

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

POSGRADO EN MATEMÁTICAS

Aplicación de un modelo del sistema cardiovascular
al estudio de anomalías en la circulación sanguínea

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Maestro en Ciencias

PRESENTA

Anabel Hernández Ramírez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Andrés Fraguela Collar

PUEBLA, PUEBLA A 10 DE ENERO 2014

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a las personas más queridas, amadas e importantes en mi vida.

A mis padres, quienes siempre me han apoyado y alentado compartiendo sus sabios consejos y su entusiasmo.

A mis hermanos, quienes siempre me han mostrado su cariño incondicional en los momentos más difíciles.

A mis amigos, que me han acompañado durante estos dos años.

A Dios, por guiarme siempre por el buen camino de la vida y por darme una familia y amigos tan maravillosos, ya que sin todo esto no hubiese sido posible la culminación de esta etapa de mi vida.

Agradecimientos

- A mi asesor, Dr. Andrés Fraguela Collar, gracias por haber aceptado dirigir este trabajo, por siempre confiar en mí y por todo el apoyo que me brindó desde aquellos cursos en los que empezaba mi formación académica hasta el final de este trabajo.
- A mis sinodales: Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna, Dr. Slavisa Djordjevic, Dra. Claudia Lerma González, Dr. Francisco Javier Mendoza Torres, Dra. María Monserrat Morín Castillo, Dr. Jacobo Oliveros Oliveros; a quienes agradezco inmensamente por haber aceptado formar parte de mi jurado y por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.
- A los especialistas en Pediatría Intensivista, los doctores Yaneth Martínez Tovilla y Marco A. Kurezyn Díaz, quien sin conocerme y con una actitud de disposición aceptaron recopilar datos experimentales; ya que sin su importante contribución no hubiera sido posible validar el modelo.
- Al cuerpo académico de modelación matemática y ecuaciones diferenciales, que me permitió hacer uso del laboratorio perteneciente al mismo durante mi estancia en la maestría.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de posgrado a nivel de maestría.

Introducción

WHEN THINKING ABOUT systems, models and understanding everything, it is good to begin with the famous parable of six blind men inspecting an elephant. They are asked to identify the object before them which they cannot see. One man, feeling the elephant's leg, thinks he is touching a tree trunk. Another, grasping the elephant's trunk, thinks he is holding a snake. A third, standing near the moving ear, thinks it is a large, feathered fan. And so it goes for the other men touching the tusk, the side, and the tail of the elephant. Each man gave a different description of the same object, but none is correct.

– James W. Haefner (2005)

(«CUANDO PIENSO ACERCA de sistemas, modelos y el entendimiento de todo, es bueno comenzar con la parábola de seis ciegos inspeccionando un elefante. Se les pide que identifiquen el objeto delante de ellos el cual no pueden ver. Un hombre, sintiendo la pata del elefante, piensa que está tocando el tronco de un árbol. Otro, agarrando la trompa del elefante, piensa que está sosteniendo una víbora. Un tercero, de pie cerca de la oreja en movimiento, piensa que es un gran abanico de plumas. Y así sigue para los otros hombres que tocan el colmillo, el costado y la cola del elefante. Cada hombre da una descripción diferente del mismo objeto, pero ninguna es correcta.»)

Los modelos matemáticos del sistema cardiovascular se clasifican en modelos distribuidos y empaquetados. La primera clase se ha utilizado, principalmente, para estudiar las ondas de presión y flujo a lo largo de las arterias describiendo su comportamiento a través de ecuaciones diferenciales parciales, en relación a esto Gómez y D'Alessandro, 2006, señalan:

Los análogos distribuidos, denominados también de línea de transmisión, utilizan parámetros dependientes del espacio y del tiempo, permitiendo la simulación de velocidades de pulso (de presión) finita y los cambios en la forma de dicho pulso y del pulso de flujo que acontece entre los puntos del sistema.

Este tipo de modelos se basan en analogías con las ecuaciones del telegrafista, en donde los conceptos de resistencia, inercia¹ y conductancia son los principales. Un ejemplo de este tipo de análogo es el modelo unidimensional de Olufsen, el cual permite predecir

¹La inercia hidráulica es el equivalente a la inducción en sistemas eléctricos.

el flujo sanguíneo y la presión en las grandes arterias sistémicas (los interesados en leer más acerca de este modelo pueden revisar el *Capítulo 5* del texto de Ottesen, *et al*, 2009).

La ventaja de los modelos empaquetados y quizá una de las razones por la cual se prefiere a esta clase sobre la otra, es que los parámetros empaquetados ignoran la dependencia espacial de las variables permitiendo dividir al sistema cardiovascular en pocos segmentos y cuyos parámetros físicos se pueden concentrar en un bloque. En Ottesen, *et al*, 2009, se plantea esta clasificación y al respecto de esta segunda clase se menciona lo siguiente:

Another class of models (lumped models) can be obtained by discretizing the partial differential equations. The discretized equations comprise a system of ordinary differential equations, where each discretized variable defines a segment element (a compartment) (Noordergraaf, 1978; Rideout, 1991). Typically, one element can be described in terms of resistances R, inductors L, and capacitors C.

(«Otra clase de modelos (modelos empaquetados) pueden ser obtenidos discretizando las ecuaciones diferenciales parciales. Las ecuaciones discretizadas comprenden un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde cada variable discretizada define un segmento del elemento (un compartimiento) (Noordergraaf, 1978; Rideout, 1991). Típicamente, cada elemento se describe en términos de resistencias R, inductores L, y capacitores C.»)

Ejemplos de análogos empaquetados son los modelos para entender como el gasto cardíaco es determinado y regulado en respuesta a las necesidades metabólicas del organismo, descritos por Keener y Sneyd, 2009; el modelo de “Windkessel” de dos elementos, descrito por el fisiólogo Otto Frank en 1899, el cual pese a su simplicidad ha sido utilizado en el desarrollo de modelos más complejos. Tales como el modelo bidimensional del bombeo cardíaco, propuesto por Adeler y Jacobsen, que describe la contracción y el flujo sanguíneo; el modelo unidimensional del flujo sanguíneo con estructura de árbol, desarrollado en Olufsen, Peskin, *et al*, 2000; y, el modelo de la variabilidad cardiovascular propuesto por Cavalcanti y Belardinelli, 1996.

Es conviene señalar, que en la literatura se pueden encontrar muchos otros modelos sobre circulación sanguínea, sin embargo, se mencionan éstos por el alto impacto que han tenido para la fisiología y la medicina. En el sentido de que trabajos como el de Cavalcanti y Belardinelli, han sido retomados por autores como Lerma, Minzoni, *et al*, 2004, para estudiar la adaptación a la falla renal crónica; mientras los esfuerzos de Ottesen, *et al*, 2009, han conseguido desarrollar un simulador de anestesia comercial denominado por las siglas SIMA (SIMulation in Anesthesia). Como se nota son muchos los modelos matemáticos destinados al estudio del sistema cardiovascular, pero debido a la complejidad del sistema aún no se tiene una comprensión total de los mecanismos involucrados en la aparición y evolución de las enfermedades que lo afectan. Es por este motivo que es necesario seguir investigando al sistema cardiovascular, pues esto

ha contribuido al desarrollo de tratamientos y métodos diagnósticos que, a su vez, han logrado una significativa disminución en la morbimortalidad asociada a él y en una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes.

El problema de investigación de esta tesis consiste en estudiar como el volumen promedio contenido en la circulación pulmonar y sistémica, se afecta por las propiedades mecánicas del corazón y los vasos sanguíneos sin incluir la regulación del sistema nervioso central. Para ello, se persiguen los siguientes objetivos generales:

- Plantear un modelo matemático de los dos circuitos principales, el pulmonar y el sistémico, utilizando analogías muy simples entre parámetros cardiovasculares y elementos de los circuitos eléctricos;
- Encontrar de forma explícita funciones que describan cómo el volumen total de sangre contenido en cada uno de los dos circuitos varía con el tiempo; y,
- Validar el modelo en condiciones normales y en pacientes que ingresan a terapia intensiva; es decir, que al comparar la solución del modelo con datos experimentales, el error relativo sea menor al 5% o sea consistente con hechos conocidos sobre el comportamiento del sistema.

En el capítulo *Preliminares* se presenta un breve respaldo de algunos temas de circuitos eléctricos, modelación matemática y ecuaciones diferenciales que se utilizaron para el desarrollo de este trabajo. Se sugiere revisar la *Sección 1.1*, que trata a grandes rasgos de circuitos de primer orden, ya que permitirá una mejor comprensión de los modelos de Windkessel y de control barorreflejo desarrollado por Cavalcanti y Belardinelli, descritos en la *Sección 1.2*, y de la construcción del modelo propuesto en la tesis. La *Sección 1.3* se dedica al tópico Transformada de Laplace, ya que es el método empleado para resolver el modelo, la mayoría de la información contenida en esta sección fue tomada de libros básicos de ecuaciones diferenciales, por lo cual su lectura puede ser omitida.

Los *Capítulos 2 y 3* son en realidad el grueso de esta tesis, ya que en el primero de ellos se plantea y resuelve el modelo dinámico simplificado de la circulación sanguínea, y en el segundo, se busca la validación del modelo. En este tercer capítulo, se plantea el modelo de multi-compartimentos de Keener y Sneyd, 2009, para identificar los parámetros del modelo dinámico simplificado, debido a la dificultad para determinarlos de manera directa. Además, dado que este modelo considera a los dos ventrículos resultado necesario considerar mediciones invasivas, que por cuestiones éticas sólo se pudieron realizar a pacientes en Terapia Intensiva, motivo por el cual la validación del modelo en situaciones anómalas se restringe al estudio de pacientes críticos.

Finalmente, en el *Capítulo 4* se presentan las perspectivas futuras que se tienen con este trabajo, así como las conclusiones más relevantes de esta tesis, las cuales son:

1. Se propone un modelo dinámico simplificado de la circulación sanguínea global, el cual incorpora las propiedades mecánicas de ambas circulaciones (sistémica y pulmonar) y el funcionamiento de los dos ventrículos como bombas de presión.

2. Se resuelve el modelo matemático por el método de la transformada de Laplace, y se encuentran funciones explícitas para el volumen contenido en ambas circulaciones.
3. Al considerar datos promedio de adultos sanos, se recuperan los valores promedio del volumen sanguíneo contenido en las dos circulaciones, en el sentido de aproximarse a los valores referenciados en textos como Keener y Sneyd, 2009, y Guyton y Hall, 2006, con errores relativos menores a 4%. En este sentido, el modelo resulta ser válido en condiciones normales para adultos.
4. Debido a la falta de información, no se pudo corroborar si numéricamente el modelo es bueno para el estudio de pacientes críticos. Razón por la cual sólo se presentan las observaciones para infantes, clasificadas por grupo de edad, con el objetivo de mostrar cuales serían los alcances de este modelo si se consiguiera una base de datos completa y estadísticamente representativa.

Índice general

Introducción	I
Índice general	v
Índice de figuras	vii
Índice de cuadros	ix
1. Preliminares	1
1.1. Circuitos de primer orden	1
1.1.1. Circuitos <i>RC</i> sin fuente	2
1.1.2. Circuitos <i>RC</i> con fuente	4
1.2. Modelaje matemático	5
1.2.1. Modelo de Windkessel	6
1.2.2. Modelo barorreflejo	7
1.2.3. Windkessel acoplado a un diodo	8
1.3. Transformada de Laplace	9
1.3.1. Definición de la transformada de Laplace	9
1.3.2. Transformada inversa de Laplace	12
1.3.3. Teoremas de traslación	12
2. Modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular	15
2.1. Modelado de los dos corazones	16
2.2. Diagrama eléctrico del sistema cardiovascular	20
2.3. Modelo matemático simplificado del sistema cardiovascular	22
2.3.1. Volumen total de sangre contenido en el circuito pulmonar en un latido	26
3. Aplicación del modelo	31
3.1. Gasto cardíaco y volumen promedio	31
3.2. Análisis cualitativo del modelo	33
3.3. Identificación de parámetros para el modelo	34
3.4. Resultados numéricos	37

3.4.1. Estudio de caso I: Adultos sanos	37
3.4.2. Estudio de caso II: Pacientes pediátricos críticos	39
4. Discusión y conclusiones	47
A. Ecuaciones Diferenciales Ordinarias	51
B. Instrumento de monitoreo	55
C. Notación y algunas definiciones	57
Bibliografía	61
Índice alfabético	63

Índice de figuras

1.1. Circuito RC sin fuente.	2
1.2. Respuesta natural (Alexander y Sadiku, 2009, Fig. 7.2, p. 256).	3
1.3. Circuito RC con fuente.	5
1.4. Modelo de Windkessel (Gómez y D'Alessandro, 2006, Fig. 7, p. 150) .	7
1.5. Modelo de regulación de la presión a corto plazo (Cavalcanti y Belardinelli, 1996, Fig. 1, p. 983)	8
1.6. Modelo modificado de Windkessel (Ottesen, <i>et al</i> , 2009, Fig. 6.1, p. 139)	9
1.7. Gráficas de la función real $f(t)$ y la correspondiente $f(t - a)u(t - a)$.	13
2.1. Cámaras cardíacas y sentido del flujo sanguíneo en ellas (Guyton y Hall, 2006, Fig. 9.1, p. 104).	16
2.2. Diagrama de Wiggers (Guyton y Hall, 2006, Fig. 9.5, p. 107).	17
2.3. Ilustración esquemática de una curva de variaciones de la presión en ventrículo izquierdo referidos a un ciclo cardíaco.	18
2.4. Curvas de variaciones de presión ventricular calculadas con el modelo de Noordegraaf, <i>et al</i> . La gráfica a la derecha representa la del ventrículo derecho y a la izquierda, la del ventrículo izquierdo (Palladino, <i>et al</i> , 2000, Fig. 2 y Fig. 3, págs. 33 y 34.)	19
2.5. Circuito eléctrico análogo al sistema circulatorio	22
3.1. La curva que aparece en rojo es la correspondiente a las variaciones de presión en el ventrículo izquierdo, y en azul la curva de las variaciones de presión en el ventrículo derecho.	38
3.2. Esta figura representa la variación del volumen pulmonar (curva azul) y el volumen sistémico (curva roja) con respecto al tiempo de un individuo con parámetros normales.	39
3.3. Volumen promedio pulmonar en lactantes	43
3.4. Volumen promedio pulmonar en preescolares	44
3.5. Volumen promedio pulmonar en escolar	45
3.6. Volumen promedio pulmonar en adolescentes.	46

Índice de cuadros

1.1. Valores de $q(t)/q_o = e^{-\frac{t}{\tau}}$	4
2.1. Analogías entre Parámetros Cardiovasculares y Circuitos Eléctricos. . .	21
3.1. Valores explícitos de las derivadas parciales de la expresión para el volumen promedio pulmonar.	34
3.2. Valores típicos obtenidos de Keener y Sneyd, 2009.	36
3.3. Parámetros del modelo simplificado para el caso de estudio I: Adultos sanos obtenidos por medio de los modelos de: 1) Hoppensteadt-Peskin, 2)Modelo simplificado de tres compartimentos de Keener-Sneyd. . . .	37
3.4. Resultados de la aplicación del Instrumento de Monitoreo a quince pacientes en Terapia Intensiva del Hospital para el Niño Poblano.	40
3.5. Volumen de eyección y distribución sanguínea en los circuitos sistémico arterial, sistémico venoso y pulmonar en quince pacientes críticos. . . .	41
3.6. Valores de duración del latido cardíaco, sístole y gasto cardíaco en quince pacientes críticos.	41
3.7. Parámetros relacionadas con la resistencia y complianza sistémica y pulmonar de quince pacientes en Terapia Intensiva.	42
3.8. Volúmenes sanguíneos promedio en las dos circulaciones, sistémica y pulmonar, de quince infantes en la Unidad de Terapia Intensiva. . . .	42
B.1. Instrumento de monitoreo.	55
C.1. Parámetros del Modelo Barorreflejo	59
C.2. Parámetros del modelo de multi-compartimentos del sistema circulatorio de Keener y Sneyd, 2009.	59
C.3. Parámetros del modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular	60

**Aplicación de un modelo del sistema cardiovascular
al estudio de anomalías en la circulación sanguínea**

Anabel Hernández Ramírez

Puebla, Pue. a 10 de enero de 2014

Capítulo 1

Preliminares

El objetivo de este capítulo es presentar algunas nociones preliminares que serán de utilidad para el planteamiento y resolución del modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular propuesto en este trabajo de investigación. La *Sección 1.1*, basada principalmente en el texto de Alexander y Sadiku, 2009, está dedicada al estudio de los circuitos de primer orden que contienen un resistor y un capacitor. Los conceptos y leyes enunciados en este primer apartado serán de utilidad, principalmente, cuando se planteen las analogías entre parámetros eléctricos y parámetros cardiovasculares. La *Sección 1.2*, titulada “Modelaje matemático”, describe las cinco etapas de la modelación y desarrolla algunos modelos de circulación sanguínea importantes. En la tercera sección, se presenta el método de Laplace para solucionar ecuaciones diferenciales con coeficientes constantes, ya que este método se aplica para resolver el modelo simplificado de la circulación sanguínea, véase *Sección 2.3*. Esta última sección, contiene información principalmente extraída de los textos de Carmona, 2011, y, Zill y Cullen, 2009.

1.1. Circuitos de primer orden

La aplicación de las leyes de Kirchhoff a un circuito RC , aquel compuesto con un resistor y un capacitor, produce una ecuación diferencial de primer orden. De acuerdo a la forma en que un circuito de primer orden se excita, se clasifican en dos formas. La primera es en *circuitos sin fuente*, aquellos que se excitan mediante las condiciones iniciales del elemento capacitivo, es decir, debido a la energía almacenada inicialmente en el capacitor que provoca el flujo de corriente en el circuito y la disipación gradual en los resistores. La segunda manera de excitar circuitos RC es mediante fuentes independientes.

1.1.1. Circuitos RC sin fuente

Considérese una combinación en serie de un resistor y un capacitor inicialmente cargado, como se muestra en la Figura 1.1. El objetivo es determinar la carga $q(t)$ a lo largo del capacitor. Puesto que el capacitor está inicialmente cargado, es posible suponer que en el momento $t = 0$ la carga inicial es

$$q(0) = q_0. \quad (1.1)$$

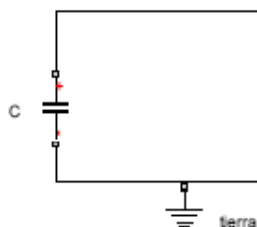


Figura 1.1: Circuito RC sin fuente.

Según la segunda ley de Kirchhoff, el voltaje $E(t)$ a través de un circuito RC cerrado debe ser igual a la suma de las caídas de voltaje a través de cada uno de sus elementos. Si la corriente en cada instante de tiempo se representa por $i(t)$ y $q(t)$ denota la carga en el capacitor, entonces las leyes que establecen las caídas de voltaje a través de un resistor y un capacitor, respectivamente, se enuncian matemáticamente como

$$\begin{aligned} E_R &= Ri, \\ E_C &= \frac{1}{C}q; \end{aligned}$$

donde las letras R y C son constantes de proporcionalidad, y se denominan capacitancia y resistencia, respectivamente. La unidad de la resistencia es el ohm (Ω), nombre que recibe en honor al físico alemán George Simon Ohm quien determinó, experimentalmente en 1826, la ley fundamental que relaciona a la tensión y la corriente en un resistor. Michael Faraday, químico y físico inglés, también es reconocido por ser uno de los mayores experimentadores en la historia al llamar farad (f) a la unidad de la capacitancia.

Así, el modelo matemático para el circuito RC de la Figura 1.1 es

$$R \frac{dq}{dt} + \frac{1}{C}q = 0, \quad (1.2)$$

pues se conoce la corriente $i(t)$ se relaciona con la carga $q(t)$ en el capacitor mediante $i(t) = \frac{dq}{dt}$. Cuya solución está dada por

$$q(t) = q_0 e^{-\frac{t}{RC}}. \quad (1.3)$$

Esto demuestra que la respuesta en carga del circuito RC es una caída exponencial de la carga inicial. Como la respuesta se debe a la energía inicial almacenada y a las características físicas del circuito y no a una fuente externa de tensión, se le llama *respuesta natural* del circuito.

La respuesta natural se ilustra gráficamente en la Figura 1.2. Note que en $t = 0$, se tiene la condición inicial dada en la ecuación (1.1). Al aumentar t , el valor de la carga tiende a cero. La rapidez con la cual la carga decrece se expresa en términos de la constante de tiempo τ , definida como el tiempo requerido para que la respuesta disminuya en un factor de $\frac{1}{e}$, o 36,8% de su valor inicial. Para la ecuación diferencial (1.2), el valor de la constante de tiempo es $\tau = RC$. En efecto, puesto que por definición $q(\tau) = q_0 e^{-1}$ entonces $e^{-\frac{\tau}{RC}} = e^{-1}$. Luego, en términos de la constante de tiempo, la ecuación (1.3) puede ser escrita como

$$q(t) = q_0 e^{-\frac{t}{\tau}}.$$

Esta forma de escribir la solución es importante, pues permite tabular los valores de $t_k = k\tau$ y $\frac{q(t_k)}{q_0}$ para $k \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$, como se presentan en la Tabla 1.1, y llegar a las conclusiones siguientes:

- para cada intervalo de tiempo τ , la carga se reduce en 36,8% de su valor anterior, $q(t + \tau) = q(t)/e = 0,368q(t)$, independientemente del valor de t ,
- las cargas $q(t)$ son menores que uno por ciento de q_0 después de 5τ (cinco constantes de tiempo).

En este sentido, se supone que el capacitor está completamente descargado o cargado después de cinco constantes de tiempo. En otras palabras, le toma 5τ para que el circuito alcance el estado estable o estado estacionario.

Observe también que cuando más pequeña es la constante de tiempo, más rápido la carga decrece, es decir, la respuesta es más rápida. Un circuito con una constante de tiempo pequeña produce una respuesta rápida en alcanzar el estado estable, debido a la rápida disipación de la energía almacenada, mientras un circuito con una constante de tiempo grande da una respuesta lenta porque es más tardado alcanzar el estado estable. De cualquier manera, sea la constante grande o pequeña, el circuito alcanza el estado estable en cinco constantes de tiempo.

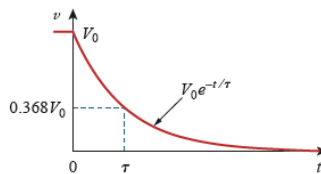


Figura 1.2: Respuesta natural (Alexander y Sadiku, 2009, Fig. 7.2, p. 256).

t	$q(t)/q_o$
τ	0.36788
2τ	0.13534
3τ	0.04979
4τ	0.01832
5τ	0.00674

Cuadro 1.1: Valores de $q(t)/q_o = e^{-\frac{t}{\tau}}$.

1.1.2. Circuitos RC con fuente

Considere los circuitos RC que aparecen en la Figura 1.3, es decir, se está en el caso en que una fuente independiente actúa en un circuito RC . Nuevamente, se selecciona a la carga del capacitor como la respuesta a determinar. Se asume una condición inicial q_o en el capacitor. Aplicando la segunda ley de Kirchhoff, se tiene

$$R \frac{dq}{dt} + \frac{1}{C} q = E(t), \quad (1.4)$$

donde $E(t)$ es la tensión aplicada al circuito.

La ecuación diferencial ordinaria (1.4) es lineal con respecto a $q(t)$ y a su derivada. Además, como se considera el caso en que el circuito RC es excitado por una fuente, se tiene $E(t) \neq 0$. Se sabe la solución general de la ecuación (1.4) es igual a la suma de la solución general de la ecuación homogénea asociada, ecuación (1.3), y de la solución particular de la ecuación no homogénea. Aplicando el método de variación acotada, se obtiene que la *respuesta completa* (o respuesta total) del circuito RC a la aplicación de una fuente de voltaje, asumiendo que el capacitor se encuentra inicialmente cargada, es igual a:

$$q(t) = q_o e^{-\frac{t}{RC}} + e^{-\frac{t}{RC}} \int E(t) e^{\frac{t}{RC}} dt \quad (1.5)$$

Clásicamente, la solución $q(t)$ se descompone, en términos de las respuestas a las fuentes, en dos componentes: la respuesta natural, debido a la energía almacenada inicialmente en el elemento capacitivo, y la respuesta forzada, producida por una fuente externa al circuito. En la sección anterior se discutió la respuesta natural, en cuanto a la respuesta forzada, ésta adquiere el nombre del hecho de que esta solución tiene que adaptarse a la forma de las excitaciones ó fuentes del circuito, representadas por $E(t)$.

Otra forma de descomponer a $q(t)$ es en términos de la permanencia de las respuestas. La respuesta transitoria; es la parte temporal de la respuesta completa, en el sentido de que conforme el tiempo se incrementa, esta componente tiende a cero. La respuesta en estado estable o estacionaria, describe el comportamiento del circuito cuando la componente transitoria ha desaparecido, es decir, mucho tiempo después que

una fuerza de excitación externa es aplicada. Conviene resaltar que por lo estudiado anteriormente “mucho tiempo” queda definido en términos de la constante de tiempo, $\tau = RC$. Esto equivale a afirmar que la respuesta completa es la suma de la respuesta transitoria y estacionaria.

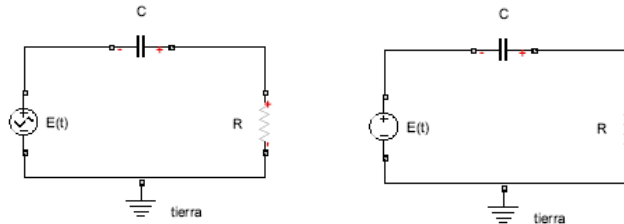


Figura 1.3: Circuito RC con fuente.

1.2. Modelaje matemático

La descripción matemática de un sistema o fenómeno, denominada *modelo matemático*, es una idealización de la realidad, que permite hacer un análisis de datos utilizando técnicas y herramientas matemáticas. Es por esta razón que en todas las áreas: sociales y administrativas; de la salud, biológicas y ambientales; ciencias exactas, ingeniería y tecnología; es deseable expresar el comportamiento de algún sistema o fenómeno de la vida real en términos matemáticos.

Para la construcción y validación de un modelo matemático se deben tener en cuenta cinco etapas:

1. La identificación de las variables responsables del cambio en el sistema. En una primera variante del modelo sólo se incorporan aquellas variables, que de acuerdo al interés del investigador resulten relevantes al estudio. En esta etapa se especifica el nivel de resolución del modelo.
2. El planteamiento de una serie de hipótesis razonables para describir el sistema. Estas suposiciones incluirán toda ley empírica que pueda ser aplicable al sistema.
3. La formulación matemática. En esta etapa se busca expresar las hipótesis en ecuaciones matemáticas. Con frecuencia las hipótesis hechas al estudiar un sistema involucran razones de cambios de una o varias variables, por lo cual la formulación matemática de tales suposiciones resulta ser una ecuación diferencial o un sistema de ecuaciones diferenciales. Por ejemplo, como se estudio en la sección anterior, el problema de determinar la respuesta de un circuito RC, la que se supondrá como la tensión $E(t)$ a lo largo del capacitor, tiene como modelo matemático la ecuación: $R \frac{dq}{dt} + \frac{1}{C}q = E(t)$ (q es la cantidad de carga, R la resistencia, C la capacitancia).

4. La resolución del modelo. Resolver la o las ecuaciones obtenidas en la etapa anterior y mostrar las predicciones del modelo.
5. La comprobación del modelo. Si la solución es consistente con los datos experimentales o con hechos conocidos se debe validar el modelo, cabe señalar que tal solución puede ser solamente una aproximación de la solución exacta del problema. Si las predicciones producidas por el modelo son pobres, entonces se puede incrementar el nivel de resolución del modelo o cambiar las hipótesis.

Los modelos matemáticos de la circulación sanguínea se clasifican en empaquetados o “lumped”, y distribuidos o de líneas de transmisión. Dado que el modelo dinámico simplificado propuesto en este trabajo es un modelo por compartimentos, resulta conveniente conocer otros modelos de este tipo. El primer modelo que se describe es el Windkessel de dos elementos, pues pese a ser un modelo muy simple y el cual omite muchas variables del sistema, ha conseguido ser un modelo representativo del sistema arterial periférico.

1.2.1. Modelo de Windkessel

Análogo empaquetado resistivo-capacitivo descrito por el fisiólogo Otto Frank. En este modelo se representa la aorta y las partes próximas de las grandes ramas de la aorta por una cámara de aire elástica, con una presión uniforme, P , y volumen interno, V , que es linealmente proporcional a esta presión, esta hipótesis se expresa matemáticamente como

$$V = CP$$

donde C la constante característica de proporcionalidad. Además, suponiendo que en los pequeños vasos el flujo se da en régimen de Poiseuille y la presión en el lado venoso es igual a cero entonces se asume que la tasa de cambio del volumen interno es proporcional a la presión dentro de la cámara, esto es

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P}{R}.$$

La constante de proporcionalidad, R , es la resistencia periférica del sistema.

Finalmente, como el flujo se conserva y considerando que durante la sístole hay un flujo sanguíneo adicional desde el corazón hasta la cámara de aire se tiene:

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} = C \frac{dP}{dt} + \frac{P}{R},$$

donde Q_{in} es el flujo sanguíneo en el corazón.

Incorporando al modelo clásico de Otto Frank, la resistencia aórtica se obtiene el modelo de Windkessel de tres elementos el cual matemáticamente se describe por una ecuación de flujo y un circuito de Windkessel de tres elementos. El modelo de Windkessel modificado ha conseguido explicar otras dinámicas en la circulación sanguínea,

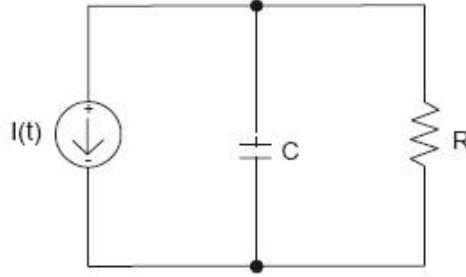


Figura 1.4: Modelo de Windkessel (Gómez y D'Alessandro, 2006, Fig. 7, p. 150)

como el modelo de Cavalcanti y Belardinelli, 1996, el cual permite analizar la influencia del retardo en el control barorreflejo de la actividad del corazón. A continuación se presenta un breve resumen del modelo matemático.

1.2.2. Modelo barorreflejo

Cavalcanti y Belardinelli, 1996, proponen el modelo de la Variabilidad Cardiovascular usando una ecuación diferencial de retardo. Debido a que la variabilidad del latido cardíaco (HRV, por las siglas en inglés de la palabra Heart Rate Variability) depende de las propiedades mecánicas del corazón y los vasos; éstas se representan por las ecuaciones

$$\frac{dP_s(t)}{dt} = w[R_s Q(t) - P_s(t)], \text{ con } w = \frac{1}{R_s C_{sa}}, \quad (\text{CB1})$$

$$P(t) = P_s(t) + rQ(t); \quad (\text{CB2})$$

donde r denota la resistencia aórtica, R_s la resistencia periférica, C_{sa} la complianza sistémica arterial, $P(t)$ la presión arterial media y $P_s(t)$ la presión en la aorta y grandes arterias proximales.

Derivado de negar la naturaleza pulsátil de la bomba cardíaca, 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 cardíaco, $T(t)$,

$$Q(t) = \frac{V(t - \tau)}{T(t - \tau)}. \quad (\text{CB3})$$

El tiempo de retardo τ , aparece al considerar el período latente involucrado en el reflejo barorreceptor.

El modelo completo de Cavalcanti y Belardinelli, se tiene cuando el latido cardíaco depende de la presión en estado estable de acuerdo a la ley sigmoideal

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\frac{\alpha P}{P_n}}}, \text{ con } \gamma \gg T_m - T_s; \quad (\text{CB4})$$

y la curva de presión-volumen de eyección en estado estable se modela como

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

En la Figura 1.5 se presenta la representación esquemática del modelo matemático empleado para estudiar la influencia del retardo en la regulación barorreflexa de la cavidad cardíaca, a través del análisis de la regulación de la presión a corto plazo.

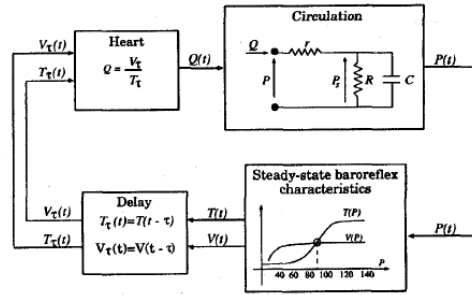


Figura 1.5: Modelo de regulación de la presión a corto plazo (Cavalcanti y Belardinelli, 1996, Fig. 1, p. 983)

1.2.3. Windkessel acoplado a un diodo

Adeler y Jacobsen (veáse *Capítulo 3* del libro de Ottesen, *et al*, 2009) emplean el Windkessel de tres elementos acoplado a un diodo como disipador para obtener una curva más realista de la presión asociada con respecto al tiempo. En la Figura 1.6, el diodo indicado por AV simula a la válvula aórtica, este modelo además se caracteriza por una impedancia aórtica característica R_o , una resistencia periférica total, R_s y una complianza arterial total C_s .

Al respecto de este modelo en Ottesen, *et al*, 2009, se refiere lo siguiente:

Although strikingly simple, the model gives a very good description of the input impedance of the arterial system (Toy, Melbin, and Noordergraaf, 1985; Westerhof and Stergiopulos, 1998; Olufsen, Nadim, and Lipsitz, 2002). Using this type of model, the entire human cardiovascular system may be described as a network of compliances, resistances, and inductances not reflecting anatomical properties.

(«Aunque sorprendentemente simple, el modelo da una muy buena descripción de la impedancia de entrada del sistema arterial (Toy, Melbin, y Noordergraaf, 1985; Westerhof y Stergiopulos, 1998; Olufsen, Nadim y Lipsitz, 2002). Usando este tipo de modelo, el sistema cardiovascular humano entero puede ser descrito como una red de complancias, resistencias e inductancias que no reflejan las propiedades anatómicas.»)

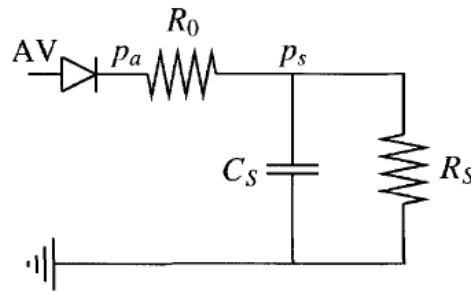


Figura 1.6: Modelo modificado de Windkessel (Ottesen, *et al*, 2009, Fig. 6.1, p. 139)

1.3. Transformada de Laplace

El método de la transformada de Laplace consiste en transformar una ecuación diferencial mediante un operador integral en una ecuación algebraica racional, resolver la ecuación algebraica y empleando la transformada inversa de Laplace obtener la solución de la ecuación diferencial. Esta técnica es particularmente útil para ecuaciones diferenciales que contienen funciones de forzamiento continuas a trozos.

Históricamente esta teoría es reciente, como se puede notar de la cita extraída de Logan, 2000:

The transform goes back to the late 1700s and is named for the great French mathematician and scientist Pierre de Laplace, although the basic integral goes back earlier to L. Euler. The English engineer O. Heaviside developed much of the operational calculus for transform methods in the early 1900s.

(«La transformada se remonta a finales de 1700 y es nombrada por el gran matemático y científico francés Pierre de Laplace, a pesar de que la integral básica se remonta a L. Euler. El ingeniero inglés O. Heaviside desarrollo gran parte del calculo operacional para los métodos de transformadas a principios de 1900s.»)

1.3.1. Definición de la transformada de Laplace

DEFINICIÓN 1.3.1. Sea $f(t)$ una función arbitraria definida en el intervalo $0 \leq t < \infty$. Entonces la integral

$$\int_0^{\infty} f(t)e^{-st} dt \quad (1.6)$$

se llama **transformada de Laplace** de $f(t)$, siempre y cuando la integral impropia converja.

Se escribe $\mathcal{L}[f(t)]$ que significa que el operador \mathcal{L} se aplica a la función $f(t)$ para generar una función $F(s)$, cuyo dominio son aquellos valores de s para los cuales la integral de Laplace existe.

En Zill y Cullen, 2002, se señala que condiciones suficientes para que exista la transformada de Laplace de $f(t)$ son:

- f es continua a trozos en $[0, \infty)$, es decir, si para cualquier intervalo $0 \leq a \leq t \leq b$ hay, cuando mucho, un número finito de puntos t_k , $k = 1, 2, \dots, n$ ($t_{k-1} < t_k$), en los cuales f tiene discontinuidades finitas y es continua en todo el intervalo (t_{k-1}, t_k) .
- f es de orden exponencial α , que significa existen constantes $T > 0$, $M > 0$ y $\alpha \in \mathbb{R}$ tales que $|f(t)| \leq Me^{\alpha t}$, $\forall t \in (T, \infty)$.

Algunos ejemplos triviales de funciones de orden exponencial y continuas a trozos en $[0, \infty)$ son las funciones constantes, y toda función continua y acotada en $[0, \infty)$. Para funciones de este tipo se demuestra existe su transformada de Laplace, aunque, cabe resaltar existen funciones que no satisfacen estas condiciones y sin embargo es posible aplicarles el operador \mathcal{L} para generar una nueva función; como por ejemplo, la función $f(t) = t^{-1/2}$ que no es continua a trozos en $[0, \infty)$.

TEOREMA 1.1. *Sea $f(t)$ una función definida para todo real $t \geq 0$. Si f es continua a trozos y de orden exponencial α , entonces $\mathcal{L}[f(t)]$ existe para $s > \alpha$.*

Demostración. Debido a que f es de orden exponencial α existen $T > 0$ y $M > 0$ tales que $|f(t)| \leq Me^{\alpha t}$ para todo $t > T$. Luego, como f es continua a trozos en $[0, \infty)$, existen intervalos $(0, a_1)$, (a_1, a_2) , \dots , (a_{n-1}, T) donde f es continua. Entonces tomando la transformada de Laplace de f , se tiene que

$$F(s) = \int_0^\infty f(t)e^{-st} dt = \sum_{k=1}^n \int_{a_{k-1}}^{a_k} f(t)e^{-st} dt + \int_{a_n}^\infty f(t)e^{-st} dt, \quad a_0 = 0, \quad a_n = T$$

donde las primeras n integrales existen, porque como $f(t)$ es continua en (a_{k-1}, a_k) para toda $k \in \{1, 2, \dots, n\}$, también lo es $f(t)e^{-st}$.

Por otro lado, siempre que $s > \alpha$, se sigue que la última integral es absolutamente convergente. En efecto,

$$\begin{aligned} \left| \int_{a_n}^\infty f(t)e^{-st} dt \right| &\leq \int_{a_n}^\infty |f(t)| e^{-st} dt \\ &\leq M \int_{a_n}^\infty e^{(\alpha-s)t} dt \\ &= M \left[\frac{e^{(\alpha-s)t}}{\alpha-s} \right]_{a_n}^\infty \\ &= \frac{Me^{(\alpha-s)a_n}}{s-\alpha}. \end{aligned}$$

Como consecuencia, la última integral converge y se concluye que $\mathcal{L}[f(t)]$ existe. ■

COROLARIO 1.2. *Haciendo que $s \rightarrow \infty$ se obtiene el resultado $\lim_{s \rightarrow \infty} F(s) = 0$ cuando $F(s)$ es de crecimiento exponencial.*

Algunas de las propiedades de la transformada de Laplace más relevantes se enuncian en los teoremas siguientes.

TEOREMA 1.3 (Linealidad). *La transformada de Laplace es un operador lineal.*

Demostración. Sean $f(t)$ y $g(t)$ cualesquiera par de funciones cuya transformada de Laplace exista. Sean a, b cualesquiera par de constantes. Se busca probar que se cumple

$$\mathcal{L}[(af + bg)(t)] = a\mathcal{L}[f(t)] + b\mathcal{L}[g(t)]$$

En efecto, dado que la transformada de Laplace es una transformación mediante la integral impropia de Riemann, entonces de la linealidad del operador integral se implica la linealidad de la transformada. ■

TEOREMA 1.4 (Transformada de Laplace de la derivada de una función). *Sea*

1. $f(t)$ es continua para toda $t \geq 0$ y de orden exponencial α ,
2. $f'(t)$ es continua a trozos en $[0, \infty)$ y
3. $\lim_{t \rightarrow \infty} \{f(t)e^{-st}\} \rightarrow 0$ para $s > \alpha$.

Entonces

$$\mathcal{L}[f'(t)] = s\mathcal{L}[f(t)] - f(0) \quad \text{para } s > \alpha,$$

Demostración.

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[f'(t)] &= \int_0^{\infty} f'(t)e^{-st} dt \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \int_0^T f'(t)e^{-st} dt \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \left\{ [f(t)e^{-st}]_0^T + s \int_0^T f(t)e^{-st} dt \right\} \\ &= s\mathcal{L}[f(t)] - f(0) \end{aligned}$$

La generalización del anterior enunciado se encuentra en el siguiente teorema, donde se define la transformada de Laplace de la n -ésima derivada de f . ■

TEOREMA 1.5. Si $f, f', \dots, f^{(n-1)}$ son continuas en $[0, \infty)$, son de orden exponencial y si $f^{(n)}(t)$ es continua por trozos en $[0, \infty)$, entonces

$$\mathcal{L}[f^{(n)}(t)] = s^n F(s) - s^{(n-1)} f(0) - s^{(n-2)} f'(0) - \dots - f^{(n-1)}(0),$$

donde $F(s) = \mathcal{L}[f(t)]$.

TEOREMA 1.6 (Transformada de Laplace de una función periódica). Si $f(t)$ es continua a trozos en $[0, \infty)$, de crecimiento exponencial y periódica con período T , entonces

$$\mathcal{L}[f(t)](s) = \frac{1}{1 - e^{sT}} \int_0^T e^{-st} f(t) dt.$$

Demostración. Por la aditividad respecto al intervalo de integración se tiene

$$\mathcal{L}[f(t)] = \int_0^T f(t) e^{-st} dt + \int_T^\infty f(t) e^{-st} dt.$$

Luego, aplicando la invariancia frente a una traslación para T , a la última integral, y la definición de función periódica

$$\begin{aligned} \int_T^\infty f(t) e^{-st} dt &= \int_{T-T}^{\infty-T} f(t-T) e^{-s(t-T)} dt \\ &= \int_0^\infty f(t) e^{-s(t-T)} dt \\ &= e^{sT} \mathcal{L}[f(t)]. \end{aligned}$$

Finalmente, sustituyendo esta última expresión en la primera igualdad y despejando $\mathcal{L}[f(t)]$ se obtiene el resultado. ■

1.3.2. Transformada inversa de Laplace

DEFINICIÓN 1.3.2 (Transformada inversa de Laplace). Si $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$, entonces, $\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = f(t)$ se llama transformada inversa de $F(s)$.

La transformada inversa de Laplace también es lineal; esto es, si F y G son las transformadas de Laplace de f y g , respectivamente, entonces

$$\mathcal{L}^{-1}[(aF + bG)(s)] = a\mathcal{L}^{-1}[F(s)] + b\mathcal{L}^{-1}[G(s)].$$

1.3.3. Teoremas de traslación

TEOREMA 1.7 (Primer teorema de traslación). Si $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$ y $a \in \mathbb{R}$, entonces $\mathcal{L}[e^{at} f(t)] = F(s - a)$.

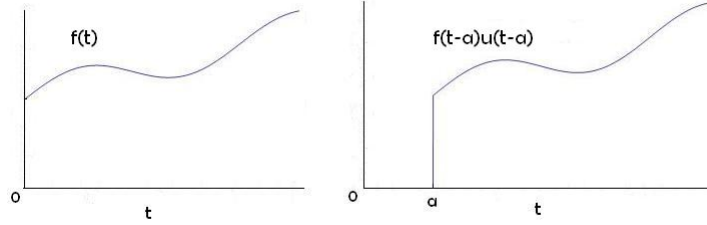


Figura 1.7: Gráficas de la función real $f(t)$ y la correspondiente $f(t-a)u(t-a)$

Demostración. Por definición

$$\mathcal{L}[e^{at}f(t)] = \int_0^{\infty} e^{\alpha t} f(t) e^{-st} dt = \int_0^{\infty} f(t) e^{(a-s)t} dt = F(s-a).$$

■

TEOREMA 1.8 (Forma inversa del primer teorema de traslación). Si $\mathcal{L}^{-1}[F(s)] = f(t)$, entonces $\mathcal{L}^{-1}[F(s-a)] = e^{at}f(t)$.

TEOREMA 1.9 (Segundo teorema de traslación). Si $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$ con $a > 0$, entonces $e^{-as}F(s)$ es la transformada de

$$f(t-a)u(t-a),$$

$$\text{donde } u(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases} \quad (1.7)$$

Demostración. Puesto que la función $u(t-a)$ es cero si $t < a$ y es uno si $t > a$, la función $f(t-a)u(t-a)$ es cero para $t < a$, y para $t > a$ su gráfica es exactamente la de $f(t)$ para $t > 0$, trasladada hacia la derecha una distancia a , como en la Figura 1.7. De donde se tiene que

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[f(t-a)u(t-a)] &= \int_0^{\infty} f(t-a)u(t-a)e^{-st} dt = \int_a^{\infty} f(t-a)e^{-st} dt \\ &= \int_0^{\infty} f(x)e^{-s(x+a)} dx = e^{-sa} \mathcal{L}[f(t)] = e^{-sa} F(s). \end{aligned}$$

■

La función (1.7) es conocida con el nombre de función salto unitario o de Heaviside. También el teorema anterior posee una forma inversa, la cual queda enunciada en el siguiente teorema.

TEOREMA 1.10 (Forma inversa del segundo teorema de traslación). Si $\mathcal{L}[f(t)] = F(s)$ con $a > 0$, entonces $\mathcal{L}^{-1}[e^{-as}F(s)] = f(t-a)u(t-a)$.

Capítulo 2

Modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular

Definiendo al sistema cardiovascular, en condiciones normales, como un conjunto integrado por: el corazón, músculo hueco que se encuentra dividido en cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos; 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 (vea, Figura 2.1) 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 a los pulmones, y la izquierda, propulsa sangre oxigenada a los tejidos. Es en este sentido que se consideran dos corazones y se distinguen dos circulaciones:

- la *circulación sistémica* que comprende: el ventrículo izquierdo, la aorta y todas las arterias que de ella se originan, los capilares y las venas que conducen la

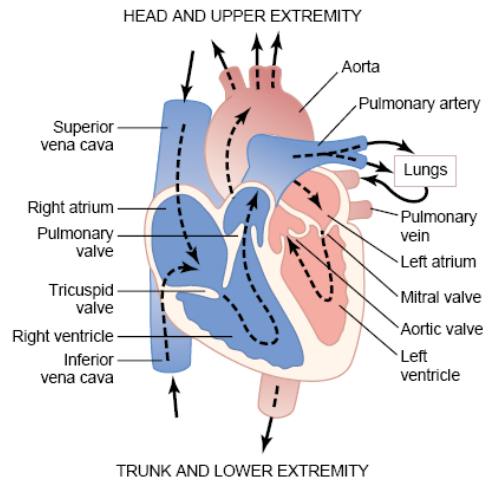


Figura 2.1: Cámaras cardíacas y sentido del flujo sanguíneo en ellas (Guyton y Hall, 2006, Fig. 9.1, p. 104).

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.

Uno de los objetivos de este capítulo es presentar el modelo dinámico de la circulación sanguínea humana que ha sido basado en la tesis titulada “*Modelación matemática del sistema cardiovascular*” (Hernández Ramírez, 2011). Cabe señalar que se realizaron algunas modificaciones al planteamiento del modelo original, porque hipótesis necesarias para reflejar el comportamiento real no fueron consideradas.

2.1. Modelado de los dos corazones

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 período de relajación, llamado diástole, durante el cual se llena de sangre; seguido por un período de contracción, llamado sístole. En el área de medicina y fisiología, un diagrama de Wiggers (veáse, Fig. 2.2) permite ilustrar las fases del ciclo cardíaco y su relación con los movimientos mecánicos del corazón y su habilidad de bombear sangre, al mostrar en una misma figura los cambios de presión en la

aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta; los cambios de volumen ventricular; el electrocardiograma y el fonocardiograma.

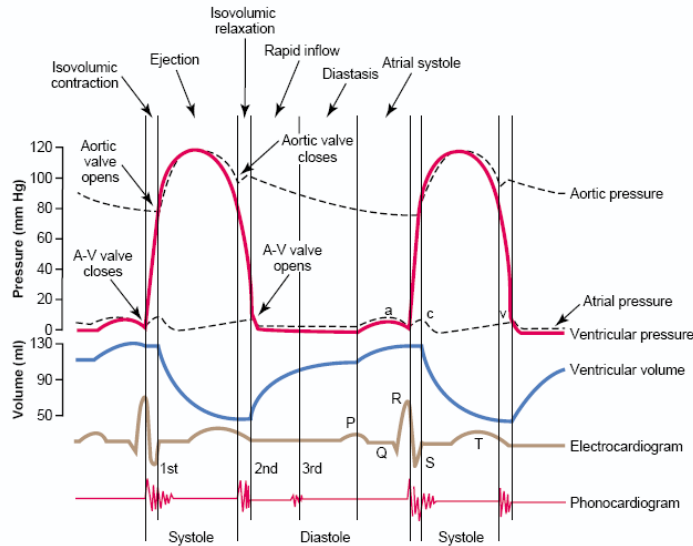


Figura 2.2: Diagrama de Wiggers (Guyton y Hall, 2006, Fig. 9.5, p. 107).

Para describir cómo circula la sangre en cada corazón, se considera como condiciones iniciales a las válvulas aurículo-ventriculares abiertas y las válvulas sigmoideas cerradas.

Como resultado de la enérgica contracción del ventrículo izquierdo (derecho), la presión ventricular comienza rápidamente a ascender, como muestra la Figura 2.3, y cuando ésta es superior a la de la aurícula izquierda (derecha) provoca el cierre de la válvula mitral (tricúspide). Durante un intervalo de tiempo, aproximadamente de 0.02 a 0.03s, todas las válvulas se mantienen cerradas lo cual provoca que no ocurran variaciones en el volumen ventricular. A este intervalo se le conoce como *contracción ventricular isovolumétrica*.

Cuando la presión ventricular izquierda se eleva ligeramente por encima de los 80 mm Hg (y la presión ventricular derecha ligeramente por encima de los 8 mm Hg), las presiones ventriculares impulsan la apertura de las válvulas sigmoideas. Es decir, para abrir la válvula aórtica (pulmonar) se necesita que la presión ventricular venza la presión mínima que alcanza la aorta (arteria pulmonar), clínicamente este valor recibe el nombre de presión diastólica. A partir de este momento la sangre comienza a ser expulsada hacia la aorta (arteria pulmonar), durante el primer tercio del *período de expulsión* el volumen de sangre que atraviesa la válvula sigmoidea es mayor de lo que puede fluir a través de la arteria, lo que provoca que tanto la presión aórtica (pulmonar) como la intraventricular continúen aumentando hasta un valor máximo,

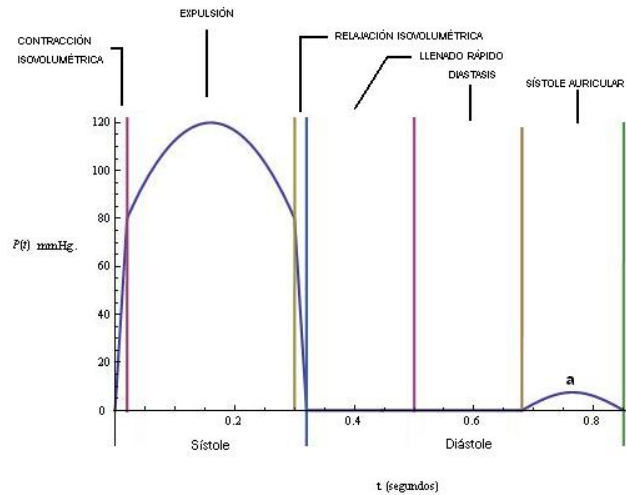


Figura 2.3: Ilustración esquemática de una curva de variaciones de la presión en ventrículo izquierdo referidos a un ciclo cardíaco.

denominado presión sistólica y que es aproximadamente de 120 mm Hg (25 mm Hg).

Una vez alcanzado este valor máximo, el flujo de sangre disminuye paulatinamente, generando un declive en el volumen expulsado y la presión ventricular; cuando la presión en la aorta (arteria pulmonar) supera la ventricular, se cierran las válvulas aórtica (pulmonar), y comienza la diástole ventricular. Desde que se cierran las válvulas sigmoideas hasta que se abren las auriculoventriculares, el volumen de sangre del ventrículo (volumen residual) no varía, pero la presión ventricular continúa disminuyendo hasta el grado de hacerse inferior a la auricular, y provocar la apertura de la válvula mitral (tricúspide). Como durante la sístole ventricular las válvulas aurículo-ventriculares estuvieron cerradas, las aurículas acumularon sangre y debido únicamente al pequeño gradiente de presión es que el ventrículo inicia el *llenado rápido*. Posteriormente continúa el llenado, sólo con la sangre procedente de las venas que pasa directamente al ventrículo, en la Figura 2.3 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, cuando la válvula mitral (tricúspide) se encuentra abierta y la válvula aórtica (pulmonar) cerrada, la aurícula izquierda (derecha) se contrae impulsando sangre hacia el ventrículo izquierdo (derecho); completando el llenado ventricular para comenzar de nuevo el ciclo.

La Figura 2.3 es sólo una ilustración basada en el diagrama de Wiggers, que representa la variación de la presión del ventrículo izquierdo con respecto al tiempo, sin

embargo, un comportamiento más cercano al real sería considerar el modelo de Palladino, Ribeiro y Noordegraaf, en donde los ventrículos son descritos como fuentes de presión dependientes del tiempo y del volumen (en la Figura 2.4 se presentan gráficamente las presiones, calculadas con este modelo, en el ventrículo izquierdo y derecho para un corazón normal).

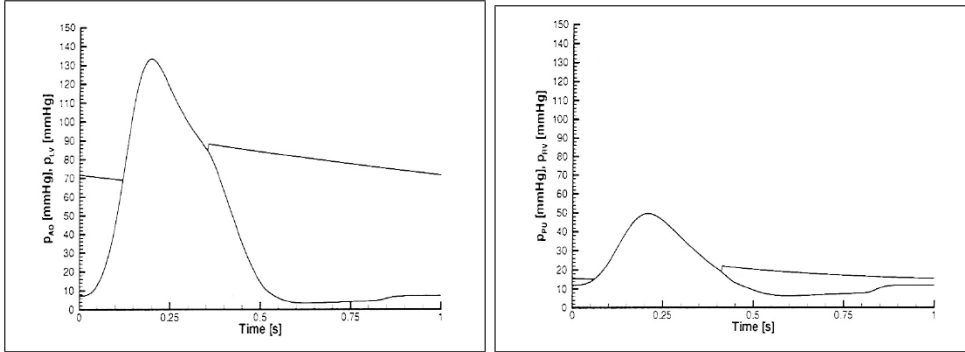


Figura 2.4: Curvas de variaciones de presión ventricular calculadas con el modelo de Noordegraaf, *et al.* La gráfica a la derecha representa la del ventrículo derecho y a la izquierda, la del ventrículo izquierdo (Palladino, *et al.*, 2000, Fig. 2 y Fig. 3, págs. 33 y 34.)

Buscando obtener un modelo fenomenológico de la circulación sanguínea, basta considerar al corazón como dos bombas de presión acopladas, modeladas matemáticamente por dos funciones dependientes del tiempo, cada una de las cuales aproximan el comportamiento de la gráfica que aparece en la Figura 2.3.¹ Es decir, teniendo en cuenta las diferencias cuantitativas de las curvas de variaciones de presión de ambos ventrículos pero suponiendo que cualitativamente son las mismas, aunado a las hipótesis de que el bombeo de los dos corazones es periódico y que no existe desfase entre ambas curvas, se han aproximado éstas por las funciones $\xi_{CI} : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ y $\xi_{CD} : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ definidas a continuación:

$$\xi_{CI}(t) = \begin{cases} P_{sa} \text{Sen}\left(\frac{\pi}{T_o} t\right), & 0 \leq t \leq T_o \\ 0, & T_o \leq t \leq T; \end{cases} \quad (2.1)$$

$$\xi_{CD}(t) = \begin{cases} P_{pa} \text{Sen}\left(\frac{\pi}{T_o} t\right), & 0 \leq t \leq T_o \\ 0, & T_o \leq t \leq T, \end{cases} \quad (2.2)$$

¹Para el planteamiento del modelo únicamente los ventrículos son considerados como las fuentes, debido a que como se señala en Guyton, 2006, 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 a aumentar la eficacia del bombeo ventricular hasta un 25 %.

y fuera del intervalo, por $\xi_{CI}(t) = \xi_{CI}(t+T)$, $\xi_{CD}(t) = \xi_{CD}(t+T)$, para todo $t \geq 0$. Se denotan P_{sa} y P_{pa} a los parámetros de la presión a la entrada de las arterias sistémicas² y arterias pulmonares; T_o representa el tiempo de duración desde el inicio de la fase de contracción isovolumétrica hasta el termino de la relajación isovolumétrica; y T la duración del ciclo cardíaco.

2.2. Diagrama eléctrico del sistema cardiovascular

El procedimiento general para predecir el comportamiento de un sistema consiste en crear un modelo que lo imite estructural o funcionalmente. En este caso se ha optado por la construcción de un análogo eléctrico que simula las propiedades fisiológicas más generales de todos los subsistemas que participan en la circulación global sanguínea: corazones izquierdo y derecho; capilares, arterias y venas, tanto pulmonares como sistémicos; considerando únicamente los conceptos de resistencia y complianza vascular como los centrales. A continuación se enuncian sus definiciones:

DEFINICIÓN 2.2.1. *La complianza (C) de una cámara vascular, término inverso de la elastancia, es la relación entre el volumen del vaso (V) con respecto a las variaciones de presión (ΔP), dada por la ecuación:*

$$C = \frac{V}{\Delta P}. \quad (2.3)$$

DEFINICIÓN 2.2.2. *La resistencia vascular (R) se define como la relación entre el el gradiente de presión en la dirección axial (ΔP) y el flujo total del fluido (Q), de acuerdo a la ecuación:*

$$R = \frac{\Delta P}{Q}. \quad (2.4)$$

La expresión para (2.4) se obtiene a partir de la relación de Poiseuille para tubos cilíndricos rígidos y fluidos de viscosidad constante e incomprensibles. Una exposición acerca de la deducción de esta ley se puede encontrar en muchos textos (revise, por ejemplo, la *Sección 2.1.1* de Hernández Ramírez, 2011, o la *Sección 11.1* de Keener y Sneyd, 2009); puesto que desde 1842, cuando Jean Poiseuille publicó sus estudios sobre flujo a través de los tubos capilares de vidrio, se conoce este resultado.

Hoppensteadt y Peskin, 2002, denominan *vasos de complianza* a aquellos vasos sanguíneos que satisfacen la relación (2.3) y *vasos de resistencia* a aquellos que cumplen la relación (2.4). Además de considerar estas definiciones, para el planteamiento del modelo también se supuso que C y R son constantes, con lo cual se pueden establecer analogías con los circuitos eléctricos; por ejemplo, la presión al voltaje, el volumen a la carga y el flujo a la intensidad de corriente. Tales analogías son resumidas en el Cuadro 2.1.

²Este valor es el que clínicamente se conoce como presión sistólica

Parámetros Cardiovasculares	Análogos en Circuitos Eléctricos
P =presión (mm de Hg.)	E =tensión (volt)
V =volumen (ml)	q =carga (culombios)
$Q = \frac{dV}{dt}$ =flujo (ml/seg)	$i = \frac{dq}{dt}$ =intensidad (amperios)
$C = \frac{V}{\Delta P}$ =complianza (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 2.1: Analogías entre Parámetros Cardiovasculares y Circuitos Eléctricos.

En el planteamiento de este símil los cuatro compartimentos, que corresponden a la distribución sanguínea a través de los sistemas arteriales y venosos, se caracterizan como un circuito vascular elástico con parámetros hidrodinámicos concentrados. Es decir, cada uno de los compartimentos se modelan como un *vaso de complianza*. Mientras que los compartimentos asociados a la circulación sanguínea en los capilares pulmonares y sistémicos se modelan como *vasos de resistencia*. Aunque en la realidad todos los vasos sanguíneos poseen propiedades resistivas y de complianza, sin embargo, en la práctica autores como Ottesen et al., 2004, han señalado que:

Las arterias sistémicas son vasos de complianza que se estrechan a lo largo de su longitud y se vuelven más rígidos con radios más pequeños. Más todavía, al extremo distal del árbol arterial, en el nivel de las arteriolas, existe una mayor resistencia al flujo.

Otra hipótesis importante es que cada una de las ramas, que corresponden respectivamente a la circulación pulmonar y sistémica, son consideradas como grandes compartimentos del sistema cardiovascular. Denotando mediante v_p y v_s a funciones del tiempo t que miden el volumen total de sangre en el instante t contenido en el compartimento pulmonar y sistémico, respectivamente. Al definir estas funciones se efectúa una simplificación importante del modelo, ya que no se están tomando en cuenta las variaciones espaciales del volumen sanguíneo a lo largo de cada una de las ramas del sistema.

El resultado de considerar todas las ideas anteriores es la construcción del circuito eléctrico análogo al sistema circulatorio que aparece en la Figura 2.5. Para la lectura de tal diagrama es necesario tomar en cuenta que las abreviaturas de los parámetros cardiovasculares: R , C , Q (véase Cuadro 2.1); se subindican con las letras **s** y **p** para referirse a la circulación sistémica y a la pulmonar, respectivamente. Ahora bien para diferenciar entre el sistema arterial y venoso se emplean los subíndices **a** y **v**. De igual forma que para el modelo de Mungumuru y Roe, descrito en Gómez Pérez, 2006, fuentes de voltaje representan los ventrículos y empleando notación de los circuitos se denotan ξ_{CI} y ξ_{CD} a las diferencias de presión a través de la acción de bombeo del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho.

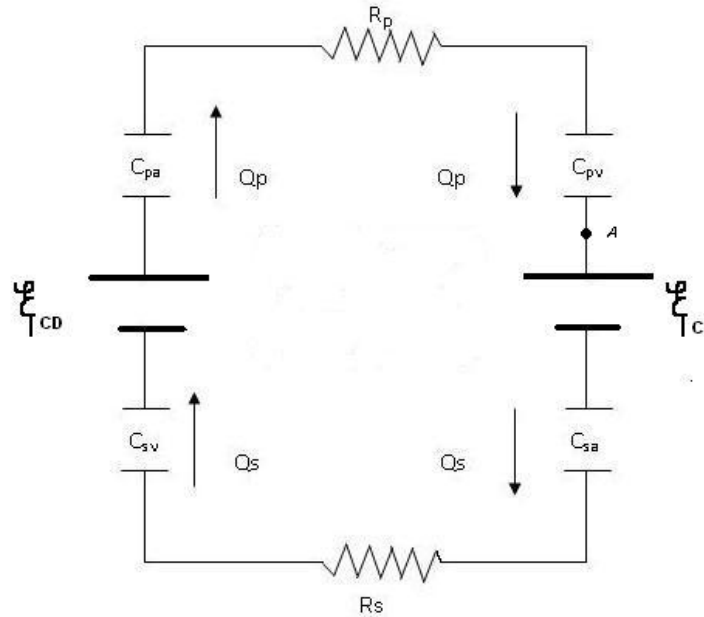


Figura 2.5: Circuito eléctrico análogo al sistema circulatorio

2.3. Modelo matemático simplificado del sistema cardiovascular

En la búsqueda de un modelo dinámico es que se estudia al circuito con dos fuentes, propuesto en la anterior sección, empleando el análisis de circuitos. Aplicando la ley de corriente de Kirchoff en el nodo A , ubicado entre el corazón izquierdo y el capacitor que representa a las venas pulmonares, se obtiene la siguiente relación para el balance del flujo sanguíneo entre ambas circulaciones:

$$Q_p = Q_s. \quad (2.5)$$

Además de que la ecuación (2.5) se correlaciona con la realidad, dado que prácticamente la circulación pulmonar tiene el mismo flujo que la circulación sistémica, también implica que los elementos del circuito están conectados en serie.

Debido a que el circuito eléctrico (vea, Figura 2.5) es una trayectoria cerrada se emplea la ley de voltajes de Kirchoff, la cual establece que la suma de caídas de tensión es igual a la suma de aumentos de tensión alrededor de un lazo, con la cual se

obtiene que

$$\begin{aligned}\Delta P &= Q_p R_p + v_p \left(\frac{1}{C_{pv}} + \frac{1}{C_{pa}} \right) \\ &+ Q_s R_s + v_s \left(\frac{1}{C_{sv}} + \frac{1}{C_{sa}} \right) \\ &= \xi_{CI} + \xi_{CD}.\end{aligned}\quad (2.6)$$

El planteamiento del modelo debe considerar dos hipótesis adicionales que tienen sentido real y las cuales son:

- H1. El volumen contenido en los dos circuitos es igual a una constante, ya que en condiciones normales existe una cantidad constante de sangre en cada cuerpo humano;
- H2. Las funciones v_p y v_s deben ser definidas positivas, pues representan volumen sanguíneo y no tiene sentido referirse a volúmenes negativos.

Luego por H1, se tiene que $v_s + v_p = V_o$, donde V_o es una constante positiva. Entonces $\frac{dv_p}{dt} = -\frac{dv_s}{dt}$. Por (2.5) y denotando $v = v_p$, la ecuación (2.6) puede ser escrita como

$$(R_p - R_s)v'(t) + \left(\frac{1}{C_{pv}} + \frac{1}{C_{pa}} - \frac{1}{C_{sv}} - \frac{1}{C_{sa}} \right) v(t) = \xi_{CI} + \xi_{CD} - \left(\frac{V_o}{C_{sv}} + \frac{V_o}{C_{sa}} \right). \quad (2.7)$$

La cual tiene como única función desconocida a $v(t)$, ya que como se estudio en la *Sección 2.1* las funciones ξ_{CI} y ξ_{CD} pueden ser aproximadas. La ecuación (2.7) es el modelo matemático que se considera en lo sucesivo.

Al definir

$$R = R_p - R_s, \quad (N1)$$

$$\frac{1}{C_p} = \frac{1}{C_{pv}} + \frac{1}{C_{pa}}, \quad (N2)$$

$$\frac{1}{C_s} = \frac{1}{C_{sv}} + \frac{1}{C_{sa}}, \quad (N3)$$

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_p} - \frac{1}{C_s}, \quad (N4)$$

$$f(t) = \frac{1}{R} \left\{ \xi_{CI}(t) + \xi_{CD}(t) - \frac{V_o}{C_s} \right\}. \quad (N5)$$

Se puede considerar el problema con condición inicial

$$v'(t) + \frac{1}{RC}v(t) = f(t) \quad \text{con} \quad v(0) = V_p^o, \quad (2.8)$$

donde V_p^o denota el volumen inicial de sangre en la rama pulmonar, el cual por el **Teorema A.1** se sabe tiene solución única. Más aún, empleando el método de la

transformada de Laplace, se tiene que la expresión para $v : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$ es:

$$\begin{aligned} v(t) &= K \sum_{k=0}^{\infty} \left\{ e^{-\frac{(t-kT)}{RC}} u(t-kT) + e^{-\frac{(t-(kT+T_o))}{RC}} u(t-(kT+T_o)) \right. \\ &\quad \left. - \left[C \cos \frac{\pi(t-kT)}{T_o} - \frac{T_o}{\pi RC} \operatorname{Sen} \frac{\pi(t-kT)}{T_o} \right] (u(t-kT) - u(t-(kT+T_o))) \right\} \quad (2.9) \\ &\quad - \frac{V_o C}{C_s} + \left(V_p^o + \frac{V_o C}{C_s} \right) e^{-\frac{t}{RC}}, \end{aligned}$$

donde $K = \frac{\pi}{RT_o} \cdot \frac{P_{sa} + P_{pa}}{(\frac{\pi}{T_o})^2 + (\frac{1}{RC})^2}$ es una constante y $u(t)$ es la función de Heaviside definida como $u(t) = 0$ si $t < 0$, $u(t) = 1$ si $t \geq 0$.

Demostración. Tomando la transformada de Laplace de la ecuación diferencial que aparece en (2.8), 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 $f(t)$, respectivamente. Con lo cual se sigue inmediatamente que

$$V(s) = \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \{F(s) + V_p^o\}. \quad (2.10)$$

Al considerar que la función $\xi_{CI} + \xi_{CD}$ es periódica de período T , se sigue por el **Teorema 1.6** que

$$\mathcal{L}[(\xi_{CI} + \xi_{CD})(t)](s) = \frac{1}{1 - e^{-sT}} \int_0^T (\xi_{CI} + \xi_{CD}(t)) e^{-st} dt.$$

Además como la integral que aparece en la ecuación anterior, es la transformada de Laplace de la función $h(t) = (P_{sa} + P_{pa}) \operatorname{Sen}(\frac{\pi}{T_o} t) \{1 - u(t - T_o)\}$ y por el segundo teorema de traslación, **Teorema 1.9**, se obtiene que

$$\mathcal{L}[\xi_{CI}(t) + \xi_{CD}(t)](s) = (P_{sa} + P_{pa}) \left(\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} \right) \left[\frac{\pi/T_o}{s^2 + (\pi/T_o)^2} \right].$$

Por la ecuación (2.10) y lo realizado anteriormente se sigue que la transformada de Laplace de $v(t)$, denotado por $V(s)$, es

$$\begin{aligned} V(s) &= \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1} \left\{ \frac{P_{sa} + P_{pa}}{R} \left(\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} \right) \left[\frac{\pi/T_o}{s^2 + (\pi/T_o)^2} \right] - \frac{V_o}{RC_s} \left(\frac{1}{s} \right) + V_p^o \right\} \\ &= - \frac{V_o}{RC_s} Y_1(s) + \frac{P_{sa} + P_{pa}}{R} \left(\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} \right) Y_2(s) + V_p^o \left(s + \frac{1}{RC} \right)^{-1}; \quad (2.11) \end{aligned}$$

donde

$$Y_1(s) = \left(s + \frac{1}{RC}\right)^{-1} \left(\frac{1}{s}\right) = RC \left(\frac{1}{s} - \frac{1}{s + \frac{1}{RC}}\right),$$

$$Y_2(s) = \left(s + \frac{1}{RC}\right)^{-1} \left[\frac{\pi/T_o}{s^2 + (\pi/T_o)^2}\right] = \frac{RC(\pi/T_o)}{RC(\pi/T_o)^2 + \frac{1}{RC}} \left\{ \left(s + \frac{1}{RC}\right)^{-1} + \left[\frac{(1/RC) - s}{s^2 + (\pi/T_o)^2}\right] \right\}.$$

Dado que se busca obtener una solución del volumen pulmonar total dependiente del tiempo, se calcula la transformada inversa de Laplace de la ecuación (2.11) y de acuerdo con la linealidad de \mathcal{L}^{-1} se tiene:

$$v(t) = \frac{P_{sa} + P_{pa}}{R} \mathcal{L}^{-1} \left[\left(\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} \right) Y_2(s) \right] - \frac{V_o C}{C_s} + \left(V_p^o + \frac{V_o C}{C_s} \right) e^{-\frac{t}{RC}}. \quad (2.12)$$

Por otra parte, empleando que $|e^{-sT}| = e^{-sT} < 1$ para $s > 0$ se obtiene

$$\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} = \sum_{k=0}^{\infty} \left(e^{-ksT} + e^{-s(kT+T_o)} \right).$$

Por lo que, sustituyendo el anterior desarrollo en serie en la expresión

$$I(t) = \mathcal{L}^{-1} \left[\frac{1 + e^{-sT_o}}{1 - e^{-sT}} Y_2(s) \right],$$

que aparece en la ecuación (2.12), y empleando nuevamente la propiedad de linealidad de \mathcal{L}^{-1} se obtiene

$$\begin{aligned} & \mathcal{L}^{-1} \left[\sum_{k=0}^{\infty} \left(e^{-ksT} + e^{-s(kT+T_o)} \right) Y_2(s) \right] \\ &= \sum_{k=0}^{\infty} \left(\mathcal{L}^{-1} \left[\left(e^{-ksT} + e^{-s(kT+T_o)} \right) Y_2(s) \right] \right) \\ &= \sum_{k=0}^{\infty} \left\{ \mathcal{L}^{-1} \left[e^{-ksT} Y_2(s) \right] + \mathcal{L}^{-1} \left[e^{-s(kT+T_o)} Y_2(s) \right] \right\}. \end{aligned}$$

Denotando $y_2(t)$ a la transformada inversa de Laplace de $Y_2(s)$. Por la forma inversa del segundo teorema de traslación para la transformada de Laplace, **Teorema 1.10**, se llega a que

$$\begin{aligned} I(t) &= \sum_{k=0}^{\infty} \left\{ y_2(t - kT) u(t - kT) + y_2(t - kT - T_o) u(t - kT - T_o) \right\} \\ &= \frac{RC(\pi/T_o)}{RC(\pi/T_o)^2 + \frac{1}{RC}} \sum_{k=0}^{\infty} \left\{ \left[e^{-\frac{(t-kT)}{RC}} - \cos \frac{\pi(t-kT)}{T_o} + \frac{T_o}{\pi RC} \operatorname{Sen} \frac{\pi(t-kT)}{T_o} \right] u(t - kT) \right. \\ &\quad \left. + \left[e^{-\frac{(t-(kT+T_o))}{RC}} - \cos \frac{\pi(t-(kT+T_o))}{T_o} + \frac{T_o}{\pi RC} \operatorname{Sen} \frac{\pi(t-(kT+T_o))}{T_o} \right] u(t - (kT + T_o)) \right\}. \end{aligned}$$

Finalmente, se obtiene la forma buscada para $v(t)$ sustituyendo esta última forma de expresar $I(t)$ en la ecuación (2.12) y empleando el conocido resultado de que

$$\text{Cos}(\gamma - \theta) = \text{Cos}(\gamma)\text{Cos}(\theta) + \text{Sen}(\gamma)\text{Sen}(\theta),$$

$$\text{Sen}(\gamma - \theta) = \text{Sen}(\gamma)\text{Cos}(\theta) - \text{Cos}(\gamma)\text{Sen}(\theta).$$

■

OBSERVACIÓN 2.1. *Conviene señalar que hasta este punto del análisis no se ha empleado la hipótesis H2, es decir, aquella en la que se supuso que las funciones v_p y v_s deben ser definidas positivas. Sin embargo, como más adelante será demostrado este supuesto es importante para la resolución y la interpretación del problema real, porque H2 implica que la expresión para el volumen pulmonar sanguíneo es igual a la solución del problema (2.8) modulo 5.*

2.3.1. Volumen total de sangre contenido en el circuito pulmonar en un latido

La solución del problema con condición inicial (2.8) se descompone en dos partes: una respuesta temporal denominada transitoria, 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 mucho tiempo después de aplicada una excitación externa. Como se estudio en la *Sección 1.1*, la respuesta transitoria tiende a extinguirse, en el sentido que para valores del tiempo mayores a $5\tau = 5RC$, la respuesta transitoria es menor que uno por ciento de la condición inicial. La interpretación que se da para circuitos eléctricos RC de este hecho es: suponer que el capacitor inicialmente excitado está completamente descargado después de este tiempo, en ausencia de fuentes de voltaje externas. Dado que este modelo se encuentra basado en analogías con circuitos eléctricos, lo verdaderamente importante para este estudio no es la respuesta completa al problema (2.8), sino la respuesta en estado estable. Más aún, como se demostrará que esta parte permanente de la respuesta es una función periódica, de período T , entonces el volumen de sangre $v(t)$ contenido en el circuito pulmonar se describe totalmente mediante su comportamiento en un latido del corazón.

Es con esta idea que en esta sección el objetivo es obtener una expresión explícita para este latido del corazón. Pero antes conviene demostrar algunas proposiciones.

PROPOSICIÓN 2.2. *Sean $0 \leq T^* < T$. Dado $t \in [nT, (n+1)T)$, para cualquier $n \in \mathbb{N} \cup \{0\}$, la función de Heaviside satisface:*

$$u(t - kT - T^*) = \begin{cases} 1, & \text{si } k = 0, 1, \dots, n-1 \\ 0, & \text{si } k = n+1, \dots \end{cases}$$

Demostración. Usando que $nT \leq t$ y $T^* < T$ se sigue que

$$0 < t - (n-1)T - T^*. \quad (\text{P1})$$

Sea $0 < k \leq n-1$, entonces $t - (n-1)T - T^* \leq t - kT - T^*$ y por ecuación (P1) se sigue $0 < t - kT - T^*$. Por otra parte, de las desigualdades $t \leq (n+1)T$ y $-T^* < 0$ se obtiene

$$t - (n+1)T - T^* < 0. \quad (\text{P2})$$

Si $n+1 \leq k$ entonces $t - kT - T^* \leq t - (n+1)T - T^*$. Luego, por ecuación (P2), $t - kT - T^* < 0$. Finalmente, por la definición de la función de Heaviside, dada por ecuación (1.7), se tiene el resultado. ■

Empleando la proposición anterior se puede demostrar que la expresión (2.9) se puede escribir como: Sea $n \in \mathbb{N} \cup \{0\}$. Si $t \in [nT, nT + T_o)$ entonces

$$\begin{aligned} v(t) &= K \left\{ e^{-\frac{(t-nT)}{RC}} \left(\frac{\frac{T_o}{RC} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) + e^{-\frac{t}{RC}} \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{T}{RC}}} \right) - \text{Cos} \frac{\pi(t-nT)}{T_o} \right. \\ &\quad \left. + \frac{T_o}{\pi RC} \text{Sen} \frac{\pi(t-nT)}{T_o} \right\} + \frac{V_o C}{C_s} \left(e^{-\frac{t}{RC}} - 1 \right) + V_p^o e^{-\frac{t}{RC}}. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Mientras, si $t \in [nT + T_o, (n+1)T)$

$$v(t) = K \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{T}{RC}}} \right) \left(e^{-\frac{(t-nT)}{RC}} - e^{-\frac{(t+T)}{RC}} \right) - \frac{V_o C}{C_s} + \left(V_p^o + \frac{V_o C}{C_s} \right) e^{-\frac{t}{RC}}. \quad (2.14)$$

En efecto, empleando la propiedad arquimediana se puede demostrar: si x es un número real arbitrario entonces existe un entero único n que satisface la desigualdad $n \leq x < n+1$; luego, como $T > 0$ y tomando $t \in \mathbb{R}^+$, $\exists! n \in \mathbb{N} \cup \{0\}$ tal que $t \in [nT, (n+1)T)$. Entonces, por Proposición 2.2

$$\begin{aligned} v(t) &= K \left[\sum_{k=0}^{n-1} e^{-\frac{(t-kT)}{RC}} \left(1 + e^{\frac{T_o}{RC}} \right) + e^{-\frac{(t-nT)}{RC}} u(t-nT) + e^{-\frac{(t-kT-T_o)}{RC}} u(t-nT-T_o) \right. \\ &\quad \left. - \left(\text{Cos} \frac{\pi(t-nT)}{T_o} - \frac{T_o}{\pi RC} \text{Sen} \frac{\pi(t-nT)}{T_o} \right) \{u(t-nT) - u(t-nT-T_o)\} \right] \\ &\quad - \frac{V_o C}{C_s} + \left(V_p^o + \frac{V_o C}{C_s} \right) e^{-\frac{t}{RC}}, \end{aligned}$$

Luego usando que

$$\sum_{k=0}^{n-1} \left(e^{\frac{T}{RC}} \right)^k = \frac{1 - \left(e^{\frac{T}{RC}} \right)^n}{1 - e^{\frac{T}{RC}}},$$

se obtienen las expresiones 2.13 y 2.14.

Recordando que el problema real, que se busca resolver, es encontrar una expresión explícita del volumen pulmonar entonces se debe considerar que el parámetro RC es

mayor que cero. En efecto, clínicamente se conoce: la resistencia pulmonar es mucho menor que la resistencia sistémica e inversamente, la complianza pulmonar es mayor que la sistémica; luego de las relaciones (N1) y (N4) se obtiene el resultado. Una consecuencia inmediata de este hecho es la siguiente afirmación.

OBSERVACIÓN 2.3. *La función para el volumen contenido en la circulación pulmonar, v , es acotada en \mathbb{R}^+ .*

Demostración. Por la forma en que se encuentra definida $v(t)$ sólo es necesario demostrar que es una función acotada en el intervalo $[nT, (n+1)T)$, para cualquier $n \in \mathbb{N} \cup \{0\}$. Por la desigualdad triangular y dado que los términos exponenciales y trigonométricos que aparecen en las ecuaciones (2.13) y (2.14) están acotados por 1, se sigue

$$|v(t)| \leq K \left(2 + \frac{T_o}{\pi RC}\right) + 2\frac{V_o C}{C_s} + V_p^o, \text{ si } t \in [nT, nT + T_o); \text{ y}$$

$$|v(t)| \leq 2K \left(\frac{1+e^{\frac{T_o}{RC}}}{1-e^{\frac{-T}{RC}}}\right) + 2\frac{V_o C}{C_s} + V_p^o, \text{ si } t \in [nT + T_o, (n+1)T).$$

Así queda demostrado el resultado. ■

La respuesta completa del problema (2.8) está dada por las ecuaciones (2.13)-(2.14), la cual se puede dividir en respuesta transitoria, v_{trans} y respuesta en estado estable, v_{ee} . Por lo discutido al inicio de esta sección, la componente transitoria

$$\forall t \in \mathbb{R}^+, v_{trans}(t) = e^{-\frac{t}{RC}} \left\{ K \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{-T}{RC}}} \right) + \frac{V_o C}{C_s} + V_p^o \right\}, \quad (2.15)$$

tiende a desaparecer para valores del tiempo mayores que $5RC$. Luego, que lo verdaderamente relevante para el problema real es estudiar la parte de la respuesta completa que permanece después de que la respuesta transitoria ha desaparecido. Es por este motivo, que a partir de este punto al hacer referencia al volumen total de sangre contenido en la circulación pulmonar sólo se considera la respuesta en estado estable. En este sentido, es muy sencillo probar que la función $v(t)$ es una función periódica de período T .

OBSERVACIÓN 2.4. *Sea $t \in \mathbb{R}^+$. El volumen contenido en el circuito pulmonar es igual a*

$$v(t) = K \left\{ e^{\frac{-t}{RC}} \left(\frac{e^{\frac{T_o}{RC}} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \text{Cos} \frac{\pi t}{T_o} + \frac{T_o}{\pi RC} \text{Sen} \frac{\pi t}{T_o} \right\} - \frac{V_o C}{C_s}, \quad (2.16)$$

si $0 \leq t < T_o$. Mientras para el sub-intervalo $T_o \leq t < T$, se tiene

$$v(t) = K e^{\frac{-t}{RC}} \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{-T}{RC}}} \right) - \frac{V_o C}{C_s}. \quad (2.17)$$

En definitiva, el volumen contenido en el circuito pulmonar tiene un comportamiento periódico de período T , es decir,

$$v(t) = v(t + T). \quad (2.18)$$

Demostración. Sea $n \in \mathbb{N} \cup \{0\}$. Si $t \in [nT, nT + T_o)$, entonces $t + T \in [(n+1)T, (n+1)T + T_o)$ y, luego que

$$\begin{aligned} v_{ee}(t + T) &= K \left\{ e^{-\frac{(t+T-(n+1)T)}{RC}} \left(\frac{e^{\frac{T_o}{RC}} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \text{Cos} \frac{\pi(t+T-(n+1)T)}{T_o} \right. \\ &\quad \left. + \frac{T_o}{\pi RC} \text{Sen} \frac{\pi(t+T-(n+1)T)}{T_o} \right\} - \frac{V_o C}{C_s} = v_{ee}(t). \end{aligned}$$

Así, queda demostrada la ecuación (2.16). Por otra parte, si $t \in [nT + T_o, (n+1)T)$ entonces $t + T \in [(n+1)T + T_o, (n+2)T)$. Luego,

$$v_{ee}(t + T) = K \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{T}{RC}}} \right) e^{-\frac{(t+T-(n+1)T)}{RC}} - \frac{V_o C}{C_s} = v_{ee}(t).$$

Por lo tanto, también ha quedado demostrada la ecuación (2.17). Más todavía, por lo hecho anteriormente se ha logrado demostrar la periodicidad. ■

Como $Q = \frac{dv}{dt}$, entonces se tiene que el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico es igual a:

$$Q(t) = \begin{cases} -\frac{K}{RC} \left[e^{-\frac{t}{RC}} \left(\frac{e^{\frac{T_o}{RC}} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \frac{\pi RC}{T_o} \text{Sen} \frac{\pi t}{T_o} + \text{Cos} \frac{\pi t}{T_o} \right], & 0 \leq t \leq T_o \\ -\frac{K}{RC} e^{-\frac{t}{RC}} \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{T}{RC}}} \right), & T_o \leq t \leq T; \end{cases}$$

Resumiendo lo realizado hasta este punto, se tiene que el modelo matemático del sistema cardiovascular dado por la ecuación (2.7) con dos fuentes periódicas de presión, $\xi_{CD}(t)$ y $\xi_{CI}(t)$, definidas por (2.1) y (2.2), respectivamente; tiene como respuesta el sistema de ecuaciones (2.16)-(2.18) modulo 5, después de transcurrido un tiempo mayor a $5RC$.

Capítulo 3

Aplicación del modelo

El objetivo de este capítulo consiste en validar o refutar el modelo dinámico simplificado propuesto en la *Sección 2.3*, al tomar dos casos de estudio: I. Adultos sanos y II. Pacientes pediátricos críticos, y analizar si se recuperan con el modelo los valores para el volumen promedio contenido en la circulación pulmonar; en el sentido de comparar las respuestas del modelo con aquellos datos que aparecen en textos de fisiología como Guyton y Hall, 2006, o Keener y Sneyd, 2009.

En la práctica habitual los parámetros: R_p , R_{sa} , R_{sv} , C_{sa} , C_{sv} , C_{pa} , y C_{pv} , de los cuales depende el modelo simplificado, no son tomados en cuenta por el clínico para el diagnóstico. Por ello, a fin de validar el modelo, resulto necesario hacer uso del modelo de multi-compartimentos del sistema circulatorio de Keener y Sneyd, el cual como se estudiará más adelante permite recuperar tales parámetros si se conocen los volúmenes promedio contenidos en el circuito arterial sistémico, venoso sistémico y en la circulación pulmonar; algunas presiones; el gasto cardíaco y el volumen sistólico de eyección.

Es con esta idea que primero es conveniente definir los conceptos de gasto cardíaco y volumen sistólico de eyección; así como también presentar la expresión teórica del volumen promedio contenido en la circulación pulmonar, es decir, el promedio en un latido de la función $v(t)$.

3.1. Gasto cardíaco y volumen promedio

Por definición, al volumen de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en un minuto se conoce como gasto cardíaco. La fórmula del gasto cardíaco es:

$$G_C = V_e \cdot F_C, \quad (3.1)$$

donde V_e es el volumen sistólico de eyección, es decir, el volumen de sangre bombeada por el ventrículo hacia la aorta durante el periodo de contracción, y F_C la frecuencia cardíaca, cantidad de latidos por minuto.

Calculo del volumen promedio pulmonar

Usando el hecho que $v(t)$ es una función periódica, se sabe que

$$\bar{V} = \frac{1}{T} \int_0^T v(t) dt,$$

donde \bar{V} denota el volumen promedio de sangre contenido en la circulación pulmonar en un latido, T . Como v está definida a trozos por las expresiones (2.16)-(2.17), entonces

$$\begin{aligned} \bar{V} &= \frac{1}{T} \left(\int_0^{T_o} v(t) dt + \int_{T_o}^T v(t) dt \right) \\ &= \frac{2K}{T} \left(RC + \frac{T_o^2}{RC\pi^2} \right) - \frac{V_o C}{C_s}, \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde $K = \frac{\pi}{RT_o} \cdot \frac{P_{s_a} + P_{p_a}}{(\frac{\pi}{T_o})^2 + (\frac{1}{RC})^2}$. A continuación se presenta la demostración.

La primera integral que aparece en la ecuación (3.2) es igual a

$$\begin{aligned} \int_0^{T_o} v(t) dt &= K \int_0^{T_o} \left\{ e^{\frac{-t}{RC}} \left(\frac{e^{\frac{T_o}{RC}} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \cos \frac{\pi t}{T_o} + \frac{T_o}{\pi RC} \operatorname{sen} \frac{\pi t}{T_o} \right\} dt - \int_0^{T_o} \frac{V_o C}{C_s} dt \\ &= K \left\{ -RC \left(e^{\frac{-T_o}{RC}} - 1 \right) \left(\frac{e^{\frac{T_o}{RC}} + e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \frac{T_o}{\pi} (\operatorname{sen} \pi - \operatorname{sen} 0) \right. \\ &\quad \left. - \frac{T_o^2}{\pi^2 RC} (\cos \pi - \cos 0) \right\} - \frac{V_o C T_o}{C_s} \\ &= K \left\{ -RC \left(\frac{1 + e^{\frac{T-T_o}{RC}} - e^{\frac{T_o}{RC}} - e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) + \frac{2T_o^2}{\pi^2 RC} \right\} - \frac{V_o C T_o}{C_s}. \end{aligned}$$

Mientras, la segunda integral es igual

$$\begin{aligned} \int_{T_o}^T v(t) dt &= K \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{1 - e^{\frac{-T}{RC}}} \right) \int_{T_o}^T e^{\frac{-t}{RC}} dt - \int_{T_o}^T \frac{V_o C}{C_s} dt \\ &= -KRC \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) \left(1 - e^{\frac{T-T_o}{RC}} \right) - \frac{V_o C}{C_s} (T - T_o) \\ &= -KRC \left(\frac{1 + e^{\frac{T_o}{RC}} - e^{\frac{T-T_o}{RC}} - e^{\frac{T}{RC}}}{e^{\frac{T}{RC}} - 1} \right) - \frac{V_o C}{C_s} (T - T_o). \end{aligned}$$

Finalmente, sumando ambas integrales y dividiendo la suma entre T se tiene el resultado.

Más aún, sustituyendo el valor de K en la ecuación (3.2) la expresión se reduce a lo siguiente

$$\bar{V} = \frac{2CT_o}{\pi T} (P_{sa} + P_{pa}) - \frac{V_o C}{C_s}. \quad (3.3)$$

Por otra parte, resulta conveniente señalar que basta con estudiar el volumen promedio de sangre en el circuito pulmonar, dado que este más el volumen promedio en el circuito sistémico es igual a un valor constante (Hipótesis 1).

3.2. Análisis cualitativo del modelo

El valor promedio de la función v , denotada por \bar{V} , se describe como

$$\bar{V}(C_s, C_p, P_{sa}, P_{sp}, T_o, V_o, T) = \frac{2C_s C_p T_o (P_{sa} + P_{pa}) - \pi T V_o C_p}{\pi T (C_s - C_p)}.$$

Note que las nueve variables de las cuales dependen \bar{V} y \bar{Q} , resultan fisiológicamente relevantes. En efecto,

- Aquellas relacionadas con la longitud de la curva de presión: T_o, T se vinculan con el ritmo y la frecuencia cardíaca;
- Aquellas relacionadas con la amplitud de la curva de presión: P_{sa}, P_{sp} clínicamente se observan para determinar hipertensión o hipotensión;
- Aquellas relacionadas con las propiedades de complianza del sistema: C_s, C_p , ya que en Keener y Sneyd, 2009, se señala que mucha de la regulación del sistema cardíaco ocurre a través de cambios en la complianza y resistencia del sistema venoso;
- Aquella relacionada con el volumen total sanguíneo: V_o .

Sin embargo, la función \bar{V} no depende de los parámetros relacionados con la resistencia de los sistemas pulmonar y sistémico, R_p y R_s , respectivamente.

En secciones posteriores se da un análisis numérico del modelo, sin embargo, es conveniente también estudiarlo cualitativamente, en el sentido de obtener conclusiones de como varía la función para volumen pulmonar promedio respecto a los parámetros de los cuales depende, mediante el calculo del gradiente de \bar{V} .

Haciendo los cálculos correspondientes se obtiene

$$\nabla \bar{V} = \left(\frac{\partial \bar{V}}{\partial T_o}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial T}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial P_{sa}}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial P_{sp}}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial C_s}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial C_p}, \frac{\partial \bar{V}}{\partial V_o} \right)$$

donde las expresiones explícitas para cada una de las derivadas parciales se muestran en el Cuadro 3.1.

Parcial	Expresión explícita	Signo
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial T_o}$	$\frac{2C_s C_p (P_{sa} + P_{pa})}{\pi T (C_s - C_p)}$	-
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial T}$	$\frac{-2C_s C_p T_o (P_{sa} + P_{pa})}{\pi T^2 (C_s - C_p)}$	+
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial P_{sa}}$	$\frac{2C_s C_p T_o}{\pi T (C_s - C_p)}$	-
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial P_{sp}}$	$\frac{2C_s C_p T_o}{\pi T (C_s - C_p)}$	-
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial C_s}$	$\frac{\pi T V_o C_p - 2C_p^2 T_o (P_{sa} + P_{pa})}{\pi T (C_s - C_p)^2}$?
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial C_p}$	$\frac{2C_s^2 T_o (P_{sa} + P_{pa}) - \pi T V_o C_s}{\pi T (C_s - C_p)^2}$?
$\frac{\partial \bar{V}}{\partial V_o}$	$\frac{C_p}{C_p - C_s}$	+

Cuadro 3.1: Valores explícitos de las derivadas parciales de la expresión para el volumen promedio pulmonar.

Usando que la complianza sistémica es menor que la complianza pulmonar y que todas las variables de las cuales depende \bar{V} son positivas, se puede determinar el signo de las derivadas parciales de \bar{V} con respecto a T_o , T , P_{sa} , P_{sp} y V_o (vea tercera columna del Cuadro 3.1), sin embargo, para C_s y C_p es necesario sustituir valores específicos de los parámetros para determinar el signo del volumen promedio contenido en la circulación pulmonar marginal de la complianza sistémica y pulmonar.

Esto es importante, ya que permite realizar las siguientes observaciones:

- Si la presión pulmonar arterial aumenta entonces el volumen promedio pulmonar disminuye y el volumen promedio sistémico aumenta. Lo mismo ocurre si la presión sistémica arterial aumenta.
- El volumen promedio pulmonar se incrementa si la frecuencia cardíaca se hace menor, es decir, si la duración del latido aumenta.
- Conforme la duración de la sístole disminuye, el volumen promedio pulmonar aumenta y en cambio el volumen promedio contenido en la circulación periférica disminuye.
- La cantidad de sangre contenida en la circulación menor se reduce cuando el volumen sanguíneo total disminuye, sin embargo, esto provoca un aumento en el volumen de sangre que circula en el circuito sistémico.

3.3. Identificación de parámetros para el modelo

El modelo de multi-compartimentos del sistema circulatorio en el cual Keener y Sneyd, 2009, consideran sólo tres vasos de complianza, los sistemas venoso y arterial de la rama sistémica, y la rama pulmonar; conectados por los vasos de resistencia,

capilares sistémicos y pulmonares respectivos; permiten obtener los parámetros del modelo dinámico del sistema cardiovascular propuesto en este trabajo.

El modelo de Keener-Sneyd comprende un sistema de nueve ecuaciones. En esta sección se enlistan todas las ecuaciones involucradas en grupos. La notación concuerda con aquella dada en la *Sección 2.1* y *2.2*.

Arterias Sistémicas

$$G_C = \frac{P_{sa} - P_s}{R_{sa}}, \quad (\text{KS1})$$

$$G_C = F_C C_{ld} P_{pv}, \quad (\text{KS2})$$

$$V_{sa} = V_o^s + \frac{C_{sa}}{2} (P_{sa} + P_s), \quad (\text{KS3})$$

donde C_{ld} es la complianza diastólica del corazón izquierdo y V_o^s el volumen de las arterias sistémicas a presión cero.

Venas Sistémicas

$$G_C = \frac{P_s - P_{sv}}{R_{sv}}, \quad (\text{KS4})$$

$$V_{sv} = \frac{C_{sv}}{2} (P_{sv} + P_s). \quad (\text{KS5})$$

Sistema Pulmonar

$$G_C = \frac{P_{pa} - P_{pv}}{R_p}, \quad (\text{KS6})$$

$$G_C = F_C C_{rd} P_{sv}, \quad (\text{KS7})$$

$$V_p = V_o^p + \frac{C_p}{2} (P_{pa} + P_{pv}), \quad (\text{KS8})$$

donde C_{rd} es la complianza diastólica del corazón derecho y V_o^p el volumen de las arterias pulmonares a presión cero.

Ley de conservación del volumen

$$V_{sa} + V_{sv} + V_p = V_o, \quad (\text{KS9})$$

donde V_{sa} , V_{sv} y V_p son constantes que denotan los volúmenes promedio contenidos en el circuito arterial sistémico, venoso sistémico y en la rama pulmonar, respectivamente.

Variable	Valor típico
Volúmenes (L)	$V_{sa} = 1$ $V_{sv} = 3.5$ $V_p = 0.5$
Presiones (mmHg)	$P_{sa} = 100$ $P_s = 30$ $P_{sv} = 2$ $P_{pa} = 15$ $P_{pv} = 5$
Gasto Cardíaco (L/min)	$G_C = 5.6$
Frecuencia (latidos por min)	$F_C = 80$
Volumen de Eyección (L)	$S_e = 0.07$

Cuadro 3.2: Valores típicos obtenidos de Keener y Sneyd, 2009.

Suponiendo conocidos los valores que aparecen en el Cuadro 3.2, se resuelven las ecuaciones (KS1), (KS4)-(KS6) para R_{sa} , R_{sv} , C_{sv} y R_p , respectivamente. Sin embargo, para identificar los valores para C_{sa} y C_p resulta necesario considerar relaciones adicionales. Primero que nada, aplicando la definición de vaso de complianza al compartimento de las arterias sistémicas, se tiene que

$$C_{sa} = \frac{V_e}{PP},$$

donde V_e es igual al volumen sistólico de eyección, cerca de 0.07 litros, y PP es la diferencia entre la presión diastólica y sistólica, cerca de 40mmHg, conocido clínicamente como presión de pulso. Entonces como el valor C_{sa} es conocido, se tiene de (KS3) que el volumen de descanso $V_o^s = 0.8863$ litros. Este modelo asume que $V_o^s + V_o^p = 1.2$ litros y entonces concluye que el valor $V_o^p = 0.3137$ litros. Finalmente, se hallan todos los parámetros sustituyendo el valor de V_o^p en (KS8) y resolviendo para C_p . Los resultados de este procedimiento se resumen en la segunda columna del Cuadro 3.3. Existen otros modelos que permiten identificar los parámetros para el modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular como el modelo de Hoppensteadt y Peskin, 2002, (los resultados que se obtienen con este modelo aparecen en la primera columna del Cuadro 3.3), sin embargo, para este trabajo se consideran los parámetros obtenidos por Keener y Sneyd.

Parámetros	Unidades	Hoppensteadt-Peskin	Keener-Sneyd
R_{sa}	mmHg*min/L	–	12.5
R_{sv}	mmHg*min/L	–	5.0
R_s	mmHg*min/L	17.5	–
R_p	mmHg*min/L	1.79	1.7857
C_{sa}	L/mmHg	0.01	0.0018
C_{sv}	L/mmHg	1.75	0.2188
C_{pa}	L/mmHg	0.00667	–
C_{pv}	L/mmHg	0.08	–
C_p	L/mmHg	–	0.0186

Cuadro 3.3: Parámetros del modelo simplificado para el caso de estudio I: Adultos sanos obtenidos por medio de los modelos de: 1) Hoppensteadt-Peskin, 2) Modelo simplificado de tres compartimentos de Keener-Sneyd.

3.4. Resultados numéricos

En esta sección se presentan algunas de las curvas de volumen obtenidas numéricamente del modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular para dos grupos: adultos sanos y pacientes pediátricos críticos. Para el primer caso de estudio, el propósito es mostrar que los perfiles de volumen concuerdan con los datos encontrados en la literatura. Sin embargo, dada la dificultad de encontrar referencias acerca del volumen promedio contenido en la circulación pulmonar y la circulación sistémica de pacientes en estado crítico, para este segundo caso el propósito se limita a estudiar la variabilidad del volumen promedio pulmonar.

3.4.1. Estudio de caso I: Adultos sanos

Cabe recordar que el modelo matemático propuesto para describir el funcionamiento de ambos ventrículos como bombas de presión, está compuesto de dos funciones que dependen del tiempo: $\xi_{CI}(t)$ y $\xi_{CD}(t)$ definidas en la *Sección 2.1*. Las cuales contienen cuatro parámetros que caracterizan el comportamiento del músculo cardíaco. Estos parámetros son los correspondientes a las presiones a la entrada de las arterias sistémicas y arterias pulmonares, P_{sa} y P_{pa} , el tiempo que ambas funciones son distintas de cero, T_o , y la duración del ciclo cardíaco, T . Considerando como caso de estudio a un individuo con valores típicos $P_{sa} = 100$, $P_{pa} = 15$, $T_o = 0.3$, $T = 0.75$. Se puede graficar las variaciones de la presión en ambos ventrículos (vea, Figura 3.1).

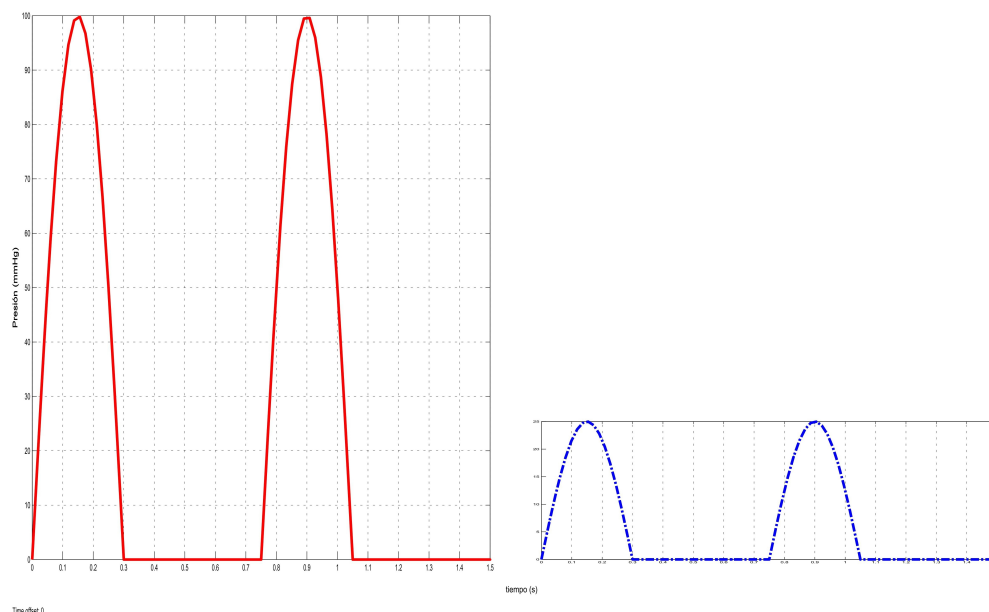


Figura 3.1: La curva que aparece en rojo es la correspondiente a las variaciones de presión en el ventrículo izquierdo, y en azul la curva de las variaciones de presión en el ventrículo derecho.

Para este tipo de individuo, en la *Sección 3.3* se obtuvieron mediante el modelo de multi-compartimentos de Keener y Sneyd, los parámetros relacionadas con las propiedades de resistencia y complianza del sistema vascular (vea, Cuadro 3.3). De tal forma que por las ecuaciones (2.16)-(2.18) se puede graficar la variación del volumen pulmonar y sistémico en 1.5 segundos (vea, Figura 3.2).

Análisis de las gráficas

En el Cuadro 3.2, aparecen los valores típicos del gasto cardíaco total, frecuencia cardíaca, volumen de eyección, los volúmenes sanguíneos promedio; contenidos en los sistemas arterial sistémico, venoso sistémico y pulmonar, que se enuncia en Keener y Sneyd, 2009. A continuación se detalla como estos valores son recuperados por el modelo dinámico simplificado de la circulación sanguínea planteado en este trabajo.

Primero que nada, dado que las resistencias denotadas como R_{sa} y R_{sv} están conectadas en serie en el modelo de multicompartimentos de Keener y Sneyd, entonces la resistencia total de la rama sistémica es igual a $R_s = R_{sa} + R_{sv}$. Así que sustituyendo este valor y el obtenido para R_p en la ecuación (N1), se obtiene la resistencia total del sistema, R .

Por otro lado, sustituyendo los valores C_{sa} , C_{sv} y C_p , identificados para el caso

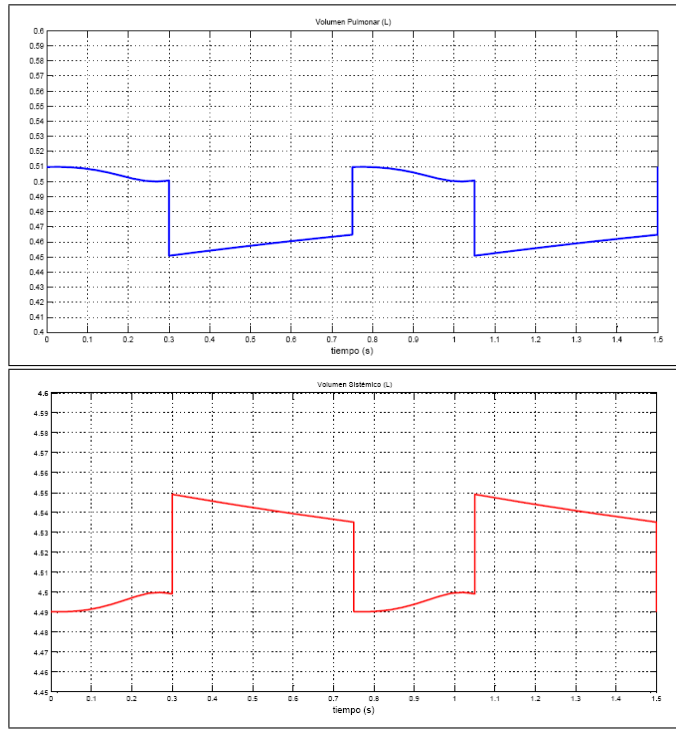


Figura 3.2: Esta figura representa la variación del volumen pulmonar (curva azul) y el volumen sistémico (curva roja) con respecto al tiempo de un individuo con parámetros normales.

normal, en las ecuaciones (N3)-(N4) se obtiene los valores de la complianza sistémica y la complianza total, denotadas por C_s y C , respectivamente. Finalmente, por la ecuación (3.2) y las hipótesis **H1** y **H2** se obtiene: el volumen promedio de sangre en la circulación pulmonar es 0.4824 litros y el volumen promedio de sangre en la circulación sistémica es 4.5176 litros, con errores relativos porcentuales de 3.51% y 0.39%, respectivamente, en referencia a los valores que aparecen en el Cuadro 3.2. Más aún, esto permite validar que cualitativamente el comportamiento del volumen contenido en las dos circulaciones se aproxima al obtenido por este modelo y el cual se grafica en la Figura 3.2.

3.4.2. Estudio de caso II: Pacientes pediátricos críticos

Se considera un grupo de 15 pacientes en el rango de 2-14 años, formado por ocho hombres y siete mujeres. El tamaño de la muestra es pequeño debido a que el parámetro de la presión a la entrada de las arterias pulmonares, P_{pa} , es una medición muy costosa pues a diferencia de la toma de la presión sistólica, P_{sa} , o diastólica, P_d ,

no se calcula por cualquier profesional de la salud ni a cualquier paciente, puesto que para su obtención es necesario utilizar ventiladores, los cuales son aparatos invasivos que sólo se emplean en pacientes que ingresan a la Terapia Intensiva.

Para obtener los datos requeridos para completar las tablas del instrumento de monitoreo, que aparece en el Apéndice B, los doctores Yaneth Martínez Tovilla y Marco A. Kurezyn Díaz, médicos intensivistas del Hospital para el Niño Poblano, seleccionaron a nuevos ingresos a la Terapia Intensiva, a los cuales se les realizaron tres mediciones distintas: la primera, durante las primeras 24 horas a partir del ingreso; la segunda, en el rango de 24-48 horas; y, finalmente, la tercera medición fue realizada entre las 48-72 horas. Tales mediciones se encuentran resumidas en el Cuadro 3.4. El instrumento de medición utilizado por los especialistas para estimar los parámetros son ventiladores mecánicos.

No. Paciente		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Edad	años	3.11	4	5	14	3	4	1.5	12	9	14	2	6	1.5	11	2
Peso	kg	15.7	17.4	17.5	67.2	15.4	16	11.2	67	31	72	13.3	27.6	11.1	43.6	12.8
Sexo		F	M	F	F	M	M	F	M	F	M	M	M	F	M	F
Primera Medición																
P_{sa}	mmHg	138	108	140	122	118	110	90	146	110	132	94	122	76	152	112
P_d	mmHg	86	50	68	78	76	55	52	92	76	84	52	76	52	90	74
P_{pa}	mmHg	46	36	46.7	40.6	39	36.5	30	48.6	36.6	44	31.3	40.6	25.3	50.6	37.3
PP	mmHg	52	58	72	44	42	55	38	54	34	48	42	46	24	62	38
F_c	latidos por min	114	94	112	94	86	94	158	142	86	88	96	92	98	118	94
V_o	L	0.942	1.044	1.050	3.360	1.001	1.040	0.896	3.953	1.860	3.960	0.931	1.794	0.832	2.180	0.960
Segunda Medición																
P_{sa}	mmHg	136	116	132	125	122	118	94	136	122	136	108	128	94	146	118
P_d	mmHg	84	54	74	80	76	64	50	88	76	84	50	84	62	88	72
P_{pa}	mmHg	45.3	38.6	44.2	41.6	40.6	35	31.3	45.3	40.6	45.3	36	42.6	31.3	48.6	39.3
PP	mmHg	52	62	58	45	46	54	44	48	46	52	58	44	32	58	46
F_c	latidos por min	94	82	98	82	88	86	146	130	94	96	98	88	92	104	92
V_o	L	0.942	1.044	1.05	3.36	1.001	1.04	0.896	3.953	1.86	3.96	0.931	1.794	0.832	2.18	0.960
Tercera Medición																
P_{sa}	mmHg	144	128	128	136	122	128	92	138	134	128	118	128	112	138	124
P_d	mmHg	82	62	72	82	70	75	56	80	78	82	54	76	76	88	72
P_{pa}	mmHg	48	42.6	42.1	45.3	40.6	37	30.6	46	44.6	42.6	39.3	42.6	37.3	46	41.3
PP	mmHg	62	66	56	54	52	53	36	58	56	46	64	52	36	50	52
F_c	latidos por min	92	86	84	76	88	78	146	112	82	90	90	90	96	92	96
V_o	L	0.942	1.044	1.05	3.36	1.001	1.04	0.896	3.953	1.86	3.96	0.931	1.794	0.832	2.18	0.960

Cuadro 3.4: Resultados de la aplicación del Instrumento de Monitoreo a quince pacientes en Terapia Intensiva del Hospital para el Niño Poblano.

De manera similar a lo realizado para el estudio del Caso I, se busca identificar los parámetros del modelo dinámico simplificado empleando el modelo de Keener-Sneyd. Sin embargo, a diferencia del caso normal, los valores de los volúmenes, presiones, gasto y frecuencia cardíaca para niños sanos y en Terapia Intensiva; no se encuentran definidos en los textos. Razón por la cual, se recurre a estimaciones de estos parámetros en base a la información obtenida por los especialistas.

Dado que el volumen total sanguíneo, V_o , es igual en las tres mediciones para cada paciente y suponiendo como en el caso normal, que el 20, 70 y 10 % de V_o se encuentra distribuido en las arterias sistémicas, las venas sistémicas y la circulación pulmonar,

respectivamente. Entonces, para las tres mediciones se consideran los mismos valores para los parámetros V_{sa} , V_{sv} y V_p , en el Cuadro 3.5 se presentan estos datos. Para todos los sujetos y en las tres mediciones se consideran que las constantes P_s , P_{sv} y P_{pv} valen lo mismo que para el caso normal (vea Cuadro 3.2). Si se asume que el volumen sistólico de eyección, V_e , es igual a 1.4% del volumen total sanguíneo para un infante, entonces considerando que el gasto cardíaco es igual a la frecuencia cardíaca por el volumen de eyección, se calcula el parámetro G_C para las tres mediciones (vea Cuadro 3.6).

No. Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
V_e L	0.0132	0.0146	0.0147	0.0470	0.0140	0.0146	0.0125	0.0553	0.0260	0.0554	0.0130	0.0251	0.0116	0.0305	0.0134
V_{sa} L	0.1884	0.2088	0.2100	0.6720	0.2002	0.2080	0.1792	0.7906	0.3720	0.7920	0.1862	0.3588	0.1664	0.4360	0.1920
V_{sv} L	0.6594	0.7308	0.7350	2.3520	0.7007	0.7280	0.6272	2.7671	1.3020	2.7720	0.6517	1.2558	0.5824	1.5260	0.6720
V_p L	0.0942	0.1044	0.1050	0.3360	0.1001	0.1040	0.0896	0.3953	0.1860	0.3960	0.0931	0.1794	0.0832	0.2180	0.0960

Cuadro 3.5: Volumen de eyección y distribución sanguínea en los circuitos sistémico arterial, sistémico venoso y pulmonar en quince pacientes críticos.

No. Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Primera Medición															
T s	0.5263	0.6383	0.5357	0.6383	0.6977	0.6383	0.3797	0.4225	0.6977	0.6818	0.6250	0.6522	0.6122	0.5085	0.6383
T _o s	0.2105	0.2553	0.2143	0.2553	0.2791	0.2553	0.1519	0.1690	0.2791	0.2727	0.2500	0.2609	0.2449	0.2034	0.2553
G _c L/min	1.5034	1.3739	1.6464	4.4218	1.2052	1.3686	1.982	7.8586	2.2394	4.8787	1.2513	2.3107	1.1415	3.6014	1.2634
Segunda Medición															
T s	0.6383	0.7317	0.6122	0.7317	0.6818	0.6977	0.4110	0.4615	0.6383	0.6250	0.6122	0.6818	0.6522	0.5769	0.6522
T _o s	0.2553	0.2927	0.2449	0.2927	0.2727	0.2791	0.1644	0.1846	0.2553	0.2500	0.2449	0.2727	0.2609	0.2308	0.2609
G _c L/min	1.2397	1.1985	1.4406	3.8573	1.2332	1.2522	1.8314	7.1945	2.4478	5.3222	1.2773	2.2102	1.0716	3.1741	1.2365
Tercera Medición															
T s	0.6522	0.6977	0.7143	0.7895	0.6818	0.7692	0.4110	0.5357	0.7317	0.6667	0.6667	0.6667	0.6250	0.6522	0.6250
T _o s	0.2609	0.2791	0.2857	0.3158	0.2727	0.3077	0.1644	0.2143	0.2927	0.2667	0.2667	0.2667	0.2500	0.2609	0.2500
G _c L/min	1.2133	1.257	1.2348	3.575	1.2332	1.1357	1.8314	6.1983	2.1353	4.9896	1.1731	2.2604	1.1182	2.8078	1.2902

Cuadro 3.6: Valores de duración del latido cardíaco, sístole y gasto cardíaco en quince pacientes críticos.

Repetiendo el procedimiento realizado en la Sección 3.3, se estiman los parámetros R_{sa} , R_{sv} , C_{sv} , C_{sa} y R_p , únicamente sustituyendo los valores contenidos en los cuadros 3.4, 3.5 y 3.6 en las ecuaciones RK pertinentes. Sin embargo, para poder estimar el valor de C_p primero se emplea la relación $V_o^s + V_o^p = 0.24V_o$, para obtener los respectivos valores de V_o^p . Al realizar estos cálculos se identifican los parámetros para el modelo dinámico simplificado para cada uno de los pacientes en las mediciones, y los cuales se resumen en el Cuadro 3.7.

No. Paciente		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Primera Medición																
R_s	mmHg*min/L	90.460	77.152	83.819	27.139	96.249	78.911	44.401	18.324	48.226	26.646	73.526	51.933	64.827	41.651	87.069
R_p	mmHg*min/L	27.271	22.563	25.328	8.051	28.211	23.016	12.614	5.548	14.111	7.994	21.019	15.407	17.784	12.662	25.567
C_s	L/mmHg	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
C_p	L/mmHg	0.001	0.002	0.002	0.005	0.002	0.002	0.002	0.006	0.003	0.006	0.002	0.003	0.002	0.003	0.002
Segunda Medición																
R_s	mmHg*min/L	108.093	95.118	90.240	31.888	97.305	92.640	50.234	18.625	49.024	25.177	82.986	57.008	85.852	45.368	93.815
R_p	mmHg*min/L	32.509	28.035	27.211	9.489	28.867	23.959	14.360	5.602	14.544	7.572	24.269	17.012	24.542	13.736	27.740
C_s	L/mmHg	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000	0.001	0.000	0.001	0.000
C_p	L/mmHg	0.001	0.002	0.002	0.005	0.002	0.002	0.002	0.006	0.003	0.006	0.002	0.003	0.002	0.003	0.002
Tercera Medición																
R_s	mmHg*min/L	117.037	100.241	102.041	37.482	97.305	110.947	49.142	21.942	61.819	25.253	98.887	55.741	98.372	48.436	94.556
R_p	mmHg*min/L	35.441	29.913	30.045	11.273	28.867	28.177	13.978	6.615	18.546	7.536	29.240	16.634	28.886	14.602	28.134
C_s	L/mmHg	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000	0.001	0.000	0.001	0.000
C_p	L/mmHg	0.001	0.002	0.002	0.005	0.002	0.002	0.002	0.006	0.003	0.006	0.002	0.003	0.001	0.003	0.002

Cuadro 3.7: Parámetros relacionadas con la resistencia y complianza sistémica y pulmonar de quince pacientes en Terapia Intensiva.

El modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular, además de depender de los parámetros relacionados con la resistencia y complianza, recuperados con el modelo de Keener-Sneyd; del volumen total sanguíneo V_o , de las presiones P_{sa} y P_{pa} , obtenidos por mediciones clínicas; también depende de la duración de un latido, T , y de la duración de la sístole, T_o . Tales valores se obtienen de la definición de frecuencia cardíaca y asumiendo que $T_o = 0.4T$ (en el Cuadro 3.6 se muestran los valores específicos de T y T_o). Estos parámetros junto con la variable temporal son la entrada, y la salida del modelo son las funciones del volumen promedio sanguíneo contenido en la circulación pulmonar, \bar{V} , y del volumen promedio sanguíneo contenido en la circulación periférica, $V_o - \bar{V}$. Tales resultados se enuncian en el Cuadro 3.8, sin embargo, no se cuenta con la información suficiente para corroborar su validez.

No. Paciente		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Edad	años	3.11	4	5	14	3	4	1.5	12	9	14	2	6	1.5	11	2
Peso	kg	15.7	17.4	17.5	67.2	15.4	16	11.2	67	31	72	13.3	27.6	11.1	43.6	12.8
Sexo		F	M	F	F	M	M	F	M	F	M	M	M	F	M	F
Primera Medición																
\bar{V}	L	0.2063	0.1295	0.1335	0.8232	0.2516	0.1433	0.1801	0.8907	0.6765	0.9305	0.1632	0.4006	0.3497	0.4022	0.2770
$V_o - \bar{V}$	L	0.7357	0.9145	0.9165	2.5368	0.7494	0.8967	0.7159	3.0623	1.1835	3.0295	0.7678	1.3934	0.4823	1.7778	0.6830
Segunda Medición																
\bar{V}	L	0.1992	0.1268	0.1745	0.8134	0.2229	0.1445	0.1470	0.9964	0.4159	0.8385	0.1158	0.4786	0.2551	0.4235	0.2028
$V_o - \bar{V}$	L	0.7428	0.9172	0.8755	2.5466	0.7781	0.8955	0.7490	2.9566	1.4441	3.1215	0.8152	1.3154	0.5769	1.7565	0.7572
Tercera Medición																
\bar{V}	L	0.1578	0.1320	0.1720	0.6506	0.1765	0.1627	0.2067	0.7050	0.3306	0.9615	0.1111	0.3419	0.2735	0.5113	0.1748
$V_o - \bar{V}$	L	0.7842	0.9120	0.8780	2.7094	0.8245	0.8773	0.6893	3.2480	1.5294	2.9985	0.8199	1.4521	0.5585	1.6687	0.7852

Cuadro 3.8: Volúmenes sanguíneos promedio en las dos circulaciones, sistémica y pulmonar, de quince infantes en la Unidad de Terapia Intensiva.

Análisis de las gráficas

Finalmente, se estudia de forma individual el comportamiento del volumen contenido en el circuito pulmonar en las diferentes mediciones, con el objetivo de observar

si el modelo permite mostrar alguna tendencia en el paciente crítico. A fin de presentar las observaciones realizadas, se clasificaron a los 15 individuos de la muestra en: lactantes, de 30 días a 2 años; preescolares, de 2 a 6 años; escolares, de 6 a 12 años en hombres y de 6 a 10 años en mujeres; y en adolescentes, de 10-18 o 12-18 según el género. Las gráficas, fueron realizadas en Simulink® de Matlab con un tiempo de simulación de 3 segundos, y se presentan en tres colores: azul, para la primera medición; morado, para la segunda y verde, para la tercera.

1. **Lactantes.** Una similitud en todos los lactantes en esta muestra es que se observa el mismo número de picos (máximos y mínimos en el intervalo de simulación) en las tres mediciones. En los pacientes 11, 13 y 15 se observa un mayor volumen sanguíneo pulmonar en la primera medición mientras que para el paciente 7, ésta se da en la tercera medición. Además, a excepción del paciente 7, la segunda y tercera medición son muy parecidas en los lactantes.

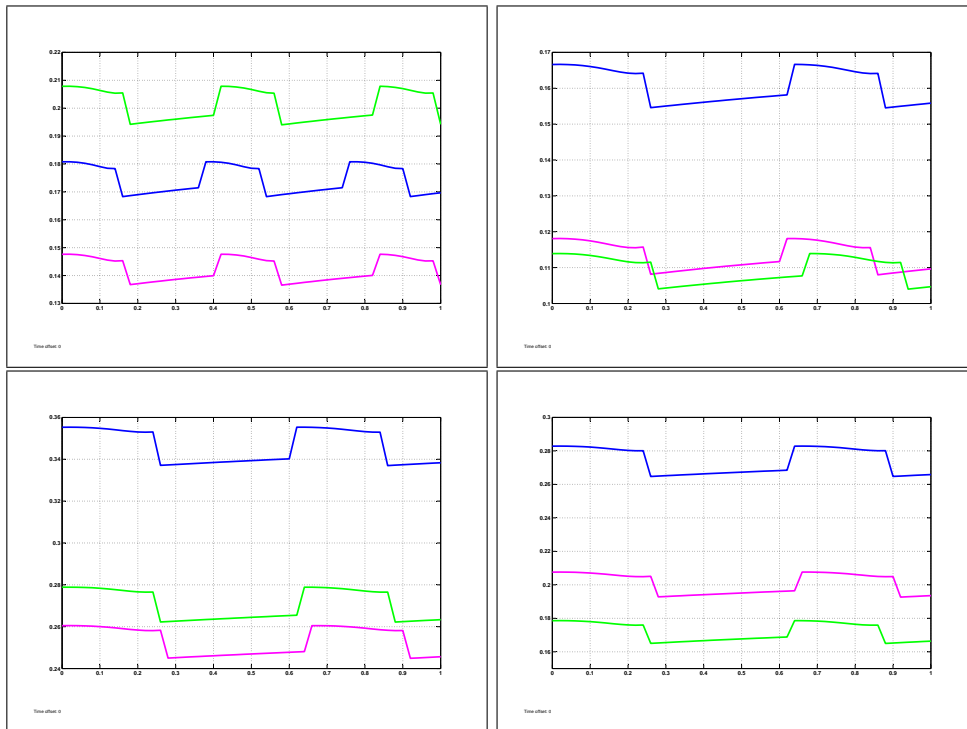


Figura 3.3: Volumen promedio pulmonar en lactantes

2. **Preescolares.** El paciente 12 es el único que en las tres mediciones tiene el mismo número de picos (máximos y mínimos), los pacientes 2 y 5 pese a contar con el mismo número de máximos en las tres curvas, poseen 5 o 4 mínimos.

El rango de valores en que las tres mediciones ocurren en el sujeto 2 son muy parecidas, en el paciente 5 el volumen pulmonar parece decrecer. El paciente 1, alcanza sus valores mínimos en la tercera medición y tiene un comportamiento muy similar en las otras dos mediciones; el 3, en la primera e igual tiene una dinámica similar en las otras mediciones; el 12, en la tercera. Finalmente, el paciente 6 alcanza su valor máximo en la tercera medición.

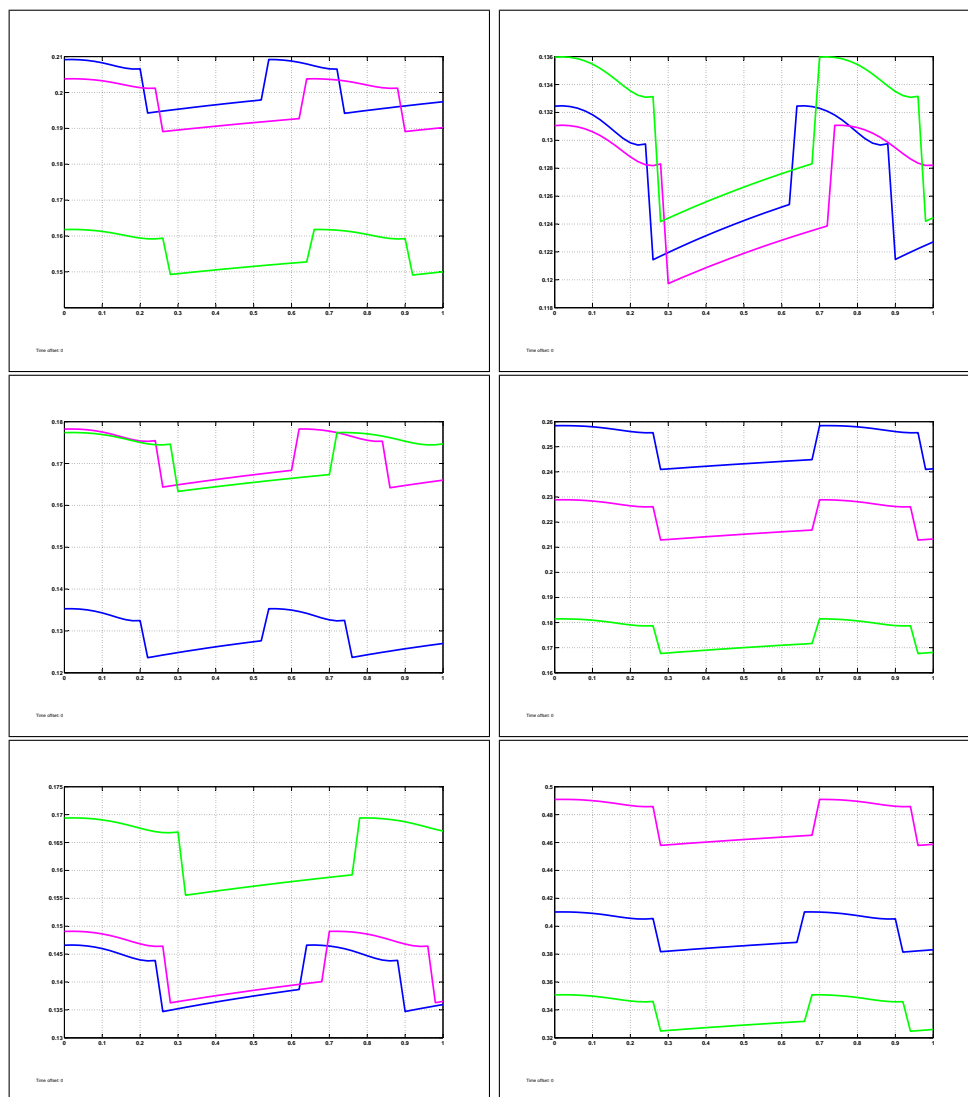


Figura 3.4: Volumen promedio pulmonar en preescolares

3. **Escolares.** En este conjunto sólo existe un paciente, el sujeto de 9 años, cuyo volumen sanguíneo pulmonar en las tres mediciones se encuentra en el rango de .3 a .7 litros, éste presenta un comportamiento que decrece, en el sentido de que en la primera medición, $\bar{V}=0.6765$, en la segunda de 0.4159 y la tercera 0.3306 litros. Además, se puede observar una estabilidad entre las 24 a 72 horas.

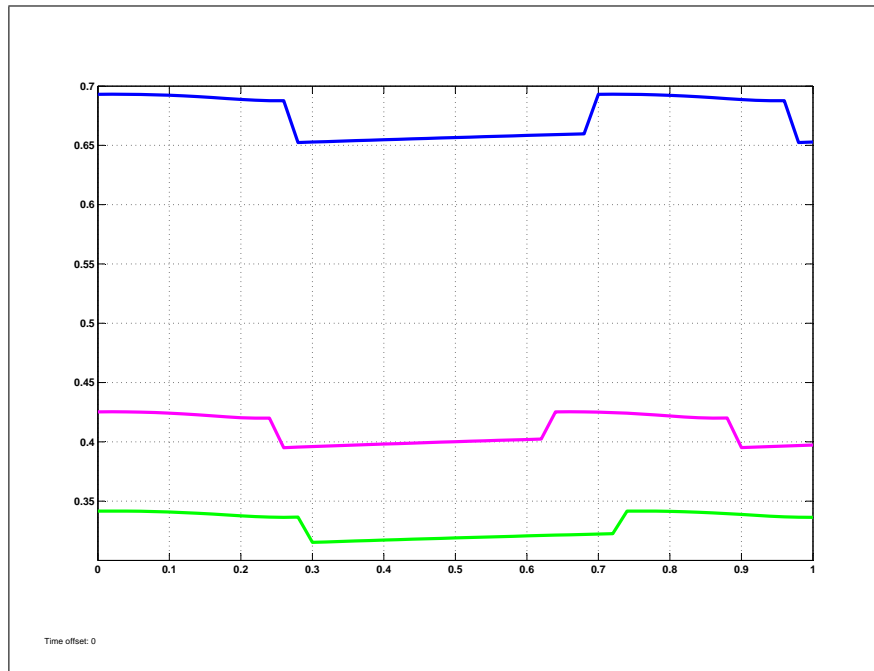


Figura 3.5: Volumen promedio pulmonar en escolar

4. **Adolescentes.** En el paciente 4 se observa como casi completa 5 ciclos en el intervalo de 3 segundos en la primera medición, mientras en la tercera medición sólo completará cuatro. Una similitud en tres de los cuatro adolescentes, es que se nota una tendencia muy drástica entre el segundo y tercer día de haber ingresado a la terapia, pues en el caso de los pacientes 4 y 8 pasan de los valores más altos a los más bajos, mientras en el sujeto 10 va del más bajo al más alto. El paciente 14 por su parte tiene una tendencia al crecimiento, pues sus valores promedio van de 0.4022, 0.4235 y 0.5113.

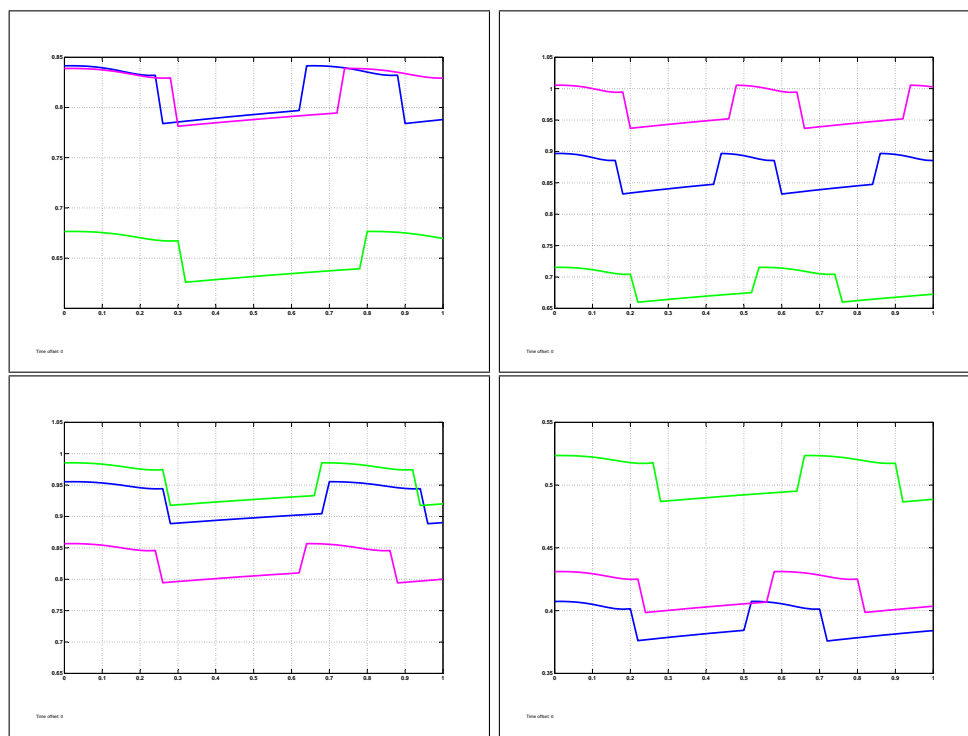


Figura 3.6: Volumen promedio pulmonar en adolescentes.

Capítulo 4

Discusión y conclusiones

Con base en el trabajo realizado, se presentan a continuación las conclusiones más relevantes.

1. El modelo dinámico simplificado propuesto en este trabajo para estudiar la circulación sanguínea de forma global, es un modelo robusto que incorpora las propiedades mecánicas de ambas circulaciones (mayor y menor) y el funcionamiento de los dos ventrículos como bombas de presión. El cual podría aplicarse no sólo a estudiar enfermedades del sistema periférico, sino también en padecimientos relacionados con la circulación menor como hipertensión pulmonar, donde se observa un incremento de volumen sanguíneo en la rama pulmonar.
2. Se resuelve el modelo matemático por el método de la transformada de Laplace, y se encuentran funciones explícitas para el volumen contenido en ambas circulaciones.
3. A raíz del análisis del estudio del Caso I, en el cual se consideran datos promedio de adultos sanos, se recuperan los valores promedio del volumen sanguíneo contenido en las dos circulaciones, en el sentido de aproximarse a los valores referenciados en textos como Keener y Sneyd, 2009, y Guyton y Hall, 2006, con errores relativos menores a 4%. En este sentido, el modelo resulta ser válido en condiciones normales para adultos.
4. Debido a que en la literatura, no se encontró ningún artículo que referencié datos acerca de los volúmenes promedio contenidos en el circuito sistémico y en el pulmonar para pacientes pediátricos críticos y tampoco los especialistas con los cuales se colaboró contaban con esta información; no se pudo corroborar si numéricamente el modelo es bueno para el estudio de Caso II. Razón por la cual sólo se presentan las observaciones por grupo de edad para este caso, con el objetivo de mostrar cuales serían los alcances de este modelo si se consiguiera una base de datos completa y representativa estadísticamente.

Trabajos futuros

El modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular, propuesto en este trabajo de investigación es un modelo de las propiedades mecánicas del corazón y los vasos sanguíneos, en el cual no se ha incluido ningún mecanismo de control, es decir, se ha omitido la vasodilatación, la vasoconstricción, la variabilidad del latido y la contractilidad cardíaca reguladas por el sistema nervioso central y los tejidos locales (autoregulación). Sin embargo, modificando algunas hipótesis es posible a partir de este modelo estudiar dinámicas más complejas de la circulación sanguínea, algunas propuestas serían las siguientes:

- Propuesta 1: Incluir mecanismos de autorregulación, suponiendo que los parámetros R y C dependen de forma no lineal de v .
- Propuesta 2: Incorporar la variabilidad del latido cardíaco, mediante el acoplamiento del modelo barorreflejo de Cavalcanti y Belardinelli, 1996, descrito en la *Sección 1.2*, al modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular, propuesto en este trabajo.

Propuesta 1. Modelo dinámico del sistema cardiovascular con autorregulación

Bajo el supuesto que R y C dependen de forma no lineal de v y en la búsqueda de un modelo fenomenológico de la circulación sanguínea, es que se supondrán $R, C \in \mathfrak{F}$, donde la clase de funciones \mathfrak{F} se encuentra definida en el Apéndice C. Es decir, se consideran a C, Cs como funciones sigmoideas y R como una del tipo antisigmoidea. Lo cual tiene sentido, pues con base en la definición de complianza y resistencia vascular, presentados en el Capítulo 2, se tienen dos relaciones:

- una, directamente proporcional entre complianza y volumen sanguíneo;
- otra, inversamente proporcional entre resistencia y flujo sanguíneo.

Además, recordando que el término elastancia, denotado como E , es uno sobre la complianza se pueden suponer a E y R como funciones de v de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} E_s &= k_o + \frac{1}{a_o + b_o e^{\alpha v}}, \\ E &= k_1 + \frac{1}{a_1 + b_1 e^{\beta v}}, \\ R &= k_2 + \frac{1}{a_2 + b_2 e^{\gamma Q(v)}}, \end{aligned} \tag{4.1}$$

donde α, β y γ son mayores que 0. Considere R denota la resistencia total del sistema vascular; E_s y E son la elastancia con respecto al sistema circulatorio sistémico y total, respectivamente.

Si se sustituye el sistema de ecuaciones (4.1) en la ecuación asociada al problema de condición inicial (2.8), entonces

$$\begin{aligned} \xi_{CI}(t) + \xi_{CD}(t) &= \frac{Q(v)}{a_2 + b_2 e^{\gamma Q(v)}} + \frac{v(t)}{a_1 + b_1 e^{\beta v}} + \frac{V_o}{a_o + b_o e^{\alpha v}} \\ &+ k_2 Q(v) + k_1 v(t) + k_o V_o, \end{aligned} \quad (4.2)$$

donde ξ_{CI} , ξ_{CD} simulan las variaciones de presión en el ventrículo izquierdo y derecho de acuerdo al comportamiento que se enuncia en Guyton y Hall, 2006 (matemáticamente se describen como las funciones periódicas (2.1) y (2.2)). La ecuación (4.2) es el modelo no lineal que se propone estudiar.

Propuesta 2. Modelo dinámico del sistema cardiovascular con control barorreflejo en la actividad cardíaca

Como se demuestra en los trabajos de Lerma, *et al*, 2004 y, Cavalcanti y Belardinelli, 1996, el comportamiento del corazón como bomba de presión, es más compleja que la supuesta para el modelo dinámico simplificado presentado en esta tesis; en el sentido de que el volumen sanguíneo no sólo se mueve por la presión intraventricular sino también depende de la presión aórtica.

Es con esta idea, que buscando un modelo más cercano a la realidad se propone modelar al corazón izquierdo, como la función P_s , la cual es solución del modelo barorreflejo propuesto por Cavalcanti y Belardinelli, 1996. Tal modelo incorpora el control barorreflejo a un Windkessel de tres elementos, como se describe en la *Sección 1.2*, y corresponde al sistema de ecuaciones (CB1)-(CB5) siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dP_s(t)}{dt} &= w[R_s Q(t) - P_s(t)], \text{ con } w = \frac{1}{R_s C_{sa}}; \\ P(t) &= P_s(t) + rQ(t); \\ Q(t) &= \frac{V(t - \tau)}{T(t - \tau)}; \\ T(P) &= T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\frac{\alpha P}{P_n}}}, \text{ con } \gamma \gg T_m - T_s; \\ V(P) &= \frac{V_{max}}{1 + \beta \left(\frac{P}{P_v} - 1 \right)}, \text{ con } P \geq P_v. \end{aligned}$$

En Lerma, *et al*, 2004, estudiando la variabilidad del latido cardíaco por medio de este modelo matemático, se encuentran soluciones cuasi-periódicas para sujetos sanos, y comportamiento caótico para algunos sujetos con falla renal crónica.

Desde la perspectiva de las ecuaciones diferenciales, como la solución de una ecuación diferencial depende de forma continua de la fuente, se puede aproximar una

solución cuasi-periódica por el comportamiento periódico límite (estado ideal). Más aún, en libros de fisiología como Guyton y Hall, 2006, esta periodicidad es la que se describe. Esto justifica que en el modelo dinámico simplificado, propuesto en esta tesis, las fuentes se modelen como funciones periódicas, y también, que para esta segunda propuesta el ventrículo derecho se modele por la relación (2.2), definida por

$$\xi_{CD}(t) = \begin{cases} P_{pa} \text{Sen}\left(\frac{\pi}{T_o}t\right), & 0 \leq t \leq T_o \\ 0, & T_o \leq t \leq T, \end{cases}$$

y fuera del intervalo por $\xi_{CD}(t) = \xi_{CD}(t + T)$, para todo $t \geq 0$, donde P_{pa} representa la presión a la entrada de las arterias pulmonares.

Así, el modelo matemático está completamente planteado al aclopar la relación (2.7), es decir,

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

con $\xi_{CI}(t) = P_s$. En los cuadros C.1 y C.3 que aparecen en el Apéndice C se resume la notación de los parámetros para ambos modelos.

Finalmente, cabe señalar que el comportamiento caótico en el marco de este modelo se piensa significaría que los intervalos del latido cardíaco varían, es decir, que T no es un valor constante sino una función acotada. Sin embargo, estas son sólo suposiciones que en un trabajo posterior se pudieran abordar.

Apéndice A

Ecuaciones Diferenciales Ordinarias

Una ecuación diferencial ordinaria de primer orden es de la forma

$$F(x, y, y') = 0. \quad (\text{A.1})$$

Si esta ecuación puede ser resuelta con respecto a la derivada, se obtienen una o varias ecuaciones

$$y' = f_i(x, y) \quad (i = 1, 2, \dots), \quad (\text{A.2})$$

las cuales se busca pueden integrarse para hallar la solución de la ecuación inicial (A.1).

Algunos ejemplos de este tipo de ecuaciones son:

- La ecuación de la desintegración radioactiva: $\frac{dx}{dt} = -kx$ (k es la constante de desintegración; x es la cantidad desintegrada en el momento de tiempo t ; la velocidad de desintegración $\frac{dx}{dt} = -kx$ es proporcional a la cantidad de sustancia que se desintegra).
- La ecuación de un circuito RL : $\frac{dI}{dt} + \frac{R}{L}I = \frac{E}{L}$ (I es la cantidad de corriente, R la resistencia, L la inductancia, E una fuerza electromotriz.)

Sin embargo, no siempre es posible obtener la o las ecuaciones (A.2), por lo que resulta conveniente emplear otros métodos para resolver los siguientes tipos simples de ecuaciones no resueltas con respecto a la derivada:

1. La ecuación (A.1) tiene la forma

$$F(y') = 0, \quad (\text{A.3})$$

y además existe por lo menos una raíz real $y' = k_i$ de esta ecuación. Así $y' = k_i$ implica $k_i = \frac{y(x)-C}{x}$, y por lo tanto $F\left(\frac{y(x)-C}{x}\right)$ es la integral de la ecuación diferencial.

2. La ecuación (A.1) tiene la forma

$$F(x, y') = 0. \quad (\text{A.4})$$

Se introduce el parámetro t y se reemplaza la ecuación anterior por dos ecuaciones: $x = f(t)$ e $y' = g(t)$. Usando que $dy = y'dx$, se sigue $dy = g(t)f'(t)dt$ e integrando se tiene $y = \int g(t)f'(t)dt + c$. Así, la forma paramétrica de las soluciones a la ecuación (A.4) se obtienen mediante el siguiente cambio de variables:

$$x = f(t), \quad y = \int g(t)f'(t)dt + c.$$

Si (A.4) se puede escribir como $x = f(y')$ entonces conviene considerar $y' = t$ como parámetro.

3. La ecuación (A.1) tiene la forma

$$F(y, y') = 0. \quad (\text{A.5})$$

Se sustituye (A.5) por dos ecuaciones, $y = f(t)$ e $y' = g(t)$, donde t es un parámetro. Análogamente a lo hecho en el caso anterior, se usa que $dy = y'dx$ y entonces $dx = \frac{dy}{y'} = \frac{f'(t)dt}{g(t)}$, de donde $x = \int \frac{f'(t)dt}{g(t)} + c$. Por tanto, las curvas solución se determinan en forma paramétrica por las ecuaciones:

$$x = \int \frac{f'(t)dt}{g(t)} + c, \quad y = f(t).$$

Si es fácil resolver la ecuación (A.5) con respecto a y , entonces se utiliza y' como parámetro.

4. El primer miembro de la ecuación (A.1) depende de los tres argumentos x , y e y' .

a) Buscando sustituir la ecuación (A.1) por otra ecuación de primer grado, resuelta con respecto a la derivada, se considera el siguiente cambio de variables

$$x = f(u, v), \quad y = g(u, v), \quad y' = h(u, v).$$

Luego, utilizando la relación $dy = y'dx$, se tiene

$$\frac{\partial g}{\partial u} du + \frac{\partial g}{\partial v} dv = h(u, v) \left(\frac{\partial f}{\partial u} du + \frac{\partial f}{\partial v} dv \right).$$

Finalmente, resolviendo con respecto a la derivada $\frac{dv}{du}$, se obtiene

$$\frac{dv}{du} = \frac{h(u, v) \frac{\partial f}{\partial u} - \frac{\partial g}{\partial u}}{\frac{\partial g}{\partial v} - h(u, v) \frac{\partial f}{\partial v}}.$$

- b) Si la ecuación (A.1) se reduce a la forma $y = f(x, y')$ entonces, considerando a x y a $y' = p$ como parámetros, se obtiene

$$y = f(x, p), \quad dy = \frac{\partial f}{\partial x} dx + \frac{\partial f}{\partial p} dp. \quad (\text{A.6})$$

Integrando la segunda ecuación de (A.6), se obtiene el conjunto de ecuaciones $\Theta(x, p, c) = 0$ e $y = f(x, p)$, donde p es un parámetro, que determina la familia de curvas integrales.

- c) Si la ecuación (A.1) se reduce a la forma $x = f(y, y')$ entonces, tomando como parámetros a y y a $y' = p$, y usando que $dy = y' dx$, se obtiene

$$x = f(y, p), \quad dy = p \left(\frac{\partial f}{\partial y} dy + \frac{\partial f}{\partial p} dp \right). \quad (\text{A.7})$$

Igual que en el subcaso anterior, integrando la ecuación (A.7), se tiene que las ecuaciones $\Theta(y, p, c) = 0$ y $x = f(y, p)$, determinan las curvas integrales de la ecuación inicial.

Teoremas importantes

Uno de los teoremas pilares de las ecuaciones diferenciales es el teorema es aquel que afirma que bajo ciertas condiciones suficientes impuestas sobre $f(x, y)$ se puede garantizar la existencia y unicidad de la solución de la ecuación, $\frac{dy}{dx} = f(x, y)$ con la condición inicial $y(x_o) = y_o$.

TEOREMA A.1. (*existencia y unicidad de la solución*)

Si en la ecuación

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

la función $f(x, y)$ es continua en el rectángulo D :

$$x_o - a \leq x \leq x_o + a, \quad y_o - b \leq y \leq y_o + b,$$

y en D satisface la condición de Lipschitz:

$$|f(x, y_1) - f(x, y_2)| \leq |y_1 - y_2|,$$

donde N es una constante, entonces existe una solución única $y = \bar{y}(x)$, $x_o - H \leq x \leq x_o + H$ de la ecuación (A.1), que satisface la condición $y(x_o) = y_o$, donde

$$H < \min \left(a, \frac{b}{M}, \frac{1}{N} \right)$$

$$M = \max |f(x, y)| \text{ en } D.$$

Demostración. Véase Elsgoltz, 1977, págs. 43-49.

El resultado anterior es un teorema de existencia y unicidad para ecuaciones diferenciales de primer orden y de primer grado, sin embargo, si funciones de la forma $F(x, y, y')$ satisfacen las hipótesis del teorema de la función implícita junto a otras limitaciones establecidas en el teorema siguiente, entonces también para este tipo de ecuaciones se puede garantizar un teorema análogo. Aunque cabe resaltar la unicidad se da en otro sentido.

TEOREMA A.2. *Existe una solución única $y = y(x)$, $x_o - h_o \leq x \leq x_o + h_o$, donde h_o es suficientemente pequeño, de la ecuación*

$$F(x, y, y') = 0,$$

que satisface la condición $y(x_o) = y_o$, para la cual $y'(x_o) = y'_o$, donde y'_o es una de las raíces reales de la ecuación $F(x_o, y_o, y') = 0$, si en un entorno cerrado el punto $(x_o, y_o, y'_o) = 0$, la función $F(x, y, y') = 0$ satisface las siguientes condiciones:

1. $F(x, y, y')$ es continua en todos sus argumentos;
2. la derivada $\frac{\partial F}{\partial y}$ existe y es diferente de cero;
3. existe la derivada $\frac{\partial F}{\partial y}$, acotada en valor absoluto,

$$\left| \frac{\partial F}{\partial y} \right| \leq N_1.$$

Demostración. Véase Elsgoltz, 1977, págs. 80-81.

Apéndice B

Instrumento de monitoreo

Paciente:

Edad:

Sexo:

Variables	Medición al Ingreso (0-24 horas)	2 ^a . Medición (24-48 horas)	3 ^a . Medición (48-72 horas)
Presión sistólica (P_{sa})			
Presión diastólica (P_{da})			
Presión sitólica pulmonar (P_{sp})			
Frecuencia cardíaca (F)			
Volumen total sanguíneo (V_o)			

Cuadro B.1: Instrumento de monitoreo.

Observaciones y comentarios:

Apéndice C

Notación y algunas definiciones

Funciones sigmoideas

El concepto de sigmoidea pertenece a la lingüística, pues se asocia a objetos que por su forma se parecen a la sigma: ς . En matemáticas, objetos abstractos como las funciones logística y la tangente hiperbólica son ejemplos de funciones sigmoideas, porque describen curvas con esta forma de S .

Para los fines de este trabajo, sólo se considera una subclase de estas funciones sigmoideas. Ésta subclase así como los conceptos de funciones sigmoideas y antisigmoideas se definen a continuación:

DEFINICIÓN C.0.1. Sea \mathfrak{F} la clase formada por las funciones del tipo

$$\forall x \in \mathbb{R}, \quad f = k + \frac{1}{a+be^{\gamma x}},$$

donde $k \in \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$, $a, b \in \mathbb{R}^+$ y $\gamma \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$. Una función en \mathfrak{F} se denominará sigmoidea si cumple que $\gamma < 0$ y antisigmoidea, si $\gamma > 0$.

La representación gráfica de esta clase de funciones se obtiene como resultado de el Teorema C.1 presentado a continuación.

TEOREMA C.1. Si $f \in \mathfrak{F}$, se tiene:

- a) f es derivable y continua en \mathbb{R} .
- b) f corta al eje OY en $(0, k + \frac{1}{a+b})$.
- c) $\forall x \in \mathbb{R}, f(x) > 0$.
- d) Si $\gamma < 0$ entonces f es estrictamente creciente. Si $\gamma > 0$, f es estrictamente decreciente.

e) $x = \gamma^{-1} \log\left(\frac{a}{b}\right)$ es punto de inflexión de f .

f) Las asíntotas de f son $y = k$ y $y = k + \frac{1}{a}$.

Demostración.

- a) Dado que $a + be^{\gamma x}$ es una función continua, derivable y distinta de 0. Entonces $(a + be^{\gamma x})^{-1}$ es continua y derivable. Así $f \in \mathfrak{F}$ es continua y derivable en todo su dominio.
- b) Como $0 \in \text{Dom}(f)$ entonces se tiene que el punto de corte con el eje OY es $(0, f(0))$.
- c) Supóngase $f = 0$. Si $k = 0$ entonces $(a + be^{\gamma x})^{-1} = 0$. Pero esto implica que $1 = 0$. En el caso que $k > 0$ se tiene $e^{\gamma x} = -K$, donde $K = \frac{1+ka}{kb} > 0$. Lo cual implica que $\exists x \in \mathbb{R}$ tal que $e^{\gamma x} < 0$. Así, como en ambos casos se llegan a contradicciones, se tiene que f no corta al eje OX . Finalmente, por los dos incisos anteriores y el teorema de valor intermedio se concluye que f es estrictamente positiva.
- d) Puesto que el signo de $f' = -\frac{\gamma be^{\gamma x}}{(a+be^{\gamma x})^2}$ depende únicamente del signo de γ entonces $f' \neq 0$, y por el criterio de la primera derivada se obtiene el resultado.
- e) Usando que $f'' = \frac{\gamma^2 be^{\gamma x}(be^{\gamma x}-a)}{(a+be^{\gamma x})^3}$ y $f''' = \frac{\gamma^3 be^{\gamma x}(2be^{\gamma x}-a)}{(a+be^{\gamma x})^3} - \frac{3\gamma^3 b^2 e^{2\gamma x}(be^{\gamma x}-a)}{(a+be^{\gamma x})^4}$. Se obtiene que $x_o = \gamma^{-1} \log\left(\frac{a}{b}\right)$ es solución de $f''(x) = 0$ y $f'''(x_o) \neq 0$. Por lo tanto, x_o es punto de inflexión de f .
- f) Si $\gamma > 0$ entonces $e^{\gamma x} \rightarrow \infty$ cuando $x \rightarrow \infty$ y $e^{\gamma x} \rightarrow 0$ cuando $x \rightarrow -\infty$. Así, cuando $x \rightarrow \infty$, $f \rightarrow k$. Mientras que, $f \rightarrow k + \frac{1}{a}$ cuando $x \rightarrow -\infty$. Similarmente, si $\gamma < 0$ entonces $e^{\gamma x} \rightarrow 0$ cuando $x \rightarrow \infty$ y $e^{\gamma x} \rightarrow -\infty$ cuando $x \rightarrow -\infty$. Así, cuando $x \rightarrow \infty$, $f \rightarrow k + \frac{1}{a}$. Mientras que, $f \rightarrow k$ cuando $x \rightarrow -\infty$.

■

Notación para los parámetros de tres modelos

En este trabajo de investigación son referidos con mucha frecuencia tres modelos: el modelo barorreflejo de Cavalcanti y Belardinelli, 1996, descrito en la *Sección 1.2*; el modelo de Keener y Sneyd, 2009, presentado en la *Sección 3.3* y el cual se utiliza para identificar los parámetros del modelo dinámico simplificado propuesto en la *Sección 2.3*. Motivo por el cual en este último apéndice, se presentan tres cuadros con la notación de los parámetros para cada uno de esos modelos.

Símbolo	Parámetro	
Winkessel	R_s	Resistencia sistémica
	r	Resistencia aórtica
	C_{sa}	Complianza sistémica arterial
Latido	T_s	Período del ciclo cardíaco más corto
	T_m	Período del ciclo cardíaco más largo
	P_n	Nivel constante de la presión arterial media
	α	Rango de la región lineal de la curva Presión-período del ciclo cardíaco
	γ	Pendiente de la región lineal de la curva Presión-Período del ciclo cardíaco
Volumen de eyección	V_{max}	Volumen de eyección máximo
	P_v	Presión para la cual el gasto cardíaco es nulo
	β	Rango de la región lineal de la curva Volumen de eyección-Presión
	κ	Pendiente de la región lineal de la curva Volumen de eyección-Presión

Cuadro C.1: Parámetros del Modelo Barorreflejo

Grupo	Símbolo	Parámetro
Volúmenes	V_{sa}	Contenido en las arterias sistémicas
	V_{sv}	Contenido en las venas sistémicas
	V_p	Contenido en la circulación pulmonar
Presiones	P_{sa}	A la entrada de las arterias sistémicas
	P_{pa}	A la entrada de las arterias pulmonares
	P_s	En la frontera mal definida entre las arterias y venas sistémicas
	P_{sv}	A la entrada de las venas sistémicas
	P_{pv}	A la entrada de las venas pulmonares
Corazón	G_C	Gasto cardíaco
	F_C	Frecuencia cardíaca
	S_e	Volumen de Eyección

Cuadro C.2: Parámetros del modelo de multi-compartimentos del sistema circulatorio de Keener y Sneyd, 2009.

Grupo	Símbolo	Parámetro
Capilares	R_s	Resistencia sistémica
	R_p	Resistencia pulmonar
Circulación sistémica	C_{sa}	Complianza sistémica arterial
	C_{sv}	Complianza sistémica venosa
	C_s	Complianza sistémica
Circulación pulmonar	C_{pa}	Complianza pulmonar arterial
	C_{pv}	Complianza pulmonar venosa
	C_p	Complianza pulmonar
Ventrículos Izquierdo y Derecho	P_{sa}	Presión a la entrada de las arterias sistémicas
	P_{pa}	Presión a la entrada de las arterias pulmonares
	T_o	Tiempo de duración desde el inicio de la fase de contracción isovolumétrica hasta el término de la relajación isovolumétrica
	T	Período del ciclo cardíaco
Volumen	V_o	Volumen total sanguíneo
	$R = R_p + R_s$	Resistencia total del sistema
	$C = \frac{C_s C_p}{C_s + C_p}$	Resistencia total del sistema

Cuadro C.3: Parámetros del modelo dinámico simplificado del sistema cardiovascular

Bibliografía

- [1] Alexander, C. K. y Sadiku, M. N. O. *Fundamentals of Electric Circuits*. Mc Graw Hill. 4a. Ed. pp. 253-299. 2009.
- [2] Cavalcanti, S. y Belardinelli, E. *Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation*. IEEE Trans. Biomed. Vol. 9. pp. 982-989. 1996.
- [3] Carmona Jover, I. *Ecuaciones Diferenciales*. Pearson Educación. 5a. Ed. pp. 335-428. 2011.
- [4] Elsgoltz, L. *Ecuaciones Diferenciales y Cálculo Variacional*. Mir. 3a. Ed. 1977.
- [5] Espino Vela, J. *Introducción a la Cardiología*. Librería de Medicina. 8a. Ed. 1977.
- [6] Gómez, K. y D'Alessandro, A. *Modelos de sistemas fisiológicos: Sistema cardiovascular.*, Revista de la Facultad de Ingeniería de la U.C.V. Vol. 21. N° 3. pp. 145-161. 2006.
- [7] Guyton, A. C. y Hall, J. E. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders. 11a. Ed. pp. 101-115,159-180. 2006.
- [8] Hernández, A. *Modelación matemática del sistema cardiovascular*. Tesis de Licenciatura BUAP. 2011.
- [9] Hoppensteadt, F. C. y Peskin, C. S. *Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences*. Springer. 2a. Ed. pp. 5-69. 2002.
- [10] Keener, J. y Sneyd, J. *Mathematical Physiology: Systems Physiology*. Springer. 2a. Ed. pp. 471-520. 2009.
- [11] Lerma, C. *et al.* *A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure*. Artificial Organs. Vol. 28, N° 4, pp. 398-409. 2004.
- [12] Ottesen, J. T. *et al.* *Applied Mathematical Models in Human Physiology*. SIAM Society for Industrial and Applied Mathematics. 2004.

- [13] Olufsen, M. S. *Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions*. Annals of Biomedical Engineering. Vol. 28, pp. 1281–1299. 2000.
- [14] Palladino, J. L. *et al. Human circulatory system model based on Frank's mechanism*. Studies in Health Technology Information. Vol. 71, pp. 29-40. 2000.
- [15] VV.AA. *Diccionario Oxford-Complutense de Ciencias*, Editorial Complutense. 2001.
- [16] Zill, D. G. y Cullen, M. R. *Differential Equations With Boundary-Value Problems*. Books/Cole, Cenge Learning. 2a. Ed. 2009.

Índice alfabético

aorta, 6

ciclo cardíaco, 16
circulación pulmonar, 16
circulación sistémica, 15
complianza, 20
contracción isovolumétrica, 17

diástole, 16, 18
diastasis, 18

Heaviside, 13

orden exponencial, 10

período de expulsión, 17
período de llenado rápido, 18
presión diastólica, 17
presión sistólica, 18

sístole, 16
sigmoideas, 15
sistema cardiovascular, 15

teoremas de traslación, 12

válvula mitral, 15
válvula tricúspide, 15
válvulas cardíacas, 16