función $\widehat{Q}_{mi}(t)$ es estrictamente creciente en $[T_1, 2T_{peak}]$, por ser E_{lv} estrictamente decreciente en este intervalo. Como $\widehat{Q}_{mi}(T_1) < 0$, entonces $\widehat{Q}_{mi}(t) < 0$, para todo $t \in (T_1, T_2)$.

Finalmente resta analizar el signo de $\widehat{Q}_{ao}(t)$, si $t \in (T_1, T_2)$. Por definición de función de elastancia, específicamente propiedad (vi), se cumple que

$$E_{lv}(t) < \frac{E_{sa}K e^{-\beta t}}{V_{s,lv}^A} \quad (3.64)$$

para $t \in (0, T)$ y por lema 3.1.1 se tiene que

$$\widehat{Q}_{ao}(t) = \frac{1}{R_{ao}} [E_{sa} \cdot K(e^{-\beta T_1} - e^{-\beta t}) - E_{sa}V_{s,sa}^C + E_{lv}(t)V_{s,lv}^C]. \quad (3.65)$$

Por otro lado, utilizando (3.57) se implica que

$$\frac{E_{sa}K e^{-\beta t}}{V_{s,lv}^A} < \frac{E_{sa}K e^{-\beta t}}{V_{s,lv}^C} = \frac{E_{sa}K(e^{-\beta t} - e^{-\beta T_1})}{V_{s,lv}^C} + \frac{E_{sa}}{V_{s,lv}^C} K e^{-\beta T_1} \quad (3.66)$$

y evaluando (3.48) en $t = T_1$ se tiene

$$V_{s,sa}(T_0)e^{-\beta(T_1-T_0)} < V_{s,sa}(T_1) = V_{s,sa}^C,$$

donde $V_{s,sa}(T_0) = K(e^{-\beta T_0} - 1) + V_{s,sa}^A$, según (3.70). Entonces

$$Ke^{-\beta T_1} + e^{-\beta(T_1-T_0)}(V_{s,sa}^A - K) < V_{s,sa}^C.$$

Puesto que $V_{s,sa}^A - K = 2E_{sv}V_{s,sv}^A$, K y la función exponencial son positivas, de la anterior expresión se obtiene que

$$Ke^{-\beta T_1} < V_{s,sa}^C. \quad (3.67)$$

De (3.64), (3.66) y (3.67), se sigue que

$$E_{lv}(t) < \frac{E_{sa}K(e^{-\beta t} - e^{-\beta T_1})}{V_{s,lv}^C} + \frac{E_{sa}}{V_{s,lv}^C}V_{s,sa}^C. \quad (3.68)$$

para todo $t > T_1$, y de esta última expresión se implica fácilmente que $\widehat{Q}_{ao} < 0$, si $t \in (T_1, T_2)$.

□

Lemma 3.3.2. *Sea \mathcal{K}_C el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_C = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } C, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^C = (V_{s,lv}^C, V_{s,sa}^C, V_{s,sv}^C) \in \mathcal{K}_C$$

3.4. REPRODUCCIÓN DE LA FASE DE LLENADO VENTRICULAR

en el intervalo (T_1, T_2) , donde T_1 y T_2 están definidos en el teorema 3.3.1, satisface ser positiva.

Demostración. Véase la prueba C.0.7 en la sección de apéndices. □

3.4. Reproducción de la fase de llenado ventricular

El objetivo de esta última sección es demostrar la existencia de la fase de llenado ventricular considerando como punto de partida, la condición final de la fase de relajación isovolumétrica. Note que la condición final $V(T_2) = (V_{s,lv}(T_2), V_{s,sa}(T_2), V_{s,sv}(T_2))$ es una triada de números reales positivos por el lema 3.3.2. Más aún, de la prueba del lema 3.1.1 se sabe que

$$V_{s,lv}(T_2) = V_{s,lv}^C, \quad (3.69)$$

$$V_{s,sa}(T_2) = K (e^{-\beta T_2} - e^{-\beta T_1}) + V_{s,sa}^C, \quad (3.70)$$

$$V_{s,sv}(T_2) = K (e^{-\beta T_1} - e^{-\beta T_2}) + V_{s,sv}^C, \quad (3.71)$$

y del teorema 3.3.1 que $\widehat{Q}_{mi}(V(T_2)) = 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(V(T_2)) < 0$. Además, si se suman las entradas de $V(T_2)$ se tiene que $V_{s,lv}(T_2) + V_{s,sa}(T_2) + V_{s,sv}(T_2) = V_{s,lv}^C + V_{s,sa}^C + V_{s,sv}^C = V_p$. Finalmente, se verificará el signo de $\widehat{Q}'_{mi}(V(T_2))$. La derivada de (3.56) es igual a

$$\widehat{Q}'_{mi}(t) = \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv} \cdot K\beta e^{-\beta t} - E'_{lv}(t)V_{s,lv}^C],$$

y es positiva, ya que por propiedad (ii) de la definición de función de elastancia, $E'_{lv}(t) < 0$ para todo $t \in [T_{peak}, T]$ y puesto que $[T_1, T_2]$ está contenido en este

rango se sigue inmediatamente que $\widehat{Q}'_{mi}(T_2) > 0$. En conclusión, la condición final $V(T_2)$ es una condición inicial del tipo D . Por lo tanto existe un intervalo $[T_2, T_2 + \delta]$ donde se cumplen las condiciones

$$\widehat{Q}_{mi}(t) > 0, \forall T_2 < t < T_2 + \delta$$

$$\widehat{Q}_{ao}(t) < 0, \forall T_2 \leq t \leq T_2 + \delta.$$

Note que la segunda condición se obtiene de la continuidad de $\widehat{Q}_{ao}(t)$ (ver (3.65)) en T_2 y el hecho que $\widehat{Q}_{ao}(T_2) < 0$. Es por este motivo que a partir de $t = T_2$, se considera el sistema

$$\dot{V}_{s,lv} = \widehat{Q}_{mi}, \tag{3.72}$$

$$\dot{V}_{s,sa} = -Q_s, \tag{3.73}$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s - \widehat{Q}_{mi}. \tag{3.74}$$

Ahora bien, vea que el sistema (3.72)-(3.74) es equivalente al sistema (3.34)-(3.36) si se cambia $\widehat{Q}_{mi} = -\widehat{Q}_{ao}$ y $V_{s,sa} = -V_{s,sv}$. Bajo estos cambios se puede demostrar el siguiente resultado.

Teorema 3.4.1. *Sean $T > 0$, T_2 el tiempo final de la fase de relajación isovolumétrica y $E_{lv}(t)$ una función de elastancia en $[0, T]$ para el modelo de tres compartimentos elásticos. Entonces para cada condición inicial del tipo D que satisfaga $V^D = V(T_2)$ existe $T_3 \in (T_2, T]$ tal que el intervalo $[T_2, T_3]$ corresponde a la fase de llenado ventricular (según la definición 9).*

Lemma 3.4.2. *Sea \mathcal{K}_D el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_D = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } D, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^D = (V_{s,lv}^D, V_{s,sa}^D, V_{s,sv}^D) \in \mathcal{K}_D$$

en el intervalo (T_2, T_3) , donde T_2 y T_3 están definidos en el teorema 3.4.1, satisface ser positiva.

Demostración. Véase la prueba C.0.7 en la sección de apéndices. □

3.5. Resumen y conclusiones

En definitiva, lo que se ha probado en las anteriores secciones se puede resumir en el siguiente resultado.

Teorema 3.5.1. *Sea $T > 0$ y $E_{lv}(t)$ una función de elastancia en $[0, T]$ de acuerdo a la definición 10 para el modelo de tres compartimentos elásticos. Entonces para cada condición inicial de contracción isovolumétrica existen tiempos T_0, T_1, T_2 y T_3 , tales que $0 < T_0 < T_1 < T_2 < T_3 \leq T$ y además cumplen que:*

- *el intervalo $[0, T_0]$ corresponde a la fase de contracción isovolumétrica (según la definición 6);*
- *el intervalo $[T_0, T_1]$ corresponde a la fase de eyección ventricular (según la definición 7);*

- *el intervalo $[T_1, T_2]$ corresponde a la fase de relajación isovolumétrica (según la definición 8); y*
- *el intervalo $[T_2, T]$ corresponde a la fase de llenado ventricular (según la definición 9).*

El anterior resultado, permite afirmar que bajo la definición analítica de función de elastancia propuesta en este trabajo y asumiendo el conjunto de condiciones iniciales adecuadas, el *modelo de 3 compartimentos elásticos* descrito por las ecuaciones (3.1)-(3.3) reproduce las cuatro fases cardíacas: contracción isovolumétrica, eyección ventricular, relajación isovolumétrica y llenado ventricular. Más aún se ha establecido que bajo los mismos supuestos la solución de este modelo tiene soluciones positivas.

Capítulo 4

Conclusiones y trabajo futuro

Conclusiones

Lo expuesto a lo largo de este trabajo permite arribar a las siguientes conclusiones:

1. **En cuanto a la determinación de un modelo conveniente para la investigación.**

Dado que las aplicaciones futuras de este trabajo están dirigidas al estudio de mecanismos generadores de anomalías cardiovasculares de pacientes en la unidad de cuidados intensivos y al estudio teórico de las mediciones de pulso de la presión arterial y la presión arterial media, este trabajo se limitó a la revisión bibliográfica de modelos de parámetros concentrados.

En particular, en el capítulo 2, se estudiaron tres modelos de este tipo y a continuación se establecen las conclusiones de los análisis realizados en este trabajo.

- a) Se demostró que el modelo (2.3) con fuente de presión periódica definida por (2.2), propuesto por Hernández-Ramírez (2014), tiene una única solución periódica definida en el teorema 2.1.1.
- b) Se evidenció numéricamente la existencia de soluciones casi periódicas del modelo (2.23)-(2.28) con función de elastancia (2.29), propuesto por Pironet *et al.* (2015b). Esta conclusión se obtuvo después de realizar un análisis descriptivo de las curvas de presión de los seis compartimentos elásticos para una muestra de 9 configuraciones de parámetros.¹
- c) Se planteó una simplificación del modelo de Pironet *et al.* (2015b), buscando introducir el parámetro de volumen sanguíneo estresado a las ecuaciones de este y poder realizar un análisis de sensibilidad que no excluyera ningún parámetro, a diferencia de lo hecho por los autores originales. Como resultado de este análisis se mostró que dos parámetros, el latido cardíaco y el volumen sanguíneo estresado, tienen un mayor efecto en la ejecución del modelo. Detalles de este análisis aparecen en el Apéndice B o en la referencia original Hernández-Ramírez *et al.* (2016).
- d) Se discutió porque no es posible aplicar la metodología descrita en la introducción de este trabajo para la prueba teórica de la existencia de soluciones periódicas del modelo Pironet *et al.* (2015b).

¹Los datos experimentales fueron obtenidos de Pironet *et al.* (2015b), en donde se señale que fueron realizados con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Liège.

e) Se demostró numéricamente que el modelo (2.38)-(2.40) con función de elastancia (2.29), propuesto por Pironet *et al.* (2015a) tiene soluciones periódicas, resolviendo el problema de optimización (2.42)-(2.43) asociado al problema de Cauchy (2.44)-(2.45). Cabe señalar que el problema de Cauchy es una re-formulación del modelo original de Pironet *et al.* (2015a), que permitió a los autores determinar los tiempos de duración de cada fase cardíaca.

f) Se definió matemáticamente las fases cardíacas para el modelo de 3 compartimentos elásticos de Pironet *et al.* (2015a), lo que permitió aplicar el paso 1 de la metodología para la prueba teórica de la existencia de soluciones periódicas.

Las afirmaciones recién enunciadas, además del conocimiento previo que se tiene de los modelos de tres y seis compartimentos elásticos de Pironet *et al.*, ha permitido determinar que un modelo conveniente para esta investigación es el modelo (2.38)-(2.40) con función de elastancia dada por la definición 10. Observe que el modelo propuesto por los autores de este trabajo es una generalización del modelo de Pironet *et al.* (2015a).

2. En cuanto a la determinación de condiciones iniciales que reproducen las fases cardíacas.

En el capítulo 3 se realizó la demostración teórica que permite determinar un conjunto de condiciones iniciales que reproducen las cuatro fases cardíacas: contracción isovolumétrica, eyección ventricular, relajación isovolumétrica y llenado ventricular, con un modelo de tres compartimentos elásticos de tipo Pironet *et al.* (2015b).

Líneas de trabajo futuro

La primera línea de continuación de este trabajo de investigación es la demostración teórica de la existencia, unicidad y estabilidad de una solución periódica del modelo de tipo Pironet *et al.* (2015b) definido por las ecuaciones (2.38)-(2.40) y (10), utilizando la metodología propuesta en el apartado 2.3.5

Recordando lo realizado en la tercera sección del Capítulo 2, el *modelo de 3 compartimentos elásticos* ha sido reescrito como

$$\frac{dV}{dt} = F(t, V), \quad 0 \leq t, \quad V(t_0) = V_0,$$

donde $V(t) = [V_{s,lv}, V_{s,sa}, V_{s,sv}]^T = [V_1, V_2, V_3]^T$ y el término F está definido como

$$F(V(t)) = \begin{cases} A_1 V, & \widehat{Q}_{mi}(V) \leq 0, \widehat{Q}_{ao}(V) \leq 0, \\ A_2 V, & \widehat{Q}_{mi}(V) \leq 0, \widehat{Q}_{ao}(V) > 0, \\ A_3 V, & \widehat{Q}_{mi}(V) > 0, \widehat{Q}_{ao}(V) \leq 0, \\ A_4 V, & \widehat{Q}_{mi}(V) > 0, \widehat{Q}_{ao}(V) > 0. \end{cases}$$

Las matrices de coeficientes son

$$A_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -E_2 R_1 & E_3 R_1 \\ 0 & E_2 R_1 & -E_3 R_1 \end{pmatrix},$$

$$A_2 = \begin{pmatrix} -E_1(t)R_2 & E_2 R_2 & 0 \\ E_1(t)R_2 & -E_2(R_1 + R_2) & E_3 R_1 \\ 0 & E_2 R_1 & -E_3 R_1 \end{pmatrix},$$

$$A_3 = \begin{pmatrix} -E_1(t)R_3 & 0 & E_3 R_3 \\ 0 & -E_2 R_1 & E_3 R_1 \\ E_1(t)R_3 & E_2 R_1 & -E_3(R_1 + R_3), \end{pmatrix},$$

$$A_4 = \begin{pmatrix} -E_1(t)(R_2 + R_3) & E_2 R_2 & E_3 R_3 \\ E_1(t)R_2 & -E_2(R_1 + R_2) & E_3 R_1 \\ E_1(t)R_3 & E_2 R_1 & -E_3(R_1 + R_3), \end{pmatrix},$$

$E_1 = E_{lv}$, $E_2 = E_{sa}$, $E_3 = E_{sv}$, $R_1 = 1/R_s$, $R_2 = 1/R_{ao}$ and $R_3 = 1/R_{mi}$.

El anterior modelo es muy general, tanto así que refleja situaciones que no son fisiológicamente posibles considerando a la población promedio, como es el hecho que $\widehat{Q}_{mi}(V)$ y $\widehat{Q}_{ao}(V) > 0$ sean positivas al mismo tiempo, es decir, que la válvula mitral y aórtica se encuentre abiertas al mismo tiempo. Sin embargo, bajo el conjunto de condiciones iniciales propuestas en esta tesis y si se toman los T_i que corresponden además a la solución periódica, entonces el *modelo de 3 compartimentos elásticos* se simplifica a un sistema del tipo siguiente:

$$\frac{dV}{dt} = G(t, V), \quad 0 \leq t, \quad V(0) = \eta, \quad (4.1)$$

donde

$$G(t, V) = \begin{cases} A_1 V, & t \in [0, T_0), \\ A_2 V, & t \in [T_0, T_1), \\ A_1 V, & t \in [T_1, T_2), \\ A_3 V, & t \in [T_2, T_3). \end{cases} \quad (4.2)$$

Donde $T_0, T_1, T_2, T_3 \leq T$ están definidos por los teoremas (3.1.2),(3.2.2),(3.3.1) y (3.4.1).

Apéndice A

Modelo de variabilidad cardiovascular

En la sección 2.1 se ha considerado el caso de una fuente de presión periódica, situación que no se corrobora con la realidad; ya que se sabe que aún bajo condiciones de reposo la duración entre un latido y otro es una cantidad variable en un corazón sano, lo cual provoca que la presión muestre variabilidad entre latidos (Cavalcanti y Belardinelli (1996); Lerma *et al.* (2004)). Esta idea se puede concentrar en la definición de sensibilidad barorrefleja, que es una medida de los cambios en la duración del latido cardíaco debido a los cambios en la presión sanguínea a través del sistema barorreflejo (TenVordee y Kingma, 2000). En la literatura existen diversos modelos de sensibilidad barorrefleja, como el modelo computacional de TenVordee y Kingma (2000) en el cual incorporan el control neuronal del latido cardíaco y la actividad vasomotora, la hemodinámica latido a latido y las interacciones simpato-vagales.

Para los fines de este trabajo se considera al modelo de variabilidad cardiovascular propuesto por Cavalcanti y Belardinelli (1996), el cual pese a su simplicidad es capaz de predecir la variabilidad observada en el latido cardiaco y la presión sanguínea. Este modelo incorpora el control barorreflejo a un Windkessel de tres elementos y corresponde al sistema de ecuaciones siguiente:

$$\frac{dP_s(t)}{dt} = w[R_s Q(t) - P_s(t)], \text{ con } w = \frac{1}{R_s C_{sa}}; \quad (\text{A.1})$$

$$P(t) = P_s(t) + rQ(t); \quad (\text{A.2})$$

$$Q(t) = \frac{V(t - \tau)}{T(t - \tau)}; \quad (\text{A.3})$$

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\frac{\alpha P}{P_n}}}, \text{ con } \gamma \gg T_m - T_s; \quad (\text{A.4})$$

$$V(P) = \frac{V_{max}}{1 + \beta \left(\frac{P}{P_v} - 1 \right)^{-\kappa}}, \text{ con } P \geq P_v; \quad (\text{CB5})$$

donde r denota la resistencia aórtica; R_s , la resistencia periférica y C_{sa} , la compliancia sistémica arterial.

La ecuación (A.1) modela la dinámica de la presión arterial media evaluada entre la salida del corazón izquierdo en la raíz de la aorta y el regreso de la sangre al corazón en la entrada a la aurícula derecha por la vena cava $P(t)$, que es la fuerza responsable para el flujo promedio de sangre a un órgano (Abel y McCutcheon, 1979). Por su parte, la ecuación (A.2) gobierna la dinámica de la presión arterial media menos una ligera caída de presión debido a la resistencia de la aorta $P_s(t)$. Derivado de negar la naturaleza pulsátil de la bomba cardiaca, se describe el flujo sanguíneo en el corazón, $Q(t)$, como la razón entre las componentes medias del volumen de eyección, $V(t)$ y el latido cardiaco, $T(t)$. El tiempo de retardo τ , aparece al considerar el periodo latente involucrado en

el reflejo barorreceptor. Los parámetros α , β , κ y γ corresponden a los rangos de la región lineal y las pendientes de las funciones logísticas.

Con base en lo anterior, se propone como modelo para el PBV a la ecuación diferencial ordinaria siguiente:

$$v'(t) + \frac{1}{RC}v(t) = f_2, \quad (\text{A.5})$$

donde la función $f_2(t) = \frac{1}{R} (\xi_{CI}(t) + P_{pa} - \frac{V_c}{C_s})$, con $\xi_{CI}(t) = P(t)$ igual a la presión arterial media, es decir, a la solución del modelo de variabilidad cardiovascular propuesto por Cavalcanti y Belardinelli (1996) y la señal constante $\xi_{CD}(t) = P_{pa}$ es igual a la presión arterial pulmonar media evaluada entre la salida del corazón derecho en la raíz de las arterias pulmonares y el regreso de la sangre al corazón en la entrada a la aurícula izquierda por la vena pulmonar.

Analizando la influencia del tiempo de retardo en el control barorreflejo de la presión arterial media con el modelo de control cardiovascular y para una configuración de parámetros determinada, Cavalcanti y Belardinelli (1996) afirman que la dinámica del modelo es: caótica, si $\tau \in (2, 3)$; oscilatoria, cuando $\tau \in (0.6, 2)$ y convergente a un estado estable, si $\tau \in (0, 0.5)$ (Figura A.1).

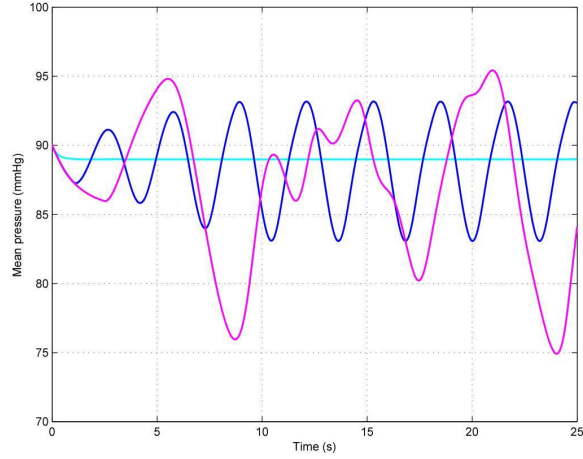


Figura A.1: Simulaciones de los frentes de onda de la presión aórtica media cuando el tiempo de retardo está en la región caótica ($\tau = 2.5s$, onda magenta), en la región oscilatoria ($\tau = 1s$, curva azul) y región convergente a un estado fijo ($\tau = 0s$, onda cian). Los parámetros utilizados para estas gráficas fueron estimadas por Cavalcanti y Belardinelli (1996) Gráficas generadas por los autores con Matlab 2018..

Lerma *et al.* (2004) estudiaron la estabilidad del sistema (A.1) a (CB5), con lo cual determinaron cualitativamente como la solución del modelo cambia cuando dos de los tres puntos estacionarios tienden a separarse o a juntarse y cuando el tiempo de retardo varía en las condiciones fisiológicas de sujetos sanos y pacientes con CRF. Para los fines de este trabajo es necesario conocer la solución explícita del modelo de Cavalcanti y Belardinelli (1996), ya que es ésta la señal de entrada del modelo (A.5) (función $\xi_{CI}(t)$). Sin embargo, el sistema de ecuaciones (A.1) a (CB5) no tiene una solución analítica, y por lo tanto se considera utilizar una cuasi-solución obtenida mediante la aplicación del siguiente algoritmo.

Algoritmo 3 Programa que calcula el volumen promedio contenido en la circulación pulmonar teniendo como entrada una señal discreta de presión arterial media.

- 1: Considerar el modelo de Cavalcanti y Belardinelli (1996) definido por las ecuaciones (A.1) a (CB5).
- 2: Re-escribir el sistema de ecuaciones (A.1) a (CB5) como una ecuación diferencial de retardo neutral (NDDE- Neutral Delay Differential Equation) de la forma

$$y'(t) = f(t, y(t), y(t - \tau), y'(t - \tau)). \quad (\text{A.6})$$

- 3: Solucionar la ecuación anterior para un τ fijo empleando el método desarrollado por Shampine (2008), el cual está basado en la idea de aproximar la solución de una NDDE con la solución de una ecuación diferencial de retardo (DDE).
 - 4: Interpolarse la señal discreta obtenida en el paso (2) mediante splines cúbicos.
 - 5: Obtener una señal discreta uniformemente espaciada de la señal continua obtenida en el paso anterior.
 - 6: Identificar los puntos mínimos de la señal discreta.
 - 7: Guardar en una variable n la cantidad de mínimos que tiene la señal.
 - 8: Segmentar la señal discreta obtenida en el paso anterior entre mínimo y mínimo, se denomina a cada uno de los trozos de la señal como ventanas.
 - 9: **for** $i = 0$ hasta $n - 1$ **do**
 - 10: Transformar la señal contenida en una ventana mediante FFT.
 - 11: Resolver el problema de Cauchy (2.3), donde $f_1(t)$ es una función periódica. En la cual los coeficientes a_k y b_k corresponden a la parte real e imaginaria de la señal transformada.
 - 12: Obtener el volumen promedio sanguíneo contenido en la circulación pulmonar en un periodo.
 - 13: **end for**
-

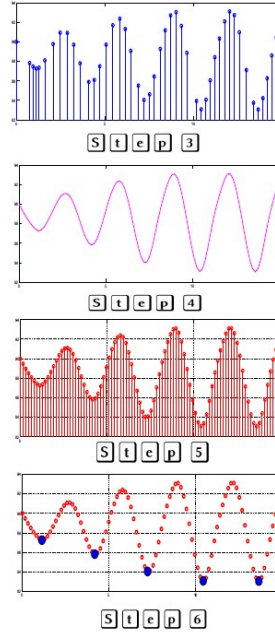


Figura A.2: Ilustraciones para los pasos 3, 4, 5 y 6 del algoritmo 3. Los parámetros utilizados para estas gráficas fueron estimados por Cavalcanti and Belardinelli (1996). Ilustraciones generados por los autores con Matlab 2018.

Resultados

Con el objetivo de estudiar la influencia del parámetro de retardo, τ , al volumen contenido en la circulación pulmonar se consideran como caso de estudio a un sujeto sano y a un paciente con falla renal crónica. Dos diferentes conjuntos de parámetros reproducen mediante el modelo de Cavalcanti y Belardinelli (1996) la variabilidad de la presión arterial media (función ξ_{CI}) en condiciones normales y patológicas (Figuras A.3a y A.3c, respectivamente). Los parámetros para ambos grupos fueron extraídos de Lerma *et al.* (2004) y se enlistan en el

cuadro A.1, donde el único dato que no se considera igual es el valor de τ , ya que en vez de emplear $\tau = 6s$ para pacientes con CRF se toma como $5.5 s$. Es importante señalar que Lerma *et al.* (2004) reportan no haber encontrado información acerca del valor exacto del retardo barorreflejo en pacientes con CRF, sin embargo, encontraron una disminución en la sensibilidad barorrefleja, lo cual consideraron como una condición que prolonga el tiempo de respuesta barorrefleja.

Cuadro A.1: Parámetros utilizados para las simulaciones del modelo barorreflejo.

Parameter	Healthy	CRF	Units
R_s	999	1078.5	(mmHg s/L)
r	42.7	71.25	(mmHg s/L)
C_s	9331E-7	85312E-8	(L/mmHg)
T_s	0.664	0.527	(s)
T_m	1.212	0.906	(s)
P_n	85.6	93	(mmHg)
α	31	31	
γ	6.7E13	6.7E13	
V_{max}	86E-3	559E-4	(L)
P_v	25	25	(mmHg)
β	72	72	
k	7	7	
τ	2.5	5.5	(s)

Cabe recordar que los parámetros del circuito RC son $C_s, C_p, R_s, R_p, P_{pa}$ y

V_o . En Lerma *et al.* (2004) se referencian los valores de los parámetros C_s y R_s , el parámetro V_o se retoma del trabajo de Stéphan *et al.* (2001) considerando dos valores: 3.35 L en estado de hipovolemia¹ y 4.089 L en estado de no-hipovolemia. El resto de los parámetros son constantes para los dos grupos, con valores $R_p=107.14$ (mmHg s/L), $C_p=0.0186$ (L/mmHg) y $P_{pa}=15$ (mmHg)². Con lo cual es suficiente para obtener las gráficas del volumen sanguíneo promedio contenido en la circulación pulmonar.

La presión arterial media en sujetos sanos se encuentra en un rango de 73-100 mmHg mientras que para pacientes con CRF está dentro del intervalo 64-103 mmHg.

El caso de pacientes con CRF se considera en dos estadios, hipovolémicos y no hipovolémicos. Mientras que para los sujetos sanos el único valor para el parámetro V_o es el de no-hipovolemia. Por ello es que en la Figura A.3d, se presentan dos gráficas del volumen promedio sanguíneo contenido en la circulación pulmonar para pacientes con CRF y en la Figura A.3b sólo una. Como se observa en estas dos figuras, el valor de v promedio es mayor en sujetos sanos, se encuentra en un rango de 0.11-0.125 L, luego disminuye un poco en pacientes con CRF y en estado no-hipovolémico, sus valores se encuentran entre 0.09-0.12 L y finalmente sus valores más bajos están en pacientes con CRF e hipovolémicos pues se encuentran entre 0.06-0.08 L.

En este apartado se ha presentado un modelo relativamente simple que es capaz de predecir la variabilidad observada en la presión sanguínea a la salida del corazón (Lerma *et al.*, 2004). La señal obtenida con este modelo de regulación de la presión sanguínea, actúa como la fuente del circuito eléctrico

¹Hypovolemia means diminished blood volume

²Valores tomados de Keener y Sneyd (2009a); Guyton y Hall (2006)

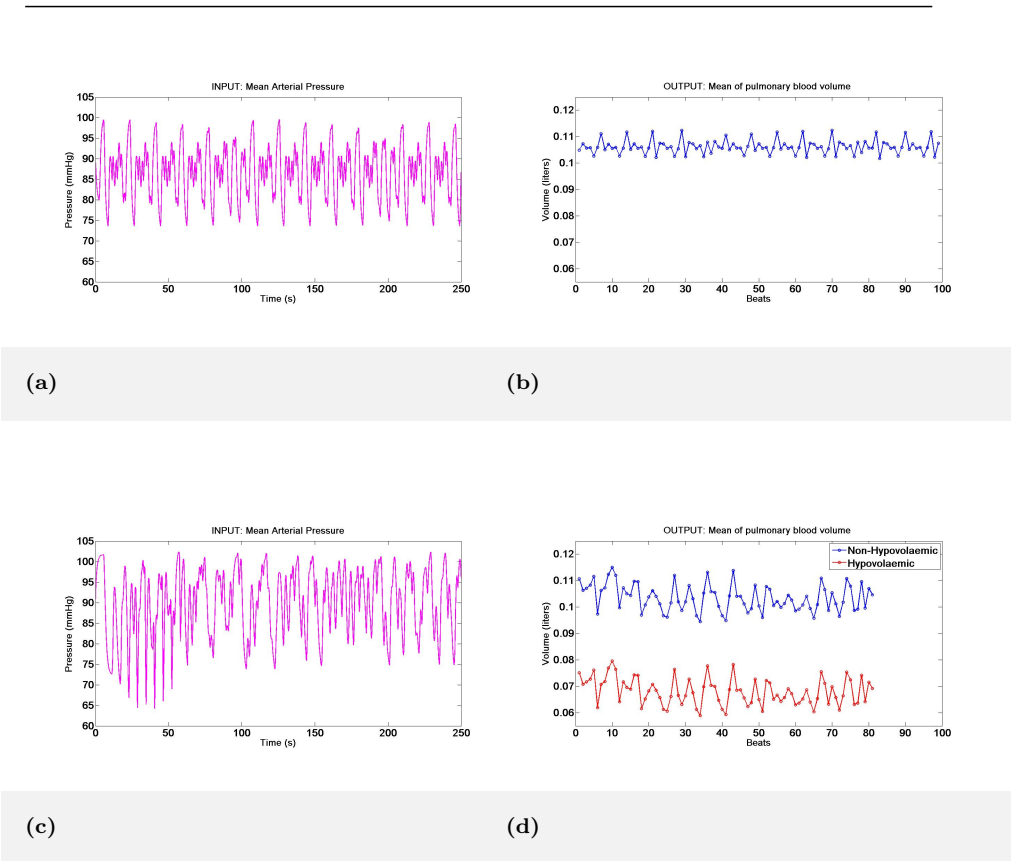


Figura A.3: Frentes de onda de la presión media y del volumen sanguíneo pulmonar medio. La gráfica localizada en la esquina superior izquierda es la entrada del circuito RC cuando el tiempo de retardo es $\tau = 2.5s$ y su salida es la gráfica mostrada en la esquina superior derecha. En la esquina inferior izquierda, se muestra la entrada del sistema cuando $\tau = 5.5s$. En la esquina inferior derecha, dos gráficas se muestran, una roja para los pacientes con FRC en estado no hipovolémico y en azul en condiciones hipovolémicas. Ilustraciones generadas por los autores con Matlab 2018.

análogo al sistema cardiovascular, que a su vez se ha propuesto para estudiar la dinámica de volumen sanguíneo en la circulación pulmonar. El principal resultado obtenido con esta investigación, es que se plantea una metodología

para acoplar señales discretas de presión sanguínea para determinar el volumen sanguíneo pulmonar. Lo cual permite considerar un nuevo enfoque para estudiar esta problemática, haciendo uso de los modelos existentes de variabilidad del latido cardíaco e inclusive de señales de presión.

La evaluación de los volúmenes de sangre en el sistema circulatorio, se puede llevar a cabo mediante la detección en diferentes sitios de un agente de contraste de ultrasonido inyectado en bolo y el uso de ecocardiografía de contraste (Mischì *et al.*, 2004) o resonancia magnética cardiovascular (Kanski *et al.*, 2013). Lamentablemente, el seguimiento de la hemodinámica pulmonar del paciente mediante estas técnicas no es todavía una práctica habitual, ya sea porque el especialista que atiende al paciente crítico está, en general, poco familiarizado con esta monitorización o porque no todas las unidades de cuidados intensivos cuentan con la tecnología suficiente para su correcta aplicación.

La estimación del volumen circulante en el paciente con CRF es importante porque el exceso de volumen (principalmente líquido) que es removido durante la hemodiálisis produce un reto al sistema cardiovascular (Daugirdas, 2001) y la caída súbita de presión arterial (hipotensión) puede comprometer la estabilidad cardiovascular. Aunque los cambios en volumen circulatorio en general (y de volumen pulmonar en particular) suelen ser bien tolerados por los pacientes, la hipovolemia relativa y transitoria que ocasiona la hemodiálisis puede causar hipo-perfusión e isquemia en diversos tejidos como corazón (Burton *et al.*, 2009) y cerebro (Prohovnik *et al.*, 2007). En este trabajo se propone una manera de estimar el PBV en condiciones de estabilidad cardiovascular, y se contrastan como ejemplo los parámetros de un control sano contra un paciente con CRF en condiciones de normovolemia y otro en CRF con hipovolemia. El modelo predice menor PBV en CRF que en sujetos sanos y aún menor en el paciente

con hipovolemia, a pesar de que se conserva cierta variabilidad latido a latido en el PBV (Figura A.3). Estas predicciones deberán corroborarse con datos de pacientes y sujetos sanos en futuros trabajos. Otro aspecto importante por abordar en futuros trabajos es la evaluación de la PBV en situaciones donde no haya estabilidad hemodinámica (como la hipotensión).

Apéndice B

Análisis de sensibilidad

Un análisis de sensibilidad es usado para determinar que tan “sensible” un modelo es a cambios en el valor de los parámetros del modelo y a cambios en la estructura del modelo. La sensibilidad de parámetros consiste en evaluar como un cambio en los parámetros causa un cambio en el comportamiento dinámico de las variables de salida. En este apartado, el objetivo es realizar un análisis de sensibilidad a los parámetros del modelo dinámico de 6 compartimentos elásticos. Este análisis muestra que dos parámetros del modelo, el latido cardíaco y el volumen sanguíneo estresado, tienen un mayor efecto en la ejecución del modelo, ya que las variables de estado presentaron funciones de sensibilidad con los valores más elevados.

Introducción

El modelo de 6 compartimentos elásticos simplificado depende de dieciséis parámetros: volumen sanguíneo estresado, seis resistencias, seis elastancias, el periodo cardíaco y dos valores para la anchura de las funciones gaussianas que aparecen en la definición de los ventrículos. Muchos de estos parámetros representan cantidades muy difíciles o inclusive imposibles de medir, lo cual con lleva a tener que utilizar estimadores. Esto ocasiona cierta incertidumbre acerca de si los valores dados a los parámetros en realidad producen que las variables de estado del modelo se comporten de acuerdo a observaciones fisiológicas. Un análisis de sensibilidad ayuda a crear confianza en el modelo, ya que permite experimentar con una amplia gama de valores ofreciendo una perspectiva acerca del comportamiento hemodinámico del sistema cardiovascular a situaciones extremas y en muchas ocasiones este tipo de análisis permite conocer que nivel de aproximación es necesario para un parámetro para hacer el modelo lo suficientemente útil y válido.

Pironet *et al.* han resuelto un problema de identificación de parámetros para once de los dieciséis parámetros ya que el periodo cardíaco, la elasticidad de los dos ventrículos y los parámetros de anchura han sido excluidos *a priori*. Como resultado de este trabajo, los autores han podido estimar un valor para el volumen sanguíneo estresado, el cual es un determinante importante de la respuesta a fluidos, en el sentido que este término clasifica a los pacientes entre los que responden y no responden a la terapia de fluidos Pironet *et al.* (2015b). Más aún, se ha demostrado que en humanos la capacidad para mejorar el gasto cardíaco en respuesta a la infusión de fluidos y el volumen sanguíneo estresado son inversamente proporcionales bajo el supuesto de paro en la circulación del antebrazo Maas *et al.* (2012).

En este trabajo el enfoque que se siguió fue realizar un análisis de sensibilidad de primer orden alrededor de un punto nominal de los parámetros, lo cual implica resolver un conjunto de ecuaciones diferenciales adicionales a las del modelo, dichas ecuaciones son obtenidas al diferenciar el conjunto de ecuaciones de estado con respecto al vector de parámetros, bajo el supuesto que el vector de variables de estado depende de los parámetros. También otro punto a enfatizar es que no se utiliza el modelo de 6 compartimentos elásticos dado por las ecuaciones (2.23)-(2.28) sino el modelo simplificado (B.3)-(B.7), el cual cabe señalar es una propuesta que se realizó pensando en no excluir ningún parámetro del modelo original, a diferencia de lo hecho por Pironet *et al.*

Simplificación del modelo de 6 compartimentos elásticos

Se sabe que el modelo de seis compartimentos elásticos está dado por (2.23)-(2.28) o bien en su forma reducida por (2.11)-(2.16). Ahora bien, note que si se suman las ecuaciones (2.11)-(2.16) se obtiene que

$$\dot{V}_{s,lv} + \dot{V}_{s,sa} + \dot{V}_{s,sv} + \dot{V}_{s,rv} + \dot{V}_{s,pa} + \dot{V}_{s,pv} = 0.$$

es decir,

$$\frac{d}{dt} (V_{s,lv} + V_{s,sa} + V_{s,sv} + V_{s,rv} + V_{s,pa} + V_{s,pv}) = 0.$$

Pero esto implica que la suma de los volúmenes $V_{s,lv}$, $V_{s,sa}$, $V_{s,rv}$, $V_{s,pa}$, $V_{s,pv}$ y $V_{s,sv}$ se mantiene constante durante todo el tiempo. Considerando que V_p

denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado en una persona, entonces

$$V_p = V_{s,lv} + V_{s,sa} + V_{s,sv} + V_{s,rv} + V_{s,pa} + V_{s,pv}. \quad (\text{B.1})$$

Por (B.1), se sigue que

$$V_{s,sv} = V_p - V_{s,lv} - V_{s,rv} - V_{s,sa} - V_{s,pa} - V_{s,pv}. \quad (\text{B.2})$$

Finalmente, omitiendo la ecuación diferencial de $V_{s,sv}$ y substituyendo (B.2) en las ecuaciones restantes se obtiene una simplificación de este modelo,

$$\dot{V}_{s,lv} = -E_{lv}V_{s,lv} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} \right) + V_{s,sa} \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}C_{sa}} + V_{s,pv} \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}C_{pv}}, \quad (\text{B.3})$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,sa} = & V_{s,lv} \left(E_{lv} \frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{R_{ao}} - \frac{1}{C_{sv}R_s} \right) - V_{s,sa} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{ao})}{C_{sa}R_{ao}} + \frac{1}{C_{sa}R_s} + \frac{1}{C_{sv}R_s} \right), \\ & + \frac{1}{C_{sv}R_s} (SBV - V_{s,rv} - V_{s,pa} - V_{s,pv}), \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,rv} = & -V_{s,rv} \left(\frac{E_{rv}H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}} + \frac{E_{rv}H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}} + \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} \right) + V_{s,pa} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}C_{pa}} \right. \\ & \left. - \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} \right) + \frac{H(\widehat{Q}_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} (SBV - V_{s,lv} - V_{s,sa} - V_{s,pv}), \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

$$\dot{V}_{s,pa} = E_{rv}V_{s,rv} \frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}} - \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}} \left(\frac{H(\widehat{Q}_{pu})}{R_{pu}} + \frac{1}{R_p} \right) + \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}R_p}, \quad (\text{B.6})$$

$$\dot{V}_{s,pv} = E_{lv}V_{s,lv} \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} + \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}R_p} - \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}} \left(\frac{1}{R_p} + \frac{H(\widehat{Q}_{mi})}{R_{mi}} \right). \quad (\text{B.7})$$

o bien en términos de los flujos sanguíneos como

$$\dot{V}_{s,rv} = \widehat{Q}_{tr}H(\widehat{Q}_{tr}) - \widehat{Q}_{pu}H(\widehat{Q}_{pu}), \quad (\text{B.8})$$

$$\dot{V}_{s,pa} = \widehat{Q}_{pu}H(\widehat{Q}_{pu}) - Q_p, \quad (\text{B.9})$$

$$\dot{V}_{s,pv} = Q_p - \widehat{Q}_{mi}H(\widehat{Q}_{mi}), \quad (\text{B.10})$$

$$\dot{V}_{s,lv} = \widehat{Q}_{mi}H(\widehat{Q}_{mi}) - \widehat{Q}_{ao}H(\widehat{Q}_{ao}), \quad (\text{B.11})$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao}H(\widehat{Q}_{ao}) - Q_s. \quad (\text{B.12})$$

donde los términos \widehat{Q}_{tr} y Q_s se re-definen como $\widehat{Q}_{tr} = \frac{1}{R_{tr}}(E_{sv}(V_p - V_{s,lv} - V_{s,rv} - V_{s,sa} - V_{s,pa} - V_{s,pv}) - E_{rv}V_{s,rv})$ y $Q_s = \frac{1}{R_s}(E_{sa}V_{s,sa} - E_{sv}(V_p - V_{s,lv} - V_{s,rv} - V_{s,sa} - V_{s,pa} - V_{s,pv}))$.

Metodología para el análisis de sensibilidad

Primero que nada se considera el modelo simplificado (B.3)-(B.7) en la forma

$$\frac{dV(t)}{dt} = f(t, V(t, \mathbf{p}), \mathbf{p}; V_0),$$

donde el vector de parámetros \mathbf{p} está dado por $\mathbf{p} = [W_{lv}, W_{rv}, T, SBV, E_{max,lv}, E_{max,rv}, E_{sa}, E_{sv}, E_{pa}, E_{pv}, R_s, R_p, R_{mt}, R_{av}, R_{tc}, R_{pv}]$ y el vector de variables de estado es $V = [V_{s,lv}, V_{s,sa}, V_{s,rv}, V_{s,pa}, V_{s,pv}]$. Aquí f depende de forma implícita y explícita del vector de parámetros \mathbf{p} .

Sea \mathbf{p}^0 el vector de parámetros con valores nominales. Diferenciando las ecuaciones de estado respecto al vector de parámetros \mathbf{p} y después cambiando

el orden de diferenciación, se tiene que

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial V}{\partial \mathbf{p}} = \frac{\partial f}{\partial V} \frac{\partial V}{\partial \mathbf{p}} + \frac{\partial f}{\partial \mathbf{p}}.$$

de donde resultan las ecuaciones de sensibilidad:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{\partial f}{\partial V} S(t) + \frac{\partial f}{\partial \mathbf{p}},$$

donde $S_{ij}(t) = \frac{\partial V_i(t, \mathbf{p}^0)}{\partial p_j}$; $i \in \{1, \dots, 5\}$ $j \in \{1, \dots, 16\}$ son las funciones de sensibilidad.

Las funciones de sensibilidad permiten estudiar la influencia de los parámetros del modelo en la salida del mismo. Sin embargo, estas funciones no son cantidades adimensionales, razón por la que es difícil comparar la sensibilidad para distintos parámetros. Con la finalidad de evitar esto, la sensibilidad relativa es considerada. Las funciones de sensibilidad relativa son calculadas con la ecuación

$$S_{ij}^r(t) = \frac{p_j^0}{x_i(t, p^0)} \frac{\partial x_i(t, p^0)}{\partial p_j}, \quad (\text{B.13})$$

donde $i \in \{1, \dots, 5\}$ $j \in \{1, \dots, 16\}$.

Usando diferenciación automática estas funciones de sensibilidad relativa son calculadas exactamente. A fin de determinar los parámetros que más afectan la dinámica del modelo y dado que las funciones de sensibilidad varían con el tiempo, entonces la integral del valor absoluto de las sensibilidades relativas en el periodo $[0, t_f]$ del estado i con respecto al parámetro j ,

$$I_{ij} = \int_0^{t_f} |S_{ij}^r| dt, \quad (\text{B.14})$$

es calculado, donde t_f es el punto de tiempo final. En la práctica, esta integral es aproximada con el método del trapecio.

Resultados

En este trabajo todas las simulaciones han sido realizadas asumiendo al cerdo número 2 con 31.0 kg, volumen sanguíneo estresado de 990 ml y cuyos parámetros para el modelo son reportados por Pironet *et al.* (2015b), detalles acerca de la asignación de estos valores puede ser encontrados en la referencia original. Los parámetros relacionados con las funciones de elastancia son el periodo cardíaco, la anchura de la función, la elastancia al final de la sístole del ventrículo izquierdo y derecho con los siguientes valores $T = 0.474$ (s), $W_{lv} = 68.9$, $W_{rv} = 239$ (s²), $E_{max,lv} = 1.3$ y $E_{max,rv} = 1.84$ (mm Hg/ml), respectivamente. La resistencia en los capilares sistémicos, capilares pulmonares, válvula aórtica, válvula pulmonar, válvula mitral y válvula tricúspide son $R_s = 1.69$, $R_p = 0.256$, $R_{av} = 0.04$, $R_{pv} = 0.03$, $R_{mt} = 0.05$ y $R_{tc} = 0.04$ (mm Hg s/ml). Finalmente, la elastancia en los compartimentos relacionados con las arterias y las venas de ambas circulaciones son $E_{sa} = 1.03$, $E_{sv} = 0.00710$, $E_{pa} = 0.699$, $E_{pv} = 0.433$ (mm Hg/ml).

El código para resolver estos modelos fue completamente desarrollado y escrito en Octave y hace uso del paquete myAD de Martin Fink, el cual provee de un marco teórico completo para ejecutar la diferenciación automática en el ambiente de Octave.

La Figura B.1 muestra la validación mediante simulación del modelo reducido contra la formulación original. En particular, la Figura B.1 (a) muestra los frentes de onda de presión de la circulación periférica usando el modelo de

Pironet *et al.* y la Figura B.1 (b) muestra los mismos frentes de onda usando la versión simplificada de este modelo. Una presión media arterial (referente a la circulación periférica) de 60 mm Hg o más grande indica una adecuada perfusión de los tejidos. De los valores mínimo y máximo de la curva de presión aórtica (línea discontinua), se obtienen que para las anteriores simulaciones este valor es 102 mm Hg. También son presentados los ciclos de presión-volumen de ambos ventrículos usando el modelo de Pironet *et al.* (Figura B.1 (c)) y la versión simplificada de este modelo (Figura B.1 (d)). La presión intra-ventricular en ambas simulaciones está en el rango de 0-50 y 0-120 (mm Hg) para el ventrículo derecho e izquierdo, respectivamente.

Dado que el modelo simplificado tiene cinco variables de estado y dieciséis parámetros. Hay ochenta funciones de sensibilidad relativa S_{ij} , $i \in \{1, \dots, 5\}$ $j \in \{1, \dots, 16\}$. Debido a la extensión de este trabajo, en la Tabla B.1 se resumen los valores de la integral del valor absoluto de las sensibilidades relativas calculadas con (B.14). El análisis de sensibilidad alrededor del vector de parámetros nominales $\mathbf{p} = [68.9, 239, 0.474, 990, 1.3, 1.84, 1.03, 0.0710, 0.699, 0.433, 1.69, 0.256, 0.05, 0.04, 0.04, 0.03]$ de la versión reducida muestra que el periodo cardíaco (T) es el parámetro más sensible para todas las variables de estado (Note que los valores I_{13} , I_{23} , I_{33} , I_{43} e I_{53} son los más grandes por columna de la Tabla B.1). En segundo y tercer lugar aparecen los valores de I_{ij} relacionados con la sensibilidad relativa de la variable de estado $i \in \{1, \dots, 5\}$ y la elastancia del compartimento i , es decir, un parámetro muy sensible para cada compartimento es el relacionado con las propiedades de elasticidad del respectivo compartimento. De manera alternada el volumen sanguíneo estresado aparece en segundo y tercer lugar.

La Figura B.2 muestra los frentes de onda de V_{sa} usando los valores nomi-

Cuadro B.1: Valores para la integral del valor absoluto de las sensibilidades relativas.

I_{ij}	i	1	2	3	4	5
j	?	V_{sa}	V_{pa}	V_{pv}	V_{lv}	V_{rv}
1	W_{lv}	3.2823	14.7651	27.5285	4.4656	7.6817
2	W_{rv}	5.1989	6.5559	6.1118	5.3763	9.0972
3	T	293.5285	576.0204	606.0967	349.3209	981.7219
4	SBV	19.3250	22.8469	21.6789	19.6447	24.1578
5	E_{lv}	2.4921	3.1688	3.6778	20.7309	2.9383
6	E_{rv}	0.4076	0.8474	0.4478	0.4043	20.2093
7	E_{sa}	22.5017	2.9541	3.2713	4.0641	2.8110
8	E_{sv}	11.9153	14.2128	13.4559	12.1294	15.0483
9	E_{pa}	1.0760	24.7842	0.9760	1.0859	3.6289
10	E_{pv}	1.0555	1.8552	22.9095	1.1959	1.3454
11	R_s	18.1934	0.7841	3.2550	13.7335	2.7022
12	R_p	1.1640	9.4063	1.3112	1.1849	5.2503
13	R_{mi}	1.3771	5.9197	11.1448	1.4349	3.0740
14	R_{ao}	0.2073	0.0968	0.2933	0.9907	0.0439
15	R_{tr}	9.7370	12.3486	11.5693	10.0734	13.0519
16	R_{pu}	0.1743	0.3028	0.2266	0.1796	1.8917



Figura B.1: Simulaciones de los frentes de onda de la circulación periférica usando el modelo de Pironet *et al.* (a) y la forma reducida de este modelo (b). *Línea continua:* presión intraventricular izquierda (P_{lv}), *línea discontinua:* presión aórtica (P_{sa}), *línea punteada:* presión venosa periférica (P_{sv}). Ciclos presión volumen de ambos ventrículos usando el modelo de Pironet *et al.* (c) y la forma reducida (d). *Línea continua:* ventrículo derecho, *línea punteada:* ventrículo izquierdo. Imágenes generadas por los autores con Octave.

nales, aumentando el diez por ciento del valor nominal para T y aumentando el diez por ciento para el valor nominal para R_p . Es importante señalar que T es el parámetro más sensible y R_p es el parámetro más insensible para V_{sa} .

$$\begin{aligned}\dot{V}_{s,lv} &= -E_{lv}V_{s,lv} \left(\frac{H(Q_{mi})}{R_{mi}} + \frac{H(Q_{ao})}{R_{ao}} \right) + V_{s,sa} \frac{H(Q_{ao})}{R_{ao}C_{sa}} + V_{s,pv} \frac{H(Q_{mi})}{R_{mi}C_{pv}}, \\ \dot{V}_{s,sa} &= V_{s,lv} \left(E_{lv} \frac{H(Q_{ao})}{R_{ao}} - \frac{1}{C_{sv}R_s} \right) - V_{s,sa} \left(\frac{H(Q_{ao})}{C_{sa}R_{ao}} + \frac{1}{C_{sa}R_s} + \frac{1}{C_{sv}R_s} \right), \\ &\quad + \frac{1}{C_{sv}R_s} (SBV - V_{s,rv} - V_{s,pa} - V_{s,pv}), \\ \dot{V}_{s,rv} &= -V_{s,rv} \left(\frac{E_{rv}H(Q_{tr})}{R_{tr}} + \frac{E_{rv}H(Q_{pu})}{R_{pu}} + \frac{H(Q_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} \right) + V_{s,pa} \left(\frac{H(Q_{pu})}{R_{pu}C_{pa}} \right. \\ &\quad \left. - \frac{H(Q_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} \right) + \frac{H(Q_{tr})}{R_{tr}C_{sv}} (SBV - V_{s,lv} - V_{s,sa} - V_{s,pv}), \\ \dot{V}_{s,pa} &= E_{rv}V_{s,rv} \frac{H(Q_{pu})}{R_{pu}} - \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}} \left(\frac{H(Q_{pu})}{R_{pu}} + \frac{1}{R_p} \right) + \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}R_p}, \\ \dot{V}_{s,pv} &= E_{lv}V_{s,lv} \frac{H(Q_{mi})}{R_{mi}} + \frac{V_{s,pa}}{C_{pa}R_p} - \frac{V_{s,pv}}{C_{pv}} \left(\frac{1}{R_p} + \frac{H(Q_{mi})}{R_{mi}} \right).\end{aligned}$$

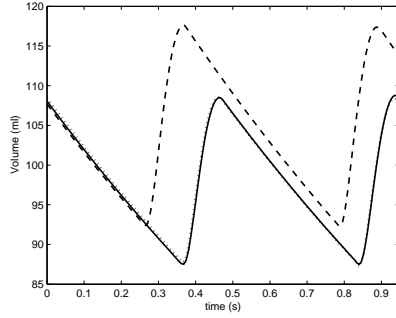


Figura B.2: Frente de onda para V_{sa} usando *Línea continua*: parámetros nominales, *línea discontinua*: $T = 0.5214$, *línea punteada*: $R_p = 0.2816$. Imágenes generadas por los autores con Octave.

El análisis de sensibilidad de la versión simplificada es explorada. Este análisis muestra que dos parámetros, el periodo cardíaco y el volumen sanguíneo estresado, tienen el mayor efecto en la ejecución del modelo dado que la clasificación normalizada de las cinco variables de estado asociadas con estos parámetros tienen algunos de los valores más altos. Otros autores han mostrado que las duraciones de los latidos son variables aún bajo condiciones sinusoidales causando variabilidad de la presión entre latidos Cavalcanti y Belardinelli (1996); Lerma *et al.* (2004), el anterior hecho parece corroborar que el periodo cardíaco es un parámetro muy sensible. De acuerdo a Pironet *et al.*, el latido cardíaco no altera de manera importante el problema de identificación de parámetros por lo cual ellos no llevan a cabo un análisis de sensibilidad considerando este parámetro.

Los resultados obtenidos en la tesis sugieren que la versión simplificada puede ser validada. Sin embargo, una prueba rigurosa de este hecho excede el alcance de esta tesis y debe abordarse en una investigación futura. También como trabajo futuro, el modelo simplificado puede ser acoplado con el modelo baroreflejo, con el principal objetivo de resolver un problema de control asociado con la terapia de fluidos.

Apéndice C

Pruebas y resultados del

Capítulo 3

Lemma C.0.2. $V^A = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$ es una condición de inicial de tipo A , si y sólo si,

$$0 < V_{s,lv}^A < V_p \cdot \frac{E_{sa}E_{sv}}{E_{sa}E_{sv} + E_{lv}(0)E_{sa} + E_{lv}(0)E_{sv}}, \quad (\text{C.1})$$

$$V_{s,sa}^0 = V_p - V_{s,lv}^A \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} \right), \quad (\text{C.2})$$

$$V_{s,sv}^0 = \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} V_{s,lv}^A \quad (\text{C.3})$$

$$\hat{Q}'_{mi}(V^A) < 0, \quad (\text{C.4})$$

donde $V_{s,lv}^A$ es un valor constante que denota la cantidad de volumen sanguíneo estresado contenido en el ventrículo izquierdo en el instante inicial.

Demostración. Obviamente (C.3) es un número positivo y la positividad de (C.2) es una consecuencia de (C.1). Suponiendo V^0 es una condición inicial de tipo A entonces $V^A = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$ satisface (i), (ii) y (iii) de la definición 5. De (i) se tiene que $E_{sv}V_{s,sv}^0 - E_{lv}(0)V_{s,lv}^0 = 0$. Entonces $V_{s,sv}^A = \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}V_{s,lv}^A$, esto se ha probado en (C.1).

De (iii) se sabe que $V_{s,sa}^A = V_p - V_{s,lv}^A - V_{s,sv}^A$ y de (C.1) $V_{s,sa}^A = V_p - V_{s,lv}^A - \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}V_{s,lv}^A = V_p - V_{s,lv}^A \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}\right)$. Así se cumple (C.3).

Por (ii) se sigue que $E_{lv}(0)V_{s,lv}^A - E_{sa}V_{s,sa}^A < 0$ y sustituyendo (C.3), entonces $(E_{lv}(0) + E_{sa} + \frac{E_{sa}E_{lv}(0)}{E_{sv}})V_{s,lv}^A - E_{sa}V_p < 0$. Finalmente, se ha probado (C.2).

Por otra parte, suponiendo una condición $V^A = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A)$ tal que satisface las ecuaciones (C.1)-(C.3). Sumando las entradas de V^0 se tiene que $V_{s,lv}^A + V_{s,sa}^A + V_{s,sv}^A = V_1 + V_p - V_{s,lv}^A \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}\right) + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}V_{s,lv}^A = V_p$. Esto es V^A , satisface (iii) de la definición 5.

Se sabe que $\widehat{Q}_{mi}(V^A) = \frac{1}{R_{mi}}(E_{sv}V_{s,sv}^A - E_{lv}(0)V_{s,lv}^A)$, sustituyendo (C.3), se sigue que $\widehat{Q}_{mi}(V^A) = \frac{1}{R_{mi}} \left(E_{sv} \left(\frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}}V_{s,lv}^A \right) - E_{lv}(0)V_{s,lv}^A \right) = 0$. Entonces V^A , cumple (i) de la definición 5.

De (C.1) se implica que $V_{s,lv}^A E_{lv}(0) E_{sv} < \left(V_p - V_{s,lv}^A - V_{s,lv}^A \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} \right) E_{sa} E_{sv}$ y sustituyendo (C.2) se tiene $V_1 E_{lv}(0) E_{sv} < V_{s,sa}^0 E_{sa} E_{sv}$. Entonces $V_{s,lv}^A E_{lv}(0) - V_{s,sa}^A E_{sa} < 0$. Dividiendo esta última expresión por R_{ao} se obtiene (ii) de la definición 5.

□

Lemma C.0.3. *Considerando el sistema de ecuaciones diferenciales*

$$\dot{V}_{s,lv} = 0, \quad (\text{C.5})$$

$$\dot{V}_{s,sa} = -Q_s, \quad (\text{C.6})$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s. \quad (\text{C.7})$$

con condición inicial $v = (V_{s,lv}(T_0), V_{s,sa}(T_0), V_{s,sv}(T_0)) = (v_{lv}, v_{sa}, v_{sv})$ que satisface $\hat{Q}_{mi}(v) = 0$ y $\hat{Q}_{ao}(v) < 0$, o bien $\hat{Q}_{mi}(v) < 0$ y $\hat{Q}_{ao}(v) = 0$. Entonces las funciones $\hat{Q}_{ao}(t)$ y $\hat{Q}_{mi}(t)$ toman las expresiones

$$\hat{Q}_{ao}(t) = \frac{1}{R_{ao}} [E_{sa} \cdot K (e^{-\beta T_0} - e^{-\beta t}) - E_{sa}v_{sa} + E_{lv}(t)v_{lv}], \quad (\text{C.8})$$

$$\hat{Q}_{mi}(t) = \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv} \cdot K (e^{-\beta T_0} - e^{-\beta t}) + E_{sv}v_{sv} - E_{lv}(t)v_{lv}], \quad (\text{C.9})$$

donde $K = \frac{E_{sa}v_{sa} - E_{sv}v_{sv}}{E_{sa} + E_{sv}}$ y $\beta = \frac{1}{R_s}(E_{sa} + E_{sv})$ son constantes positivas.

Demostración. Como la función $V_{s,lv}$ evaluada en el tiempo inicial T_0 es v_{lv} se sigue de la ecuación (C.5) que $V_{s,lv}(t) = v_{lv}$ para todo tiempo t mayor que el instante inicial. De (C.6) y (C.7) se tiene que para toda t se cumple que $V_{s,sa}(t) + V_{s,sv}(t) = V_2$, con $V_2 = v_{sa} + v_{sv}$. Entonces si se multiplica (C.6) por $\frac{E_{sa}}{R_s}$ y (C.7) por $\frac{E_{sv}}{R_s}$ y si se restan ambas ecuaciones se llega a que $\dot{Q}_s = -\frac{1}{R_s}(E_{sa} + E_{sv})Q_s = -\beta Q_s$, de donde se concluye que

$$Q_s(t) = Q_s^0 e^{-\beta t}, \quad (\text{C.10})$$

$$Q_s^0 = \frac{1}{R_s} (E_{sa}v_{sa} - E_{sv}v_{sv}).$$

Pero entonces si se sustituye la expresión (C.10) en (C.6)-(C.7) se tiene que:

$$\dot{V}_{s,sa} = -Q_s^0 e^{-\beta t}, \quad (\text{C.11})$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s^0 e^{-\beta t}. \quad (\text{C.12})$$

De (C.11) se obtiene

$$V_{s,sa}(t) = \frac{Q_s^0}{\beta} e^{-\beta t} + C_1,$$

y de (C.12)

$$V_{s,sv}(t) = -\frac{Q_s^0}{\beta} e^{-\beta t} + C_2.$$

Finalmente, se llega a que

$$V_{s,lv}(t) = v_{lv} \quad (\text{C.13})$$

$$, V_{s,sa}(t) = K (e^{-\beta t} - e^{-\beta T_0}) + v_{sa}, \quad (\text{C.14})$$

$$V_{s,sv}(t) = K (e^{-\beta T_0} - e^{-\beta t}) + v_{sv}, \quad (\text{C.15})$$

donde $K = \frac{E_{sa}v_{sa} - E_{sv}v_{sv}}{E_{sa} + E_{sv}}$. Entonces de las expresiones \widehat{Q}_{mi} y \widehat{Q}_{ao} en función de $V_{s,lv}$, $V_{s,sa}$ y $V_{s,sv}$, dadas en (3.8) y (3.9), se tiene que

$$\begin{aligned} \widehat{Q}_{ao}(t) &= \frac{1}{R_{ao}} [E_{lv}(t)v_{lv} - E_{sa}K (e^{-\beta t} - e^{-\beta T_0}) - E_{sa}v_{sa}], \\ \widehat{Q}_{mi}(t) &= \frac{1}{R_{mi}} [E_{sv}K (e^{-\beta T_0} - e^{-\beta t}) + E_{sv}v_{sv} - E_{lv}(t)v_{lv}]. \end{aligned}$$

De lo anterior se concluyen las expresiones finales (C.8) y (C.9). Resta probar que $K > 0$. Para ello se utiliza que $R_{mi}\widehat{Q}_{mi} + R_{ao}\widehat{Q}_{ao} + R_s Q_s = 0$. Suponiendo que $\widehat{Q}_{mi}(v) = 0$ y $\widehat{Q}_{ao}(v) < 0$ se implica que $Q_s(v) = -\frac{R_{ao}}{R_s}\widehat{Q}_{ao}(v) > 0$.

Mientras, si se asume que $\widehat{Q}_{ao}(v) = 0$, $\widehat{Q}_{mi}(v) < 0$, se implica que $Q_s(v) = -\frac{R_{mi}}{R_s}\widehat{Q}_{mi}(v) > 0$. En cualquier caso, por definición 3.10, se concluye que $E_{sa}v_{sv} - E_{sv}v_{sv} > 0$ y por lo tanto K es una constante positiva.

□

Lemma C.0.4. *Sea \mathcal{K}_A el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_A = \left\{ \left(V, V_p - V \left(1 + \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} \right), \frac{E_{lv}(0)}{E_{sv}} V \right) : 0 \leq V \leq V_p \cdot K_E \right\},$$

donde $K_E = \frac{E_{sa}E_{sv}}{E_{sa}E_{sv} + E_{lv}(0)E_{sa} + E_{lv}(0)E_{sv}}$. Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial $\eta = (V_{s,lv}^A, V_{s,sa}^A, V_{s,sv}^A) \in \mathcal{K}_A$ en el intervalo $(0, T_0)$, donde T_0 está definido en el teorema 3.1.2, satisface ser positiva.

Demostración. Por el teorema 3.1.2, si $t \in [0, T_0)$ entonces la solución en este intervalo satisface que $Q_{ao}(T_0) = 0$, $Q_{mi} < 0$ para todo $0 < t \leq T_0$ y $Q_{ao} < 0$ para todo $0 < t < T_0$. Lo cual implica que el sistema (3.4)-(3.6) es equivalente al sistema (C.5)-(C.7) para todo $t \in (0, T_0)$. Más aún, por el lema C.0.3, las funciones $V_{s,lv}(t)$, $V_{s,sa}(t)$ y $V_{s,sv}(t)$ toman las expresiones (C.13)-(C.15). Puesto que las constantes $V_1, V_{s,sv}^0, R_s, Q_s^0, E_{sa}, E_{sv}$ y la función $1 - e^{-\beta t}$ son positivas, entonces se deduce la positividad de $V_{s,lv}(t)$ y $V_{s,sv}(t)$.

Por otra parte, las condiciones $Q_{mi} < 0$ y $Q_{ao} < 0$ también implican que

$$E_{sv}V_{s,sv}(t) < E_{lv}(t)V_1 < E_{sa}V_{s,sa}(t) \tag{C.16}$$

para todo $0 < t < T_0$. Entonces $V_{s,sa}$ está acotada inferiormente por la función positiva $g(t) = E_{sa}^{-1}E_{lv}(t)V_1$ y se concluye que $V_{s,sa}$ tiene que ser positivo en el intervalo $(0, T_0)$.

□

Lemma C.0.5. *Considerando el sistema de ecuaciones diferenciales*

$$\dot{V}_{s,lv} = -\widehat{Q}_{ao}, \quad (\text{C.17})$$

$$\dot{V}_{s,sa} = \widehat{Q}_{ao} - Q_s, \quad (\text{C.18})$$

$$\dot{V}_{s,sv} = Q_s, \quad (\text{C.19})$$

con condición inicial $v = (v_{lv}, v_{sa}, v_{sv}) = (V_{s,lv}(t_0), V_{s,sa}(t_0), V_{s,sv}(t_0))$ que satisface $\widehat{Q}_{ao}(t_0) = 0$. Entonces, para todo tiempo $t > t_0$, $V_{s,lv}(t)$ y $V_{s,sa}(t)$ toman las expresiones siguientes:

$$\begin{aligned} V_{s,lv}(t) = & v_{lv}\gamma \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} + \frac{E_{lv}(t_0)}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} \left(e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2} \right) \right) \\ & + \frac{\gamma}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) \left(\frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_1} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} \left(e^{(\tau-t)\lambda_1} \right. \right. \\ & \left. \left. - e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) \right) V_{s,lv}(\tau) d\tau + V_p + V_p\gamma \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} \right), \quad (\text{C.20}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V_{s,sa}(t) = & v_{lv}\gamma \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{t\lambda_2} - e^{(t_0-t)\lambda_1} \right) + \frac{E_{lv}(t_0)}{E_{sa}} \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) \right) \\ & + \frac{\gamma}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2} \right) + \frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) \\ & V_{s,lv}(\tau) d\tau + V_p\gamma \frac{R_{ao}}{E_{sa}} \left(e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2} \right). \quad (\text{C.21}) \end{aligned}$$

Las constantes positivas λ_1, λ_2 y γ están definidas por $\lambda_1 = \frac{1}{2}\eta - \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$, $\lambda_2 = \frac{1}{2}\eta + \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$, $\gamma = \frac{\lambda_1\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1}$ y $\eta = \frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_s}$.

Demostración. Considerando la versión reducida del sistema (C.17)-(C.19) (Ver (3.14)-(3.15)) en su forma matricial:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} = \left(\frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & -\frac{E_{sa}}{R_{ao}} \\ \frac{E_{sv}}{R_s} & \eta \end{bmatrix} \right) \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{E_{sv}}{R_s} V_p \end{bmatrix}, \quad (\text{C.22})$$

donde $\eta = \frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_s}$ y

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{E_{sa}}{R_{ao}} \\ \frac{E_{sv}}{R_s} & \eta \end{bmatrix}$$

. Entonces (C.22) se escribe de la forma

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} + A \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} = \frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{E_{sv}}{R_s} V_p \end{bmatrix} \quad (\text{C.23})$$

de donde se concluye que

$$\frac{d}{dt} \left(e^{At} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} \right) = \frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} e^{At} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} + e^{At} \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{E_{sv}}{R_s} V_p \end{bmatrix}. \quad (\text{C.24})$$

Integrando de t_0 a $t > t_0$ a cada lado se tiene

$$e^{At} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} = e^{At_0} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix} + \frac{1}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) e^{A\tau} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(\tau) \\ V_{s,sa}(\tau) \end{bmatrix} d\tau + \frac{E_{sv}}{R_s} V_p A^{-1} (e^{At} - e^{At_0}) \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}. \quad (C.25)$$

Multiplicando a cada lado por e^{-At} se llega finalmente a

$$\begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} = e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix} + \frac{1}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) e^{A(\tau-t)} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(\tau) \\ V_{s,sa}(\tau) \end{bmatrix} d\tau + \frac{E_{sv}}{R_s} V_p A^{-1} (I_2 - e^{A(t_0-t)}) \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}. \quad (C.26)$$

Se puede calcular $A^{-1} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$ resolviendo la ecuación algebraica $A \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}$,

o sea

$$\begin{aligned} -\frac{E_{sa}}{R_{ao}} y &= 0, \\ \frac{E_{sv}}{R_s} x + \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} + \frac{E_{sv}}{R_s} \right) y &= 1, \end{aligned}$$

es decir, $y = 0$ $x = \frac{R_s}{E_{sv}}$, sustituyendo en (C.26) queda finalmente

$$\begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix} = e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix} + \frac{1}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) e^{A(\tau-t)} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(\tau) \\ V_{s,sa}(\tau) \end{bmatrix} d\tau + V_p (I_2 - e^{A(t_0-t)}) \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}. \quad (C.27)$$

Para calcular la exponencial de tA , se necesita determinar los valores propios de A . Como el polinomio característico de A es

$$P(\lambda) = \lambda^2 - \lambda\eta + \frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s},$$

entonces las raíces están dadas por $\lambda_1 = \frac{1}{2}\eta - \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$, $\lambda_2 = \frac{1}{2}\eta + \frac{1}{2}\sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$. Note que

$$\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s} = \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} - \frac{E_{sv}}{R_s}\right)^2 + \frac{2E_{sa}^2}{R_{ao}R_s} + \frac{2E_{sv}E_{sa}}{R_s^2} + \frac{E_{sa}^2}{R_s^2}$$

y por lo tanto λ_1 y λ_2 son raíces reales. El hecho que λ_2 es positiva es evidente y usando que $\eta = |\eta| = \sqrt{\eta^2} > \sqrt{\eta^2 - 4\frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}R_s}}$ se puede probar que λ_1 también es positiva.

Además,

$$tA = P(tB)P^{-1}$$

, donde

$$\begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} \text{ y } \begin{bmatrix} v_{lv}^1 & v_{lv}^2 \\ V_2^1 & V_2^2 \end{bmatrix}$$

siendo $\begin{bmatrix} v_{lv}^i \\ V_2^i \end{bmatrix}$ el vector propio correspondiente a λ_i .

Luego se calculan estos vectores propios resolviendo los sistemas de ecuaciones algebraicos $A \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \lambda_i \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$. Es fácil ver que ambos vectores propios son:

$$\begin{bmatrix} -\frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1} \\ 1 \end{bmatrix} \text{ y } \begin{bmatrix} -\frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_2} \\ 1 \end{bmatrix}$$

y por lo tanto,

$$P = \begin{bmatrix} -\frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1} & -\frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_2} \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \text{ y } P^{-1} = \gamma \begin{bmatrix} -\frac{R_{ao}}{E_{sa}} & -\frac{1}{\lambda_2} \\ \frac{R_{ao}}{E_{sa}} & \frac{1}{\lambda_1} \end{bmatrix}$$

, donde

$$\gamma = \frac{\lambda_1\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = \frac{E_{sa}E_{sv}}{R_{ao}\sqrt{\left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} - \frac{E_{sv}}{R_s}\right)^2 + 2\frac{E_{sa}^2}{R_{ao}R_s} + 2\frac{E_{sv}E_{sa}}{R_s^2} + \frac{E_{sa}^2}{R_s^2}}}$$

. es una cantidad positiva y finalmente

$$\begin{aligned} e^{At} &= P \begin{bmatrix} e^{t\lambda_1} & 0 \\ 0 & e^{t\lambda_2} \end{bmatrix} P^{-1} \\ &= \gamma \begin{bmatrix} \frac{e^{t\lambda_1}}{\lambda_1} - \frac{e^{t\lambda_2}}{\lambda_2} & \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} (e^{t\lambda_1} - e^{t\lambda_2}) \\ \frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{t\lambda_2} - e^{t\lambda_1}) & \frac{e^{t\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{t\lambda_1}}{\lambda_2} \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (\text{C.28})$$

Si se multiplica la matriz (C.28) evaluada en $(\tau - t)$ por la matriz $\begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$

que aparece en (C.26), queda $e^{A(\tau-t)} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$ es igual a

$$\gamma \begin{bmatrix} \frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_1} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} (e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2}) & 0 \\ \frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2}) + \frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_2} & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{C.29})$$

Por otra parte,

$$e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \gamma \begin{bmatrix} \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} \\ \frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{(t_0-t)\lambda_2} - e^{(t_0-t)\lambda_1}) \end{bmatrix} \quad (C.30)$$

Sustituyendo (C.29) y (C.30) en (C.27) queda $\begin{bmatrix} V_{s,lv}(t) \\ V_{s,sa}(t) \end{bmatrix}$ es igual a

$$e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} V_p + V_p \gamma \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} \right) \\ V_p \gamma \frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2}) \end{bmatrix} + \frac{\gamma}{R_{ao}} \int_{t_0}^t E_{lv}(\tau) \begin{bmatrix} \left(\frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_2} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_1} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} (e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2}) \right) V_{s,lv}(\tau) \\ \left(\frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{(\tau-t)\lambda_1} - e^{(\tau-t)\lambda_2}) + \frac{e^{(\tau-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(\tau-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) V_{s,sa}(\tau) \end{bmatrix} d\tau \quad (C.31)$$

Del hecho que $\widehat{Q}_{ao}(t_0) = 0$ se tiene que $E_{lv}(t_0)V_{s,lv}(t_0) = E_{sa}V_{s,sa}(t_0)$ y por lo tanto $V_{sa}(t_0) = \frac{E_{lv}(t_0)}{E_{sa}}V_{s,lv}(t_0)$, de lo cual se deduce que

$$e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix} = V_{s,lv}(t_0) e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{E_{lv}(t_0)}{E_{sa}} \end{bmatrix}$$

, donde $V_{s,lv}(t_0) = v_{lv}$, o sea $e^{A(t_0-t)} \begin{bmatrix} V_{s,lv}(t_0) \\ V_{s,sa}(t_0) \end{bmatrix}$ es igual a

$$v_{lv} \gamma \begin{bmatrix} \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_2} + \frac{E_{lv}(t_0)}{R_{ao}\lambda_1\lambda_2} (e^{(t_0-t)\lambda_1} - e^{(t_0-t)\lambda_2}) \\ \frac{R_{ao}}{E_{sa}} (e^{t\lambda_2} - e^{(t_0-t)\lambda_1}) + \frac{E_{lv}(t_0)}{E_{sa}} \left(\frac{e^{(t_0-t)\lambda_2}}{\lambda_1} - \frac{e^{(t_0-t)\lambda_1}}{\lambda_2} \right) \end{bmatrix} \quad (C.32)$$

Finalmente de (C.31) y (C.32) se obtienen las expresiones integrales para $V_{s,lv}(t)$ y $V_{s,sa}(t)$ dadas en (C.20)-(C.21).

□

Lemma C.0.6. *Sea \mathcal{K}_B el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_B = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } B, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^B = (V_{s,lv}^B, V_{s,sa}^B, V_{s,sv}^B) \in \mathcal{K}_B$$

en el intervalo (T_0, T_1) , donde T_0 y T_1 están definidos en el teorema 3.2.2, satisface ser positiva.

Demostración. Por teorema 3.2.2 se sabe que la eyección ventricular ocurre en el periodo $[T_0, T_1]$ y por la ecuación (3.47) se tiene que $V_{s,sa}(t)$ es positiva en esta fase.

Además, se conoce que el sistema (3.4)-(3.7) es equivalente al sistema (C.17)-(C.19), para todo $t \in [T_0, T_1]$. Considerando a este último sistema en su versión extendida se tiene que:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{s,lv} &= \frac{-E_{lv}(t)}{R_{ao}} V_{s,lv} + \frac{E_{sa}}{R_{ao}} V_{s,sa} \\ \dot{V}_{s,sa} &= \frac{E_{lv}(t)}{R_{ao}} V_{s,lv} - \left(\frac{E_{sa}}{R_{ao}} + \frac{E_{sa}}{R_s} \right) V_{s,sa} + \frac{E_{sv}}{R_s} V_{s,sv}, \\ \dot{V}_{s,sv} &= -\frac{E_{sv}}{R_s} V_{s,sv} + \frac{E_{sa}}{R_s} V_{s,sa}. \end{aligned}$$

Reescribiendo la primera y tercera ecuación del sistema anterior en términos

de $V_{s,sa}(t)$, se tiene

$$V_{s,lv} = \frac{E_{sa}}{R_{ao}} e^{-\frac{1}{R_{ao}} \int E_{lv}(t) dt} \int_0^t V_{s,sa}(s) e^{\frac{1}{R_{ao}} \int E_{lv}(s) ds} ds,$$

$$V_{s,sv} = \frac{E_{sa}}{R_{mi}} e^{-\frac{E_{sv}}{R_s} t} \int_0^t V_{s,sa}(s) e^{\frac{E_{sv}}{R_s} s} ds.$$

Entonces, $V_{s,lv}$ and $V_{s,sv}$ son también positivas para todo $t \in [T_0, T_1]$, porque $V_{s,sa}$ es positiva.

□

Lemma C.0.7. *Sea \mathcal{K}_C el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_C = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } C, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^C = (V_{s,lv}^C, V_{s,sa}^C, V_{s,sv}^C) \in \mathcal{K}_C$$

en el intervalo (T_1, T_2) , donde T_1 y T_2 están definidos en el teorema 3.3.1, satisface ser positiva.

Demostración. Para $t \in [T_1, T_2)$ la dinámica de las variables de estado está dada por (C.5)-(C.7) con condición inicial $V^C = V(T_1)$. Recuerde que este vector de condiciones iniciales es positivo por el anterior lema. Usando prácticamente los mismos argumentos que para la otra fase isovolúmica, se concluye que la solución permanece positiva en este intervalo. □

Lemma C.0.8. *Sea \mathcal{K}_D el conjunto definido por*

$$\mathcal{K}_D = \{V \in \mathbb{R}^3 : V \text{ es una condición inicial del tipo } D, i = 1, 2, 3\}.$$

Entonces la solución del sistema (3.4)-(3.7) con condición inicial

$$V^D = (V_{s,lv}^D, V_{s,sa}^D, V_{s,sv}^D) \in \mathcal{K}_D$$

en el intervalo (T_2, T_3) , donde T_2 y T_3 están definidos en el teorema 3.4.1, satisface ser positiva.

Demostración. Se sabe que la fase de llenado ocurre en el periodo $[T_2, T]$ y que durante esta fase el sistema (3.4)-(3.7) es equivalente al sistema (3.72)-(3.74).

Por definición de fase de llenado se cumple que para todo $t \in [T_2, T]$, se satisface que $\widehat{Q}_{mi} > 0$ y $\widehat{Q}_{ao} < 0$. Entonces, se satisface que $E_{sv}V_{s,sv} > E_{lv}(t)V_{s,lv}$ y $E_{sa}V_{s,sa} > E_{lv}(t)V_{s,lv}$.

Usando la ecuación (3.72), se sigue $\dot{V}_{s,lv} > 0$. Entonces $V_{s,lv}$ es estrictamente creciente durante la fase de llenado. Como la condición inicial para el sistema ha sido probada que es positiva, entonces $V_{s,lv}$ permanece positiva en $[T_2, T_3]$. Finalmente, $V_{s,sa}$ y $V_{s,sv}$ también tienen que ser positivas, porque estas funciones satisfacen $V_{s,sv} > g_1$ and $V_{s,sa} > g_2$, donde g_1 and g_2 son funciones positivas definidas por $g_1 = E_{sv}^{-1}E_{lv}(t)V_{s,lv}$ y $g_2 = E_{sa}^{-1}E_{lv}(t)V_{s,lv}$. \square

Bibliografía

- Abel, F. L. y McCutcheon, E. P. (1979). *Cardiovascular Function, Principles and Applications*. Little, Brown and Company.
- Alexander, C. y Sadiku, M. (2009). *Fundamentals of Electric Circuits*. McGraw Hill, fourth edición.
- Burton, J. O., Jefferies, H. J., Selby, N. M., y McIntyre, C. W. (2009). Hemodialysis-induced cardiac injury: Determinants and associated outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4:914–920.
- Cavalcanti, S. y Belardinelli, E. (1996). Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 9(10):982–989.
- Daugirdas, J. T. (2001). Pathophysiology of dialysis hypotension: An update. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(4):S11–S17.
- Defares, J. G., Osbor, J. J., y Hara, H. H. (1965). On the theory of the cardiovascular system. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 27:71–83.
- Espino Vela, J. (1977). *Introducción a la Cardiología*. Librería de Medicina, 8a. edición.

- Ferreira, A., Chen, S., Simaan, M., Boston, J., y Antaki, J. (2005). A nonlinear state-space model of a combined cardiovascular system and a rotary pump. volumen 2005, pp. 897–902.
- Guyton, A. C. y Hall, J. E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, eleventh edición.
- Hann, C. E., Chase, J. G., Desai, T., Froissart, C. B., Revie, J. A., Stevenson, D. J., Lambermont, B. C., Ghuysen, A., Kolh, P., y Shaw, G. M. (2010). Unique parameter identification for cardiac diagnosis in critical care using minimal data sets. *Computer methods and programs in biomedicine*, 99 1:75–87.
- Heldt, T., M.-R. M. G. B. y Mark, R. G. (2010). Cvsim: An open-source cardiovascular simulator for teaching and research. *The Open Pacing, Electrophysiology and Therapy Journal*.
- Heldt, T. y Mark, R. (2005). Understanding post-spaceflight orthostatic intolerance - a simulation study. volumen 32, pp. 631–634.
- Heldt, T., Shim, E., Kamm, R., Mark, R., y Massachusetts (2002). Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *Journal of Applied Physiology*, 92(3):1239–1254.
- Hernández-Ramírez, A. (2014). Aplicación de un modelo del sistema cardiovascular al estudio de anomalías en la circulación sanguínea. Tesis de máster, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Hernández-Ramírez, A., Fraguela-Collar, A., y Lemuz-López, R. (2016). Mathematical modelling of the cardiovascular system haemodynamics. *Research in Computing Science*, 112:53–64.

- Hoppensteadt, F. y Peskin, C. (1992). *Mathematics in medicine and the life sciences*. Texts in applied mathematics. Springer Verlag. Includes bibliographical references and index.
- INEGI (2017). *Estadísticas a propósito del día de muertos (2 de noviembre)*. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI, México.
- Kanski, M., Arheden, H., Wuttge, D. M., Bozovic, G., Hesselstrand, R., y Ugander, M. (2013). Pulmonary blood volume indexed to lung volume is reduced in newly diagnosed systemic sclerosis compared to normals - a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance study addressing pulmonary vascular changes. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(86):1–8.
- Keener, J. y Sneyd, J. (2009a). *Mathematical Physiology*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer, second edición.
- Keener, J. y Sneyd, J. (2009b). *Mathematical Physiology: II: Systems Physiology*.
- Laleg-Kirati, T.-M., Belkhatir, Z., y Diaz Ledezma, F. (2015). Application of hybrid dynamical theory to the cardiovascular system. 457:315–328.
- Lerma, C., Minzoni, A., Infante, O., y José, M. V. (2004). A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure. *Artificial Organs*, 28(4):398–409.
- Maas, J., Pinsky, M., Aarts, L., y Jansen, J. (2012). Bedside assessment of total systemic vascular compliance, stressed volume, and cardiac function curves in intensive care unit patients. *Anesthesia and Analgesia*, 115(4):880–887.
- Mischi, M., Kalker, T. A., Fellow, IEEE, y Korsten, E. H. (2004). Contrast echocardiography for pulmonary blood volume quantification. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 51(9):1137–1147.

-
- Ochagavía, A., Baigorri, F., Mesquida, J., Ayuela, J., Ferrándiz, A., García, X., Monge, M., Mateu, L., Sabatier, C., Clau-Terré, F., Vicho, R., Zapata, L., Maynar, J., y Gil, A. (2014). Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. recomendaciones del grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y rcp de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias. *Medicina Intensiva*, 38(3):154 – 169.
- OMS (2018). *Global health estimates 2016 deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016*. Organización Mundial de la Salud, OMS, Ginebra.
- Ottesen, J. T., Olufsen, M. S., y Larsen, J. K. (2009). *Applied Mathematical Models in Human Physiology*. Monographs on Mathematical Modeling and Computation. SIAM.
- Petterson, D. y Bronzino, J. (2008). *Biomechanics. Principles and applications*. CRC Press, 2a. edición.
- Pironet, A., Dauby, P., Chase, J., Kamoi, S., Janssen, N., Morimont, P., Lambermont, B., y Desaive, T. (2015a). Model-based stressed blood volume is an index of fluid responsiveness. *IFAC-PapersOnLine*, 28(20):291–296.
- Pironet, A., Desaive, T., Geoffrey Chase, J., Morimont, P., y Dauby, P. (2015b). Model-based computation of total stressed blood volume from a preload reduction manoeuvre. *Mathematical Biosciences*, 265:28–39.
- Prohovnik, I., Post, J., Uribarri, J., Lee, H., Sandu, O., y Langhoff, E. (2007). Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27:1861–1869.
- Revie, J., Stevenson, D., Chase, J., Pretty, C., Lambermont, B., Ghuysen, A., Kolh, P., Shaw, G., y Desaive, T. (2013). Evaluation of a model-based he-

- dynamic monitoring method in a porcine study of septic shock. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*.
- Shampine, L. F. (2008). Dissipative approximations to neutral ddes. *Applied Mathematics and Computation*, 203(2):641–648.
- Smith, B., Chase, J., Nokes, R., Shaw, G., y Wake, G. (2004). Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics. *Medical Engineering and Physics*, 26(2):131–139.
- Spelde, P. (2008). Minimal haemodynamic modelling of the circulation. Tesis de máster, University of Groningen.
- Stéphan, F., Flahault, A., Dieudonné, N., Hollande, J., Paillard, F., y Bonnet, F. (2001). Clinical evaluation of circulating blood volumen in critically ill patients-contribution of a clinical scoring system. *British Journal of Anaesthesia*, 86(6):754–762.
- TenVordee, B. J. y Kingma, R. (2000). *A barorreflex model of short term blood pressure and heart rate variability*, volumen 71, pp. 179–200. IOS Press.
- VeterianKey.com (2016). Events and terminology associated with one cardiac cycle (heartbeat) in a normal dog. Accedido en 01-10-2013 a url <http://sindominio.net/ash>.
- Wu, Y., Allaire, P., Tao, G., y Olsen, D. (2007). Modeling, estimation, and control of human circulatory system with a left ventricular assist device. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 15(4):754–767.