



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo:

Análisis del metabolismo en lechos vasculares en un modelo respiratorio/hemodinámico detallado

English title:

Analysys of the metabolic demand in vascular beds in a respiratory-hemodinamic detailed model

Autor/es

María Díaz Pérez

Director/es

Dr. Javier Murillo Castarlenas

Escuela de Ingeniería y Arquitectura
2016/2017



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^a. María Díaz Pérez

con nº de DNI 18058484B en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin. de (Grado/Máster)
Ingeniería Mecánica, (Título del Trabajo)

Análisis del metabolismo en lechos vasculares en un modelo
respiratorio/hemodinámico detallado

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 18 de Septiembre de 2017

Fdo:

MARÍA DÍAZ PÉREZ

Análisis del metabolismo en lechos vasculares en un modelo respiratorio/hemodinámico detallado

RESUMEN

En este trabajo de fin de grado, a través de la simulación numérica, se evalúan y cuantifican las necesidades metabólicas en diferentes tejidos del cuerpo humano, integrados a través de una modelización de los lechos capilares adaptada a las necesidades específicas de cada tejido. Los indicadores metabólicos son: pH, presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono, saturación de oxígeno y concentración de dióxido de carbono y de oxígeno tanto en la región sanguínea como en la región de ventilación. Para poder representar estos indicadores metabólicos en función de los ciclos respiratorios se requiere de un modelo matemático integrado que describa las interacciones cardiopulmonares.

La realización de este proyecto fin de grado ha sido posible a través de la lectura y comprensión de modelos previos que desarrollaran el sistema cardiorrespiratorio. En estos modelos se detallan numerosos modelos matemáticos respiratorios (flujo de gases pulmonar, intercambio alveolar, transporte y metabolismo basal) y hemodinámicos (flujo sanguíneo, pulmonar, arterial, capilar y venoso).

Una vez ideado el modelo que establece las interacciones entre el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio, una parte esencial es la de analizar su fiabilidad. Para ello, se representaron los indicadores metabólicos en función de los ciclos respiratorios y se compararon con los datos obtenidos de una exhaustiva búsqueda bibliográfica. El principal problema encontrado a la hora de realizar esta comparación, fue la escasez de valores de referencia verosímiles.

El metabolismo junto a la ventilación, constituyen los sumideros y fuentes del sistema. Una parte del trabajo de fin de grado, corresponde a la estimación del metabolismo basal y a su posterior corrección. Esta corrección consiste en alcanzar el mínimo error entre los consumos de oxígeno simulados en cada región con los obtenidos de la literatura. La demanda metabólica basal es el oxígeno que necesitan consumir cada una de las regiones del sujeto en reposo. Esta demanda se ha calculado en los tejidos de los músculos esqueléticos, espláncnicos, extraespláncnicos, cerebrales y coronarios, como un producto entre el reparto de flujo sanguíneo en cada tejido y la diferencia de concentraciones de oxígeno arterial y venoso. Calculadas las diferencias entre los resultados del consumo de oxígeno obtenidos de la simulación y los de la literatura, se analizaron las regiones donde estas diferencian eran mayores. Se hicieron diversas pruebas con la herramienta computacional, ajustando las concentraciones de oxígeno venoso en distintas regiones hasta conseguir que el error fuera mínimo.

A este trabajo de fin de grado le acompañan una serie de anexos que desarrollan con detalle el modelo matemático integrado necesario para describir las interacciones cardiopulmonares. Para su completo análisis se necesita la descripción de la circulación cardiovascular que involucra un modelo multiescala global para la circulación humana y considera la circulación arterial, el sistema venoso, el corazón, la circulación pulmonar y la microcirculación en los lechos capilares. Además, se hace especial énfasis en la circulación venosa. También se modela en detalle la circulación coronaria, que requiere de un modelo propio. El modelo de circulación pulmonar se acopla con el sistema respiratorio a través de la descripción de la mecánica pulmonar y los músculos respiratorios, que afectan a la circulación en la región coronaria, intratorácica y abdominal. La interacción/intercambio de los gases incluye el modelado de espacio muerto fisiológico, alvéolos y capilares pulmonares.

Índice general

1. Introducción	11
1.1. Motivación	11
1.2. Modelos matemáticos integrados	12
1.3. Estado del arte	14
1.4. Objetivos específicos	17
2. Modelos integrados	19
2.1. Modelo 1D en arteria y venas	19
2.2. Modelo 0D para arteriolas, capilares y vénulas	20
2.3. Circulación del corazón	20
2.3.1. Modelado de la contracción/relajación cardíaca	20
2.3.2. Modelado de las válvulas cardíacas	21
2.3.3. Fuerza externa del corazón	21
2.4. Modelado de la circulación coronaria	24
2.5. Modelo del sistema respiratorio	25
2.5.1. Modelo de presión	25
2.5.2. Modelo de intercambio de gases	26
2.5.3. Compartimentos de los órganos	26
2.5.4. Compartimentos capilares pulmonares.	27
2.6. Disociación de los gases en la sangre	27
2.6.1. Modelo del pH	27
2.6.2. Disociación del dióxido de carbono	28
2.6.3. Disociación del oxígeno	28

3. Transporte de gases: valores de referencia en la literatura	31
3.1. Gasómetro	31
3.2. Técnicas de extracción	32
3.2.1. Cateterización pulmonar.	32
3.2.2. Extracción por jeringa.	32
3.2.3. Cateterismo cardíaco.	32
3.3. Técnicas no invasivas de medición.	33
3.3.1. Pulsioximetría	33
3.3.2. Capnografía.	33
3.3.3. Oximetría cerebral.	34
3.4. Valores de referencia	34
4. Regiones de los lechos capilares, sus arterias y venas	37
5. Estimación del metabolismo basal	41
5.1. Equilibrio del modelo metabólico: primera aproximación	43
5.2. Modelo equilibrado	45
6. Ventilación pulmonar: análisis y comparación de resultados.	49
6.1. Distribución de oxígeno y dióxido de carbono en el sistema respiratorio	49
6.1.1. Presión total en el sistema respiratorio	50
6.1.2. Distribución de volumen	50
6.1.3. Ventilación	51
6.1.4. Presiones parciales en el espacio muerto	51
6.2. Distribución de oxígeno y dióxido de carbono en la circulación pulmonar	52
6.2.1. Distribución CO_2 y O_2 en la región capilar, arterial y venosa	53
6.2.2. Intercambio alveolar y cociente respiratorio alveolar	54
6.3. Presión interna	54
7. Gases transportados por el torrente sanguíneo: análisis y comparación de resultados.	55
7.1. Concentración de oxígeno y de dióxido de carbono en los capilares.	55
7.1.1. Músculos esqueléticos.	56

7.1.2.	Capilares extraespláncnicos.	56
7.1.3.	Capilares espláncnicos.	57
7.1.4.	Capilares cerebrales.	57
7.1.5.	Capilares coronarios.	58
7.2.	Presiones parciales en los capilares	58
7.2.1.	Músculos esqueléticos.	59
7.2.2.	Capilares extraespláncnicos.	59
7.2.3.	Capilares espláncnicos.	60
7.2.4.	Capilares cerebrales.	60
7.2.5.	Capilares coronarios.	61
7.3.	Nivel de acidosis: pH en los capilares	61
7.3.1.	Músculos esqueléticos.	62
7.3.2.	Capilares extraespláncnicos.	62
7.3.3.	Capilares espláncnicos.	63
7.3.4.	Capilares del cerebro.	63
7.3.5.	Capilares coronarios.	64
7.4.	Saturación de oxígeno (%) en los capilares	64
7.4.1.	Músculos esqueléticos.	64
7.4.2.	Capilares extraespláncnicos.	65
7.4.3.	Capilares espláncnicos.	65
7.4.4.	Capilares cerebrales	66
7.4.5.	Capilares coronarios	66
7.5.	Interpretación de resultados en la curva de saturación	67
8.	Conclusiones.	69
8.1.	Región de ventilación	69
8.2.	Región sanguínea.	70
8.3.	Metabolismo basal	71
	Bibliografía	71

Lista de imágenes	77
Lista de tablas	81
A. Global Model	83
A.1. 1D mathematical models in arteries and veins	83
A.1.1. Mechanical properties of vessels and tube laws	84
A.2. Geometry and parameters	85
A.2.1. Arteries	85
A.2.2. Veins	85
A.3. Vascular beds:arterioles, capillaries and venules	85
A.4. Heart and pulmonary circulation	87
A.4.1. Modeling of cardiac contraction/relaxation	87
A.4.2. Modeling of cardiac valves	88
A.4.3. Pulmonary circulation	88
A.4.4. External heart constraint	88
A.5. Coronary circulation model	89
A.5.1. Coronary vascular beds	89
B. Modelling the lung	93
B.1. Introduction	93
B.2. The pressure model	94
B.3. The gas model	101
B.3.1. Laminar flow	101
B.3.2. Diffusion	103
B.3.3. Compartment equations	104
B.4. Comparison with other models	105
B.5. The mass balance equations	113
B.5.1. Organ compartments	113
B.5.2. Pulmonary capillary compartment	115
B.6. Metabolism	116

C. Dissociation of gasses in blood	117
C.1. pH model	118
C.2. Carbondioxide dissociation	119
C.2.1. Carbondioxide dissociaton in blood	119
C.2.2. Carbondioxide dissociaton in tissue	121
C.3. Oxygen dissociation	121
C.3.1. Oxygen dissociation in blood	121
C.3.2. Oxygen dissociation in tissue	122
C.4. Dissociation curves and pH	122

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

En este trabajo buscamos cuantificar las necesidades metabólicas mediante la utilización de una herramienta de simulación numérica. Para poder lograr este objetivo necesitamos tener una visión de conjunto del transporte de los gases a través de la circulación. Se requiere de un modelo matemático integrado que describe las interacciones cardiopulmonares. La circulación cardiovascular involucra un modelo multiescala global para la circulación humana y considera la circulación arterial, el sistema venoso, el corazón (modelado de la contracción/relajación y válvulas cardíacas), la circulación pulmonar y la microcirculación en los lechos capilares. Se hace especial énfasis en la circulación venosa, en particular de las venas intracraneales y extracraneales. También se modela en detalle la circulación coronaria (incluyendo el retorno venoso), que requiere de un modelo propio, ya que los vasos coronarios en el intramiocardio experimentan grandes variaciones debido a la contractibilidad del músculo cardíaco. El modelo de circulación pulmonar se acopla con el sistema respiratorio a través de la descripción de la mecánica pulmonar y los músculos respiratorios, que afectan a la circulación en la región coronaria, intratorácica y abdominal. La interacción/intercambio de los gases incluye el modelado de espacio muerto fisiológico, alvéolos y capilares pulmonares (también pertenecientes al compartimento pulmonar periférico-capilar del modelo de transporte cardiovascular).

El metabolismo está limitado por la efectividad del intercambio respiratorio a través de los pulmones. Esta efectividad no está solo determinada por el área de intercambio de gases sino también por los modelos de la perfusión de ventilación y sanguínea, existiendo, por tanto, una compleja interacción entre el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio [18]. El equilibrio de las interacciones entre el sistema cardiovascular y el respiratorio comprende variables fisiológicas vitales, como el flujo de sangre y el flujo de oxígeno que hay en ésta. Estos dos sistemas interaccionan, a través de varios mecanismos, de manera muy compleja y no lineal. El oxígeno y el dióxido de carbono se intercambian entre la sangre de los capilares pulmonares y el aire alveolar. Además, la cantidad de sangre que bombea el corazón y la vasoconstricción afectan al transporte de los gases en la sangre. Estas cantidades modulan la profundidad y la frecuencia de los esfuerzos respiratorios a través de quimio-receptores que se activan cuando el oxígeno y el dióxido de carbono en la sangre no se encuentran en sus rangos normales. También existen interacciones mecánicas, debidas al hecho de que el tórax contiene el sistema respiratorio y una parte vital del sistema cardiovascular [8].

El estudio y modelado de las interacciones entre los distintos componentes de ambos sistemas puede ser de utilidad para el desarrollo de procedimientos de diagnóstico y estrategias terapéuticas más precisas, así como una orientación de qué modelos para los mecanismos barorreceptores y quimiorreceptores pueden ser ideados [18].

1.2. Modelos matemáticos integrados

Utilizando desarrollos previos publicados en la literatura como el modelo de Muller [2], vamos a desarrollar con más detalle el sistema venoso que el arterial por diferentes motivos. El recorrido de la sangre comienza en el ventrículo izquierdo del corazón, cargada de oxígeno, y se extiende por la arteria aorta y sus ramas arteriales hasta el sistema capilar, donde se forman las venas que contienen sangre pobre en oxígeno. Estas venas desembocan en una de las dos venas cavas (superior e inferior) que drenan en la aurícula derecha del corazón. También es destacable el aporte del seno coronario, que recoge el flujo asociado a la circulación coronaria. Todos estos aportes generan el pulso venoso, que es una onda de volumen que refleja la hemodinámica del retorno venoso al lado derecho del corazón. La aurícula derecha tiene gran importancia fisiológica por ser el punto de referencia de la presión venosa central que indica el estado del sistema circulatorio. Por tanto, el flujo venoso nos da una información detallada del corazón.

Todas estas venas que aparecen en la etapa final de la circulación, drenan en la aurícula derecha lo que hace que el retorno venoso esté fuertemente influenciado por la respiración, ya que la presión en la aurícula derecha depende en gran medida de la presión intratorácica (diferencia de presión entre la pared torácica y los órganos intratorácicos) que ha de ser incluida en el modelo matemático. Durante la inspiración se produce la expansión torácica y el diafragma desciende, generándose una presión intrapleurales negativa que hace expandirse los pulmones, pero también la cavidad derecha cardíaca que genera la disminución de presión en la aurícula derecha y en consecuencia un aumento del gradiente de retorno venoso. Durante la espiración ocurre el mecanismo opuesto. Por tanto hay una relación directa entre el sistema venoso y el ciclo respiratorio [51].

En este trabajo, a través de la experimentación numérica, se analizan y detallan las distintas necesidades metabólicas en distintos tejidos del cuerpo humano, integrados a través de una modelización de los lechos capilares adaptada a las necesidades específicas de cada tejido. Los tejidos se han dividido en cinco regiones: músculos esqueléticos, cerebro, coronarias, esplácnica y extraesplácnica. En estas cinco regiones se hizo una exhaustiva búsqueda bibliográfica de indicadores metabólicos (presión parcial de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono, saturación de oxígeno, concentración de dióxido de carbono y de oxígeno y pH tanto en la región sanguínea como en la región de ventilación). Con la herramienta computacional, se obtienen los valores de los indicadores metabólicos y se representan en función del tiempo que corresponde a los ciclos respiratorios. Los indicadores metabólicos de referencia con los que comparar los simulados fueron encontrados en algunos vasos del sistema arterial y el sistema venoso del cuerpo humano. El metabolismo junto a la ventilación, constituye los sumideros y fuentes del sistema. La función metabólica en los órganos se modela con funciones vectoriales que representan la producción y el consumo. Una parte del trabajo de fin de grado, corresponde a esta estimación del metabolismo basal y a su posterior corrección.

El sistema cardiovascular es el encargado de transportar la sangre por todo el organismo, consta del corazón y todo un sistema de comunicación constituido por los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas). La circulación sanguínea se puede dividir a su vez en una circulación menor o pulmonar y una circulación mayor o sistémica [52]. Para modelar las arterias y venas se utilizan modelos matemáticos unidimensionales (1D) con un perfil de velocidad conocido asociado al flujo viscoso, variable en el espacio y el tiempo. Este modelo 1D expresa las propiedades mecánicas de los vasos a través de leyes de elasticidad. En arteriolas, capilares y vénulas (sistema capilar) se siguen modelos llamados de cero dimensiones (0D), que resultan de promediar el modelo 1D en la longitud de los vasos de interés [31].

En el modelado de la circulación a través del corazón, se representa la acción de contracción/relajación como una función de elastancia variable con el tiempo. También se tiene en cuenta el efecto que el esfuerzo pericardial (espacio entre el pericardio y la cavidad pericardial con una pequeña cantidad de fluido) hace sobre el corazón [7]. El modelo 1D de la circulación coronaria se basa en trabajos previos [25, 26], donde las principales venas coronarias estaban ya incluidas.

El modelo del sistema respiratorio o circulación pulmonar [8] simula las vías respiratorias, pulmones y músculos respiratorios. El modelo divide las vías respiratorias y pulmones en varias partes y en ellas calcula el flujo de oxígeno y dióxido de carbono transportado por la corriente de aire respirado/exhalado. En todas las etapas se asume que los gases son ideales y que siguen un flujo laminar [17]. Para emular la dinámica de las vías respiratorias, se divide el modelo en modelo de presión y de gases. El primero describe

las presiones totales en diferentes partes del pulmón, mientras que el segundo realiza un seguimiento de la composición gaseosa en distintas partes del pulmón. Los datos de salida que ofrece el modelo pulmonar son la presión total y las presiones parciales de los gases disueltos en el aire, incluidas las presiones en los alvéolos. Considerando que la concentración de gases en sangre se expresa a través de sus presiones parciales, el valor de las presiones parciales en los alvéolos nos permite expresar a través de un gradiente de presión, el intercambio alveolar de CO_2 y O_2 . Además, en el modelo de los gases se estima cuánto contribuye la difusión al cambio de la composición de gases en los distintos compartimentos del pulmón.

La respiración modela el transporte de las sustancias en la sangre, así como al proceso metabólico de respiración celular. Es necesario contemplar la interacción de los gases respiratorios y su transporte utilizando las ecuaciones de conservación de masa en compartimentos asociados a los músculos esqueléticos, cerebro, coronarias, esplácnica, extraesplácnica y en los compartimentos capilares pulmonares. Una vez detalladas en cada región, se utiliza nuevamente funciones que convierten las presiones parciales de los gases en concentraciones de los mismos en la sangre.

Las funciones de disociación son diferentes para cada sustancia, así como para los solventes. Para cada una de las sustancias que se quiera estudiar (CO_2 y O_2), se tendrá que incluir un modelo de disociación de la sustancia en los distintos solventes en el modelo. Para cada solvente del modelo, en nuestro caso la sangre y los tejidos ya detallados, se especifica una función vectorial de disociación, donde sus componentes son las funciones de disociación de los solutos que componen el solvente.

Para comprender en detalle la naturaleza de la disociación, se representan curvas de saturación de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono y oxígeno, en función de distintos parámetros: pH, concentración de dióxido de carbono y oxígeno. A través de estas curvas se explican los efectos de Bohr y de Haldane, que describen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno dependiendo de las condiciones ambientales. Estos efectos permiten que el cuerpo pueda almacenar de manera eficiente el oxígeno.

En los capilares tisulares la concentración de CO_2 es alta debida al metabolismo. El CO_2 presente en los capilares tisulares se disocia en H^+ y HCO_3^- lo que aumenta la acidez de la sangre, por lo que el pH es menor. Este dióxido de carbono se une a la hemoglobina lo que hace que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuya, haciendo que este libere O_2 en mayor cantidad a los tejidos. A un pH menor (más ácido, más hidrogeniones), la hemoglobina se unirá al oxígeno con menos afinidad. Este efecto lo que se conoce como efecto Bohr.

En la región pulmonar la concentración de dióxido de carbono disminuye, y el pH aumenta. Así aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y se libera más rápidamente el dióxido de carbono que pasa disuelto al plasma. La sangre oxigenada tiene una capacidad reducida para transportar CO_2 . Este efecto se conoce como efecto Haldane.

En la Figura 1.1 se muestra un diagrama de bloques que representa los componentes modelo matemático sistema cardiovascular y las interacciones entre sus partes, donde Q representan los flujos, P las presiones, as arterias sistémicas, cp capilares coronarios, $cerp$ capilares cerebrales, mp capilares de los músculos esqueléticos, ep capilares esplácnicos, exp capilares extraesplácnicos, cv venas coronarias, $cerv$ venas cerebrales, mv venas de los músculos esqueléticos, ev venas esplácnicas, exv venas extraesplácnicas, vt venas torácicas, VP válvula pulmonar, AD aurícula derecha, VD ventrículo derecho, AI aurícula izquierda, VI ventrículo izquierdo, TV válvula tricúspide, MV válvula mitral, VD, s salida del ventrículo derecho, ap arterias pulmonares, dp derivación pulmonar, pp capilares pulmonares, vp venas pulmonares, VA válvula aórtica, VI, s salida del ventrículo izquierdo. Los modelos matemáticos que representan los aspectos físicos simulados en este trabajo se detallan en el siguiente Capítulo, así como en los anexos.

- La válvula pulmonar (VP) es un pliegue membranoso situado a nivel del corazón que transporta la sangre no oxigenada desde el ventrículo derecho hacia el pulmón. Su función es la de cierre y permite evitar que la sangre no vuelva hacia el ventrículo derecho. Se abre durante la sístole (contracción del ventrículo) y se cierra durante la diástole (relajación del ventrículo) [53].
- La válvula tricúspide (TV) es la válvula del corazón que crea una separación entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha [54].
- La válvula mitral (MV) es la válvula del corazón que crea una separación entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo [55].

- La derivación pulmonar (dp) existe cuando hay un paso de sangre no oxigenada a las venas pulmonares, debido a la persistencia de la circulación capilar pulmonar en una zona no ventilada del pulmón, por ejemplo, a consecuencia de una obstrucción branquial [56].
- La válvula aórtica (VA) es la válvula que se abre durante la contracción del ventrículo izquierdo (sístole ventricular) y permite que la sangre fluya desde el ventrículo hacia la aorta. En la fase de llenado del ventrículo a través de la válvula mitral entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, la válvula aórtica se cierra para permitir un correcto relleno antes de la contracción [57].
- La presión intratorácica es la que se crea durante la inspiración, expandiendo los pulmones dentro de la caja torácica. La presión pericardiaca o pericardial es la presión que ejerce sobre el corazón.

Nuestro modelo establece las interacciones entre el sistema cardiovascular y el respiratorio, detallado en el esquema de la Figura 1.2, donde el volumen tidal (V_{tidal}) es la cantidad de aire que es desplazado a lo largo de la inhalación y exhalación normal, es decir, la cantidad de aire que se respira a lo largo de la respiración normal.

En la Figura 1.3 se presenta un esquema del intercambio de gases en el modelo, donde G es el flujo de aire, G_D flujo de aire en el espacio muerto, G_A es el flujo de aire en los alvéolos, $F_{i,gas}$ es la fracción de gases en el aire inspirado, $F_{A,gas}$ es la fracción de gases en los alvéolos, V_D es el volumen de aire del espacio muerto, V_A es el volumen de aire en los alvéolos y $C_{pp,gas}$ son las concentraciones de gases en los capilares pulmonares. El espacio muerto incluye todo volumen de aire que debería intervenir en el intercambio gaseoso, pero por motivos fisiológicos o patológicos no ocurre este proceso [47].

El intercambio de gases entre la sangre y los tejidos en los compartimentos de los órganos, se puede ver representado en la Figura B.10.

1.3. Estado del arte

El primer modelo cardiorrespiratorio fue desarrollado por Grodins y col. [32,33] en 1950 y extendido por Guyton y col. [34] en 1970. Sin embargo, las interacciones entre el sistema respiratorio y el cardiovascular no podían ser descritas debido a la limitación computacional y de conocimiento fisiológico hasta varios años más tarde. Gracias al avance de la tecnología computacional, ha aumentado la actividad científica en este campo. La complejidad de los modelos [35–38] ha crecido para poder describir de manera más precisa los mecanismos fisiológicos y sus dinámicas. La mayoría de estos modelos son cardiovasculares o pulmonares, pero no describen un modelo preciso que explore las respuestas de un sistema cardiopulmonar a diferentes condiciones.

Uno de los principales modelos que empieza a tener en cuenta las interacciones cardio-pulmonares es el modelo de Hardy y col. [41] que se desarrolló en 1982 para estudiar el efecto de la aceleración de la gravedad en el cuerpo humano en maniobras de combate aéreas, incluyendo el transporte e intercambio de gases desde los alvéolos hasta las distintas partes del cuerpo (cabeza, torso y piernas). Incluía además funciones que simulaban las cuatro cámaras del corazón. El resultado de este modelo, reproduce en función del tiempo (mediante respiración pasiva) las presiones de los gases, flujos sanguíneos y presiones y volúmenes en la sangre en cada una de las partes del cuerpo modeladas. Los resultados fueron comparados con datos fisiológicos de presiones y volúmenes en el ventrículo izquierdo y derecho.

En 1996, Christiansen y col. [17] avanzaron en el desarrollo de un modelo para el sistema respiratorio humano que contenía la mecánica pulmonar, la dinámica del flujo de aire, el sistema de transporte de la sangre, la disociación de los gases en sangre y tejidos, el metabolismo y el pH en la sangre.

Más recientemente, en el modelo cardiovascular de Muller [2] se presenta un modelo matemático global multiescala para la circulación humana que incluye el sistema arterial, el sistema venoso, el corazón, la circulación pulmonar y la microcirculación. Una característica de este modelo que lo distingue de los demás, es la detallada descripción del sistema venoso, particularmente para las venas extra e intracraneales.

A parte del modelo de Hardy y col. [41], con independencia del grado de detalle de cada uno de sus componentes, muy pocos modelos han intentado centrarse en las fuertes interacciones entre el sistema

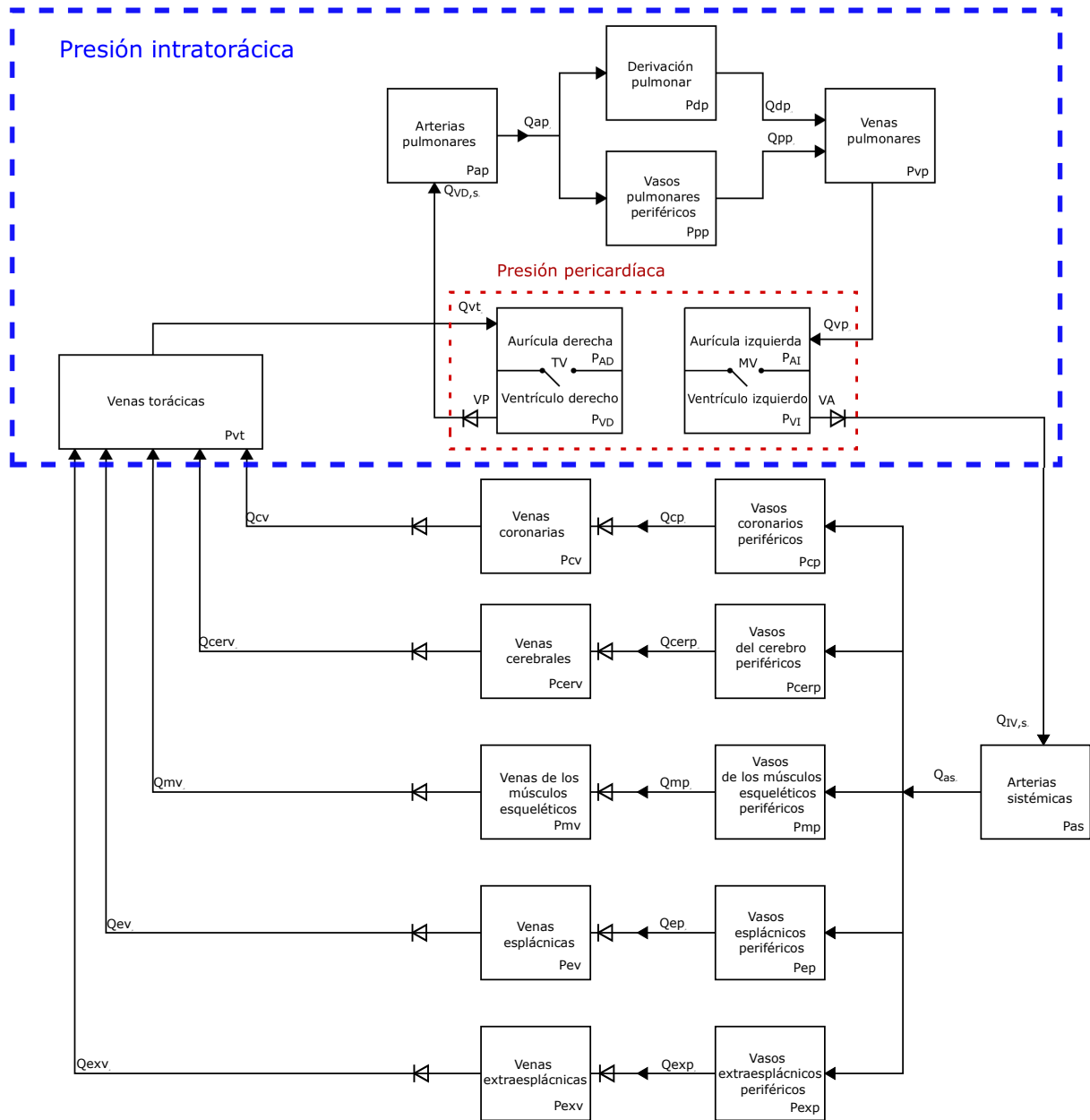


Figura 1.1: Esquema del sistema cardiovascular

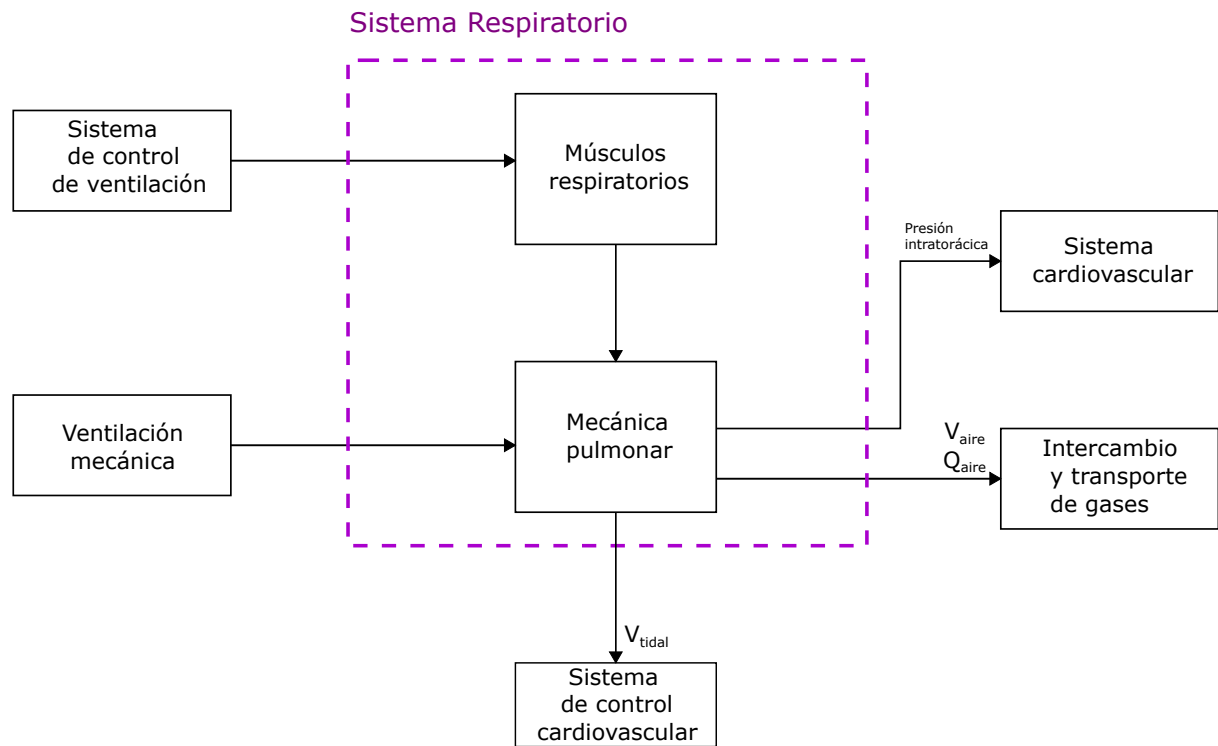


Figura 1.2: Esquema del sistema respiratorio

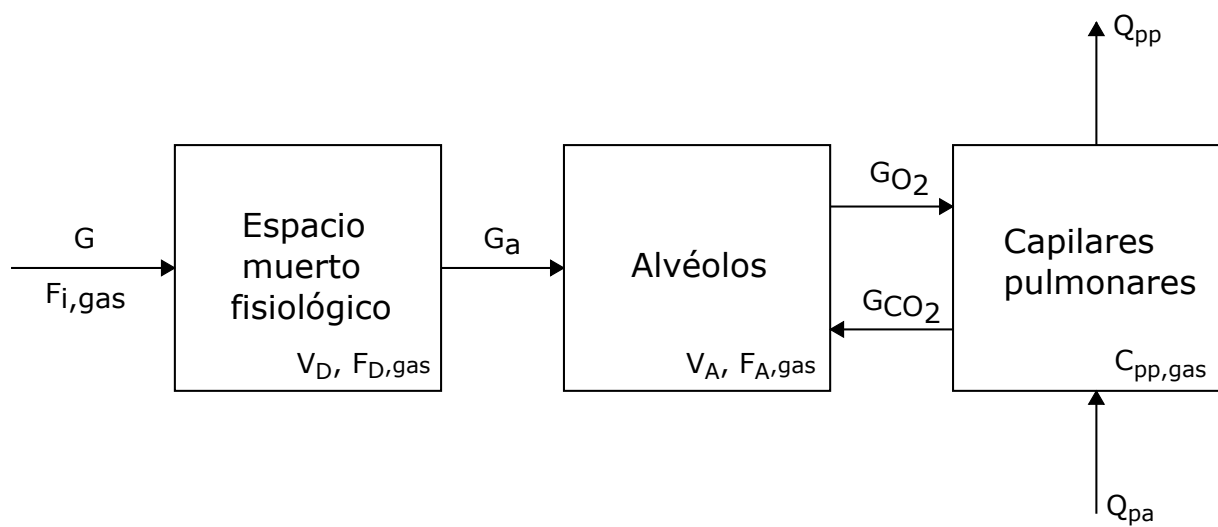


Figura 1.3: Intercambio de gases en los pulmones

Cuadro 1.1: Comparación de los modelos de Muller y col. [2], Tine Christiansen [17], Paulo Roberto Trenhago y col. [18] y Antonio Albanese y col. [8]

	Circulación	Corazón
Christiansen (1996)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa	No lo contempla
Muller y col.(2014)	Flujo1D en arterias y venas, énfasis zona cerebral	Modelo de parámetros concentrados
Trenhago y col. (2015)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa	Modelo de parámetros concentrados
Albanese y col. (2015)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa	Modelo de parámetros concentrados
Modelo propuesto	Flujo 1D en arterias y venas énfasis sistema venoso circulación coronaria	Modelo de parámetros concentrados

respiratorio y cardiovascular. Algunas excepciones son los modelos de Magosso, Ursino, Trenhago y col. y Albanese y col. [8, 18, 39, 40] que podrían considerarse como algunos de los modelos más exhaustivos en términos del desarrollo de los controles mecánicos del sistema cardiovascular así como del sistema respiratorio y del intercambio de gases.

Trenhago y col. [18] se basa en Hardy y col. [41] para desarrollar el modelo cardiorrespiratorio. Siguiendo su modelo se incluye una mecánica pulmonar y el intercambio de gases, permitiendo la disociación de gases y el acoplamiento alvéolo-capilar. Utiliza las curvas de disociación de gases utilizadas por Christiansen [17]. Utiliza una división del sistema cardiorrespiratorio en diecinueve compartimentos para describir las variables hemodinámicas y respiratorias: presión sanguínea, flujo sanguíneo, volumen de la sangre, presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono. En nuestro modelo se representan las variables con más detalle, ya que se representan en cada una de las regiones y en cada uno de los capilares que las componen. Albanese y col. [8] además de incorporar la circulación cardiovascular, la mecánica respiratoria, y el intercambio alveolar y en tejidos, incluye una breve introducción a los mecanismos neuronales actuando en las funciones respiratorias y cardiovasculares.

El modelo desarrollado en este trabajo de fin de grado, utiliza el sistema cardiovascular de Muller [2] con modificaciones en la circulación coronaria, mientras que el cardiorrespiratorio se basa principalmente en Albanese y col. [8] y Trenhago y col. [18].

Para ver de una manera simple las diferencias y similitudes entre los anteriores modelos se presentan dos tablas comparativas que contemplan los distintos modelos. Tablas 1.1 y 1.2.

1.4. Objetivos específicos

El modelo desarrollado tiene como principal objetivo determinar el grado de exactitud de los resultados generados por el acoplamiento entre los diferentes modelos, a través de los indicadores metabólicos. A la par, cuantificaremos y comparemos con resultados de otros autores las necesidades metabólicas en diferentes tejidos del modelo propuesto para el cuerpo humano. De esta manera, además de la lectura y comprensión de modelos previos similares a este, gran parte de este trabajo de fin de grado ha consistido en la difícil búsqueda de indicadores metabólicos precisos en las distintas regiones del cuerpo humano que sirvieran para contrastar los resultados obtenidos.

A parte de la representación de los indicadores metabólicos en función del tiempo y en cada región, se analiza el equilibrado metabólico del modelo. Es decir, la disminución de la diferencia entre los valores obtenidos de la simulación y los de referencia para el consumo de oxígeno en cada uno de los tejidos. Primero se desarrolla un primer modelo y se analizan las diferencias entre los resultados obtenidos con la simulación y los obtenidos de la literatura del modelo de Albanese y col. [8]. El consumo de oxígeno depende de la variación arterial y venosa de éste y del reparto de flujos en cada tejido. La concentración

Cuadro 1.2: Comparación de los modelos de Muller y col. [2] , Tine Christiansen [17], Paulo Roberto Trenhago y col. [18] y Antonio Albanese y col. [8]

	Pulmones	Curvas de disociación
Christiansen (1996)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa aplicado	$[CO_2]$ y $[O_2]$ difiere en sangre y tejidos para misma presión parcial, incluye modelo pH (función CO_2), incluye proteínas en plasma y $NaOH$ constantes de difusión alveolar
Muller y col.(2014)	Modelo de parámetros concentrados	sin modelo de respiración
Trenhago y col.(2015)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa. Basado en modelo de Christiansen	Basado en modelo de Christiansen
Albanese y col.(2015)	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa, tiene en cuenta el espacio muerto y la presión intratorácica	$[CO_2]$ y $[O_2]$ en función de presiones parciales, no utiliza constante de difusión alveolar
Modelo propuesto	Modelo de parámetros concentrados, conservación de masa, tiene en cuenta el espacio muerto y la presión intratorácica	Basado en modelo de Christiansen Metabolismo definido en lecho capilar.

arterial tiene un único valor, y el reparto de flujos nos lo da la simulación. Con la herramienta computacional, se variarán las concentraciones venosas de oxígeno en los distintos tejidos hasta encontrar los valores que disminuyan el error al mínimo.

El desarrollo de modelos cada vez más detallados, podría permitir su uso para simular condiciones de enfermedad variando los valores de los parámetros de manera adecuada, antes o durante las simulaciones, así como en intervenciones terapéuticas [8].

Capítulo 2

Modelos integrados

A continuación, se explican de forma breve los distintos modelos y suposiciones que han sido necesarios para poder formar el modelo cardiorrespiratorio con el que trabajamos. Su explicación en detalle, se encuentra en los Anexos A, A y C. Es importante explicar de una manera breve los modelos seguidos, para ver de manera más clara las relaciones entre ellos y no perderse en su total comprensión matemática, pudiendo consultar los detalles en los anexos si así se requiere.

2.1. Modelo 1D en arteria y venas

Las arterias y venas que componen el sistema circulatorio aparecen representadas en las figuras 2.1 , 2.2 y 2.3. Para representar las características físicas de las ondas de propagación de los vasos se utilizan modelos unidimensionales (1D) basados en el modelo de Muller [2] y que son explicados con más detalle en el Anexo A. Teniendo en cuenta un perfil de velocidades constantes, las ecuaciones resultantes del modelo 1D implican un promedio de la sección transversal de la masa y el momento, que lleva al siguiente sistema no-lineal hiperbólico de primer orden:

$$\partial_t \mathbf{U} + \partial_x \mathbf{L}(\mathbf{U}) = \mathbf{G}_x(\mathbf{U}) \quad (2.1)$$

donde:

$$U = \begin{bmatrix} A \\ Q \end{bmatrix}$$

$$L(U) = \begin{bmatrix} Q \\ \frac{\kappa Q^2}{A} \end{bmatrix}$$

$$G_x(U) = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{-A\partial p}{\rho\partial x} - \frac{f}{\rho} - gA\mu_x \end{bmatrix}$$

donde A es el área transversal, $Q=Au$ es el volumen de fluido con u como promedio de la velocidad axial, $p(x, t)$ es el promedio de la presión interna, f es la fuerza de fricción por unidad de longitud, ρ es la densidad de la sangre y μ es un parámetro que tiene en cuenta la gravedad.

$\mathbf{U} = \mathbf{U}(x, t)$ así que, \mathbf{U} depende de la coordenada axial a lo largo del vaso (x) y del tiempo (t).

La fuerza de fricción f es la fuerza por unidad de longitud del tubo y depende del esfuerzo cortante en la pared viscosa (se considera flujo de Poiseuille).

La presión transmural en arterias y venas se define como:

$$\psi = K_{a,v} \left[\left(\frac{A}{A_o} \right)^m - \left(\frac{A}{A_o} \right)^n \right] + P_o \quad (2.2)$$

Donde $m = \frac{1}{2}$ para y $n = 0$ para las venas, y $m = 10$ y $n = -1,5$ para las arterias. $K_{a,v}$ es la rigidez en arterias y venas.

La rigidez en las arterias (K_a) viene dada por:

$$K_a = \frac{Eh_o}{(1 - \nu^2)R_o} \quad (2.3)$$

La rigidez en las venas (K_v) es:

$$K_v = \frac{Eh_o^3}{12(1 - \nu^2)R_o^3} \quad (2.4)$$

Donde ν es el ratio de Poisson y R_o el radio del vaso. K_a es dada considerando el equilibrio estático de la pared de los vasos y de las pequeñas deformaciones en estos.

2.2. Modelo 0D para arteriolas, capilares y vénulas

Para el modelado del flujo en arteriolas, capilares y vénulas se siguen modelos de cero dimensiones (0D). Estos modelos provienen de promediar el modelo 1D a lo largo de la longitud del vaso. La relación entre presión y volumen de cada compartimento vascular se asume como lineal lo que permite una elasticidad constante e independiente de la presión. Además, el volumen de cada uno de estos compartimentos se da como una suma de los volúmenes relajados (V_u) y la componente del volumen en exceso (V_e) que está relacionado con el aumento de la presión transmural:

$$V = CP_{tm} + V_u, P_{tm} = P - P_e \quad (2.5)$$

Donde P_{tm} es la presión transmural del compartimento.

2.3. Circulación del corazón

Las venas y arterias que conforman la circulación coronaria aparecen en la figura 2.4. El modelado de la circulación del corazón se divide en el modelado de la contracción/relajación cardíaca y de las válvulas cardíacas.

2.3.1. Modelado de la contracción/relajación cardíaca

El corazón se modela como un órgano de cuatro cámaras donde la acción de contracción/relajación de cada cámara cardíaca se representa como una función de la elasticidad que varía con el tiempo. Siguiendo los estudios de los modelos de Senzaki H. y col. [27] y de Heldt y col. [28], la presión sanguínea ($P_{ch}(t)$) en cada cámara cardíaca se define como una función de la elastancia (E) y del volumen (V) de la cámara.

$$P_{ch}(t) = P_{e,ch} + E(t)(V_{ch} - V_{ch,0}) + S \frac{dV_{ch}}{dt} \quad (2.6)$$

Donde $V_{ch,0}$ es el volumen de la cámara relajada, que se toma como 0, y S es el coeficiente de viscoelasticidad de las paredes cardíacas función de la presión sanguínea.

La función de elastancia (E_t) se define como la suma de un término que varía con el tiempo y de una constante según el modelo de Liang F. y col. [29].

$$E_{(t)} = E_a e(t) + E_p \quad (2.7)$$

La constante representa la rigidez de las cámaras cardíacas en ausencia de actividad. El término $e(t)$ es una función de la elastancia que toma diferentes formas para los ventrículos y aurículas.

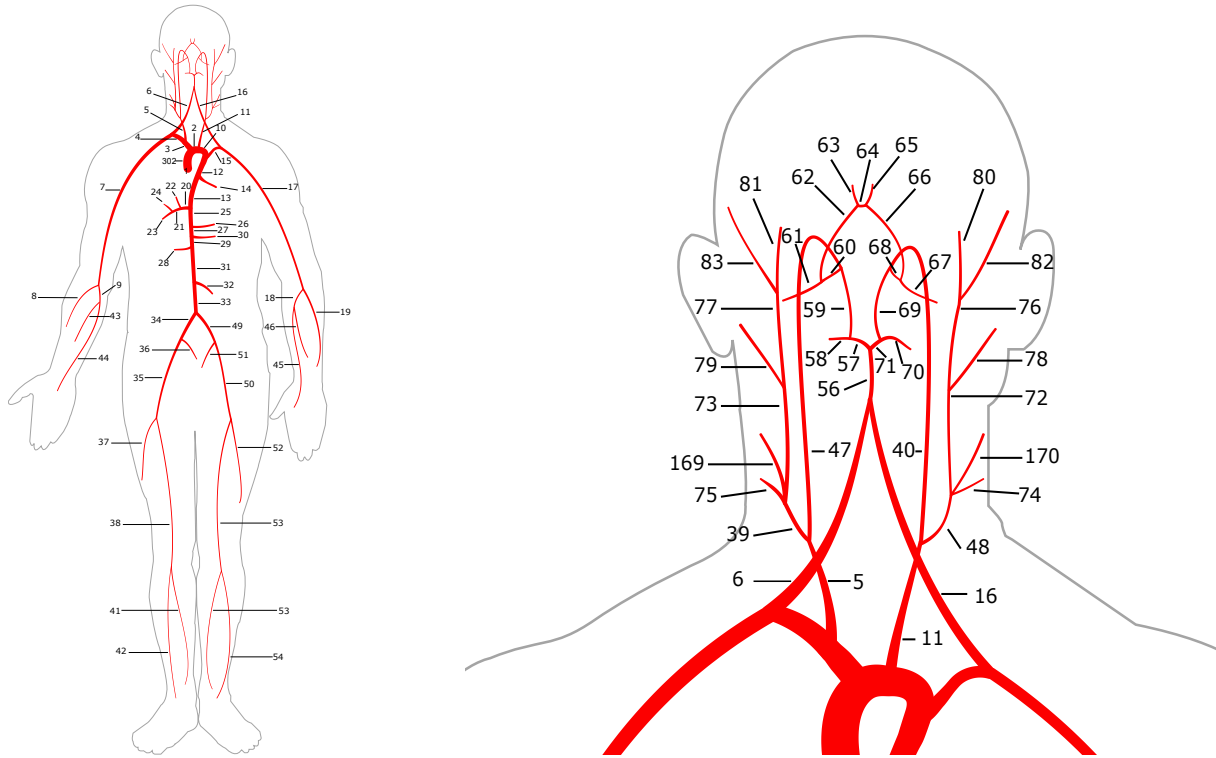


Figura 2.1: Representación de la red arterial

2.3.2. Modelado de las válvulas cardíacas

El gradiente de presiones a través de las válvulas cardíacas está relacionado con el flujo a través de las válvulas (Q_{cv}) de la siguiente manera:

$$\delta P_{cv} = R_{cv}Q_{cv} + B_{cv}Q_{cv}|Q_{cv}| + L_{cv}\frac{dQ_{cv}}{dt} \quad (2.8)$$

Donde R_{cv} es la resistencia viscosa a través de las válvulas, B_{cv} es la resistencia de Bernoulli y L_{cv} la inercia sanguínea cuando la válvula está abierta.

2.3.3. Fuerza externa del corazón

El incremento del volumen del corazón presenta una resistencia debido al pericardio, una membrana delgada con una pequeña cantidad de fluido entre el pericardio y la cavidad pericardial. El efecto de la resistencia que hace el pericardio es modelado siguiendo el método descrito en el modelo [7]. El saco pericardial se asume como un material pasivo elástico que se distiende de acuerdo a una relación exponencial entre la presión y el volumen de la siguiente forma:

$$p_{pc} = K_{pc} \exp \left[\frac{v_{pc} - V_{p=0,pc}}{\phi_{pc}} \right] \quad (2.9)$$

Donde K_{pc} (mmHg) y ϕ_{pc} (mL) son constantes determinadas empíricamente, v_{pc} es el volumen dentro de la cavidad pericardial, incluyendo el corazón y el fluido pericardial y es igual a:

$$v_{pc} = v_{RA} + v_{RV} + v_{LA} + v_{LV} + V_{myo} + V_{pcf} \quad (2.10)$$

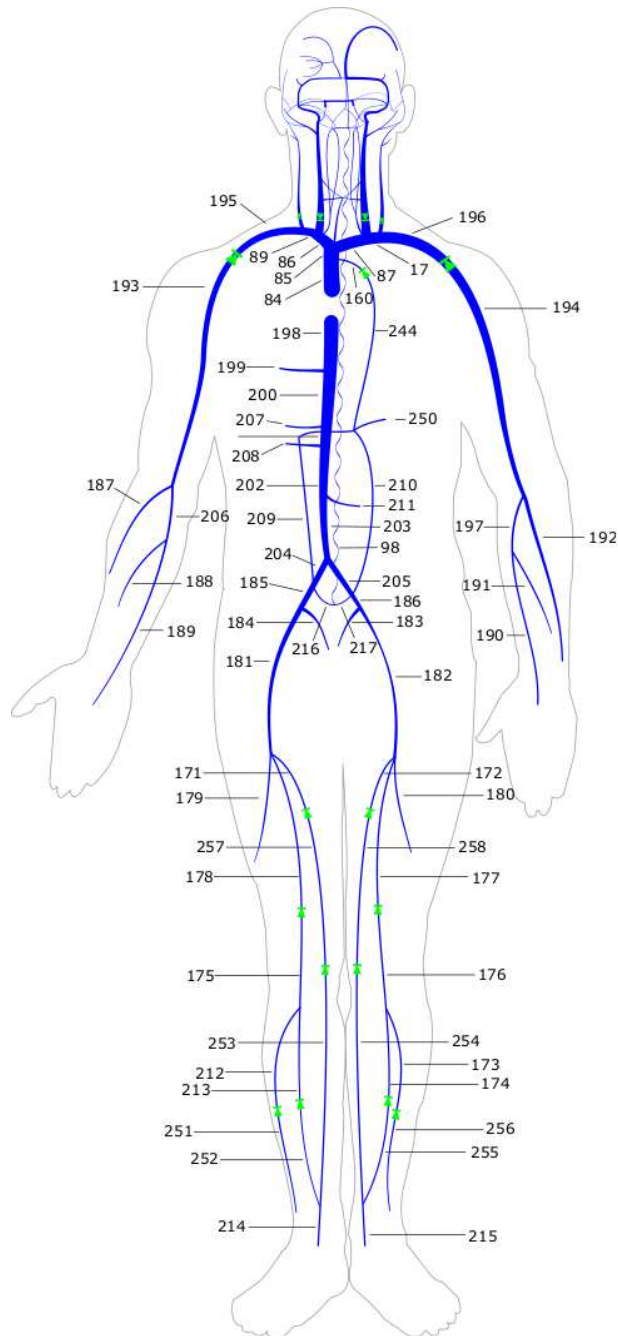


Figura 2.2: Representación de la red venosa

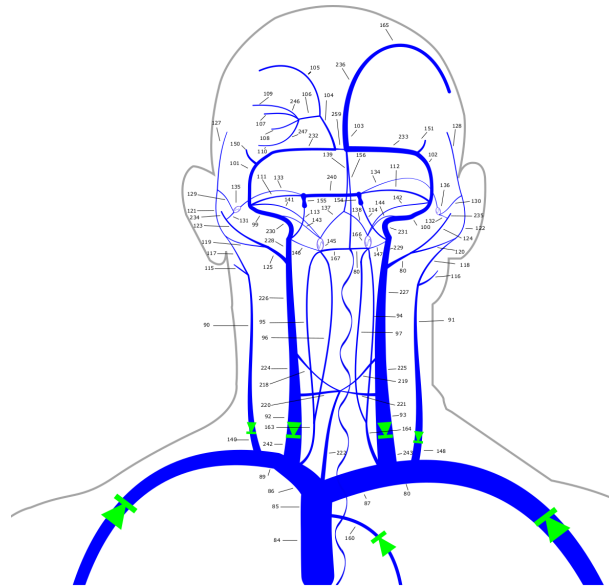


Figura 2.3: Detalle de las venas en el cuello y en la cabeza

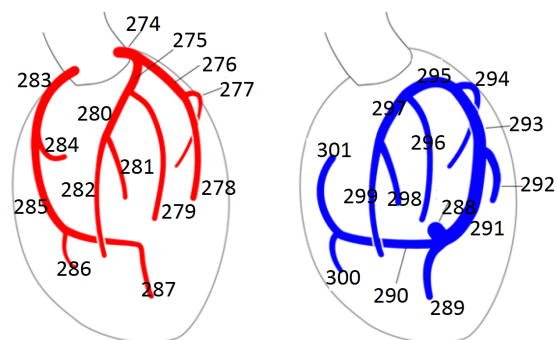


Figura 2.4: Circulación coronaria

En el lado derecho los primeros cuatro volúmenes corresponden a las cuatro cámaras (aurícula derecha, ventrículo derecho, aurícula izquierda y ventrículo izquierdo), V_{myo} es la constante del volumen del músculo del corazón y V_{pcf} es el volumen del fluido pericardial.

Los efectos de la fuerza pericardial y de la presión intratorácica aumentan la presión externa p_e en la superficie epicardial del corazón. La presión externa de las cámaras del corazón tiene la siguiente forma:

$$p_{e,ch} = p_{pc} + p_{it} \quad (2.11)$$

, donde p_{it} es la presión intratorácica que es modulada por la respiración y p_{pc} es la presión dentro de la cavidad pericardial. La presión externa en la circulación pulmonar es:

$$p_{e,pu} = p_{it} \quad (2.12)$$

2.4. Modelado de la circulación coronaria

El modelado coronario consiste en tres capas que forman el miocardio (subendocardio, pared intermedia y subepicardio). Cada estrato o capa se divide en dos compartimentos.

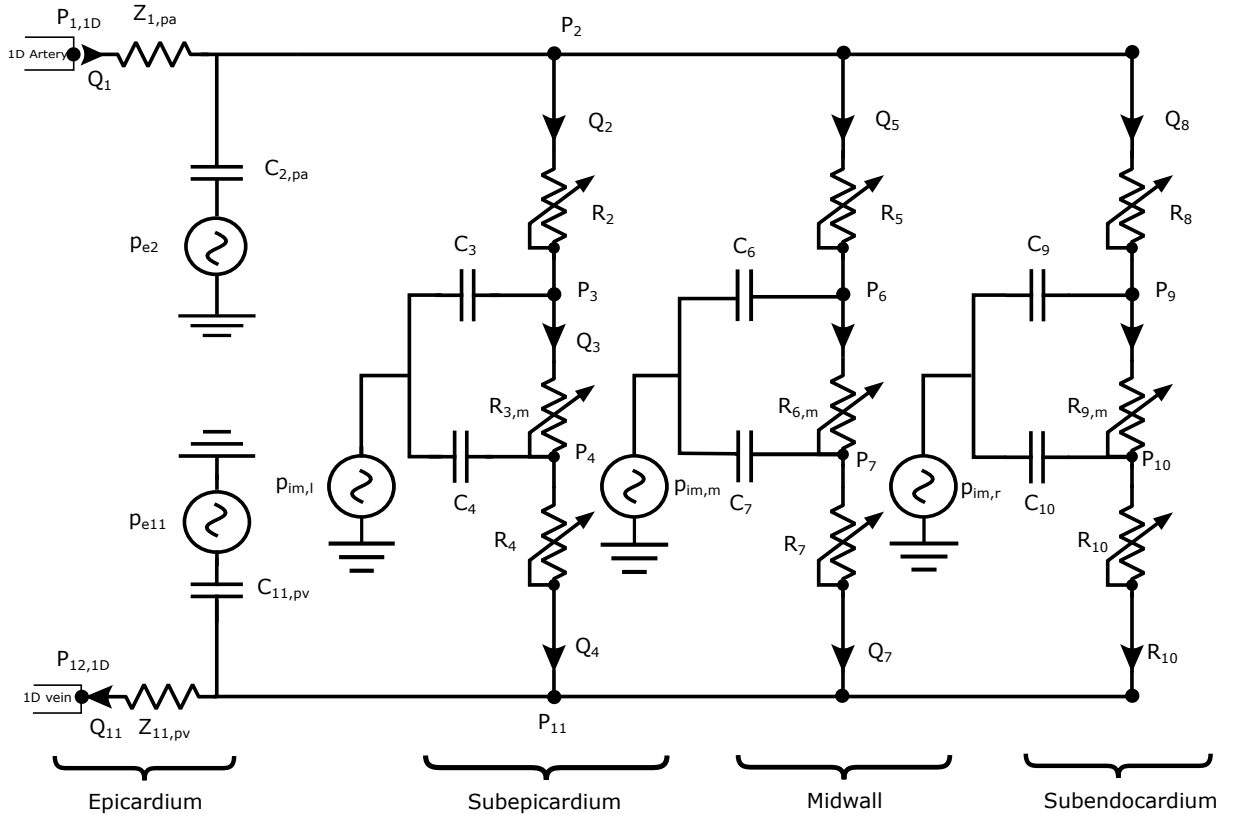


Figura 2.5: Parámetros del modelo (0D) de la región vascular intramiocárdica.

El compartimento superior con compliancias y resistencias en la izquierda, de la capa derecha y del medio, representa las arteriolas intramiocárdicas. El compartimento inferior tiene compliancias y resistencias en la izquierda, de la capa de la derecha y del medio, representa las vénulas intramiocárdicas. Las resistencias de los compartimentos superiores e inferiores son resistencias no lineales y dependen del volumen sanguíneo en la sangre de los compartimentos.

Las ecuaciones que describen el flujo coronario se obtienen de aplicar conservación de masa análogo al circuito eléctrico 2.5, descargas en los compartimentos superiores e inferiores y aplicando un resistor en la resistencia compartida del medio.

2.5. Modelo del sistema respiratorio

El modelado del sistema respiratorio se realiza según Christiansen y col. [17] y se siguen sus mismas consideraciones. El modelo se divide en el modelo de presión y el modelo de los gases. El modelo de presión describe la presión total en diferentes partes del pulmón, mientras que el modelo de los gases realiza un seguimiento de la composición gaseosa en distintas partes del pulmón. Estos modelos se detallan en el Anexo B.

Durante todo el modelo del sistema respiratorio se asume que los gases son ideales:

$$pV = nRT \quad (2.13)$$

Donde p es la presión, V es el volumen, n es la cantidad de moléculas, R es la constante de los gases y T es la temperatura en Kelvin.

2.5.1. Modelo de presión

En el modelo de presiones se considera el flujo de aire laminar, ya que es prácticamente impracticable modelar un flujo turbulento. Además, se considera que la temperatura es constante ya que una variación de esta aumentaría mucho la complejidad.

La relación entre las diferencias de presiones (ΔP) y un flujo laminar (F) de un fluido a través de un tubo es descrito por la fórmula de Poiseuille:

$$F = \Delta P \frac{\pi r^4}{8\eta l} \quad (2.14)$$

El factor de proporcionalidad $R' = \pi r^4 / 8\eta$ expresa la resistencia del flujo determinado por la viscosidad del gas η , y la longitud l y el radio r que cambian durante el ciclo respiratorio y por tanto la resistencia del aire también. Sin embargo, como no se encuentran valores de la resistencia del aire, se asume como constante durante el tiempo. La relación entre la presión transmural y el volumen del pulmón se puede escribir como:

$$V = C_t \Delta P_t + V_o \quad (2.15)$$

Las relaciones entre 2.14 y 2.15 sugieren que una manera apropiada de modelar las presiones en el pulmón, es con una red eléctrica equivalente, donde la relación entre la corriente I y el voltaje U se establece por la ley de Ohm $U_r = RI$. El flujo de aire corresponde a la corriente I , las presiones a las potencias, las resistencias del flujo a las resistencias eléctricas R y la elasticidad a las capacitancias C .

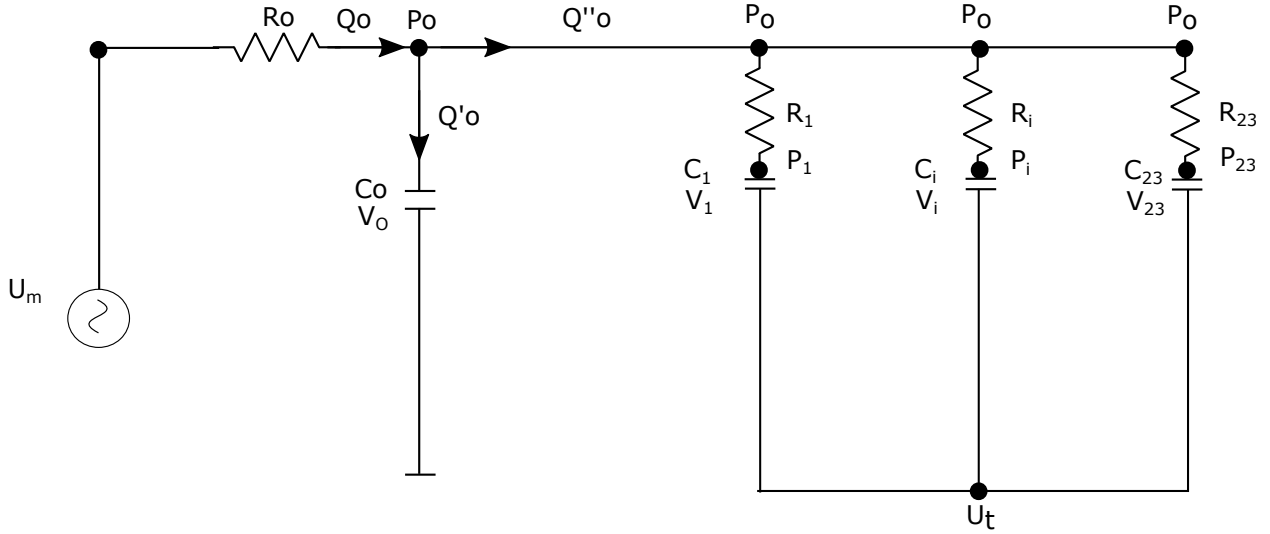


Figura 2.6: Modelo de la mecánica pulmonar

Para obtener las presiones en cada una de las 23 generaciones que componen el pulmón, bastará con resolver el circuito llegando a la fórmula:

$$\dot{p}_i = \frac{1}{R_i C_i} (p_0 - p_i - \dot{U}_t), i = 1, 2, \dots, n_a \quad (2.16)$$

2.5.2. Modelo de intercambio de gases

La composición de los gases se describe como un modelo compartimentado. Cada compartimento modela una sección del pulmón. Los flujos entre los compartimentos dependen totalmente de las presiones parciales y totales que haya. El transporte de los gases entre las secciones pulmonares incluye dos efectos: el flujo laminar del aire y la difusión.

Para modelar el transporte de los gases presentes en la sangre, se necesitan un conjunto de ecuaciones diferenciales en cada uno de los compartimentos, donde las variables son además un conjunto de vectores. En cada uno de los compartimentos se considera que hay una mezcla instantánea. El modelo sanguíneo y el modelo del pulmón se conectan a través de que cada capilar intercambia gas con cada alvéolo y vice versa. Hay dos tipos de compartimentos: compartimentos de los órganos y los compartimentos capilares pulmonares.

2.5.3. Compartimentos de los órganos

Los compartimentos de los órganos se componen de una parte de tejido y una parte sanguínea. Los volúmenes de tejido y de sangre se consideran constantes. El flujo sanguíneo dentro del órgano se ramifica en los capilares, donde tiene lugar la difusión de gases entre la sangre y el tejido. La capacidad de los gases para combinarse con los componentes de la sangre hace que la difusión de estos gases sea compleja. Por esta complejidad, se ha desarrollado un método para transformar las ecuaciones del balance de masa que describen cambios en la materia x , en ecuaciones que describan el cambio de presiones p .

Para una cantidad de materia llamada x , representada por un vector con una componente para cada tipo de materia (CO_2 , O_2), la ecuación diferencial del compartimento del órgano que describe el cambio en x , es dada por el flujo de la materia que entra al compartimento menos el flujo de materia que sale del compartimento:

$$\frac{dx}{dt} = z_i Q (c_{as} - c_b(\mathbf{p})) + M_+(\mathbf{p}) - M_-(\mathbf{p}) \quad (2.17)$$

donde \mathbf{p} es la presión en el compartimento. El flujo que entra y el flujo que sale de gas con el flujo sanguíneo se calcula a partir de la concentración de gas en la sangre y del flujo total de sangre a través del compartimento. Las concentraciones en la sangre son función de las presiones utilizando las ecuaciones de disociación $c_b(\mathbf{p})$. El subíndice as indica que el vector de concentración de gases es en el compartimento arterial. Las dos funciones metabólicas M_+ y M_- son vectores que describen la producción y el consumo del tejido. Cada coordenada del vector representa una sustancia determinada. La primera coordenada es CO_2 y la segunda O_2 .

2.5.4. Compartimentos capilares pulmonares.

En los compartimentos capilares pulmonares tiene lugar la difusión que es el intercambio entre los gases transportados a través de la membrana que separa los capilares y los alvéolos. Hay dos flujos: el que entra a los capilares y el que sale de estos. El flujo de gas que sale de los capilares es determinado por las presiones parciales en la sangre y la permeabilidad de la membrana con respecto a los gases (κ). El flujo de gas que entra a los capilares es determinado por las presiones parciales en los alvéolos. Ambos flujos buscan alcanzar el equilibrio, y además las presiones parciales en los alvéolos y en los capilares son iguales.

De acuerdo con las anteriores consideraciones se obtiene la siguiente ecuación del balance de masas que determina la cantidad de sustancia:

$$\frac{dx}{dt} = (Q(1 - \lambda)(c_{vs} - c_b(\mathbf{p})) + \kappa(p_A - \mathbf{p})) \quad (2.18)$$

Donde λ es un factor de derivación pulmonar, κ es una matriz diagonal que describe la tasa de difusión de los gases a través de la membrana, c_{vs} es la concentración en la sangre del compartimento central venoso $c_{vs} = c_b(p_{vs})$. Es necesario convertir la ecuación 2.18 en función de las presiones \mathbf{p} , porque la difusión a través de la membrana es determinada por estas.

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = (V_b \frac{dc_b}{d\mathbf{p}})^{-1} ((Q(1 - \lambda)(c_{vs} - c_b(\mathbf{p})) + \kappa(p_A - \mathbf{p})) \quad (2.19)$$

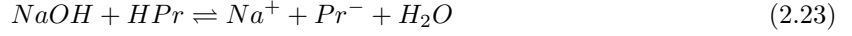
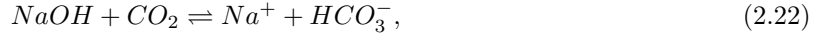
2.6. Disociación de los gases en la sangre

Cuando se escriben ecuaciones de balance de masas de los compartimentos en los modelos de transporte de la sangre, se asume la existencia de funciones que conviertan las presiones parciales en concentraciones (p.ej 2.19). Las consideraciones que se siguen para obtener estas funciones se toman del modelo de Trenhago y col. [18]. Además, se desarrollan en el Anexo C. Las funciones de disociación son diferentes para cada sustancia, así como para los solventes. Para cada una de las sustancias que se quiera estudiar se tendrá que incluir un modelo de disociación de la sustancia en los distintos solventes en el modelo. Para cada solvente del modelo, en nuestro caso la sangre y algunos tipos de tejidos, se tendrá que especificar una función vectorial de disociación, donde sus componentes son las funciones de disociación de los solutos que componen el solvente.

2.6.1. Modelo del pH

El valor del pH en la sangre es necesario para el modelo del transporte de gases. Se utiliza el modelo de pH ya que es la único modelo de balance ácido-base que relacione los iones de hidrógeno (H^+) con la concentración de dióxido de carbono (c_{CO_2}). La concentración de dióxido de carbono representa todo el dióxido de carbono transportado por la sangre. Este modelo de pH se basa en cuatro reacciones químicas:





Para completar la caracterización del sistema se necesitan las constantes de equilibrio para las curvas de disociación del dióxido de carbono y de la desoxihemoglobina:

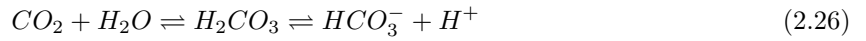
$$K_{a,CO_2} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[CO_2]}, \quad (2.24)$$

$$K_{a,Pr} = \frac{[Pr^-][H^+]}{[HPr]} \quad (2.25)$$

Utilizando la conservación de carga y el balance de masas en las ecuaciones, se llega a un polinomio de tercer grado que tendrá una única solución.

2.6.2. Disociación del dióxido de carbono

La ecuación de disociación del dióxido de carbono es la siguiente:



La reacción de equilibrio de esta ecuación sabiendo por la ley de Henry que $[CO_2] = \alpha P_{CO_2}$, es:

$$K_a = 10^{-6,1} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}} \quad (2.27)$$

Donde la concentración total de dióxido de carbono en la sangre se puede calcular como una suma de la concentración de dióxido de carbono en el plasma y en los eritrocitos:

$$c_{b,CO_2} = \varphi_{b,CO_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = c_{CO_2}^{Ery} \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}} + c_{CO_2}^{Pla} \left(1 - \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}}\right), \quad (2.28)$$

Lo anterior es la descripción de la disociación del dióxido de carbono en la sangre, en los tejidos el modelo se calcularía teniendo en cuenta que la concentración total en sangre de CO_2 es la suma de todas las concentraciones de dióxido de carbono en el plasma.

2.6.3. Disociación del oxígeno

La concentración total de oxígeno se calcula como la suma del oxígeno disuelto y de la oxihemoglobina al igual que en el modelo de Trenhago y col. [18]:

$$c_{b,O_2} = \varphi_{b,O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = \alpha_{O_2} P_{O_2} + c_{Hb} S_{O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})), \quad (2.29)$$

Donde α_{O_2} es la constante de solubilidad, c_{Hb} la concentración de hemoglobina, S_{O_2} representa el porcentaje de hemoglobina unida al oxígeno y P la presión de oxígeno. S_{O_2} se expresa en función de una variable y , y del vector presión P . La disociación de oxígeno en el tejido se obtiene de la ley de Henry:

$$c_{t,O_2} = \alpha_{O_2} P_{O_2} \quad (2.30)$$

Curvas de disociación y de pH

Una vez que se ha explicado el modelo de disociación de los gases, pueden ser representados gráficamente algunos parámetros. El primer gráfico que se representa es el de la curva de saturación de oxígeno como función de la presión parcial y del pH.

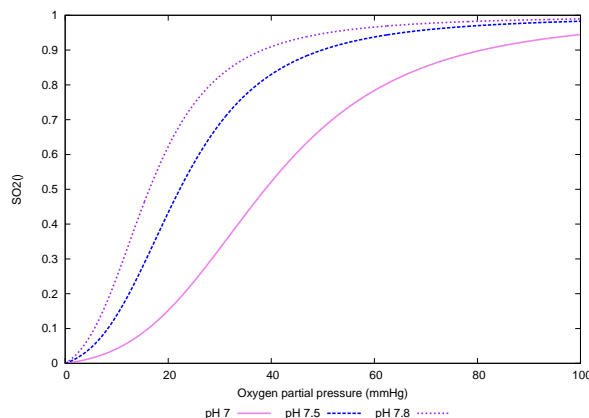


Figura 2.7: Curvas a distintos valores de pH, en función de la presión parcial de oxígeno y de su saturación

Como se puede ver, hay representadas tres curvas. La curva del medio representa valores normales de pH, la de la derecha corresponde a los valores de pH en tejidos y la de la izquierda a los valores de pH en pulmones.

La curva inicial (la del medio) se mueve a la derecha en los casos de un incremento de la presión parcial de dióxido de carbono (relacionada directamente con la de oxígeno), por un aumento de la temperatura y por un decrecimiento del pH, todo esto ocurre debido a la disociación de dióxido de carbono en H^+ y HCO_3^- . Gracias a este desplazamiento, a la misma presión de oxígeno, la sangre presentará menos saturación, la hemoglobina será menos afín al oxígeno y se lo podrá dar a los tejidos. Esta capacidad de soltar oxígeno debido a cambios en el dióxido de carbono y en el pH se llama efecto Bohr.

La curva inicial se mueve a la izquierda en los casos en los que se produce un descenso de la presión parcial de dióxido de carbono y de la temperatura y un aumento del pH. El descenso de la presión parcial de dióxido de carbono ocurre porque en los pulmones la concentración de dióxido de carbono es menor. La hemoglobina se vuelve más afín al oxígeno, lo que mueve al dióxido de carbono fuera de la sangre, esto es lo que se conoce como efecto Haldane.

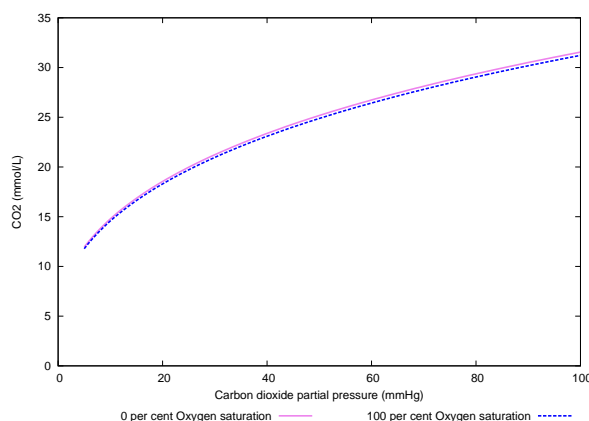


Figura 2.8: Curvas con 0% de saturación de oxígeno y con 100% en función de la presión parcial de dióxido de carbono y de su concentración

Aquí se presentan dos curvas, una con 0% de saturación de oxígeno y la otra con 100% de oxígeno. Las curvas siguen una función similar, sin embargo, si se ampliara se podría ver como la curva sin oxígeno saturado a los mismos valores de presión parcial de dióxido de carbono, presenta mayores valores de concentración de éste.

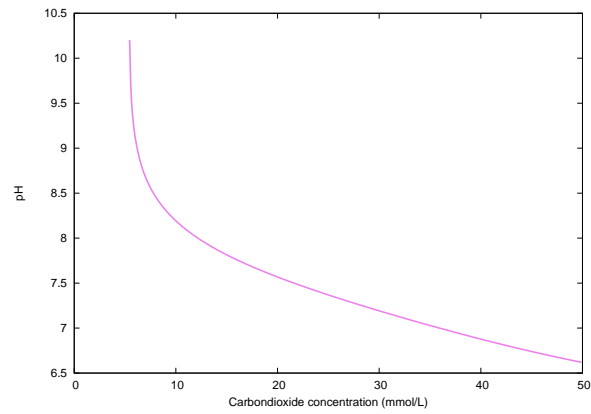


Figura 2.9: pH en función de la concentración de dióxido de carbono

El valor del pH se obtiene de la concentración total de CO_2 en la sangre. Cuando los niveles de dióxido de carbono aumentan, el equilibrio del carbono cambia. Se produce más ácido carbónico H_2CO_3 lo que aumenta la acidez de la sangre (pH menor), esto ocurre en los tejidos mientras que en los pulmones ocurre lo contrario.

Capítulo 3

Transporte de gases: valores de referencia en la literatura

En este trabajo, los resultados obtenidos de la simulación se comparan con valores de la literatura. Una parte importante de este proyecto fin de grado ha sido la realización de una intensa búsqueda bibliográfica. A continuación, se presentan técnicas de medida de los valores asociados a la concentración de gases en sangre y aire.

3.1. Gasómetro

Para conocer el pH y las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre, y por tanto el valor de las concentraciones parciales, se tiene que utilizar un gasómetro para el análisis de las muestras de sangre extraídas de un sujeto. Las técnicas de extracción de muestras se enumeran posteriormente. El gasómetro consta de cuatro cubetas [58]:

- a) Electrodo de pH. Se cuantifica mediante un electrodo especial compuesto por dos compartimientos independientes. El primero de ellos, la cámara de medición, tiene una membrana de vidrio únicamente permeable a H^+ . La segunda contiene un electrodo de referencia estable, generalmente de mercurio. El potencial eléctrico generado por los H^+ , que pasan a través de la membrana y alcanza el electrodo de mercurio, es función logarítmica de la concentración real de H^+ (pH) de la muestra sanguínea.
- b) Electrodo de CO_2 . Para su cuantificación se emplea el electrodo de Stow-Severinghaus, que consiste en un electrodo de pH estándar sumergido en una solución tamponada de bicarbonato sódico y separado de la muestra sanguínea por una membrana que solo permite el paso de CO_2 . La difusión del CO_2 desde la sangre hasta la solución tamponada de bicarbonato supone un equilibrio de la presión parcial de CO_2 de ambos medios; el resultado es un cambio proporcional en la concentración de H^+ de la solución tamponada que es detectado por el electrodo de pH.
- c) Electrodo de O_2 . Se cuantifica con el electrodo de Clark, constituido por un cátodo de platino y un ánodo de cloruro de plata unidos mediante un puente electrolítico de cloruro potásico y con un voltaje. Además, presenta una membrana especial que permite el paso libre de O_2 , pero a su vez evita el depósito de proteínas en el electrodo de platino. El principio básico de funcionamiento depende de la difusión de las moléculas de O_2 a través de la solución electrolítica hacia la superficie del cátodo, donde se reduce alterando la conductividad de dicha solución electrolítica. Este último

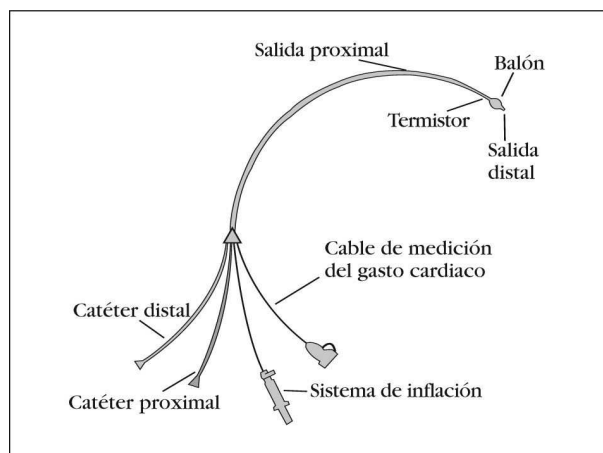


Figura 3.1: Vías que componen el catéter

fenómeno comporta un cambio en la intensidad de corriente existente entre el cátodo y el ánodo, que es directamente proporcional al valor de presión parcial de O_2 existente en la muestra sanguínea.

- d) Co-oximetría. Esta técnica se basa en la emisión de uno o varios haces de luz de diferente longitud de onda que son recibidos por un amplificador que, a su vez, genera una corriente eléctrica de salida proporcional a la absorción de luz producida por sustancias de color diferente. El espectro de absorción de la hemoglobina varía según su estado de oxigenación. Esto dará la información de la saturación de oxígeno.

3.2. Técnicas de extracción

3.2.1. Cateterización pulmonar.

La cateterización de la arteria pulmonar, consiste en introducir un catéter (sonda hueca) con un pequeño balón elástico en su extremo en dicha arteria. Este catéter se guía gracias al flujo sanguíneo, sin necesidad de guiarse a través de radiografías y se suele introducir por la vena yugular o por la subclavia. Una vez que el catéter se encuentra en la arteria pulmonar se procede a la extracción de sangre con una jeringuilla en la vía distal Figura 3.1. De esta manera, con un posterior análisis de la gasometría de la muestra, se podrán determinar los valores de las presiones parciales [24].

3.2.2. Extracción por jeringa.

La extracción de sangre arterial y venosa se realiza con una jeringuilla. Para obtener sangre arterial la extracción se realiza en la arteria radial o humeral, mientras que para obtener sangre venosa la extracción se realiza en la parte anterior del codo (como un análisis común). Las presiones parciales de arterias y venas se determinarán con la gasometría de las muestras.

3.2.3. Cateterismo cardíaco.

Se puede extraer sangre de las arterias coronarias a través del cateterismo cardíaco. Es un proceso complejo e invasivo que consiste en la introducción de un catéter en la arteria/vena femoral o en la

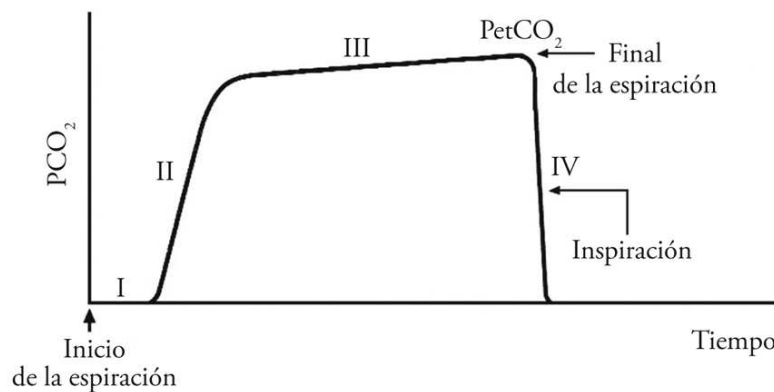


Figura 3.2: Capnograma de un ciclo respiratorio

arteria/vena radial. El catéter avanza hasta el corazón bajo control radiológico. Una vez situado el catéter en el lugar de estudio se procede a la extracción de sangre a través de una jeringuilla en el otro extremo del catéter. La gasometría de esta sangre dará datos sobre las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en capilares coronarios y en las cavidades cardíacas [60].

3.3. Técnicas no invasivas de medición.

3.3.1. Pulsioximetría

Para medir la saturación de oxígeno arterial se puede utilizar una técnica no invasiva llamada pulsioximetría. La pulsioximetría permite determinar el porcentaje de oxígeno en sangre con ayuda de métodos fotoeléctricos. Para realizar esta técnica se coloca el pulsioxímetro en los dedos de la mano o del pie o en el lóbulo de la oreja ya que estas partes presentan buen flujo sanguíneo. El pulsioxímetro se sirve de diferentes longitudes de onda de la luz para diferenciar la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) de la desoxigenada (desoxihemoglobina) en sangre pulsátil, es decir, arterial. La oxihemoglobina y la desoxihemoglobina absorben y reflejan distintas longitudes de onda de luz.

3.3.2. Capnografía.

La monitorización capnográfica o medición del dióxido de carbono exhalado es la técnica que se utiliza para obtener datos de presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en el espacio muerto fisiológico. Es una técnica no invasiva y consiste en medir el CO₂ eliminado por el organismo. El capnógrafo mide el CO₂ eliminado por el sujeto mediante un tubo por donde el sujeto respira. Este aparato se basa en el principio de absorción de rayos infrarrojos por parte del dióxido de carbono. En función de la presión parcial de este gas, la absorción de rayos infrarrojos será distinta [59].

En función de esta absorción, se obtiene un trazado que corresponde a la representación de la onda de dióxido de carbono durante el ciclo respiratorio. Los resultados obtenidos y reflejados en esta gráfica (3.2) hacen referencia al dióxido de carbono espirado que proviene del alvéolo, puesto que el espacio muerto es prácticamente carente de CO₂. Al conocer la presión parcial de dióxido de carbono en los alvéolos se puede calcular la presión parcial de oxígeno a través del cálculo de las presiones parciales de los demás gases y de la presión de vapor de agua saturado en el interior de los pulmones.

3.3.3. Oximetría cerebral.

El cerebro recibe aproximadamente entre el 15–20 % de la salida cardíaca y consume aproximadamente el veinte por ciento del total de oxígeno del cuerpo. Interrumpir este suministro de oxígeno durante diez segundos produce inconsciencia en el sujeto, aumentar este tiempo lleva a daños irreversibles o incluso la muerte. Es por ello que la oximetría cerebral es muy importante para poder estudiar todas las complicaciones neurológicas que puedan suceder. La oximetría cerebral estima la oxigenación del tejido a través de mediciones transcutáneas en la corteza cerebral frontal. Esta medición se realiza con unas almohadillas adhesivas puestas en los lóbulos frontales. Estas almohadillas consisten en dos fotodetectores cada uno con una fuente de luz que emite y capturan las luces infrarrojas a distintas profundidades desde el hueso craneal hasta el tejido cerebral subyacente. Después de dispersarse por el interior del cuero cabelludo, cráneo y cerebro, parte de estos fotones vuelven a la piel por reflectancia. Al medir la cantidad de fotones que regresa se puede inferir la absorción espectral del tejido subyacente. Al dispersarse por los tejidos, estos fotones son absorbidos en parte, y dependiendo de su longitud de onda se conocerá la absorción de luz. El elemento con más absorción es la hemoglobina, cuyo espectro de absorción varía según su estado de oxigenación. Esto dará la información de la saturación de oxígeno [24].

3.4. Valores de referencia

A continuación, se van a resumir los datos encontrados en la bibliografía de pH, presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre, y concentraciones y sus orígenes.

- a) En el modelo de Albanese y col. [8] se contrasta con un amplio listado valores normales, algunos de ellos referenciados. También indicamos los valores obtenidos por su modelo, supuestamente correctos. Utilizaremos estos valores debido a la carencia de datos bibliográficos que detallen valores medidos en sujetos sanos. Los valores citados en [8] son:
- Presión parcial de oxígeno en los alvéolos (100,7 mmHg) (modelo matemático).
 - Presión parcial de dióxido de carbono en los alvéolos (39,5 mmHg) (modelo matemático).
 - Presión parcial de oxígeno en la sangre venosa mixta (40 mmHg) obtenida de [48].
 - Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre venosa mixta (40 mmHg) obtenida de [48] .
 - Concentración de oxígeno en la sangre venosa mixta (15,11 ml/dl) (modelo matemático).
 - Concentración de dióxido de carbono en la sangre venosa mixta (53 ml/dl) obtenido de [49] (modelo matemático).
 - Presión parcial sanguínea de dióxido de carbono en la región arterial (39,55 mmHg) (modelo matemático).
 - Presión parcial de oxígeno en la región arterial (98,9 mmHg) y en la región venosa (40 mmHg) (modelo matemático).
 - Cociente respiratorio (0,84) (modelo matemático).
 - Presión parcial de oxígeno en el espacio muerto (149,2 mmHg) obtenida de [48].
 - Presión parcial de dióxido de carbono en el espacio muerto (0,3 mmHg) obtenida de [48] .
- b) Dentro del libro *Comprehensive Human Physiology* , en el capítulo *Normal values for physiological parameters* [23], fueron encontrados los siguientes valores: presión parcial de oxígeno máxima en la inspiración (143 mmHg), el valor de la presión parcial sanguínea de dióxido de carbono en la región venosa (50 mmHg) ,el valor de la presión parcial de dióxido de carbono en la región venosa (40 mmHg) y en la región arterial (98,9 mmHg). Los datos obtenidos de este capítulo provienen de fuentes bibliográficas citadas.

- c) El valor que se toma como la cantidad máxima de aire que puede tomar el pulmón (3 litros) se ha obtenido de la página web [44].
- d) Para la presión parcial de oxígeno (38 – 42 mmHg) y el pH (7,38 – 7,42) en los capilares de los músculos esquelético, los valores de referencia que tenemos son obtenidos gracias a una extracción de sangre en la arteria radial tal y como se explica en la página web [11].
- e) En los capilares extraespláncnicos se encuentra el valor de referencia para la presión parcial de oxígeno (60 – 70 mmHg) del artículo [12] y proviene de la fuente bibliográfica que aparece en el artículo.
- f) En el artículo [13] se encuentran los valores de referencia (32,36 mmHg) para la presión parcial de oxígeno en los capilares espláncnicos y el valor de la saturación de oxígeno en los capilares del cerebro (0,6 – 0,7) y provienen de las fuentes bibliográficas que aparecen en el artículo.
- g) Para los valores de referencia de la presión parcial de oxígeno ($24,18 \pm 3,25$ mmHg) y de dióxido de carbono ($47,89 \pm 5,48$ mmHg) y de pH ($7,36 \pm 0,4$) en los capilares coronarios se ha consultado el artículo [14] que aunque estudie el análisis de los gases en sangre del seno coronario en pacientes con problemas en el corazón, presenta un grupo de control del que hemos tomado los valores. Los valores se tomaron a través de muestras de sangre de la raíz aórtica y venas periféricas.

Capítulo 4

Regiones de los lechos capilares, sus arterias y venas

Los siguientes vasos presentan una numeración que se corresponde con las Figuras 2.1 ,2.2, 2.3, y son los lugares donde han de encontrarse los valores de referencia bibliográfica ya que son los capilares que se representan en las gráficas del Capítulo 7.

Cuadro 4.1: Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona extra-esplácica

Arteria/Vena	Nombre del vaso
36	Right internal iliac artery
184	left internal iliac artery
51	left internal iliac artery
183	left internal iliac vein
28	right renal artery
208	right renal vein
30	left renal artery
207	left renal vein

Cuadro 4.2: Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona esplácica

Arteria/Vena	Nombre del vaso
32	inferior mesentric artery
211	inferior mesentric vein
22	hepatic artery
26	superior mesentric artery
23	splenic artery
24	gastric artery
199	hepatic vein

Cuadro 4.3: Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a los músculos esqueléticos

Arteria/Vena	Nombre del vaso
8	Right radius
187	Right radial vein
43	Right interosseous artery
188	Left interosseous vein
44	Right anterior tibial artery
189	Right ulnar vein il
45	Left ulnar artery il
190	Left ulnar vein il
19	Left subclavian artery il
192	Left radial vein
41	Right posterior tibial artery
42	Right posterior tibial artery
214	Right posterior tibial vein il
37	Right anterior tibial artery
179	Right anterior tibial vein il
215	Right deep femoral vein
54	Left anterior tibial artery
256	Left anterior tibial vein il
52	Left posterior tibial artery
180	Left deep femoral vein
14	Intercostal artery
250	Intercostal vein

Cuadro 4.4: Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona cerebral

Arteria/Vena	Nombre del vaso
169	right facial artery
234	right facial vein i
170	left facial artery
235	left facial vein i
74	left superior thyroid artery
75	right superior thyroid artery
223	thyroid connection
70	left posterior cerebral artery il
107	left internal cerebral vein
109	left basal vein of rosenthal i
58	right posterior cerebral artery il
108	right internal cerebral vein
110	right basal vein of rosenthal i
79	right maxillary artery
81	right superficial temporal frontal branch
83	right superficial temporal parietal branch
115	right posterior auricular vein
127	right superficial temporal vein
78	left maxillary artery
82	Left superficial temporal parietal branch
80	Left superficial temporal frontal branch
116	Left posterior auricular vein
128	Left superficial temporal vein
63	Right anterior cerebral artery il
65	Left anterior cerebral artery il
61	Right middle cerebral artery
67	Left middle cerebral artery
249	Cerebral vein
245	Cerebral vein
260	Cerebral vein
158	Cerebral vein
159	Cerebral vein
161	Cerebral vein
162	Cerebral vein
237	Cerebral vein
238	Cerebral vein
239	Cerebral vein
151	Left vein Labbev
150	Right vein Labbev

Capítulo 5

Estimación del metabolismo basal

En este capítulo se detalla el cálculo de metabolismo en cada uno de los lechos capilares, que generará un distribución de O_2 y CO_2 venoso a la salida de cada uno ellos. El flujo venoso se recoge en las venas cavas inferior y superior, así como el seno coronario, para generar el CO_2 venoso mixto, en al aurícula derecha. La sangre pasará a través de los capilares pulmonares donde cambiará la presión parcial de los gases, hasta llegar a los niveles normales en la sangre arterial. La literatura tan apenas recoge valores de presiones parciales de sangre venosa y arterial, pero estos dos valores, nos sirven para hacer un balance de las necesidades netas del modelo aquí calculado. El metabolismo total, lo podemos medir cómo

$$M_t = (c_{a,O_2} - c_{v,O_2})Q \quad (5.1)$$

donde c_{a,O_2} y c_{v,O_2} son respectivamente la concentración de oxígeno arterial y la concentración parcial de oxígeno venoso, y Q es el flujo promedio a través de la arteria pulmonar. Como se explica en el modelo de disociación de gases (Anexo C) a partir de las presiones parciales podemos estimar las concentraciones. Para una la presión parcial de oxígeno arterial de 100 mmHg [42] y una presión parcial de oxígeno venoso de 40 mmHg [43] obtenemos los siguientes valores de concentraciones arterial y venosa, $c_{a,O_2} = 0.1978$ litro/litro = 8.8332 mmoles/litro y $c_{v,O_2} = 0.14956$ litros/litros = 6.6772 mmoles/litro respectivamente.

El metabolismo se puede definir en cada tejido i a través del coeficiente de extracción de oxígeno E_{O_2} , que relaciona entre el consumo y el aporte de oxígeno de la siguiente manera:

$$E_{O_2,i} = (c_{ai,O_2} - c_{vi,O_2})/c_{ai,O_2} \quad (5.2)$$

donde c_{ai,O_2} es la concentración arterial de oxígeno en el tejido i (igual a la la arterial y constante para todos los tejidos) y c_{v,O_2} es la concentración venosa de oxígeno a la salida del tejido i .

Es importante destacar que el metabolismo se produce a nivel capilar en este modelo, donde el tejido representa un conjunto de capilares con unas propiedades que asimilamos como idénticas. Un mayor realismo debería seleccionar valores de $E_{O_2,i}$ asociados a cada lecho. Por otro lado, el metabolismo, en estado basal, debe equilibrar exactamente el intercambio alveolar. Recordamos aquí que la sangre actúa como un reservorio de O_2 dependiente del pH . Así, el intercambio alveolar, no es una constante, sino que es producto de la difusión alveolar debido al gradiente de presiones de los gases entre el aire y la sangre alveolar. El éxito de este modelo depende por lo tanto de estos factores, metabolismo e intercambio alveolar, que inicialmente independientes entre sí, se relacionan a través del flujo másico de sangre que alimenta o se distribuye regiones (transporte a través de los vasos). El consumo total de oxígeno es:

Cuadro 5.1: Reparto de flujos obtenidos de la simulación.

Regiones	f_i	f_i (%)
Músculos esqueléticos	0.2882	28.8216
Esplácnica	0.2820	28.8203
Esxtraesplácnica	0.2188	21.8827
Cerebro	0.1675	16.7526
Coronarias	0.0433	4.3396

Cuadro 5.2: Comparación de f_i simulado con f_i de la literatura.

Regiones	Órganos	Flujo sangre (%)	Datos de referencia (%)
Coronaria	-	4.33	3-6
Cerebro	-	16.75	14
Extraesplácnica	Riñones	18.30	22
	Zona iliaca	3.58	-
Esplácnica	Sistema gastrointestinal + Hígado	28.20	27
Músculos esqueléticos	-	28.81	15

$$M_t = (c_{a,O_2} - c_{v,O_2})Q = \sum_i^{N_t} Q_i (c_{ai,O_2} - c_{vi,O_2}) \quad (5.3)$$

Q_i es el caudal de sangre que llega a cada tejido. La ecuación (5.3) se puede expresar en fracciones de flujo cómo

$$\Delta O_{2,total} = (c_{a,O_2} - c_{v,O_2}) = \sum_i^{N_t} f_i (c_{ai,O_2} - c_{vi,O_2}) \quad (5.4)$$

con f_i el factor que representa el reparto del flujo de sangre en cada tejido, N_t el número de tejidos. El valor de f_i se calcula cómo la suma de las fracciones $f_{i,j}$ de cada capilar j en los N_c capilares que forman el tejido:

$$f_i = \sum_j^{N_c} f_{i,j}, \quad f_{i,j} = \frac{Q_j}{\sum_j^{N_c} Q_{i,j}}. \quad (5.5)$$

con $Q_{i,j}$ el valor del promedio temporal de los flujos circulantes por cada capilar j .

La ecuación (5.4) debe expresar exactamente el intercambio alveolar, que al igual que el flujo de sangre es una función cíclica y variable en el tiempo. Para poder estimar los valores de f_i se realiza un promedio temporal de los flujos circulantes por cada tejido. El promedio temporal elegido es el ciclo respiratorio (5 segundos). Hay que considerar que el ciclo cardíaco no es un múltiplo del ciclo respiratorio, y que por tanto este valor promedio sufrirá (como todos los del modelo) pequeñas variaciones. El efecto del gradiente de presión generado por la diferencia entre la presión intratorácica y la abdominal sobre la vena cava durante la respiración puede afectar al flujo de sangre durante el ciclo cardíaco. El reparto del flujo sanguíneo obtenido de la simulación se puede ver en la Tabla 5.1. El valor exacto del del reparto de flujos f_i es muy variable dependiendo de los autores. En este caso ya ha sido previamente calibrado [3]. El porcentaje de reparto [52] se representa en la Tabla 5.2 .

5.1. Equilibrio del modelo metabólico: primera aproximación

A continuación, se detallan los balances en el método de cálculo del metabolismo en cada tejido y se estudia su fiabilidad comparándolo con los valores globales simulados. Los valores obtenidos con la herramienta computacional también se contrastan con los valores que se han obtenido de la literatura [8]. A partir de la primera aproximación presentada aquí, se generará un conjunto de valores que aproxime mejor los resultados a valores de referencia [8] en la Sección 5.2.

Cuadro 5.3: Concentración venosa y coeficiente de extracción de oxígeno en cada tejido.

Regiones	i	c_{vi,O_2} (litro/litro)	E_{O_2}
Músculos esqueléticos	1	0.155	0.2166
Esplácnica	2	0.1290	0.3477
Extraesplácnica	3	0.1840	0.07
Cerebro	4	0.14	0.2924
Coronaria	5	0.11	0.4440

Con los valores de concentraciones arterial y venosa, se puede estimar la extracción total de oxígeno hipotética o deseable:

$$\Delta O_{2,total,teórico} = 0,1978 - 0,1495 = 0,0482 \text{ litro/litro} \quad (5.6)$$

En la Tabla 5.3 se muestran las concentraciones venosas deseables en cada tejido y su coeficiente de extracción. Tanto en la región de los músculos esqueléticos, como en la región coronaria y en el cerebro, se estiman los valores de concentración venosas siguiendo [8]. Para la región extraesplácnica, se estima un coeficiente de extracción de oxígeno es de 0.07 [18] y se calcula c_{vi,O_2} utilizando la ecuación (5.2):

$$c_{vi,O_2} = c_{a,O_2}(1 - E_{O_2}) = 0,1978(1 - 0,07) = 0,1840 \text{ litro/litro} \quad (5.7)$$

La Tabla 5.3 muestra la variabilidad del coeficiente de extracción para cada uno de los tejidos. La concentración de oxígeno venoso en la región esplácnica se ha calculado a partir de las demás. Si usamos el balance de masa en (5.4) obtenemos:

$$c_{v,esplácnica,O_2} = \frac{\Delta O_{2,total,teórico} - \sum_{i,i \neq 2}^{N_t} f_i \Delta O_{2,i}}{f_2} + c_{a,O_2} \quad (5.8)$$

donde ΔO_{2_i} es la diferencia de la concentración de oxígeno arterial y venoso en cada región. Podemos cuantificar la variación deseable de O_{2_i} en cada tejido, obteniendo:

$$\Delta O_{2,músculosesqueléticos} = 0,1978 - 0,165 = 0,0328 \text{ litro/litro} \quad (5.9)$$

$$\Delta O_{2,extraesplácnica} = 0,1978(1 - 0,07) = 0,0138 \text{ litro/litro} \quad (5.10)$$

$$\Delta O_{2,cerebro} = 0,1978 - 0,14 = 0,0578 \text{ litro/litro} \quad (5.11)$$

$$\Delta O_{2,coronarios} = 0,1978 - 0,09 = 0,5451 \text{ litro/litro} \quad (5.12)$$

El reparto del consumo de oxígeno en cada región M_i , proporcional a $f_i \Delta O_{2,i}$ se puede ver en la Tabla 5.5. Se tienen los datos necesarios para poder generar el consumo de oxígeno M_i en cada tejido a través del consumo de oxígeno $M_{i,j}$ donde

$$M_{i,j} = \Delta O_{2,i} Q_{i,j} \quad (5.13)$$

Con estos valores ya es posible realizar la simulación numérica del modelo global.

El metabolismo se produce en cada lecho capilar, alimentado por un flujo de sangre pulsátil. La suma de todos los flujos capilares en mismo tejido nos da el flujo total en el mismo. Hay que recordar que no es el valor del metabolismo en cada tejido, sino el valor del metabolismo en cada lecho capilar el que realmente imponemos, que depende del propio flujo que lo atraviesa y del valor de $\Delta O_{2,i}$ que hemos estimado anteriormente. Es decir, el reparto metabólico se ha utilizado a nivel de tejido para poder estimar todas las extracciones E_{O_2} , pero las pequeñas variaciones del reparto de f_i dentro de cada tejido, hacen que exista una diferencia entre los valores metabólicos estimados en la Tabla 5.5 y los finalmente obtenidos (también producto de un valor promedio temporal). Esta comparación se muestra en la Tabla 5.4. Los efectos en el flujo capilar transitorio no tienen un impacto apreciable en el resultado final.

Cuadro 5.4: Valores de consumo de oxígeno en las distintas regiones (Primera aproximación)

Regiones	Valores [8] (ml/min)	Valores de la simulación (ml/min)
Músculos esqueléticos	51.6	73.1084
Esplácnica	108.419	114.6149
Extraesplácnica	14.683	17.9073
Cerebro	47.502	57.2425
Coronaria	24	22.7288
TOTAL:	246.204	285.6019

Cuadro 5.5: Comparación entre M_i (%) impuesto y M_i (%) calculado.(Primera aproximación)

Regiones	M_i (%) Impuesto	M_i (%) Calculado	Diferencia (%)
Músculos esqueléticos	25.5980	25.8389	0.24
Esplácnica	40.1310	39.8098	-0.32
Extraesplácnica	6.2700	6.1994	-0.07
Cerebro	20.0427	20.1446	0.10
Coronarias	7.9582	8.0070	0.04

Analizadas estas diferencias, se procede a estimar las diferencias entre lo simulado y los valores de referencia del modelo de Albanese y col. [8], como se ve en las Tablas 5.4 y 5.6. La diferencia entre los valores obtenidos de la simulación y [8] no es excesiva, aun así se va a modelar un segundo caso en el que el error disminuya.

Cuadro 5.6: Comparación de valores obtenidos de la simulación con valores de la literatura [8]. (Primera aproximación)

Regiones	Valores [8] (%)	Valores de la simulación (%)	Diferencia (%)
Músculos esqueléticos	20.9582	25.5980	4.6397
Esplácnica	44.0362	40.1310	-3.9052
Extraesplácnica	5.9637	6.2700	0.3062
Cerebro	19.2937	20.0427	0.7490
Coronaria	9.7480	7.9582	-1.7898

5.2. Modelo equilibrado

Como se ha comentado antes, los resultados del oxígeno consumido en cada tejido obtenidos de la simulación, en comparación con los valores de la literatura, difieren poco. Aunque esta diferencia sea pequeña, se puede ver que el error en la región de los músculos esqueléticos y la región esplácnica presenta un mayor error que las demás regiones (Tabla 5.4). Es por esto que se va a proponer un segundo modelo en el que esta diferencia se reduzca al mínimo posible.

El objetivo propuesto es disminuir el consumo en los músculos esqueléticos, aumentando el consumo en la región esplácnica. Para ello, lo que se tiene que conseguir es que la diferencia de concentraciones de oxígeno entre la arterial y venosa disminuya en los músculos esqueléticos. La concentración arterial es constante, por lo que la manera de reducir esta diferencia será aumentando la concentración de oxígeno venoso a la salida del lecho capilar. Como la concentración venosa de oxígeno en la región esplácnica, ha sido calculada en función de las demás concentraciones, para que ésta disminuya se tendrán que realizar cambios en una o más de las demás concentraciones venosas. En la Tabla 5.4 se puede ver que el consumo de oxígeno en la región coronaria podría aumentarse ligeramente para poder igualarlo con el consumo de oxígeno obtenido de la literatura. Aunque se podrían realizar los cambios en otras regiones, tras varias pruebas con la herramienta computacional, se ha decidido que el mejor cambio se encuentra en la concentración venosa de la región coronaria. Los cambios finales por tanto son, aumentar la concentración de oxígeno venoso en la región de los músculos esqueléticos y disminuir esta concentración en la región coronaria. Haciendo estos cambios, también cambiará la concentración de oxígeno venoso en la región esplácnica, que se reducirá, lo cual era el objetivo.

La combinación más apropiada se muestra en la Tabla 5.8. En morado se indican los valores que han cambiado. En la región esplácnica ha cambiado E_{O_2} a causa de que está calculado en función de los demás. Al igual que en el primer modelo, se va a calcular el error entre el consumo total de oxígeno calculado (suma de cada uno de los consumos en las distintas regiones como se ve en la Tabla 5.1) y el valor del consumo teórico de la Ecuación 5.6. La diferencia entre los valores simulados y los impuestos es bastante menor que en el primer modelo.

Los valores simulados son comparados con los de referencia [8] en la Tablas 5.10 y 5.11. El consumo de oxígeno simulado en la región de los músculos esqueléticos ha disminuido acercándose mucho al valor de referencia. Por otra parte, el valor del consumo de oxígeno simulado en la región esplácnica ha aumentado hasta ser prácticamente igual que el valor de referencia, Tabla 5.12. La diferencia que había en la región coronaria se ha solucionado prácticamente, y han quedado así todos los valores casi idénticos a los de referencia. En la Tabla 5.11 se ve que el porcentaje del consumo de oxígeno en la región coronaria es muy pequeño comparado con el resto, lo que destaca al saber, ecuación 5.12, que su intensidad metabólica es mayor que en el resto de regiones. Por tanto se ve como la intensidad metabólica de un tejido no depende del reparte de flujo que le corresponda. Otro parámetro indicador de la intensidad metabólica es el del coeficiente de extracción de oxígeno. El máximo valor de este coeficiente es máximo en la región coronaria tanto en la primera aproximación, como en el modelo equilibrado, Tabla 5.7.

Cuadro 5.7: Coeficientes de extracción de oxígeno en la primera aproximación y en el modelo equilibrado.

Regiones	E_{O_2} Primera aproximación	E_{O_2} Modelo equilibrado
Músculos esqueléticos	0.2166	0.1660
Extraesplácnica	0.3477	0.3837
Esplácnica	0.07	0.07
Cerebro	0.2924	0.2924
Coronaria	0.440	0.5451

Los resultados de este metabolismo generan la distribución de presiones parciales y pH a nivel de tejido. En este Capítulo el mapa del metabolismo se ha generado a partir del reparto de flujos (f_i) calculado y el coeficiente de extracción de oxígeno (E_{O_2}) en los tejidos, ya que para generarlo en los

capilares se necesitan valores de coeficientes en cada uno de ellos. En los Capítulos 7 y 6 se revisan los resultados a nivel de capilar para lo que se utilizan las ecuaciones 5.4 y 5.5. Estas ecuaciones permiten partir de los valores generados a nivel de tejido y obtener resultados a nivel de capilares. Gracias a estas relaciones no es necesario imponer ningún valor de concentración o presión, sino que todo es calculado.

Cuadro 5.8: Concentración venosa y coeficiente de extracción de oxígeno en cada tejido. Modelo equilibrado.

Regiones	c_{vi,O_2} (litro/litro)	E_{O_2}
Músculos esqueléticos	0.165	0.1660
Esplácnica	0.1219	0.3837
Extraesplácnica	0.1840	0.07
Cerebro	0.14	0.2924
Coronaria	0.09	0.5451

Cuadro 5.9: Comparación valores impuestos y valores obtenidos de la simulación. (Modelo equilibrado)

Regiones	M_i (%) Impuesto	M_i (%) Calculado	Diferencia (%)
Músculos esqueléticos	19.6456	19.6130	-0.0325
Esplácnica	44.2363	44.3470	0.1106
Extraesplácnica	6.2761	6.2756	-0.0005
Cerebro	20.0625	20.0719	0.0094
Coronarias	9.7793	9.6922	-0.0870

Cuadro 5.10: Comparación de valores obtenidos del consumo de oxígeno de la simulación con valores de la literatura [8]. Modelo equilibrado

Regiones	Valores [8] (ml/min)	Valores de la simulación (ml/min)
Músculos esqueléticos	51.6	56.053
Esplácnica	108.419	126.2156
Extraesplácnica	14.683	17.9073
Cerebro	47.502	57.2425
Coronaria	24	27.9024
TOTAL:	246.204	285.3208

Cuadro 5.11: Comparación de valores obtenidos del consumo de oxígeno de la simulación con valores de la literatura en %. (Modelo equilibrado)

Regiones	M_i [8] (%)	M_i de la simulación (%)
Músculos esqueléticos	20.9582	19.6456
Esplácnica	44.0362	44.2363
Extraesplácnica	5.9637	6.2761
Cerebro	19.2937	20.0625
Coronaria	9.7480	9.7793

Cuadro 5.12: Comparación de las diferencias con los valores de referencia de la primera aproximación y del modelo equilibrado.

Regiones	Diferencia (%) Primera aproximación	Diferencia (%) Modelo equilibrado
Músculos esqueléticos	4.6397	-0.0325
Esplácnica	-3.9052	0.1106
Extraesplácnica	0.3062	-0.0005
Cerebro	0.7490	0.0094
Coronarias	-1.7898	-0.0870

Capítulo 6

Ventilación pulmonar: análisis y comparación de resultados.

Los resultados obtenidos de la simulación en la región de ventilación se presentan en este capítulo. Los parámetros generados del cálculo metabólico equilibrado se representan en función del tiempo, que es el ciclo respiratorio. También se presenta un estudio del sistema respiratorio y sus interacciones. El número de ciclos difiere de unas gráficas a otras ya que se han elegido los rangos que permiten una representación más clara.

6.1. Distribución de oxígeno y dióxido de carbono en el sistema respiratorio

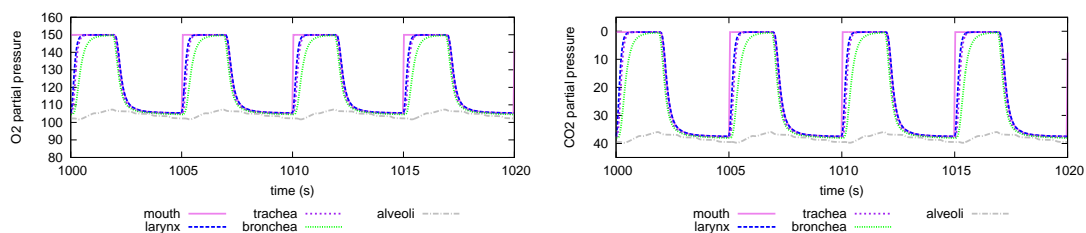


Figura 6.1: Izquierda: presión parcial de O_2 (mmHg) desde la boca hasta los alvéolos. Valores de referencia: 143 mmHg [23] y 100,7 mmHg en los alvéolos [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 (mmHg) desde la boca hasta los alvéolos. Valores de referencia: 39,5 mmHg en los alvéolos [8].

En la Gráfica 6.1 (izquierda), la presión parcial de O_2 máxima es 150 mmHg cuando el tiempo coincide con el momento de inspiración, este valor es ligeramente mayor que el de la literatura: 143 mmHg [23]. Los alvéolos permanecen con una presión de oxígeno que fluctúa alrededor de 100 mmHg, lo que coincide con el valor de referencia [8] en los alvéolos. Como se puede observar en la Gráfica 6.1 (derecha), la presión parcial de CO_2 toma un valor de aproximadamente 40 mmHg en los alvéolos, lo cual coincide con el referencia [8]. En las Gráficas 6.2 se representan las presiones en forma de fracción de gases. Los valores de referencia [8] de la fracción de dióxido de carbono en la boca y en la región arterial son de 0,000421 y 0,052 respectivamente. Los valores de referencia [8] de la fracción de oxígeno en la boca y en la región arterial son de 0,210379 y 0,13 respectivamente. Los valores de fracciones de oxígeno y dióxido de carbono representados coinciden con los de la literatura.

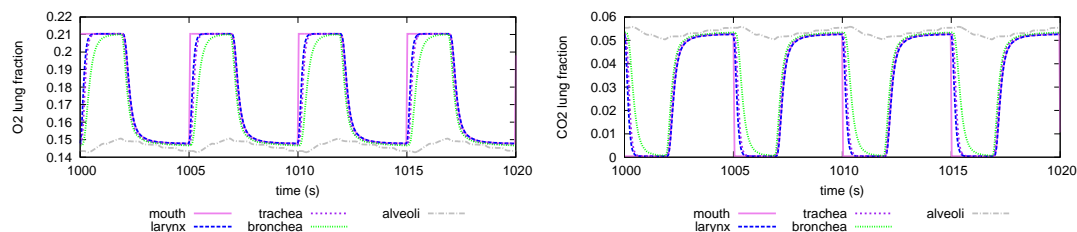


Figura 6.2: Izquierda: Fracción de oxígeno desde la boca hasta los alvéolos. Derecha: Fracción de dióxido de carbono desde la boca hasta los alvéolos.

6.1.1. Presión total en el sistema respiratorio

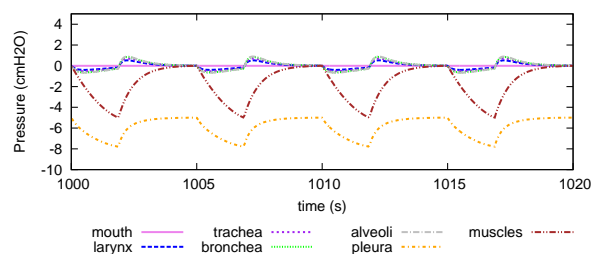


Figura 6.3: Presión (cmH₂O) desde la boca hasta los alvéolos.

Durante todos los ciclos respiratorios, en la Gráfica 6.3, la presión en la boca es de 0 *cmH₂O*, en los alvéolos, tráquea y laringe la presión sigue la misma función en el tiempo y fluctúa muy poco alrededor de 0. La presión pleural o intratorácica, durante la respiración, es siempre negativa debido a las propiedades elásticas de pulmón y tórax, que traccionan en sentidos opuestos (pulmón hacia dentro y tórax hacia fuera).

6.1.2. Distribución de volumen

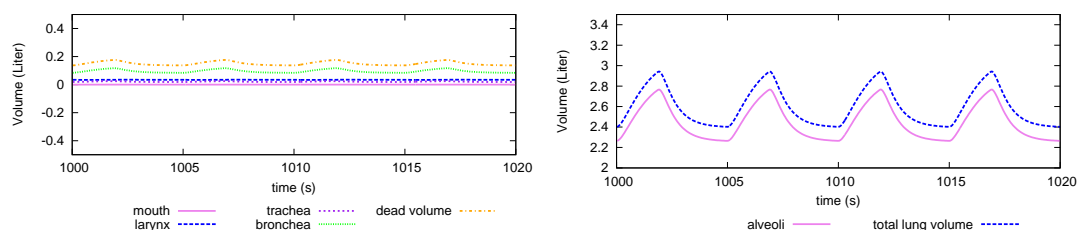


Figura 6.4: Izquierda: Volumen (litros). Desde la boca hasta el espacio muerto. Derecha: Volumen (litros) de los alvéolos y del volumen total de aire que el pulmón puede tomar. Valores de referencia: Valor máximo de aire que toma el pulmón 3 litros, [44]

La Gráfica 6.4 representa los valores del volumen en función del tiempo. El valor máximo de volumen de aire que toma el pulmón es de 2,9 litros, lo que coincide con el valor del volumen de reserva inspiratorio que es el volumen adicional máximo de aire que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal mediante inspiración forzada y cuyo valor es de 3 litros [44].

6.1.3. Ventilación

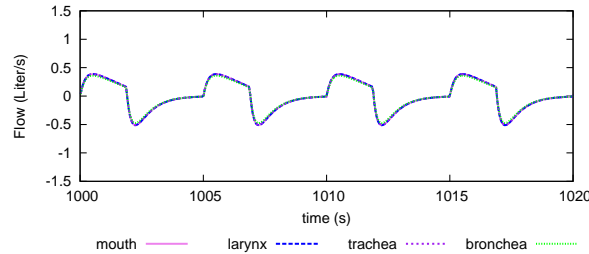


Figura 6.5: Ventilación

En la boca, laringe, tráquea y bronquea, el volumen de aire cambia de la misma manera en los ciclos respiratorios. El valor más representativo en la Gráfica 6.5 es la ventilación alveolar, que es el aire llevado al tracto respiratorio en *litro/s*, durante el ciclo de espiración. Este aire lo necesitan los alvéolos, por eso el volumen durante el tiempo en la espiración es negativo.

6.1.4. Presiones parciales en el espacio muerto

El espacio muerto incluye todo volumen de aire que debería intervenir en el intercambio gaseoso, pero por motivos fisiológicos, patológicos o variables no ocurre [47].

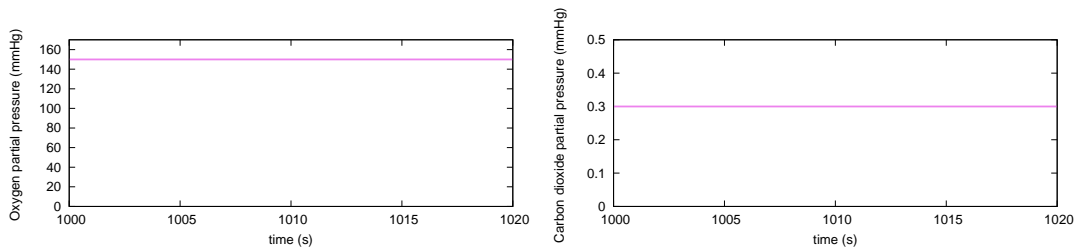


Figura 6.6: Izquierda: Presión parcial de O_2 (mmHg) en el espacio muerto. Valor de referencia: 148,5 mmHg [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 (mmHg) en el espacio muerto. Valor de referencia: 1,47 mmHg [8]

En la Gráfica 6.6 (izquierda), el valor que se obtiene de la simulación y que permanece constante en el tiempo es de 149,9802 mmHg, mientras que el de [8] es de 148,5 mmHg. Sin embargo, en el modelo de [8] en el que compara los valores que obtiene con otros de la literatura, vemos que compara lo obtenido con su simulación (148.5 mmHg) con un valor de referencia de 149.2 mmHg [48], el que apenas se diferencia de lo obtenido en nuestro modelo. En la Gráfica 6.6 (derecha), el valor que se obtiene de la simulación y que permanece constante en el tiempo es de 0,3 mmHg, mientras que el de [8] es de 1,47 mmHg. Sin embargo, en el modelo de [8] en el que compara los valores que obtiene con otros de la literatura, vemos que compara lo obtenido con su simulación (1.47 mmHg) con un valor de referencia de 0.3 mmHg [48], el que coincide exactamente con lo obtenido en nuestra simulación.

6.2. Distribución de oxígeno y dióxido de carbono en la circulación pulmonar

La sangre venosa mixta, es la sangre extraída de la arteria pulmonar, que vuelve de todos los tejidos del cuerpo y se ha mezclado en la aurícula derecha del corazón. En la Gráfica 6.7 (izquierda), el valor máximo que se representa de presión parcial de oxígeno es de 42,3 mmHg ya que es el valor de referencia y así se puede comparar mejor la diferencia entre este y el valor simulado.

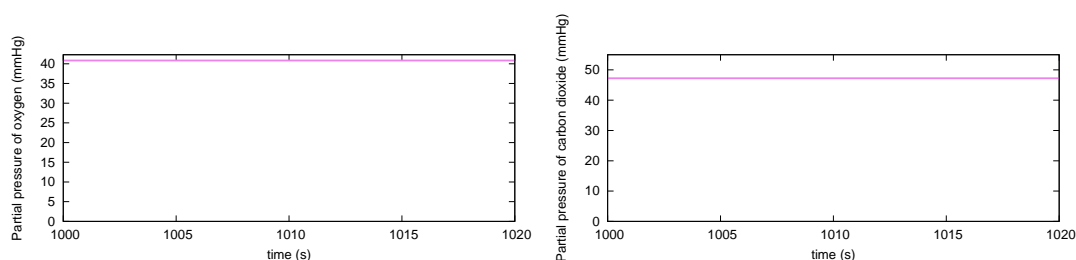


Figura 6.7: Izquierda: Presión parcial de O_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 42,3 mmHg [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 43,5 mmHg [8]

En la Gráfica 6.7 (izquierda), el valor máximo que se obtiene de la simulación es de 40,8327 mmHg, se compara este valor con el de [8] ya que en ese modelo también aparece el máximo. El valor obtenido de nuestra simulación (40,8327 mmHg) difiere un poco del modelo de [8] (42,3 mmHg). Sin embargo, este último modelo, compara su valor simulado con el de [48] que es de 40 mmHg y con el que vemos que sí coincide el valor de nuestro modelo. En la Gráfica 6.7 (derecha), se observa que el valor máximo que se obtiene de la simulación es de 47,2465 mmHg, se compara este valor con el de [8] ya que en ese modelo también aparece el máximo. El valor obtenido de nuestra simulación (47,2465 mmHg) difiere un poco del modelo de [8] (43,5 mmHg). Sin embargo, este último modelo, compara su valor simulado con el de [48] que es de 46 mmHg y que se aproxima mucho al valor obtenido de nuestro modelo.

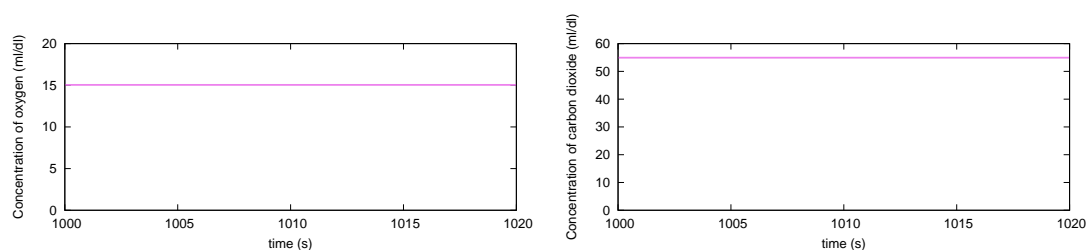


Figura 6.8: Izquierda: Concentración de O_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 15,11 ml/dl [8]. Derecha: Concentración de CO_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 52,07 ml/dl [8]

En la Gráfica 6.8 (izquierda) el valor de concentración de oxígeno es aproximadamente de 15 ml/dl lo que coincide prácticamente con el valor de referencia [8] de 15,11 ml/dl. En la Gráfica 6.8 (derecha), la concentración de dióxido de carbono ronda los 55 ml/dl (valor máximo 54,943 ml/dl) lo que se aproxima al valor de referencia de [8], pero todavía se aproxima más al del modelo del modelo [49] en el que el valor es de 53 ml/dl.

6.2.1. Distribución CO_2 y O_2 en la región capilar, arterial y venosa

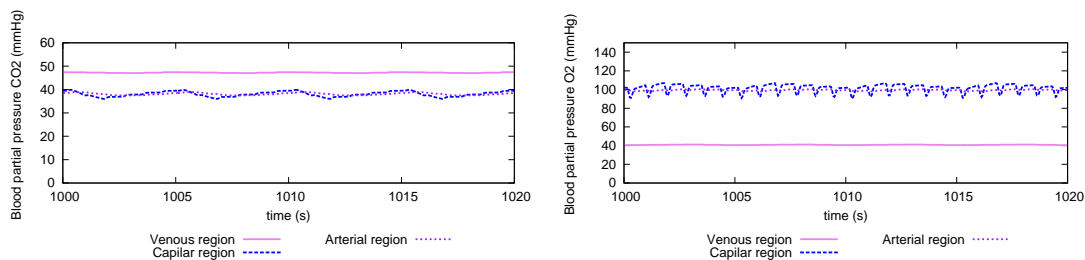


Figura 6.9: Izquierda: Presión parcial sanguínea de CO_2 (mmHg). En la región capilar, arterial y venosa. Valores de referencia: 39,55 mmHg en la región arterial [8] y 50 mmHg en la región venosa [23]. Derecha: Presión parcial sanguínea de O_2 (mmHg). En la región capilar, arterial y venosa. Valores de referencia: 40 mmHg en la región venosa y 98,9 mmHg en la región arterial [8]

En el caso de la Gráfica 6.9 (izquierda), los valores en la región arterial se mantienen prácticamente constantes en el tiempo (40 mmHg). Este valor coincide con el valor de referencia de 39,55 mmHg [8]. En la región venosa se puede observar como la presión parcial de dióxido de carbono oscila alrededor de los 48 mmHg lo que se aproxima al valor de la literatura de 50 mmHg [23]. En la región venosa, la presión parcial de oxígeno, Gráfica 6.9 (derecha), permanece constante en el tiempo tomando un valor de 40 mmHg, lo que coincide con el valor de la literatura [23]. En la región arterial se puede ver como el valor de 100 mmHg se mantiene continuo en el tiempo, el valor de referencia [8] es de 98,9 mmHg, existiendo una diferencia mínima.

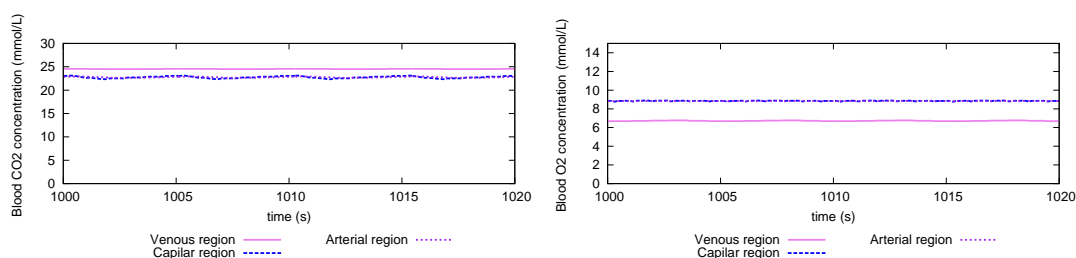


Figura 6.10: Izquierda: Concentración de CO_2 en la sangre (mmol/litro). En la región capilar, arterial y venosa. Derecha: Concentración de O_2 en la sangre (mmol/litro). En la región capilar, arterial y venosa.

En la Gráfica 6.10 (izquierda) las concentraciones se mantienen constantes en el tiempo, tomando un valor de 25 mmol/litro en la región venosa y de 23 mmol/litro en las región capilar y arterial. En la Gráfica 6.10 (derecha) las concentraciones se mantienen constantes en el tiempo, tomando un valor de 7 mmol/litro en la región venosa y de 9 mmol/litro en la región arterial y capilar.

6.2.2. Intercambio alveolar y cociente respiratorio alveolar

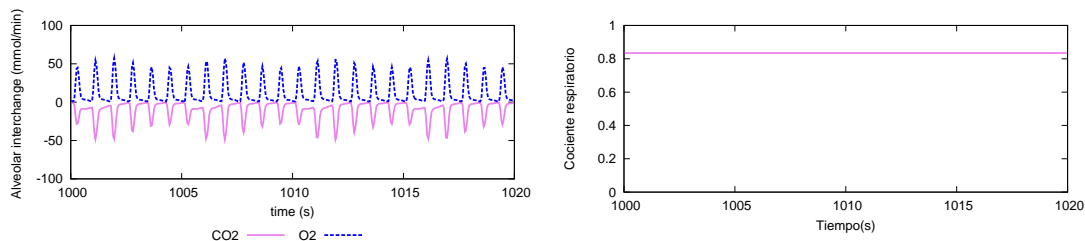


Figura 6.11: Izquierda: Intercambio alveolar (mmol/min). Intercambio de dióxido de carbono y de oxígeno. Derecha: Cociente respiratorio en los alvéolos. Valores de referencia: 0,84 [8]

Cuando la inspiración ocurre y el O_2 llega a los alvéolos, tiene lugar el proceso de difusión, es decir, la sangre próxima a los alvéolos toma de ellos el O_2 y le transfiere CO_2 . Este CO_2 se eliminará a través de las vías respiratorias. El O_2 es transferido desde la región alveolar (con mayor presión parcial) a la sangre, mientras que el CO_2 es transferido desde la zona de menor presión parcial a los alvéolos, este proceso termina cuando la concentración se iguala en ambos lados. Es por esto que en la Gráfica 6.11 (izquierda) se ve que el intercambio alveolar de CO_2 es negativo, mientras que el intercambio de O_2 es positivo. El cociente respiratorio Gráfica 6.11, es el ratio entre el volumen de dióxido de carbono que se transfiere de la sangre a los alvéolos y el volumen que se transfiere de oxígeno de los alvéolos a la sangre. Si el cociente respiratorio es mayor que uno, la producción de dióxido de carbono no puede ser compensada por la asimilación de oxígeno y es lo que se conoce como umbral anaeróbico [50]. El valor del ratio obtenido de la simulación es de 0,837 y permanece constante durante los ciclos respiratorios. La diferencia con el ratio del modelo [8] es mínima (0.84).

6.3. Presión interna

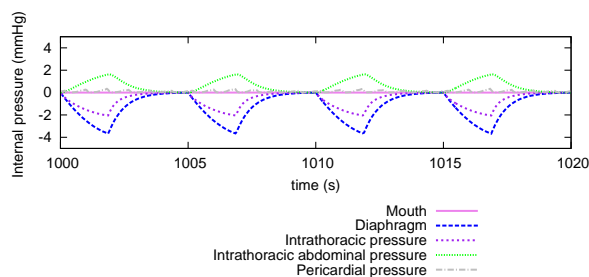


Figura 6.12: Presión interna en distintas partes

La presión en el diafragma la imponemos en la simulación y genera la distribución de flujo y la variación de volumen. El diafragma toma valores negativos de presión durante la inspiración, ya que al producirse esta, el diafragma se contrae. Mientras que en la expiración el diafragma se relaja por completo, por eso su presión en ese momento de tiempo es cero. La presión intratorácica es negativa durante la inspiración, como consecuencia de la contracción de los músculos respiratorios (diafragma), que provoca la expansión de la cavidad torácica. Al descender la presión intratorácica se produce un incremento en la presión transpulmonar lo que origina un cambio en el volumen del pulmón. La presión intrabdominal es un estado fijo de presión dentro del abdomen, la cual aumenta durante la inspiración por contracción del diafragma, y disminuye en la expiración por la relajación del diafragma [45].

Capítulo 7

Gases transportados por el torrente sanguíneo: análisis y comparación de resultados.

Los valores de presiones parciales, concentración, saturación de oxígeno y pH obtenidos en la simulación numérica, se representan en función del ciclo respiratorio, que comprende cinco segundos. Se obtienen distintas gráficas para las distintas regiones: músculos esqueléticos, extraesplácica (que comprende la zona renal y la zona ilíaca), esplácica (la parte de la circulación sistémica que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, incluyendo bazo, páncreas e hígado), cerebro y circulación coronaria. Para poder evaluar cómo de efectiva ha sido la simulación numérica, se ha realizado previamente una exhaustiva búsqueda bibliográfica de valores de referencia, para poder así comparar estos valores con los obtenidos en la simulación. Aunque los valores de referencia que existen actualmente son muy escasos, siempre que sea posible son comparados. Se representan los valores que han sido obtenidos de la simulación del modelo equilibrado explicado en el Capítulo 5 ya que estos valores presentan menor diferencia con los de referencia. Se puede ver como el número de ciclos difiere de unas gráficas a otras, esto es debido a que se han cogido los rangos en los que se piensa que la representación va a ser más clara.

7.1. Concentración de oxígeno y de dióxido de carbono en los capilares.

En este apartado se muestra como la concentración de oxígeno y dióxido de carbono en las distintas regiones varía en el tiempo de manera prácticamente constante ya que los valores máximos y mínimos en las gráficas no difieren apenas entre sí. Los valores de concentraciones de oxígeno no han podido ser comparados con valores de la literatura ya que no se han encontrado. El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de concentración de oxígeno que se encuentra en la región extraesplácica, y el mínimo valor que se encuentra en la región coronaria. El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de concentración de dióxido de carbono que se encuentra en la región coronaria, y el mínimo valor que se encuentra en la región extraesplácica.

7.1.1. Músculos esqueléticos.

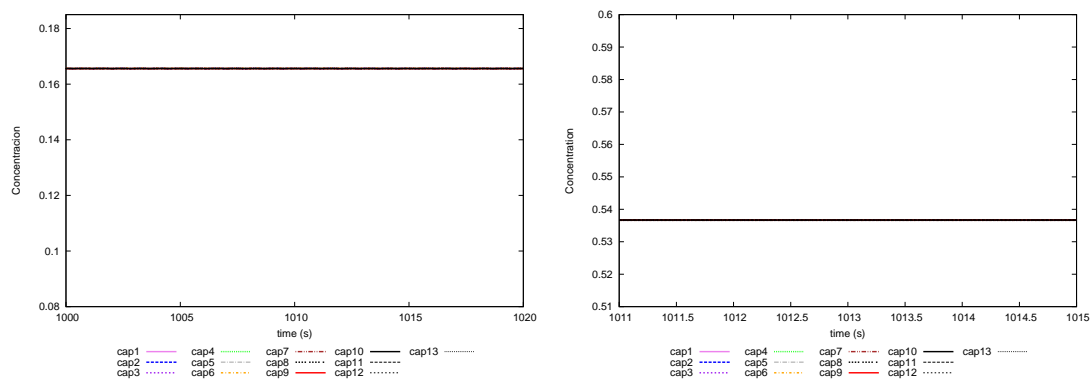


Figura 7.1: Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares (1 al 13) de los músculos esqueléticos. Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 13)

La concentración de oxígeno en los capilares de los músculos esqueléticos (Gráfica 7.1, izquierda) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,166 litro/litro aproximadamente. La concentración de dióxido de carbono (Gráfica 7.1, derecha) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,536 litro/litro aproximadamente. La colección de lechos capilares que corresponde a este tejido aparece en la Tabla 4.3.

7.1.2. Capilares extraesplácnicos.

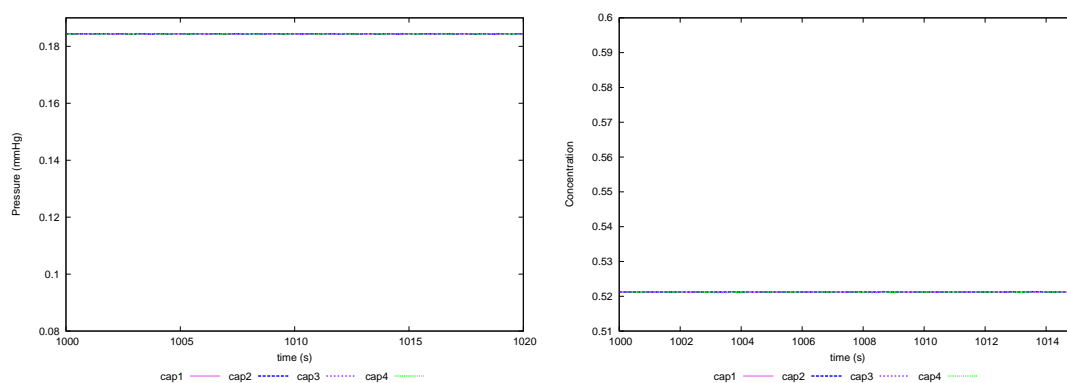


Figura 7.2: Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la región extraesplácica (1 al 4). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de la región extraesplácica (1 al 4).

La concentración de oxígeno en los capilares extraesplácnicos (Gráfica 7.2, izquierda) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,1845 litro/litro aproximadamente. La concentración de dióxido de carbono (Gráfica 7.2, derecha) permanece constante y toma un valor de 0,521 litro/litro aproximadamente. La colección de lechos capilares que corresponde a este tejido aparece en la Tabla 4.1.

7.1.3. Capilares espláncnicos.

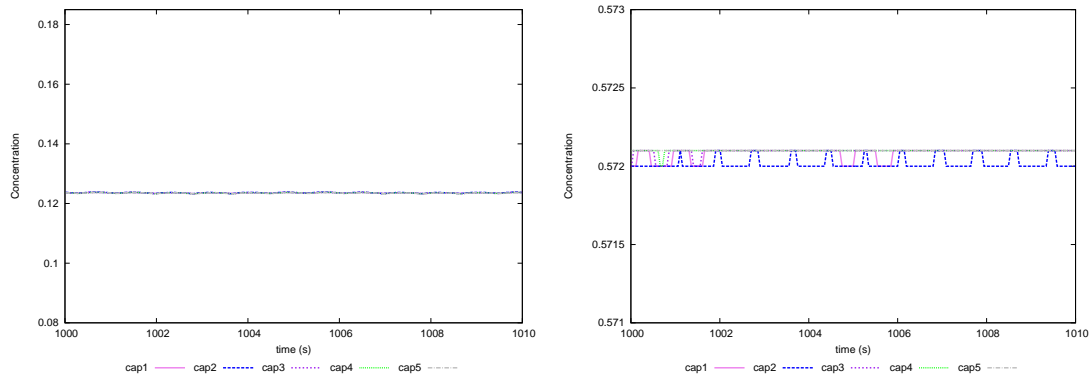


Figura 7.3: Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la región esplácnica (1 al 5). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de la región esplácnica (1 al 5).

La concentración de oxígeno en los capilares espláncnicos (Gráfica 7.3, izquierda) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,124 litro/litro aproximadamente. La concentración de dióxido de carbono (Gráfica 7.3, derecha) permanece constante y toma un valor de 0,572 litro/litro aproximadamente. La colección de lechos capilares que corresponde a este tejido aparece en la Tabla 4.2.

7.1.4. Capilares cerebrales.

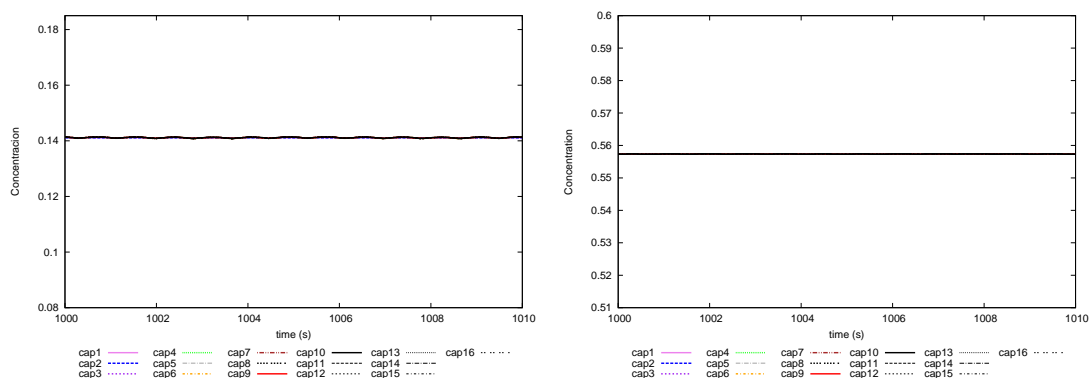


Figura 7.4: Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares del cerebro (1 al 15). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares del cerebro (1 al 15).

La concentración de oxígeno en los capilares del cerebro (Gráfica 7.4, izquierda) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,14 litro/litro aproximadamente. La concentración de dióxido de carbono (Gráfica 7.4 derecha) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,5573 litro/litro aproximadamente. La colección de lechos capilares que corresponde a este tejido aparece en la Tabla 4.4.

7.1.5. Capilares coronarios.

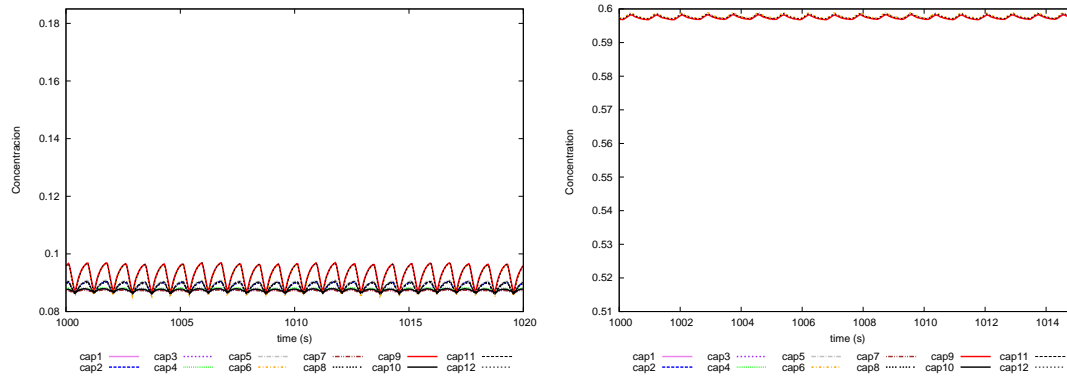


Figura 7.5: Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la circulación coronaria (1 al 12). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares coronarios (1 al 12).

La concentración de oxígeno en los capilares coronarios (Gráfica 7.5, izquierda) permanece constante en el tiempo y toma un valor de 0,095 litro/litro aproximadamente. La concentración de dióxido de carbono en los capilares coronarios (Gráfica 7.5, derecha) permanece constante y toma un valor de 0,6 litro/litro aproximadamente.

7.2. Presiones parciales en los capilares

En las dos siguientes secciones se van a mostrar las gráficas que representan la evolución de la presión parcial en los capilares de las distintas regiones en función de los ciclos respiratorios. El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de presión parcial de oxígeno que se encuentra en la región extraesplácnica (60 mmHg), y el mínimo valor que se encuentra en la región coronaria (26,9 mmHg). El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de presión parcial de dióxido de carbono que se encuentra en la región coronaria (59,8 mmHg), y el mínimo valor que se encuentra en la región extraesplácnica (40,55 mmHg).

7.2.1. Músculos esqueléticos.

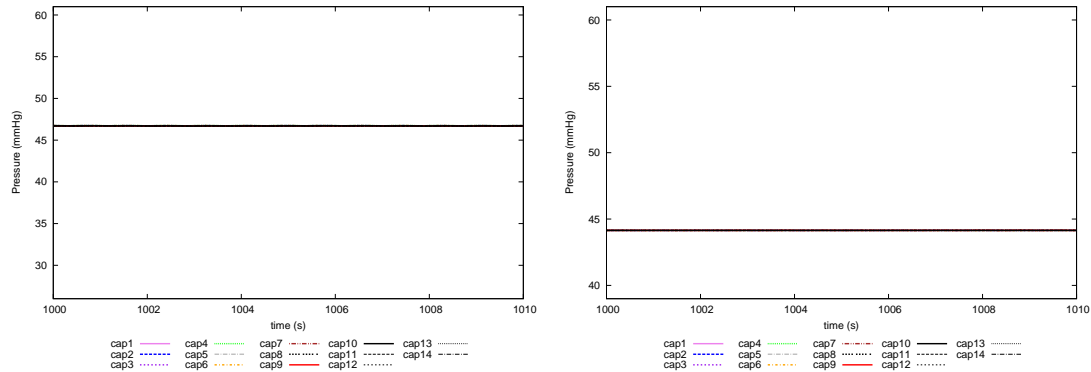


Figura 7.6: Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 14). Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 14). Valores de referencia: 38 – 42 mmHg [11]

Como se puede observar, Gráfica 7.6 (izquierda), en los músculos esqueléticos se representa la evolución de la presión parcial en catorce capilares distintos. El valor de presión permanece prácticamente 46,7 mmHg. La presión parcial de dióxido de carbono difiere muy poco entre los distintos capilares de los músculos esqueléticos (Gráfica 7.6, derecha), ya que el mínimo valor se sitúa en torno a 44,133 mmHg y el máximo se aproxima a 44,151 mmHg. El valor de referencia que se tienes es el de la arteria radial cuya presión parcial de dióxido de carbono es de entre 38 y 42 mmHg , como no se conoce la precisión de este valor de referencia se puede considerar que tanto el simulado como este se aproximan.

7.2.2. Capilares extraesplácnicos.

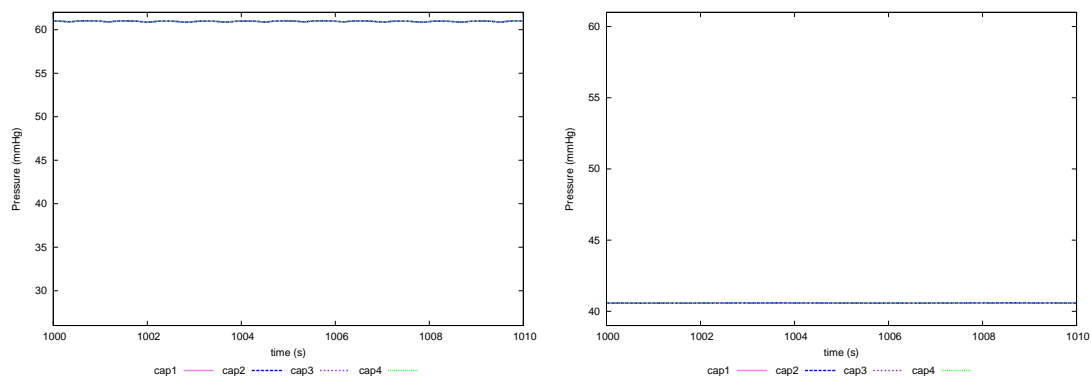


Figura 7.7: Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares extraesplácnicos (1 al 4). Valores de referencia: 60 – 70 mmHg [12]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares extraesplácnicos (1 al 4).

En esta región, Gráfica 7.7 (izquierda), son cuatro los capilares donde se representa la variación de la presión en función de los ciclos respiratorios. El valor que toma la presión es practicamente constante de 60,9 mmHg, este valor es comparado con el valor de la presión en la vena renal ya que ha sido el encontrado en la literatura, éste se encuentra entre 60 y 70 mmHg [12] por lo que lo obtenido en la simulación se encuentra en el rango de los valores de referencia.

7.2.3. Capilares espláncnicos.

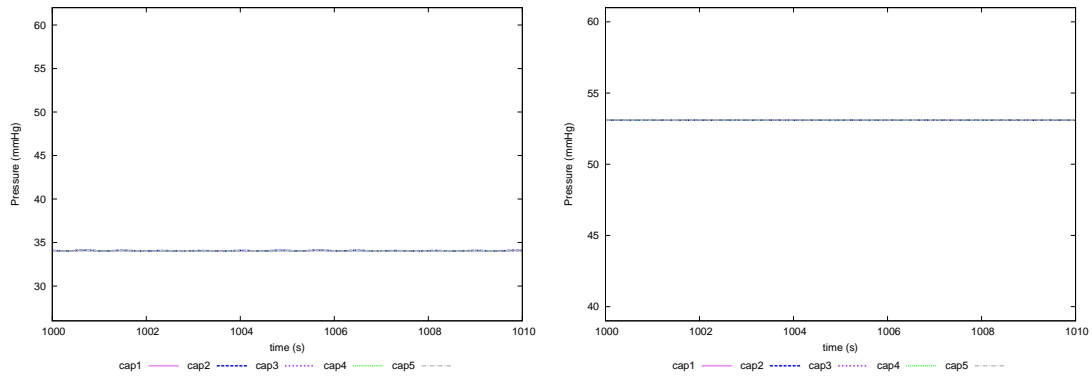


Figura 7.8: Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares espláncnicos (1 al 5). Valores de referencia: 32, 36 mmHg [13]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares espláncnicos (1 al 5).

En la Gráfica 7.8 (izquierda) se representan cinco capilares. El valor que toma es prácticamente constante de 34 mmHg. En la literatura se han encontrado valores de presión parcial de oxígeno en zonas como la duodenal y mucosa del colon que, aunque se desconoce si pueden ser comparables con lo simulado toman valores de 32 y 36 mmHg [13].

7.2.4. Capilares cerebrales.

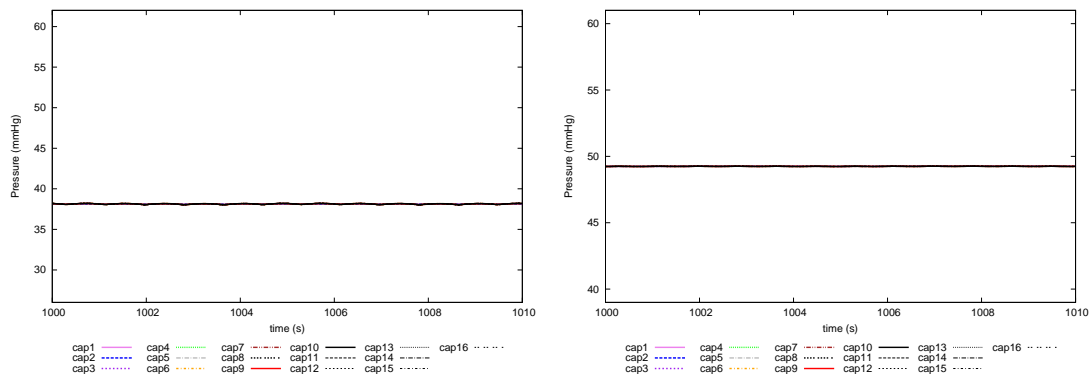


Figura 7.9: Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares del cerebro (1 al 15). Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares del cerebro.

En el cerebro, Gráfica 7.9 (izquierda), se ve representada la evolución de la presión parcial de oxígeno en dieciséis capilares distintos. El valor de la presión permanece prácticamente constante en 38 mmHg.

7.2.5. Capilares coronarios.

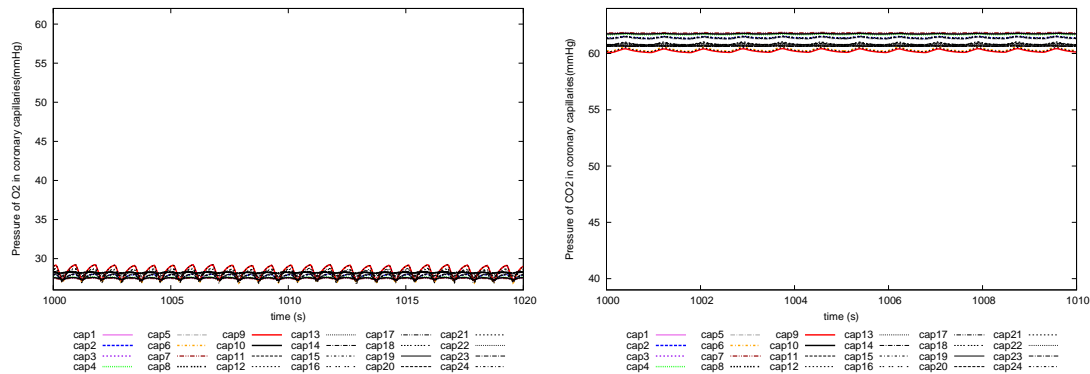


Figura 7.10: Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares coronarios (1 al 24). Valores de referencia: $24,18 \pm 3,25$ mmHg [14]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares coronarios (1 al 24). Valores de referencia: $47,89 \pm 5,48$ mmHg [14]

En la Gráfica 7.10 (izquierda) se representa la presión parcial de oxígeno en veinticuatro capilares coronarios, se puede observar como en este caso la diferencia máxima entre presiones en distintos capilares es mayor que en otros casos ya que el máximo valor es de aproximadamente 26,9 mmHg y el mínimo de 29,1 mmHg. El valor que se tiene de la literatura es del seno coronario venoso y es de $24,18 \pm 3,25$ [14] que, aunque no está en el rango de lo calculado porque sea un promedio de los valores en este seno, aun así se aproxima bastante. En este caso se puede observar, al igual que ocurría con la presión parcial de oxígeno en los capilares coronarios, Gráfica 7.10 (derecha), que la diferencia entre el valor máximo de presión y el valor mínimo también es mayor que en otros casos ya que el máximo valor se aproxima a los 56,2 mmHg y el mínimo a 54,8 mmHg. Esto es debido a que el tejido coronario está compuesto por varias capas o estratos, al estar a una cierta distancia entre sí, presentan distintos valores. De la literatura se obtiene que el valor de la presión en el seno venoso coronario es de $47,89 \pm 5,48$ mmHg [14] que se aproxima bastante a lo calculado, al igual que en el caso de la presión parcial de oxígeno puede ser que este resultado difiera ya que es un promedio de todas las venas del seno coronario.

7.3. Nivel de acidosis: pH en los capilares

El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de pH que se encuentra en la región extraesplácnica (7,434), y el mínimo valor que se encuentra en la región coronaria (7,2).

7.3.1. Músculos esqueléticos.

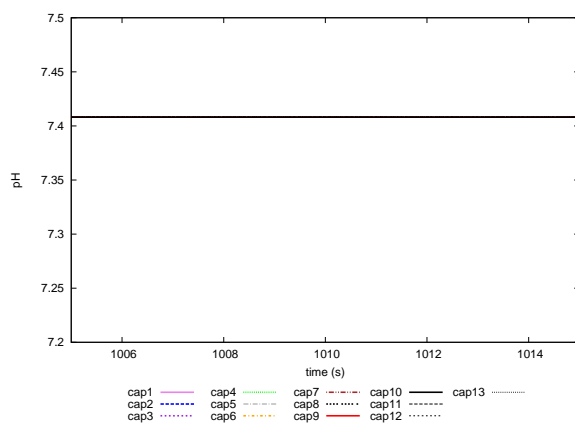


Figura 7.11: pH en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 24). Valores de referencia: 7,38–7,42 [11]

Los valores del pH en los capilares de los músculos esqueléticos toman valores muy próximos entre sí ya que el máximo y el mínimo son 7,4081 y 7,4082. El valor que se tiene del pH es en la arteria radial y es de entre 7,38 y 7,42, lo que se encuentra dentro del rango calculado.

7.3.2. Capilares extraesplácnicos.

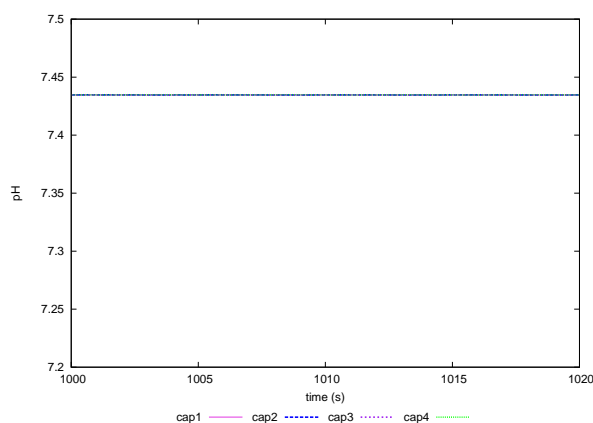


Figura 7.12: pH en los capilares extraesplácnicos

El pH en los capilares extraesplácnicos permanece constante con un valor de 7,435. Este valor se encuentra en el rango de los valores normales de pH en sangre (7.35-7.45) [11].

7.3.3. Capilares esplácnicos.

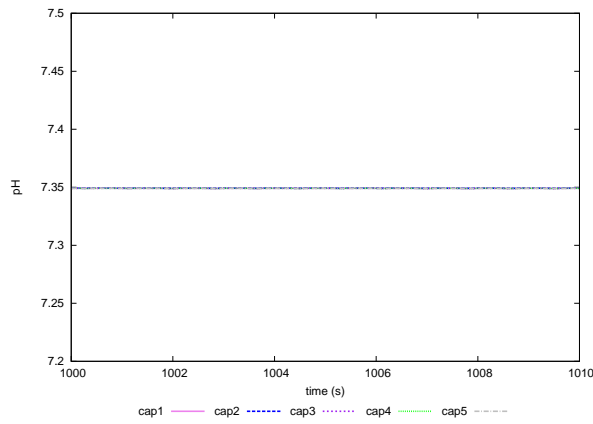


Figura 7.13: pH en los capilares esplácnicos

El pH en los capilares esplácnicos permanece constante con un valor de 7,349. Este valor se encuentra en el rango de los valores normales de pH (7.35-7.45) en sangre [11].

7.3.4. Capilares del cerebro.

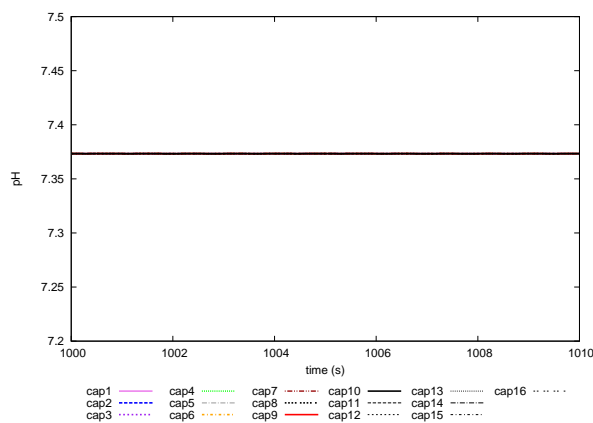


Figura 7.14: pH en los capilares del cerebro

El pH en los capilares del cerebro permanece constante con un valor de 7,37. Este valor se encuentra en el rango de los valores normales de pH (7.35-7.45) en sangre [11].

7.3.5. Capilares coronarios.

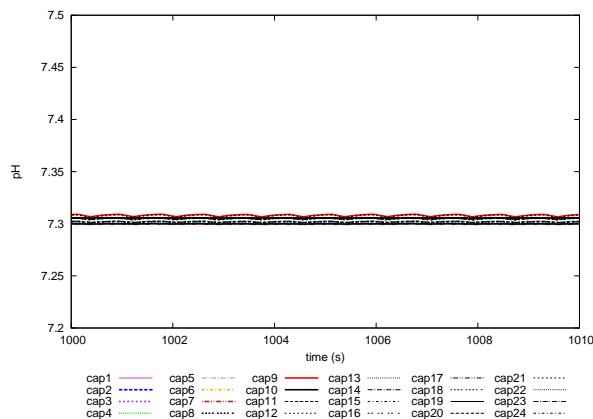


Figura 7.15: pH en los capilares coronarios. Valores de referencia: $7,36 \pm 0,4$ [14]

El valor de pH que se ha obtenido de la literatura es el del seno coronario venoso con un pH de $7,36 \pm 0,4$ que, aunque sea superior al valor máximo (7,309) se puede considerar que el valor calculado y el de referencia [14] son muy próximos.

7.4. Saturación de oxígeno (%) en los capilares

La saturación de oxígeno se refiere al nivel de oxigenación de la sangre. Un cien por cien de saturación de O_2 significa que los eritrocitos portan la máxima cantidad posible de O_2 . El eje de ordenadas está acotado por el valor máximo de saturación de oxígeno que se encuentra en la región extraesplácnica (0.93), y el mínimo valor que se encuentra en la región coronaria (0.38).

7.4.1. Músculos esqueléticos.

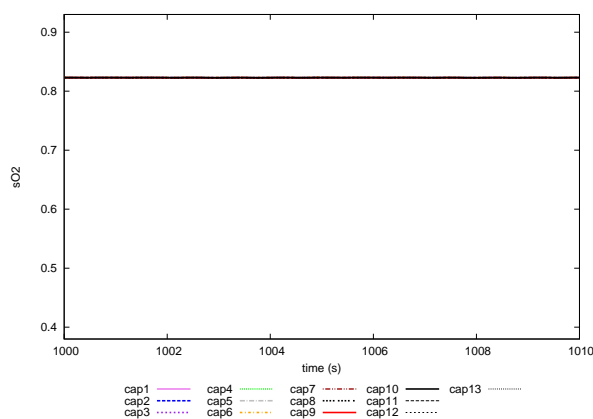


Figura 7.16: Saturación de oxígeno en los capilares de los músculos esqueléticos

El valor promedio de la saturación de oxígeno en los capilares de los músculos esqueléticos permanece constante en el tiempo tomando un valor de 82 %.

7.4.2. Capilares extraespláncnicos.

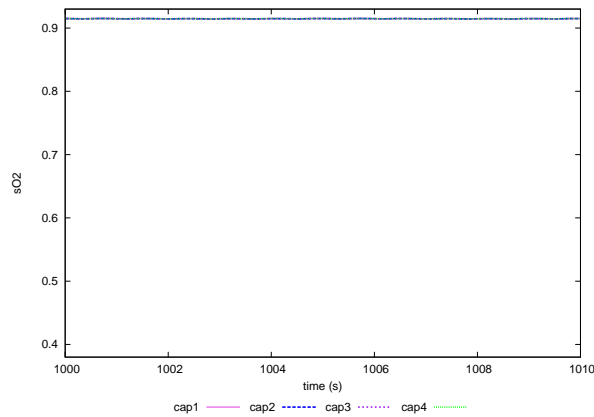


Figura 7.17: Saturación de oxígeno en los capilares de extraspláncnicos

El valor promedio de la saturación de oxígeno en los capilares extraespláncnicos permanece constante en el tiempo tomando un valor de 91 %.

7.4.3. Capilares espláncnicos.

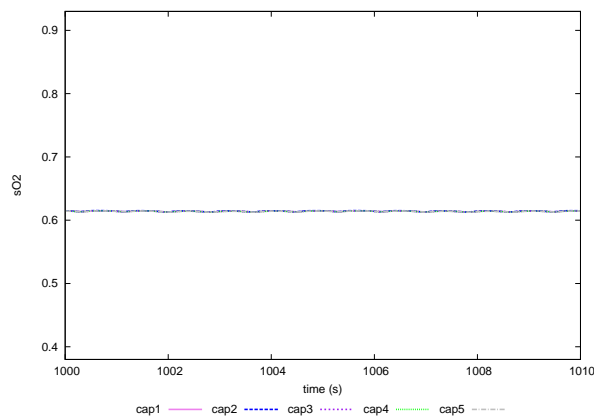


Figura 7.18: Saturación de oxígeno en los capilares de espláncnicos

El valor promedio de la saturación de oxígeno en los capilares espláncnicos permanece constante en el tiempo tomando un valor de 61 %.

7.4.4. Capilares cerebrales

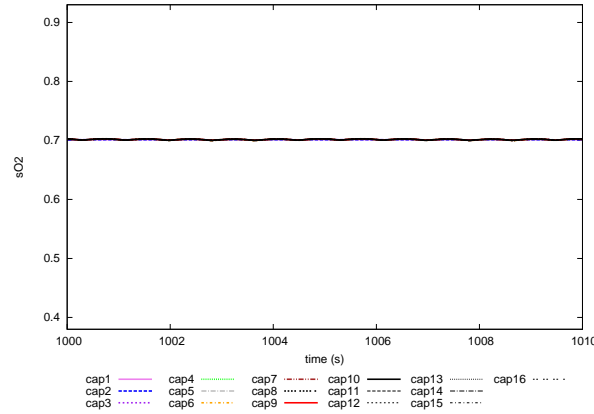


Figura 7.19: Saturación de oxígeno en los capilares del cerebro. Valores de referencia: 0,6 – 0,7 [13]

Los valores de la literatura [13] que se tienen de esta región es el de la vena cerebral cuya saturación de oxígeno es de 0.65 que, aunque no se encuentre en el rango de lo calculado se aproxima bastante y el de la vena del bulbo yugular cuya saturación se encuentra entre 0.6 y 0.7 lo que sí se encuentra dentro del rango de lo calculado. El método de medida de la saturación de oxígeno en el cerebro se encuentra explicado en la Sección 3.3.3.

7.4.5. Capilares coronarios

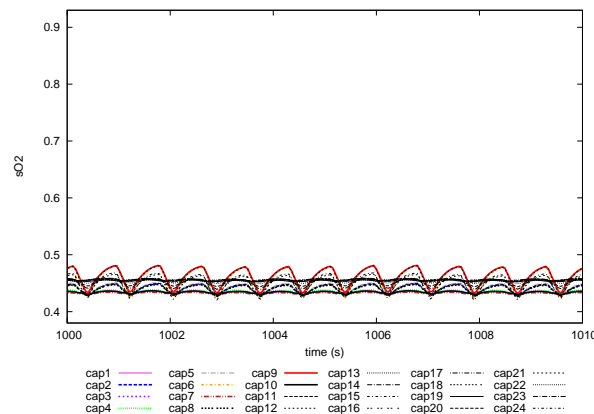


Figura 7.20: Saturación de oxígeno en los capilares coronarios

El valor promedio de la saturación de oxígeno en los capilares coronarios permanece constante en el tiempo tomando un valor de 45 %.

7.5. Interpretación de resultados en la curva de saturación

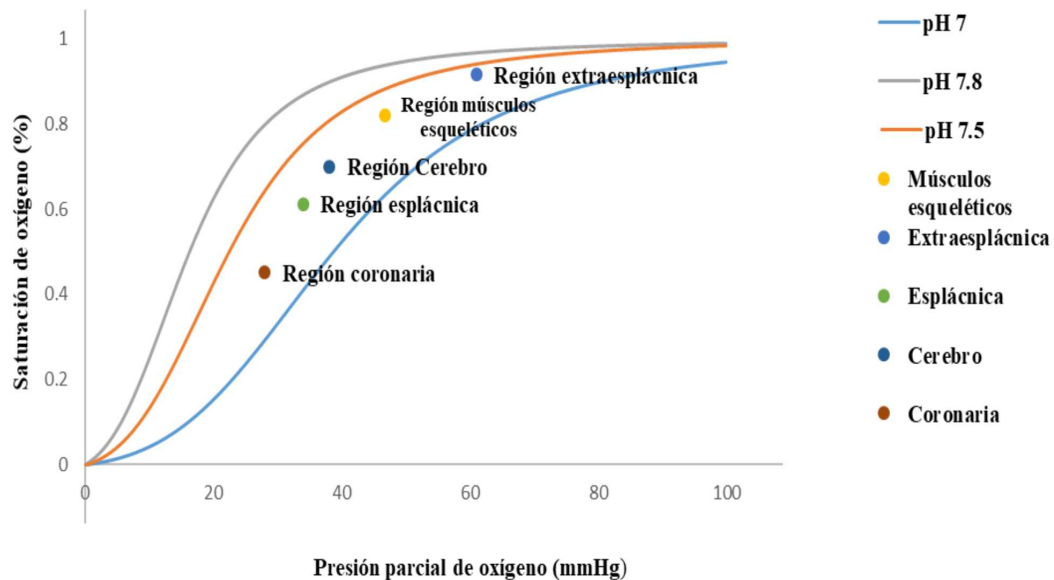


Figura 7.21: Representación de los resultados en la curva de saturación

En la gráfica 7.21 se han representado los valores de las presiones de oxígeno y de saturación de oxígeno en cada una de las regiones. Como estos valores no son constantes en el tiempo, se promedia el valor máximo y mínimo de los capilares de cada tejido. Todos los valores de pH se encuentran entre la curva de pH 7,5 y pH 7, siendo la región extraesplácica la de mayor pH y la región coronaria la de menor pH. Tal y como se explica en el Capítulo 2, la curva central es la de referencia mientras que a la derecha de esta curva se encuentra la curva de pH de los tejidos y a la izquierda la de los pulmones. En los capilares tisulares, la concentración de dióxido es alta debido al metabolismo, este dióxido de carbono se une a la hemoglobina lo que hace que su afinidad con el oxígeno disminuya haciendo que este se libere a los tejidos. El dióxido de carbono presente en los capilares tisulares se disocia en H^+ y HCO_3^- lo que aumenta la acidez de la sangre, es por esto que el pH es menor [51]. Todo esto es lo que se conoce como efecto Bohr. La curva de la izquierda representa la región pulmonar, donde ocurre lo contrario explicado anteriormente. Disminuye la concentración de dióxido de carbono, por lo que aumenta la afinidad del oxígeno a la hemoglobina y se libera el dióxido de carbono, es lo que se llama efecto Haldane. La región coronaria es la que tiene un pH menor, lo que indica que es donde más dióxido de carbono se produce. Es la región donde el consumo de oxígeno es menor, esto es debido a que el flujo de sangre total que le llega a la región coronaria es el más bajo, como se puede ver en la Tabla 5.1. Sin embargo, esto no se relaciona con la intensidad metabólica, ya que en este tejido la variación de concentraciones y el coeficiente de extracción de oxígeno es mayor (Tablas 5.8 y ecuación 5.12).

Capítulo 8

Conclusiones.

Los resultados obtenidos en los Capítulos 6 y 7, se pueden calificar como positivos cuando ha sido posible su comparación con los de la literatura. De todas formas, sería necesaria la existencia de muchos más datos bibliográficos para poder estudiar con más detalle la fiabilidad de la simulación.

A continuación, se enumeran y evalúan los casos en los que se han comparado los datos obtenidos de la simulación con los de referencia:

8.1. Región de ventilación

- En la Gráfica 6.1 (izquierda), la presión parcial de O_2 máxima es 150 mmHg cuando el tiempo coincide con el momento de inspiración, este valor de la presión coincide prácticamente con el de la literatura: 143 mmHg [23]. Los alvéolos permanecen con una presión de oxígeno que fluctúa sobre 100 mmHg, lo que coincide con el valor de referencia [8] en los alvéolos.
- Como se puede observar en la Gráfica 6.1 (derecha), la presión parcial de CO_2 toma un valor de aproximadamente 40 mmHg en los alvéolos, lo que coincide con el referencia [8] de 39,5 mmHg.
- En la Gráfica 6.7 (izquierda) el valor obtenido de la simulación (42,3 mmHg) difiere un poco del modelo de [8] (40,83 mmHg). Sin embargo, este último modelo compara su valor simulado con el de [48] que es de 40 mmHg y con el que vemos que sí coincide el valor de nuestro modelo.
- En la Gráfica 6.7 (derecha), el valor obtenido de nuestra simulación (47,24 mmHg) difiere un poco del modelo de [8] (43,5 mmHg). Sin embargo, este último modelo compara su valor simulado con el de [48] que es de 46 mmHg y que se aproxima mucho al valor obtenido de nuestro modelo.
- En la Gráfica 6.8 (izquierda) se observa que el valor de concentración de oxígeno es aproximadamente de 15 ml/dl lo que coincide prácticamente con el valor de referencia ([8]) de 15,11 ml/dl.
- Como se puede observar (Gráfica 6.8, derecha) la concentración de dióxido de carbono ronda los 55 ml/dl (valor máximo 54,94 ml/dl) lo que se aproxima al valor de referencia de [8], pero todavía se aproxima más al del modelo de [49] en el que el valor es de 53 ml/dl.

- En el caso de la Gráfica 6.9 (izquierda), la región arterial, como puede ser observado, se mantiene prácticamente constante en el tiempo (40 mmHg). Este valor coincide con el valor de referencia de 39,55 mmHg [8]. En la región venosa se puede observar como la presión parcial de dióxido de carbono oscila alrededor de los 48 mmHg lo que se aproxima al valor de la literatura de 50 mmHg [23].
- En la región venosa, la presión parcial de oxígeno (Gráfica 6.9, derecha) permanece constante en el tiempo tomando un valor de 40 mmHg, lo que coincide con el valor de la literatura [23]. En la región arterial se puede ver como el valor de 100 mmHg se mantiene continuo en el tiempo, el valor de referencia [8] es de 98,9 mmHg, existiendo una diferencia despreciable.
- El valor del cociente respiratorio (Gráfica 6.11, derecha) coincide con el valor del ratio en [8] (0.84).
- En la Gráfica 6.6 (izquierda), el valor que se obtiene de la simulación y que permanece constante en el tiempo es de 149,98 mmHg, mientras que el de [8] es de 148,5 mmHg. Sin embargo, en el modelo de [8] en el que compara los valores que obtiene con otros de la literatura, vemos que compara lo obtenido con su simulación (148.5 mmHg) con un valor de referencia de 149.2 mmHg [48], el que apenas se diferencia de lo obtenido en nuestro modelo.
- En la Gráfica 6.6 (derecha), el valor que se obtiene de la simulación y que permanece constante en el tiempo es de 0,3 mmHg, mientras que el de [8] es de 1,47 mmHg. Sin embargo, en el modelo de [8] en el que compara los valores que obtiene con otros de la literatura, vemos que compara lo obtenido con su simulación (1.47 mmHg) con un valor de referencia de 0.3 mmHg [48], el que coincide exactamente con lo obtenido en nuestra simulación.
- La Gráfica 6.4 (derecha), representa los valores del volumen en función del tiempo. El valor máximo de volumen de aire que toma el pulmón es de 2,9 litros, lo que coincide con el valor del volumen de reserva inspiratorio que es el volumen adicional máximo de aire que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal mediante inspiración forzada [44].

8.2. Región sanguínea.

- En la Gráfica 7.7 (izquierda), los valores que toman las distintas presiones se encuentran entre 60,85 y 61,03 mmHg, estos valores son comparados con el valor de la presión en la vena renal ya que ha sido el encontrado en la literatura, éste se encuentra entre 60 y 70 [12] mmHg por lo que lo obtenido en la simulación se encuentra en el rango de los valores de referencia.
- En la Gráfica 7.8 (izquierda), los valores de presiones que toman los distintos capilares se sitúan entre 33,98 y 34,11 mmHg aproximadamente. En la literatura se han encontrado valores de presión parcial de oxígeno en zonas como la duodenal, mucosa del colon que, aunque se desconoce si pueden ser comparables con lo calculado toman valores de 32 y 36 mmHg [13].
- En el cerebro, Gráfica 7.9 (izquierda), los valores que toman se encuentran entre 38 y más de 38,22 mmHg. De la literatura se tiene el valor de la presión parcial de oxígeno en la vena cerebral con un valor de 36 ± 3 mmHg [13] por lo que lo calculado coincide con el valor de referencia.
- En la Gráfica 7.10 (izquierda), se puede observar como en este caso la diferencia máxima entre presiones en distintos capilares es mayor que en otros casos ya que el máximo valor es de aproximadamente 26,9 mmHg y el mínimo de 29,1 mmHg. El valor que se tiene de la literatura es del seno

Cuadro 8.1: Coeficientes de extracción

Regiones	E_{O_2} Modelo equilibrado
Esplácnica	0.07
Músculos esqueléticos	0.1660
Cerebro	0.2924
Extraesplácnica	0.3837
Coronaria	0.5451

coronario venoso y es de $24,18 \pm 3,25$ [14] que, aunque no está en el rango de lo calculado puede ser porque sea un promedio de los valores en este seno, aun así se aproxima bastante.

- La presión parcial de dióxido de carbono difiere muy poco entre los distintos capilares de los músculos esqueléticos (7.6 (derecha)), ya que el mínimo valor se sitúa en torno a 44,13 mmHg y el máximo se aproxima a 44,15 mmHg. El valor de referencia que se tienes es el de la arteria radial cuya presión parcial de dióxido de carbono es de entre 38 y 42 mmHg , como no se conoce la precisión de este valor de referencia se puede considerar que tanto el calculado como este se aproximan.
- En la Gráfica 7.10 (derecha), el máximo valor se aproxima a los 56,2 mmHg y el mínimo a 54,8 mmHg. De la literatura se obtiene que el valor de la presión en el seno venoso coronario es de $47,89 \pm 5,48$ mmHg [14] que se aproxima bastante a lo simulado.
- En la Gráfica 7.15, el valor de pH que se ha obtenido de la literatura es el del seno coronario venoso con un pH de $7.36 \pm 0,4$ que aunque sea superior al valor máximo de la gráfica (7,3) se puede considerar que el valor calculado y el de referencia son muy próximos.

8.3. Metabolismo basal

En cuanto a los cambios para mejorar el modelo del metabolismo basal, podemos concluir que esta corrección se ha realizado con éxito a costa del aumento de la concentración venosa de oxígeno en la región esplácnica y de la disminución de ésta en la región coronaria. Aunque se haya conseguido el objetivo de aproximar los valores obtenidos con los de la literatura [8], deberían realizarse más pruebas para ver si con otra combinación de cambios en las concentraciones se podría equilibrar el modelo. Además, los valores que se utilizan para la comparación citeAlbanese2015 provienen de una única fuente bibliográfica de Albanese y col. [8], sería muy importante poder tener más valores que pudieran contrarrestar tanto los de la literatura como los de la simulación. En la tabla 5.12 se puede ver como las diferencias entre los valores simulados y los de referencia disminuyen notablemente al equilibrar el modelo. Otra de las conclusiones que sacamos es que la intensidad metabólica no se interpreta directamente con el consumo de oxígeno, sino que para estudiarla hay que analizar los datos de variación de concentración de oxígeno y de coeficientes de extracción. Esto último se muestra en las Tablas siguientes 8.1 y 8.2, donde aparecen ordenados de menor a mayor las regiones según su intensidad metabólica.

Cuadro 8.2: Consumo de oxígeno

Regiones	M_i (ml/min)	M_i (/%)
Esplácica	126.2156	44.3470
Cerebro	57.2425	20.0719
Músculos esqueléticos	56.053	19.6130
Coronaria	27.9024	9.6922
Extraesplácica	17.9073	6.2756

Bibliografía

- [1] Mueller, L.O., Toro, E.F., 2013. Well balanced high order solver for blood flow in networks of vessels with variable properties. *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.* 29, 1388–1411.
- [2] Mueller, L.O., E.F. Toro, (2014). A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system, *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.*, 30 , pp. 681-725
- [3] Mueller, L.O., Toro, E.F., 2014. Enhanced global mathematical model for studying cerebral venous blood flow. *Journal of Biomechanics.* 47, 3361-3372.
- [4] Shapiro AH. Steady flow in collapsible tubes. *Journal of Biomechanical Engineering* 1977; 99:126-147.
- [5] Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Gthgen I, Siggaard-Andersen M, 1984. A mathematical model of the hemoglobinoxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. *Clinical Chemistry* ; 30(10):1646-1651.
- [6] Liang F, Takagi S, Himeno R, Liu H, 2009. Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valvular and arterial stenoses. *Med Biol Eng Comput* 47: 743-755.
- [7] Sun Y, Beshara M, Lucariello RJ, Chiaramida SA, 1997. A comprehensive model for right-left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex. *American Journal of Physiology*; 272:H1499-515.
- [8] Antonio Albanese, Limei Cheng, Mauro Ursino, and Nicolas W.Chbat, 2004. An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development.
- [9] Paulo Roberto Trenhago, Luciano Gonçalves Fernandes, Lucas Omar Mueller, Pablo Javier Blanco and Raul Antonino Feijoo, 2015. An integrated mathematical model of the cardiovascular and respiratory systems.
- [10] Yasuhiro Fukui and N. Ty Smith, M.D. Interactions among Ventilation, the Circulation, and the Uptake and Distribution of Halothane-Use of a Hybrid Computer Multiple Model.
- [11] PennState Health, Milton S.Hershey, Medical Center, 2016. Blood Gases. *http : //pennstatehershey.adam.com/*
- [12] Paul M O'Connor, Warwick P Anderson, Michelle M Kett and Roger G evans, 2006. Renal preglomerular arterial-venous O₂ shunting is a structural anti-oxidant defence mechanism of the renal cortex.
- [13] Michael Graham Espey, 2012. Role of oxygen gradients in shaping redox relationships between the human intestine and its microbiota. *Nationan Institutes of Health.*
- [14] Jianghua Zhang, Chunfang Shan, Yu Zhang, Xianhui Zhou, Jinxin Li, Yaodong Li, Qiang Xing and Baopeng Tang, 2015. Blood gas analysis of the coronary sinus in patients with heart failure.
- [15] Berne and Levy Physiology, 2008. The Online Medical Library. Ventilation, perfusion, and V/Q Relationships. *http : //users.atw.hu/blp6/BLP6/HTML/C0229780323045827.htm*

- [16] BioGears an open source, comprehensive, extensible human physiology engine released under the Apache 2.0 license. Respiratory Methodology. [https : //biogearsengine.com/documentation/_respiratory_methodology.html](https://biogearsengine.com/documentation/_respiratory_methodology.html)
- [17] Tine Guldager Christiansen, Claus Draeby, 1996. Modelling the respiratory system.
- [18] Paulo Roberto Trenhago, Luciando Goncalves Fernandez, Lucas Omar Muller, Pablo Javier Blanco and Raul Antonino Feijoo, 2015. An integrated mathematical model of the cardiovascular and respiratory systems.
- [19] Thomas Kiaeer, Harry Sorensen and Jorgen Gronlund, 1986. Intraseous pressures of oxygen and carbon dioxide in coxarthrosis.
- [20] Thomas Kiaeer, Niels W. Pedersen, Kristian D. Kristensen, Henrik Starklint, 1990. Intraosseous pressure and oxygen tension in a vascular necrosis and osteoarthritis of the hip.
- [21] Thomas Kiaeer, Benny Dahl and Gunnar Lausten, 1995. Partial pressures of Oxygen and Carbon Dioxide in Bone and their correlation with Bone-blood Flow: Effect of Decreased Arterial Supply and Venous Congestion on Intraosseous Oxygen and Carbon Dioxide in an Animal model.
- [22] Amy O'Donnell, 2008. Normal Values and definitions. [https : //www.studocu.com/en/document/edith-cowan-university/adult-health/tutorial-work/tutorial-work-abg-poster/313294/view?has_flashcards=true](https://www.studocu.com/en/document/edith-cowan-university/adult-health/tutorial-work/tutorial-work-abg-poster/313294/view?has_flashcards=true)
- [23] R. Greger and M. Bleich, 1996. Comprehensive Human Physiology pp 2427-2449. Springer, Berlin, Heidelberg
- [24] Jesse M. Ehrenfeld, Maxime Cannesson, 2014. Monitoring Technologies in Acute Care Environments. Springer.
- [25] H. Gray. Anatomy of the human body. Lea & Febiger, Philadelphia, 20th edition, 1918.
- [26] H. Martini. Fundamentals of anatomy & physiology. Prentice Hall International, New Jersey, 4th edition, 1998.
- [27] 74. Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 94: 2497-2506, 1996
- [28] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 92: 1239-1254, 2002.
- [29] Liang FY, Takagi S, Himeno R, Liu H. Biomechanical characterization of ventricular-arterial coupling during aging: a multi-scale mode study. *Journal of Biomechanics* 2009; 42:692-704.
- [30] Bischoff and Dedrick; Thiopental Pharmacokinetics *Journal of Pharmaceutical Science*, vol 57, No 8:1346-1351, 1968.
- [31] Javier Murillo Castarlenas, 2015. Description of the global multiscale mathematical model for the human circulation.
- [32] Grodins FS. Integrative cardiovascular physiology: a mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics. *Q Rev Biol* 34: 93-116, 1959.
- [33] Grodins FS, Gray JS, Schroeder KR, Norins AL, Jones RW. Respiratory responses to CO₂ inhalation; a theoretical study of nonlinear biological regulator. *J Appl Physiol* 7: 283-308, 1954.
- [34] Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34: 13-46, 1972.

- [35] Cheng L, Ivanova O, Fan HH, Khoo MC. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 174: 4-28, 2010.
- [36] Cheng L, Khoo MC. Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study. *Front Physiol* 2: 111, 2012.
- [37] Coleman TG, Randall JE. HUMAN. A comprehensive physiological model. *Physiologist* 26: 15-21, 1983.
- [38] Hemalatha K, Manivannan M. Cardiopulmonary model to study interaction hemodynamics in Mueller maneuver. *Int J Numer Meth Biomed Engng* 27: 1524-1544, 2011.
- [39] Magosso E, Ursino M. A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: H2036-H2052, 2001.
- [40] Magosso E, Ursino M. Cardiovascular response to dynamic aerobic exercise: a mathematical model. *Med Biol Eng Comput* 40: 660-674, 2002.
- [41] Hardy H, Collins R, Calvert R. A digital computer model of the human circulatory system. *Medical and Biological Engineering and Computing* 1982; 20(5):550-564.
- [42] Sitio web de los Institutos Nacionales de la Salud para pacientes, familiares y amigos. Producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003855.htm>
- [43] Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, Cabral H, Eagan JS, Philippides GJ, 2010. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med* 25 (2): 104-10
- [44] Volumen de reserva inspiratorio. <http://enfisema.net/espirometria/irv/>
- [45] Raúl Carrillo-Esper, Jesús Ojino Sosa, 2010. Presión intraabdominal: su importancia en la práctica clínica.
- [46] Mixed venous blood and O₂ tension. <http://www.ld99.com/reference/old/text/2878909-247.html>
- [47] Universidad Autónoma de Madrid. Definición del espacio muerto fisiológico. www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/gasbonee/lectures/edu42/encyclopedia/deadspace/deadspace.htm
- [48] Comroe JH, 1977. Mechanical factors in breathing. In: *Physiology of Respiration*. Chicago: Year Book Medical Publishers, chapt. 10, p. 91-141.
- [49] Arthurs GJ, Sudhakar M. Carbon dioxide transport, 2005. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 5: 207-210.
- [50] Definición del coeficiente respiratorio, 2007. <http://fotosuba.blogspot.com.es/2007/05/coeficiente-respiratorio.html>
- [51] Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia. http://www.ffis.es/volviendoalobasico/2retorno_venoso.html
- [52] Sistema cardiovascular. http://www3.uah.es/fisionline/sistema_cardiovascular.html
- [53] Definición válvula pulmonar. <http://salud.ccm.net/faq/23298-valvula-pulmonar-definicion>
- [54] Definición válvula tricúspide. <http://salud.ccm.net/faq/19071-valvula-tricuspidedefinicionE>
- [55] Definición válvula mitral. <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/valvula-mitral>
- [56] Definición derivación pulmonar. https://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Shunt_efecto
- [57] Definición válvula aórtica. <http://salud.ccm.net/faq/9606-valvula-aortica-definicion>

- [58] Gasometría arterial y componentes del gasómetro. *https* :
//es.wikipedia.org/wiki/GasometrC3ADa_rterial
- [59] Luis Barrado Muñoz, Santiago Barroso Matilla, Gregorio Patón Morales, Jorge Sánchez Carro, 2013. Capnografía, la evolución en la monitorización del paciente crítico.
- [60] Fundación Española del corazón. Cateterismo cardíaco y coronariografía. *http* :
//www.fundaciondelcorazon.com/informacion - para - pacientes/metodos - diagnosticos/cateterismo - cardiaco.html

Índice de figuras

1.1. Esquema del sistema cardiovascular	15
1.2. Esquema del sistema respiratorio	16
1.3. Intercambio de gases en los pulmones	16
2.1. Representación de la red arterial	21
2.2. Representación de la red venosa	22
2.3. Detalle de las venas en el cuello y en la cabeza	23
2.4. Circulación coronaria	23
2.5. Parámetros del modelo (0D) de la región vascular intramiocárdica.	24
2.6. Modelo de la mecánica pulmonar	26
2.7. Curvas a distintos valores de pH, en función de la presión parcial de oxígeno y de su saturación	29
2.8. Curvas con 0 % de saturación de oxígeno y con 100 % en función de la presión parcial de dióxido de carbono y de su concentración	29
2.9. pH en función de la concentración de dióxido de carbono	30
3.1. Vías que componen el catéter	32
3.2. Capnograma de un ciclo respiratorio	33
6.1. Izquierda: presión parcial de O_2 (mmHg) desde la boca hasta los alvéolos. Valores de referencia: 143 mmHg [23] y 100,7 mmHg en los alvéolos [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 (mmHg) desde la boca hasta los alvéolos. Valores de referencia: 39,5 mmHg en los alvéolos [8].	49
6.2. Izquierda: Fracción de oxígeno desde la boca hasta los alvéolos. Derecha: Fracción de dióxido de carbono desde la boca hasta los alvéolos.	50
6.3. Presión (cmH ₂ O) desde la boca hasta los alvéolos.	50

6.4. Izquierda: Volumen (litros). Desde la boca hasta el espacio muerto. Derecha: Volumen (litros) de los alvéolos y del volumen total de aire que el pulmón puede tomar. Valores de referencia: Valor máximo de aire que toma el pulmón 3 litros, [44]	50
6.5. Ventilación	51
6.6. Izquierda: Presión parcial de O_2 (mmHg) en el espacio muerto. Valor de referencia: 148,5 mmHg [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 (mmHg) en el espacio muerto. Valor de referencia: 1,47 mmHg [8]	51
6.7. Izquierda: Presión parcial de O_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 42,3 mmHg [8]. Derecha: Presión parcial de CO_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 43,5 mmHg [8]	52
6.8. Izquierda: Concentración de O_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 15,11 ml/dl [8]. Derecha: Concentración de CO_2 en la sangre venosa mixta. Valor de referencia: 52,07 ml/dl [8]	52
6.9. Izquierda: Presión parcial sanguínea de CO_2 (mmHg). En la región capilar, arterial y venosa. Valores de referencia: 39,55 mmHg en la región arterial [8] y 50 mmHg en la región venosa [23]. Derecha: Presión parcial sanguínea de O_2 (mmHg). En la región capilar, arterial y venosa. Valores de referencia: 40 mmHg en la región venosa y 98,9 mmHg en la región arterial [8]	53
6.10. Izquierda: Concentración de CO_2 en la sangre (mmol/litro). En la región capilar, arterial y venosa. Derecha: Concentración de O_2 en la sangre (mmol/litro). En la región capilar, arterial y venosa.	53
6.11. Izquierda: Intercambio alveolar (mmol/min). Intercambio de dióxido de carbono y de oxígeno. Derecha: Cociente respiratorio en los alvéolos. Valores de referencia: 0,84 [8]	54
6.12. Presión interna en distintas partes	54
7.1. Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares (1 al 13) de los músculos esqueléticos. Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 13)	56
7.2. Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la región extraesplácnica (1 al 4). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de la región extrasplácnica (1 al 4).	56
7.3. Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la región esplácnica (1 al 5). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares de la región esplácnica (1 al 5).	57
7.4. Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares del cerebro (1 al 15). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares del cerebro (1 al 15).	57
7.5. Izquierda: Concentración de oxígeno (litro/litro) en los capilares de la circulación coronaria (1 al 12). Derecha: Concentración de dióxido de carbono (litro/litro) en los capilares coronarios (1 al 12).	58
7.6. Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 14). Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 14). Valores de referencia: 38 – 42 mmHg [11]	59

7.7. Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares extraespláncnicos (1 al 4). Valores de referencia: 60 – 70 mmHg [12]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares extraespláncnicos (1 al 4).	59
7.8. Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares espláncnicos (1 al 5). Valores de referencia: 32, 36 mmHg [13]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares espláncnicos (1 al 5).	60
7.9. Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares del cerebro (1 al 15). Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares del cerebro.	60
7.10. Izquierda: Presión parcial de oxígeno (mmHg) en los capilares coronarios (1 al 24). Valores de referencia: $24,18 \pm 3,25$ mmHg [14]. Derecha: Presión parcial de dióxido de carbono (mmHg) en los capilares coronarios (1 al 24). Valores de referencia: $47,89 \pm 5,48$ mmHg [14]	61
7.11. pH en los capilares de los músculos esqueléticos (1 al 24). Valores de referencia: 7,38–7,42 [11]	62
7.12. pH en los capilares extraspláncnicos	62
7.13. pH en los capilares espláncnicos	63
7.14. pH en los capilares del cerebro	63
7.15. pH en los capilares coronarios. Valores de referencia: $7,36 \pm 0,4$ [14]	64
7.16. Saturación de oxígeno en los capilares de los músculos esqueléticos	64
7.17. Saturación de oxígeno en los capilares de extraspláncnicos	65
7.18. Saturación de oxígeno en los capilares de espláncnicos	65
7.19. Saturación de oxígeno en los capilares del cerebro. Valores de referencia: 0,6 – 0,7 [13]	66
7.20. Saturación de oxígeno en los capilares coronarios	66
7.21. Representación de los resultados en la curva de saturación	67
A.1. Single compartment used for lumped-parameter models. The electric circuit analogue is composed of a capacitor with capacitance C, a resistor with resistance R and an inductor with inductance L	86
A.2. Lumped-parameter network for a simple artery vein connection. Arteries are connected to veins via arterioles, capillaries and venules. For each compartment we specify compliance C, inductance L and resistance R.	86
A.3. Lumped parameter (0D) model of a region of the intramyocardial vasculature.	90
B.1. The Respiratory System consists of the upper and lower airways. The diaphragm acts as a respiratory muscle taking part in the ventilatory driver mechanics. The trachea branches into the right and left bronchi, each of which further bifurcates into multiple generations of smaller bronchioles. These bronchioles form the tracheobronchial tree, which terminates at the alveoli.	95
B.2. Plot of the lung volume as function of the pressure difference between the interpleural pressure and the lung pressure.	96

B.3. The model of the lung made by Rideout.	97
B.4. The model of the lung made by Galster	97
B.5. The pressure model	98
B.6. The branching of the pulmonary tree	100
B.7. The gas model	101
B.8. The change of a gas fraction in a compartment	102
B.9. Circuit diagram of the Respiratory System.	111
B.10. An organ compartment, with expressions for the content in the blood and the tissue phase, and the flows in and out.	114
B.11. Pulmonary capillary compartment with expressions for contents and flows.	115

Índice de cuadros

1.1. Comparación de los modelos de Muller y col. [2] , Tine Christiansen [17], Paulo Roberto Trenhago y col. [18] y Antonio Albanese y col. [8]	17
1.2. Comparación de los modelos de Muller y col. [2] , Tine Christiansen [17], Paulo Roberto Trenhago y col. [18] y Antonio Albanese y col. [8]	18
4.1. Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona extraesplácnica	37
4.2. Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona esplácnica	37
4.3. Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a los músculos esqueléticos	38
4.4. Arterias y venas que componen la región del lecho capilar que corresponde a la zona cerebral	39
5.1. Reparto de flujos obtenidos de la simulación.	42
5.2. Comparación de f_i simulado con f_i de la literatura.	42
5.3. Concentración venosa y coeficiente de extracción de oxígeno en cada tejido.	43
5.4. Valores de consumo de oxígeno en las distintas regiones (Primera aproximación)	44
5.5. Comparación entre M_i (%) impuesto y M_i (%) calculado.(Primera aproximación)	44
5.6. Comparación de valores obtenidos de la simulación con valores de la literatura [8]. (Primera aproximación)	44
5.7. Coeficientes de extracción de oxígeno en la primera aproximación y en el modelo equilibrado.	45
5.8. Concentración venosa y coeficiente de extracción de oxígeno en cada tejido. Modelo equilibrado.	46
5.9. Comparación valores impuestos y valores obtenidos de la simulación. (Modelo equilibrado)	46
5.10. Comparación de valores obtenidos del consumo de oxígeno de la simulación con valores de la literatura [8]. Modelo equilibrado	46
5.11. Comparación de valores obtenidos del consumo de oxígeno de la simulación con valores de la literatura en %. (Modelo equilibrado)	46

5.12. Comparación de las diferencias con los valores de referencia de la primera aproximación y del modelo equilibrado.	47
8.1. Coeficientes de extracción	71
8.2. Consumo de oxígeno	72

Apéndice A

Global Model

A.1. 1D mathematical models in arteries and veins

1D models can be used to represent the essential physical features of wave propagation in compliant vessels. Assuming a flat velocity profile, the resulting 1D equations involve cross section average of the mass and momentum, that in conservative lead to the following first-order, nonlinear hyperbolic system:

$$\partial_t \mathbf{U} + \partial_x \mathbf{L}(\mathbf{U}) = \mathbf{G}_x(\mathbf{U}) \quad (\text{A.1})$$

where:

$$U = \begin{bmatrix} A \\ Q \end{bmatrix}$$

$$L(U) = \begin{bmatrix} Q \\ \frac{\kappa Q^2}{A} \end{bmatrix}$$

$$G_x(U) = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{-A \partial p}{\rho \partial x} - \frac{f}{\rho} - g A \mu_x \end{bmatrix}$$

A is the cross-sectional area, $Q=Au$ is the volume flow rate with u the cross sectional average axial velocity $p(x, t)$ is the average internal pressure over the section, f is the friction force per unit length, ρ is the blood density and μ is a coordinate perpendicular to Earth surface, that accounts for the gravitational forces due to the presence of gravity acceleration g .

$\mathbf{U} = \mathbf{U}(x, t)$ so, \mathbf{U} depends of the axial coordinate along the vessel (x) and of the time (t).

Friction force f is the force per unit length of the tube, and depends on the viscous wall shear stress (Poiseuille flow is considered).

$$f = R(A, u)uA^2 \quad (\text{A.2})$$

, where R expresses the resistance to the airflow.

The system of equations in A.1 is closed with a pressure-area relation of the form:

$$p(x, t) - p_e(x, t) = \psi(A; A_o, K, P_o) \quad (\text{A.3})$$

, where p is the internal pressure, p_e the external pressure and ψ is the elastic transmural pressure, which has the form:

$$\psi = K\sigma + P_o \quad (\text{A.4})$$

, $K = K(x)$ depends on the vessel stiffness and has different formulations for arteries and veins. And σ has the next form:

$$\sigma = \left(\frac{A}{A_o}\right)^m - \left(\frac{A}{A_o}\right)^n \quad (\text{A.5})$$

with $m > 0$ and $n \in [-2, 0]$. Therefore A_o is the vessel cross-sectional area for which the transmural pressure ψ is P_o .

A.1.1. Mechanical properties of vessels and tube laws

Transmural pressure for arteries and veins is commonly defined as:

$$\psi = K_{a,v} \left[\left(\frac{A}{A_o}\right)^m - \left(\frac{A}{A_o}\right)^n \right] + P_o \quad (\text{A.6})$$

with $m = \frac{1}{2}$ for the veins and $n = 0$ and $m = 10$ and $n = -1,5$ for the arteries.

K_a is given by

$$K_a = \frac{Eh_o}{(1 - \nu^2)R_o} \quad (\text{A.7})$$

where ν is the Poisson ratio and R_o is the vessel radius at reference configuration. K_a was derived by considering the static equilibrium of the vessel wall and small vessel deformations.

And the vessel stiffness of veins K_v is given by

$$K_v = \frac{Eh_o^3}{12(1 - \nu^2)R_o^3} \quad (\text{A.8})$$

and derives from considerations made for the collapse of thin-walled elastic tubes. When a thin-walled tube collapses, there is a contact region of the internal vessel walls that divides the cross section into two tubes running in parallel. derived an exact solution for this buckling behaviour, which relates pressure and area as

$$-\frac{p - p_e}{K_v} = \frac{A(x, t)^{-3/2}}{A_o(x, t)} \quad (\text{A.9})$$

A.2. Geometry and parameters

A.2.1. Arteries

Reported radii correspond to a baseline internal pressure of $P_o = 85mmHg$, except in coronary vessels, where $P_o = 80mmHg$.

A.2.2. Veins

Reported radii correspond to a baseline internal pressure of $P_o = 5mmHg$. Considering the lack of data on mechanical properties of veins, vessel stiffness K_v will be computed using a function for reference wave speeds in veins as

$$c_0 = c_{0,max} - (c_{0,max} - c_{0,min}) \left(\frac{r - r_{min}}{r - r_{max}} \right)^{1/2} \quad (A.10)$$

where r_{min} and r_{max} are the minimum and maximum vein radii in the network, respectively, $c_{0,max} = 3m/s$ and $c_{0,min} = 1m/s$. This relation is used for all veins except for dural sinuses for which $c_0 = c_{0,max}$ was used. Note that reference wave speed c_0 is

$$c_0 = \sqrt{\frac{K_v}{\rho} (m - n)} \quad (A.11)$$

A.3. Vascular beds: arterioles, capillaries and venules

Blood flow in arterioles, capillaries and venules are modelled using lumped-parameter models, also called zero dimensional ($0D$) models. These models can be derived from averaging the 1D model over the length of a vessel and making assumptions. The pressure-volume (PV) relationship of each vascular compartment is assumed to be linear that allows constant and pressure-independent compliance C_j . Therefore, the volume of each of these compartments is computed as the sum of the unstressed component (V_u) and the excess volume component (V_e), which is associated with the increase in the transmural pressure

$$V = CP_{tm} + V_u, P_{tm} = P - P_e \quad (A.12)$$

where P_{tm} is the transmural pressure of the compartment.

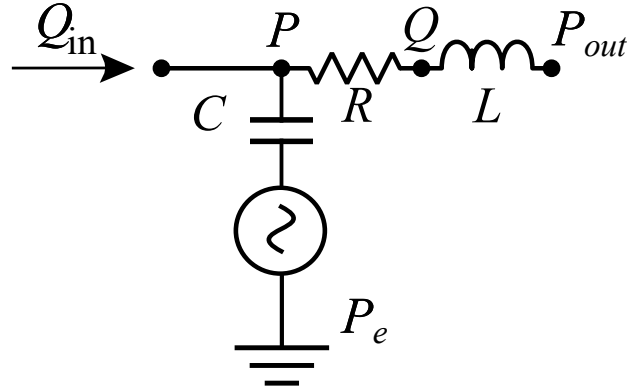


Figure A.1: Single compartment used for lumped-parameter models. The electric circuit analogue is composed of a capacitor with capacitance C , a resistor with resistance R and an inductor with inductance L .

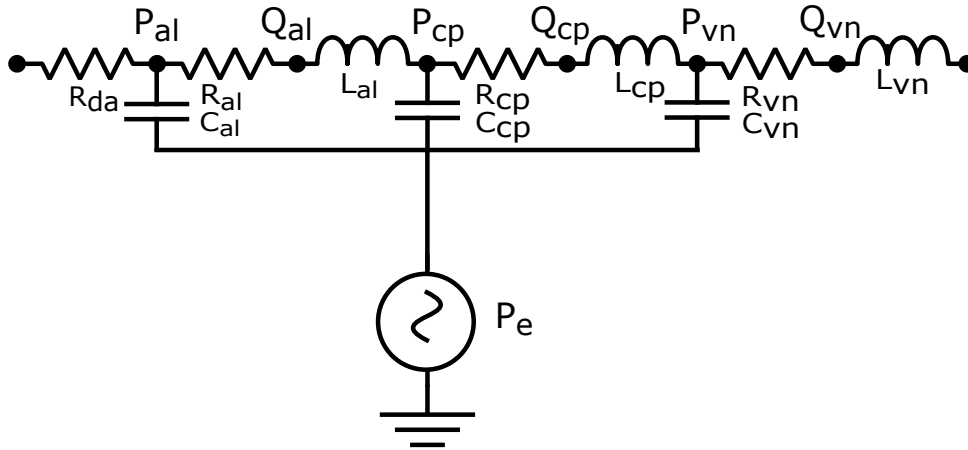


Figure A.2: Lumped-parameter network for a simple artery vein connection. Arteries are connected to veins via arterioles, capillaries and venules. For each compartment we specify compliance C , inductance L and resistance R .

In the complete compartment, the following equations hold

$$\frac{dP}{dt} = \frac{1}{C}(Q_{in} - Q) + \frac{dP_e}{dt} \frac{dQ}{dt} = \frac{1}{L}(P - QR - P_{out}) \quad (\text{A.13})$$

where $Q(t)$ and $P(t)$ are flow rate and pressure (state variables), where as R, L and C are its resistance, inductance and capacitance. P_e is the external pressure. Q_{in} and P_{out} are variables that depends from boundary conditions.

For most terminal vessels, arteries are linked to veins via lumped-parameter models (arterioles, capillaries and venules), this kind of artery vein connection is a simple connection.

The systemic circulation is subdivided into five districts, describing blood circulation into the coronary, brain, skeletal muscle, and splanchnic (liver, spleen, and gastrointestinal organs) and remaining extrasplanchnic (kidney, skin, bones,...) vascular beds.

- Skeletal muscle: Represents the majority of muscle tissue. Is the type of muscle that powers movement of skeleton, as in walking and lifting.
- Extrasplanchnic: Peripheral circulation supplies here the kidneys, walls and viscera of the pelvis, the buttock.
- Splanchnic circulation: Is supplied by symple connections and complex connection, involving the inferior mesenteric, hepatic, duperior mesenteric, splenic and gastric arteries.
- Brain circulation: Involves here complex vascular beds defined as simple and complex connections.

A.4. Heart and pulmonary circulation

A.4.1. Modeling of cardiac contraction/relaxation

The heart was modeled as a four-chamber organ and the contracting/relaxing action of each cardiac chamber was represented by a time-varying elastance function. Following previous studies [27,28], blood pressure ($P_{ch}(t)$) in each cardiac chamber is defined as a function of elastance (E) and chamber volume (V).

$$P_{ch}(t) = P_{e, ch} + E(t)(V_{ch} - V_{ch,0}) + S \frac{dV_{ch}}{dt} \quad (\text{A.14})$$

$V_{ch,0}$ is the unstressed volume (here set to be zero) and S is the viscoelasticity coefficient of the cardiac walls which is a function of P_{ch} .

According to [29] the elastance function (E_t) is defined as the sum of a time-varying component and a constant.

$$E_{(t)} = E_a e(t) + E_p \quad (\text{A.15})$$

The term on the right-hand side describes the time-varying chamber elastance resulting from the active simulation of myocardial fibers, while the constant represents the baseline stiffness of the cardiac chamber in the absence of active simulation, reflecting the passive mechanical properties of myocardial fibers.

The term $e_{(t)}$ is a normalized time-varying function of the active elastance that takes different forms for the ventricles and atria. For the left and right ventricles, the elastance account for the effect of the time constant of isovolumic relaxation on diastolic function:

$$e_v(t) = \begin{cases} 0,5[1 - \cos(\pi t/T_{vcp})] + \exp[-(T_0 - T_{vcp}/\tau)\cos(\pi t/2T_{vcp})] & \text{if } 0 \leq t \leq T_{vcp} \\ \exp[-(t - T_{vcp})/\tau_{au}] & \text{if } T_{vcp} < t \leq T_0 \end{cases} \quad (\text{A.16})$$

and for the left and right atria, the function is,

$$e_a(t) = \begin{cases} 0,51 + \cos[\pi(t + T_0 - t_{ar})/T_{arp}] & \text{if } 0 \leq t \leq t_{arp} + T_{arp} - T_0 < t \leq t_{ac} \\ 0 & \text{if } t_{arp} + T_{arp} - T_0 < t \leq t_{ac} \\ 0,51 - \cos[\pi(t - t_{ac})T_{acp}] & \text{if } t_{ac} \leq t \leq t_{ac} + T_{acp} \\ 0,51 + \cos[\pi(t - t_{ar})/T_{arp}] & \text{if } t_{ac} + T_{acp} < t \leq T_0 \end{cases} \quad (\text{A.17})$$

The subscript v denotes the ventricles and a the atria, T_0 is the duration of a cardiac cycle, T_{vcp} and T_{acp} refer, respectively, to the durations of ventricular contraction and atrial contraction, T_{arp} is the duration of atrial relaxation, τ_{au} is the time constant of ventricular isovolumic relaxation, and t_{ac} and t_{ar} denote, respectively, the times when the atria begin to contract and relax.

A.4.2. Modeling of cardiac valves

The pressure gradient δP_{cv} across a cardiac valve was related to transvalve flow rate (Q_{cv}) by

$$\delta P_{cv} = R_{cv}Q_{cv} + B_{cv}Q_{cv}|Q_{cv}| + L_{cv}\frac{dQ_{cv}}{dt} \quad (\text{A.18})$$

where R_{cv} , B_{cv} and L_{cv} are the transvalve viscous resistance, Bernoulli's resistance, and blood inertance when the valve is opened. The cardiac valve acts so that ventricle-to-atrium or artery to ventricle reverse flow does not occur (plays the role of a diode).

A.4.3. Pulmonary circulation

Pressure in each pulmonary compartment (arteries, capillaries and veins) is modelled using:

$$P_{pu} = E\phi + S\frac{dV_{pu}}{dt} + P_{e,pu} \quad (\text{A.19})$$

where the elastance E is

$$E = E_0e^{V_{pu}/\phi} \quad (\text{A.20})$$

,where ϕ is a volume constant, E_0 the baseline elastance and V_{pu} the current volume of the pulmonary compartment.

Fluid is exchanged between compartments using the following equation

$$\delta P_{pu} = R_{pu}Q_{pu} + L_{pu}\frac{dQ_{pu}}{dt} \quad (\text{A.21})$$

A.4.4. External heart constraint

Increases in heart volume may be therefore be resisted by the surrounding pericardium that is a thin membranous where there is a space between the pericardium and the pericardial cavity with a small amount of fluid. The effect of pericardial constraint is modelled according to the method described in [7].

The pericardial sac is assumed to be a passive elastic material that distends according to an exponential pressure-volume relation of the form:

$$p_{pc} = K_{pc} \exp \left[\frac{v_{cp} - V_{p=0,pc}}{\phi_{pc}} \right] \quad (\text{A.22})$$

where $V_{p=0,pc}$ is a volume offset, K_{pc} (mmHg) and ϕ_{pc} (mL) are empirically-determined constants, and v_{pc} is the volume inside the pericardial cavity, including the heart and pericardial fluid, that is,

$$v_{pc} = v_{RA} + v_{RV} + v_{LA} + v_{LV} + V_{myo} + V_{pcf} \quad (\text{A.23})$$

In the right-hand side the first four volume correspond to the four heart chambers (RA, right atrium; RV, right ventricle; LA, left atrium, LV, left ventricle), V_{myo} is the essentially constant heart muscle volume, and V_{pcf} is the pericardial fluid volume.

The combined effects of pericardial constraint and intrathoracic pressure give rise to an external pressure p_e on the epicardial surface of the heart. The heart chambers external pressure is given by

$$p_{e,ch} = p_{pc} + p_{it} \quad (\text{A.24})$$

, where p_{it} is the intrathoracic pressure which is modulated by respiration, and p_{pc} is the pressure inside the pericardial cavity.

The external pressure in the pulmonary circulation is given by

$$p_{e,pu} = p_{it} \quad (\text{A.25})$$

A.5. Coronary circulation model

The 1D coronary venous model is based on texts [25,26], the major coronary veins are included, with one terminal vein for every terminal artery.

Here, conduit arteries and veins are represented as branching 1D networks, while each terminal 1D conduit artery is coupled to a corresponding 1D conduit vein via an instance of a 0D microvascular bed model. 1D conduit arteries and veins are represented in the same way as a systematic vessels while a 0D model is used for coronary vascular beds, that are assumed to lay within the left ventricular free wall (LVFW), right ventricular (RVFW) or ventricular septum.

A.5.1. Coronary vascular beds

Intramyocardial coronary vessels experience a large time-varying external pressure caused by the contracting heart muscle. This pressure (p_{im}) is greatest in the subendocardium and least in the subepicardium and variations appear depending on the vascular bed locations (LVFW, RVFW or ventricular septum).

Intramyocardial pressure is the sum of cavity-induced extracellular pressure (p_{CEP}), and shortening induced intracellular pressure (p_{SIP}).

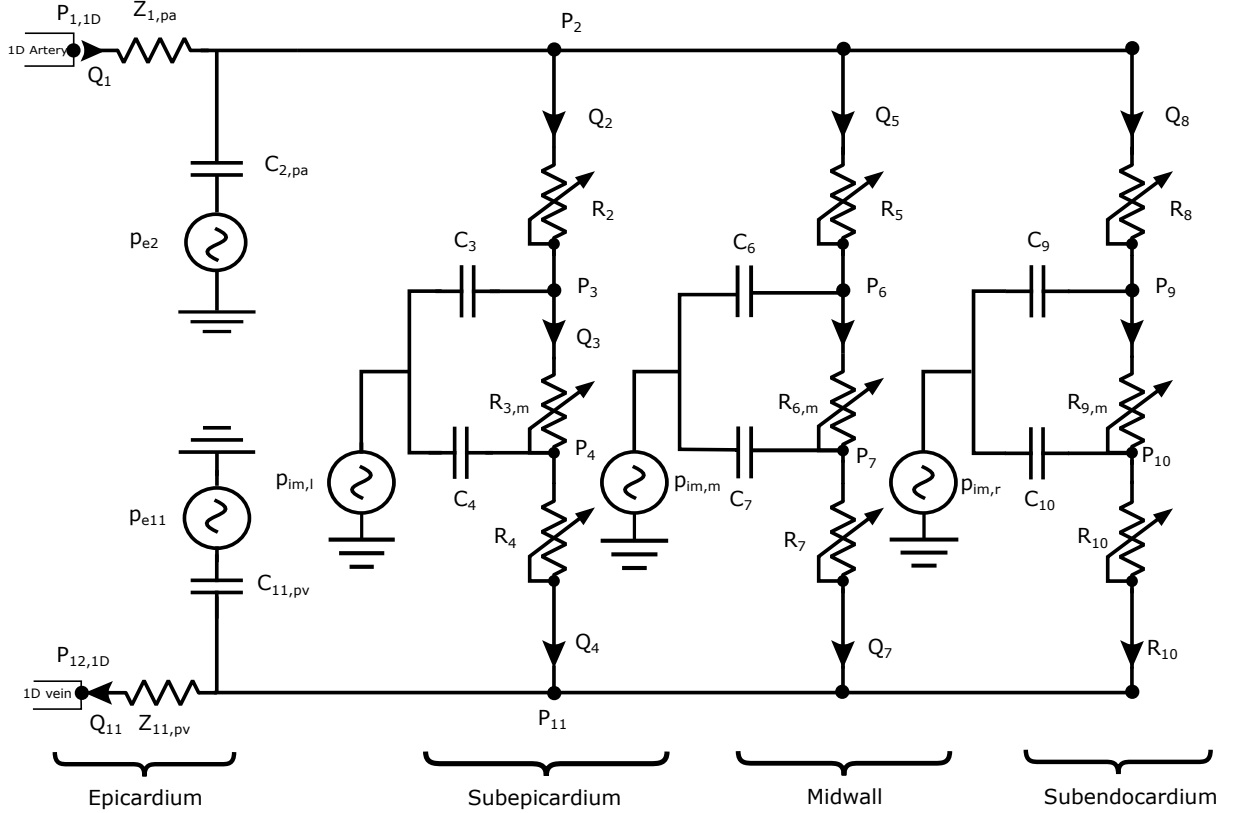


Figura A.3: Lumped parameter (0D) model of a region of the intramyocardial vasculature.

The coronary vascular bed model consists of three myocardial layers (subendocardium, midwall, subepicardium). The pressure p_{CEP} for the free walls was assumed to vary linearly from cavity pressure at the endocardium to pericardial pressure. The distribution of this pressure follows the same linear distribution in vascular beds located in the LVFW and RVFW. Induced intracellular pressure (p_{SIP}) is assumed to be directly proportional to effective ventricular chamber elastance.

The model is divided into three transmural layers. Each layer is divided in two (upper and lower) compartments.

Upper compartment with compliances, and resistances in the left, middle and right layers represent intramyocardial arterioles. The lower compartment has compliances, resistances in the left, middle and right layers respectively represents intramyocardial venules. The resistances of the upper and lower compartment are non-linear resistances and depend on blood volume in the compartments.

The equations that describe the coronary flow model have been obtained by applying: conservation of mass to the electrical analog shown in A.3 (for arteries, intramyocardial arterioles, intramyocardial venules and for veins), discharges in the upper and lower compartments, and applying a Starling resistor in the shared middle resistance.

A Starling resistor is an elastic fluid-filled collapsible-tube mounted inside a chamber filled with air. The static pressure inside the chamber was used to control the degree of collapse of the tube, so providing a variable resistor. This resistance was used to simulate TPR, or total peripheral (vascular) resistance.

The unstressed volume distribution of the vascular system in basal condition is used to define the unstressed volume capillaries and the unstressed volume venules. These total unstressed volumes are distributed among the different compartments.

Unstressed volume in capillaries is divided among upper compartment in each coronary vascular bed using a direct proportion of their compliance value versus the total compliance given by the sum of all the coronary vascular beds. Unstressed volume in venules is divided among lower compartment in each coronary vascular bed using a direct proportion of their compliance value versus the total compliance given by the sum of all these values in the different coronary vascular beds. Unstressed volume in the epicardium for both arteries and veins is set equal to zero.

Apéndice B

Modelling the lung

B.1. Introduction

First of all, the respiratory system is going to be introduced. The act of breathing includes: inhaling and exhaling air in the body; the absorption of oxygen from the air in order to produce energy and the discharge of carbon dioxide, which is the byproduct of the process. The respiratory system is divided into upper respiratory tract and lower respiratory tract.

Upper respiratory tract includes the nose, mouth and the beginning of the trachea (a tube-like portion of the respiratory tract that connects the larynx with the bronchial parts of the lungs).

Lower respiratory tract includes the trachea, the bronchi, broncheoli and the lungs. Is in this place where the act of breathing takes place. The organs of the lower respiratory tract are located in the chest cavity and the are delineated and protected by the ribcage, the chest bone (sternum), and the muscles between the ribs and the diaphragm (that constitute a muscular partition between the chest and the abdominal cavity).

- The bronchi: The trachea divides into two bronchi (tubes). One leads to the left lung, the other to the right lung. Inside the lungs each of the bronchi divides into smaller bronchi.
- The broncheoli: the bronchi branches off into smaller tubes called broncheoli which end in the pulmonary alveolus.
- Pulmonary alveoli: Tiny sacs (air sacs) delineated by a single-layer membrane with blood capillaries at the other end.

The exchange of gases takes place through the membrane of the pulmonary alveolus, which always contains air: oxygen (O_2) is absorbed from the air into the blood capillaries and the action of the heart circulates it through all the tissues in the body. At the same time, carbon dioxide (CO_2) is transmitted from the blood capillaries into the alveoli and then expelled through the bronchi and the upper respiratory tract.

The lungs includes the bronchial tree- air tubes branching off from the bronchi into smaller and smaller air tubes, each one ending in a pulmonary alveolus. The series of branching airways are called generations and lungs have 23.

During this chapter there are some terms that need a previous definition, most important are:

- Tidal volume: The tidal volume is the volume of air inspired or expired in normal breathing.
- Transpulmonary or transmural pressure: Is the difference between the alveolar and intrapulmonary pressures. This pressure is important because this difference in pressure across the alveoli and intrapleural space holds the lungs open.
- Deadspace: Deadspace is the space in the respiratory system which does not take part in gaseous exchange. The gaseous exchange takes place in alveoli (inside the lungs). The air entered through nose occupies from nose to alveoli, but only the air at the alveoli takes part in gaseous exchange. The remaining air that is present from nose till alveoli is the deadspace.
- Alveolar volume: the aggregate volume of gas in the alveoli of the lungs.
- Intrapleural pressure: Is the pressure between the lungs and the chest wall.

This chapter summarizes the considerations of the respiratory system and the purpose of the models of the lung. The model that is going to be analyzed is from the thesis *Modelling the respiratory System* by Christiansen [1].

The aim of the lung model is to connect the atmosphere and the alveoli by a model of the airflow.

This model must divide the lung into various parts and calculate the flow of oxygen and carbon dioxide. The output of the lung are: the pressure at the mouth and the tidal volume which are measured with a spirometer, the partial pressures of the air, usually measured with a gas analyzer, and the partial pressures in the alveoli that are not directly measurable, but is known for the modelling of the exchange of gases through the lung membrane.

To do the model of the airway dynamics, we divide the model in pressure model and the gas model. The pressure model describes the total pressure in different parts of the lung, while the gas model keeps track of the gas composition in the different parts of the lung. The output of the pressure models are used to create pV-diagrams and are further used as input to the gas model, which produces the required partial pressures in various parts of the lung.

In the lung model, we take the assumption that the gasses of the model are considered to be ideal, following the ideal gas law:

$$pV = nRT \quad (\text{B.1})$$

Where p is pressure, V is volume, n is amount of molecules, R is the constant of the gases and T is the temperature in Kelvin.

B.2. The pressure model

First of all, it's going to be named some assumptions on how the pressures, volume and flows in the system interact with the anatomy of the lung. In the system the airflow tend to be turbulent, because of the changes in the radius of the tube, the branch points in the tube and high flow rates. However is assumed the airflow of the system to be laminar, as it is found impracticable to model a partly turbulent flow through the pulmonary tree. The relation between a pressure difference (ΔP) and a laminar bulk

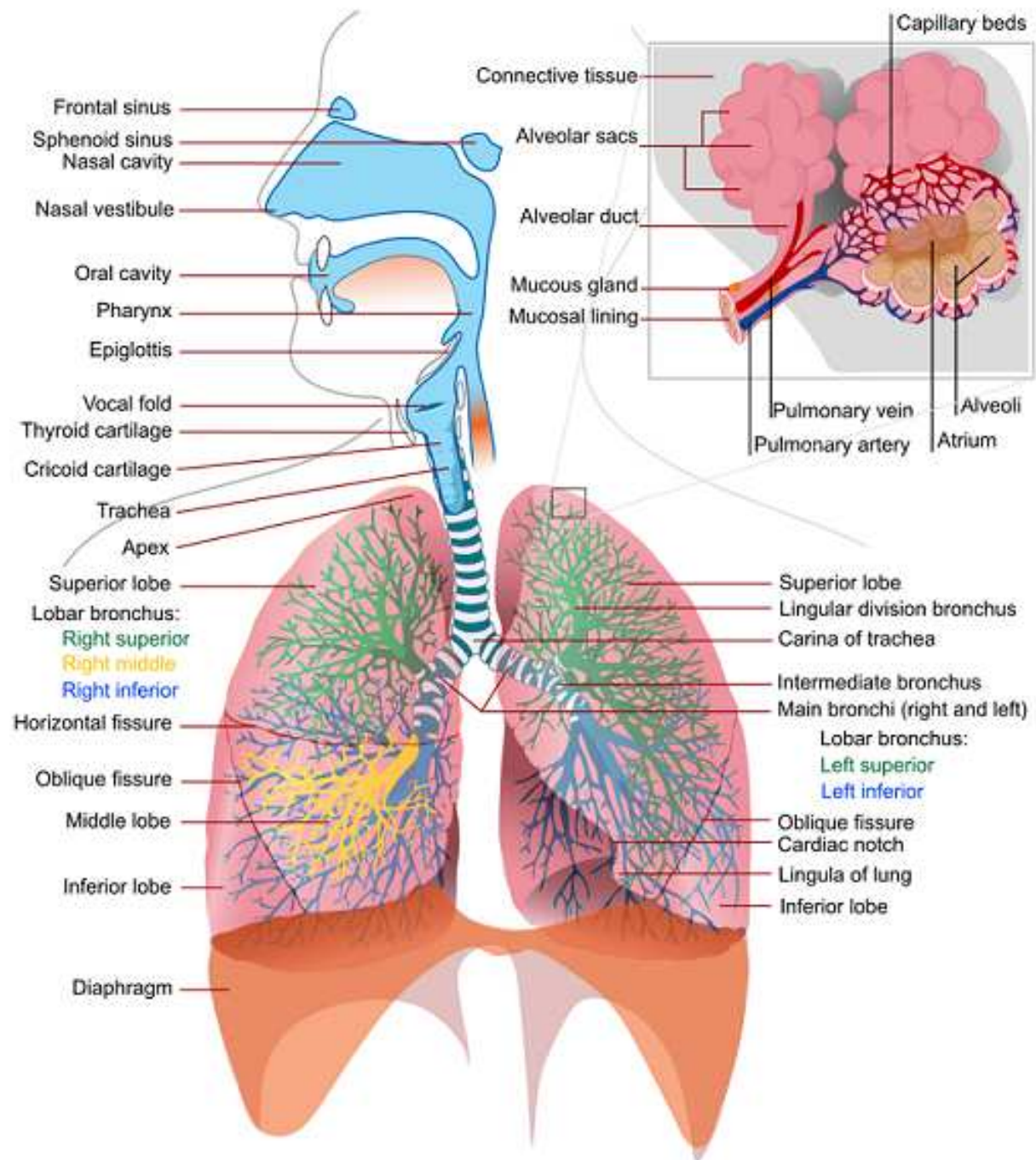


Figura B.1: The Respiratory System consists of the upper and lower airways. The diaphragm acts as a respiratory muscle taking part in the ventilatory driver mechanics. The trachea branches into the right and left bronchi, each of which further bifurcates into multiple generations of smaller bronchioles. These bronchioles form the tracheobronchial tree, which terminates at the alveoli.

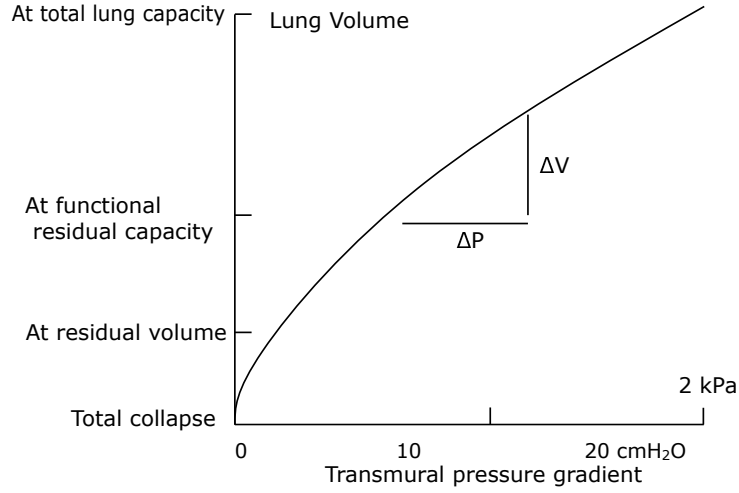


Figura B.2: Plot of the lung volume as function of the pressure difference between the interpleural pressure and the lung pressure.

flow (F) of a fluid through a tube are describe by Poiseuille formula. At low pressure differences the relationship can be considered to be linear:

$$F = \Delta P \frac{\pi r^4}{8\eta l} \quad (\text{B.2})$$

The proportionality factor $R' = \pi r^4 / 8\eta$ expresses a resistance to the airflow which is determined by the viscosity of the gas η , and the length l and the radius r that changes during the breathing cycle and so does the airway resistance. However data of the variations of the airway resistance have not been found, and therefore the resistance is assumed as constant during a breath.

The latter assumption is the temperature is going to be assumed as constant because the variation in the temperature would increase the complexity.

The relationship between the transmural pressure and the volume of the lung can be written as:

$$V = C_t \Delta P_t + V_o \quad (\text{B.3})$$

The relationships in equation B.2 and B.3 suggest that a very appropriate frame for modelling the pressure in the lungs is an equivalent electrical network. In this electrical network air flows are equivalent to currents, pressures to potentials, flow resistances are resistances (R'), compliances are capacitances (C), which make volumes equivalent to charges. Inertances, resistance to accelerations of the flow are neglected, as the phenomenon of turbulence in airflow.

The relationship between the current (I) and voltage (U) in the electrical network are given by Ohm's law $U_r = RI$, which is equivalent to Poiseuille formula. The analogue law for a linear capacitance $CU_c = Q$ is added an extra term V_o , because the origin of the transmural pressure in order to prevent a collapse of the lung differs from the atmospheric pressure and the law becomes thus equivalent to equation B.3. In the electrical model the capacitors are compartments storing matters and the currents are flow. Simulating the air flow in the lung, the flows in the networks are changing direction when the pressure differences change sign.

Two examples of the electrical network modelling the pressure and air flows in the lung are going to be

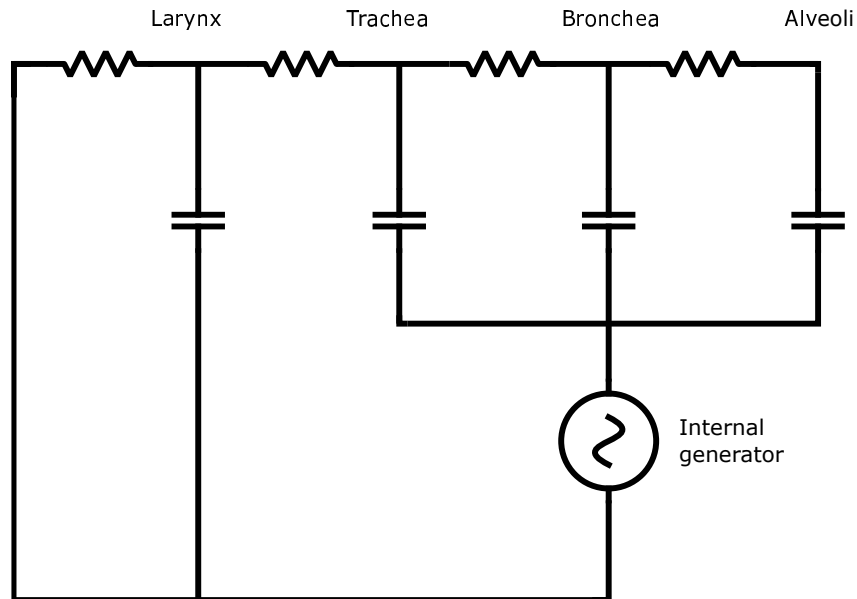


Figura B.3: The model of the lung made by Rideout.

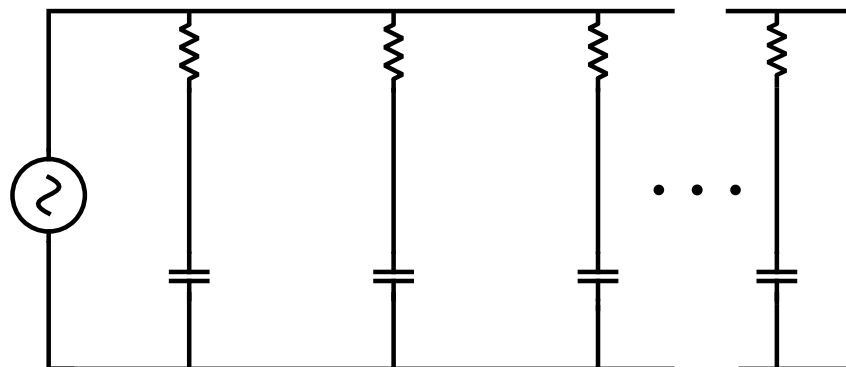


Figura B.4: The model of the lung made by Galster

treated, because both represent two different principles of dividing the lung. The model of Rideout focuses on the mix of the inspired gas with the air in the deadspace before the exchange of gasses with blood in the alveoli and models serially connected parts of the lung representing the conducting airways, while the model of Galster focuses on a nonuniform ventilation of alveoli throughout the lung and therefore models a lung divided in to several parts containing alveoli.

The model of Rideout, shown in the next figure, consists of four serially connected sections of the airway: the larynx, the trachea, bronchi and alveoli. Between each section is a resistance. The driving force is implemented as an oscillating generator, on the last three chambers, as only these are expanded with the torax, and this model only aims at simulating natural ventilation. This network allows for a model of restricted airflow by changing one or several resistances in the network.

The model of Galster splits the lung into several parallel sections, and describes each with an analogue electrical network of a resistance in series with a capacitor. This model simulates a breathing cycle that consists of an inspiration period, an optional pause and an expiration period.

In conclusion, the first model is driven by an external source and the second one the natural inspiration works with a constant inspired and expired volume at each breath and is with the last model non uniform

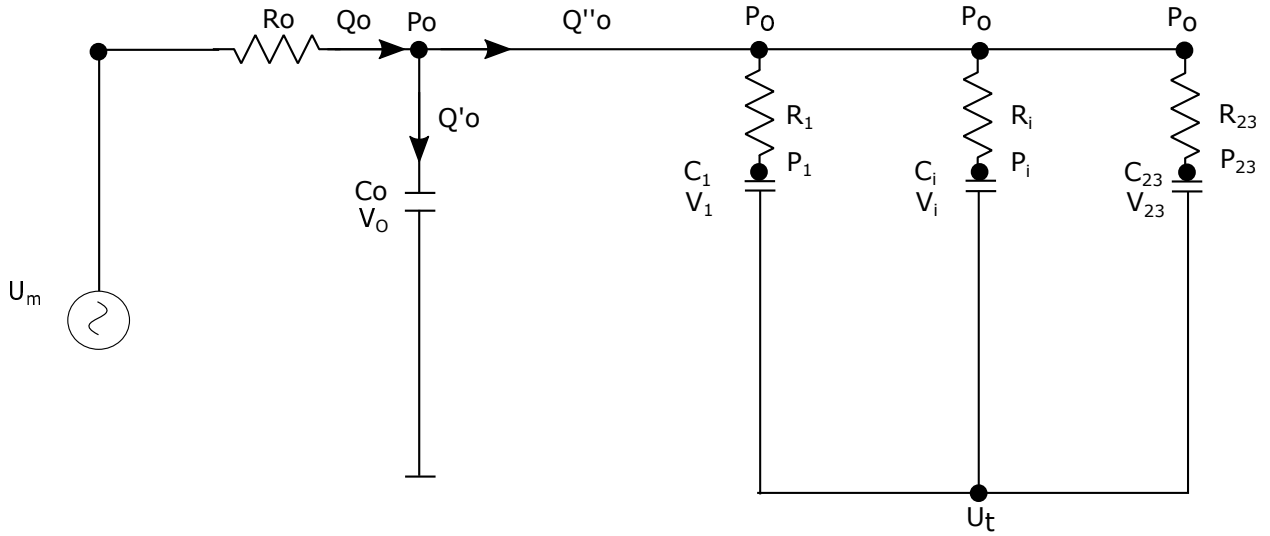


Figura B.5: The pressure model

ventilation of the alveoli can be modelled.

As is necessary change the mechanical properties of the upper airways as well as the alveoli in different scenarios, it has been developed a model which combines aspects of both models. This model, following Galster's model, places several alveoli branches in parallel, each consisting of a resistance in series with a capacitor. With this electrical network it can be simulated that the alveoli differs in their compliances, or that airflow is restricted in part of the lung. All these branches connect to a generator U_t (t for thorax), generating the transmural pressure induced by the respiratory muscles. The external pressure is the driving force at artificial respiration, and is represented by a generator U_m (m for mouth). In parallel to the alveoli there is a capacitor C_o representing the volume of air, which does not reach the areas in the lungs where gas exchange with the blood occurs, this volume models the anatomical dead space. This space is considered to be constant, or is at least not believed to vary during a breath. The anatomical deadspace is modelled as the unstressed volume of the capacitor C_o which has a low capacitance. R_o models the resistance of the upper airways that is the generations of branching without exchange of gasses with blood, generations 0 – 19. The alveoli represents generations 19 – 23.

The decision of only representing the upper airway with one capacitor in contrast to Rideouts model is because of several serially connected parts are overkill, in order to include the mix of the inspired air with the deadspace. The internal generator U_t is a sine wave, which can be eliminated. The model equations derived from the circuit in figure B.5 express the change the pressure p in the various parts of the lung. The index of parameters and variables of the upper airways are 0, while the n alveoli parts have index i , from 1 to the number of alveoli sections n_a .

To obtain equation B.10 it's necessary to write the continuity equation of the flow rates:

$$Q_o = Q'_o + Q''_o \quad (\text{B.4})$$

After the continuity equation, the value of each flow is going to be written:

$$Q_o = \frac{U_m - P_o}{R_o} \quad (\text{B.5})$$

$$Q'_o = \frac{dV_o}{dt} = \frac{d(C_o P_o)}{dt} = C_o \dot{p}_o \quad (\text{B.6})$$

$$Q''_o = \sum Q_i = \sum \left(\frac{P_o - P_i}{R_i} \right) \quad (\text{B.7})$$

$$Q_i = C_i \dot{p}_i \quad (\text{B.8})$$

$$C_o \dot{p}_o = \frac{U_m - P_o}{R_o} - \sum Q_i = \frac{U_m - P_o}{R_o} - \sum C_i \dot{p}_i \quad (\text{B.9})$$

$$\dot{p}_o = \frac{1}{R_o C_o} (U_m - p_o - R_o \sum_{i=1}^n C_i \dot{p}_i) \quad (\text{B.10})$$

$$C_i = \frac{V_i}{p_i - U_t} \quad (\text{B.11})$$

$$\dot{V}_i = Q_i = \frac{dC_i(p_i - U_t)}{dt} \quad (\text{B.12})$$

Once that p_o is defined, the pressure in the alveoli sections it's going to be written:

$$Q_i = \frac{p_o - p_i}{R_i} \quad (\text{B.13})$$

$$Q_i = c_i(\dot{p}_i - \dot{U}_t) \quad (\text{B.14})$$

Now, we equal B.13 and B.14 :

$$\dot{p}_i = \frac{1}{R_i C_i} (p_o - p_i - \dot{U}_t), i = 1, 2, \dots, n_a \quad (\text{B.15})$$

The first equation expresses the change in the pressure of the upper airways \dot{p}_o calculated from the pressure in this part of the lung p_o , the external pressure U_m and the change of pressure in the alveoli sections \dot{p}_i . The second equation expresses the change of pressure in the alveoli sections uses the internal and external pressures U_m and U_t and the pressure in the alveoli itself p_i . The RC terms of the both equations have dimension of time and yields a characteristic time that expresses how fast the part of the lung empties or fills with air.

It's necessary to plot the required pressure-volume (pV) so the volumes of the different part of the lung have to be calculated using the equation B.3. The alveolar volumes V_i can be found from the various alveolar pressures p_i :

$$V_i = C_i p_i + V_{oi} \quad (\text{B.16})$$

Where V_{oi} in the unstressed volume of the i'th alveoli. The same relationship holds for the volume V_o :

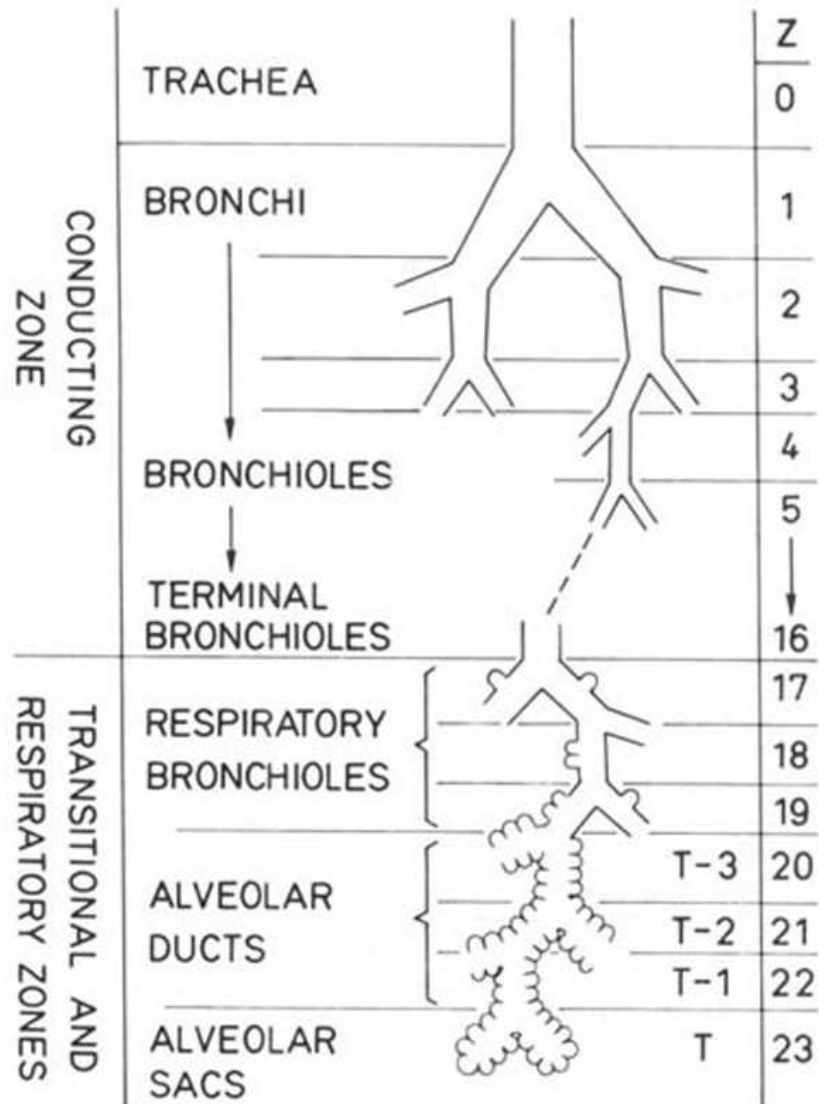


Figura B.6: The branching of the pulmonary tree

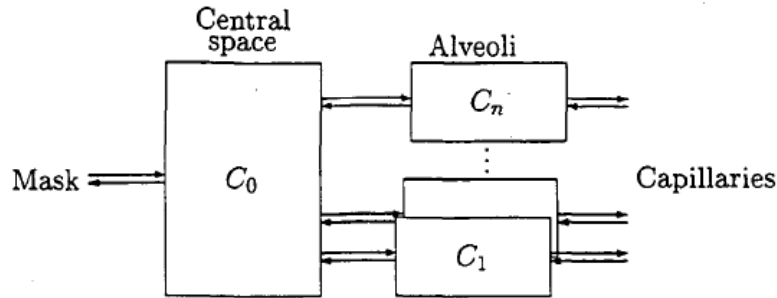


Figura B.7: The gas model

$$V_0 = C_0 p_0 + V_{00} \quad (\text{B.17})$$

The sum of the both volumes is the total volume of the lungs, and enables the plot of the pV-loops, as the pressure at the mouth is known as the U_m , which is input to the model.

B.3. The gas model

It is necessary to calculate the partial pressure in the different sections of the lung, especially the alveolar partial pressure and the partial pressures of the expired air. Some of the gasses in the lung have no particular interest, for example nitrogen.

The gas composition is described by a compartment model, each compartment model a section of the lung, corresponding to the compliances of the pressure model. Thus the layout of the compartment model is decided by the layout of the network in the pressure model: the central compartment represented by C_0 connects to a number of alveoli compartments and to the mouth or respirator mask. Each alveoli compartment connects only to the central compartment and to the blood in the capillaries, shown in the next figure.

The flows between the compartments in the gas model of the lung depend on the total pressures and partial pressures in the compartments. The transport of gas between the lung sections includes two effects: air flow and diffusion.

B.3.1. Laminar flow

It is necessary to model how the changes in the composition of air in the different parts of the lung depend on the total pressures, which is output from the pressure model, and on the composition of gas in these parts. This is why vector variables are going to be used, in which each coordinate refers to a specific gas. The first represents carbon dioxide and the second oxygen. The vector \mathbf{x} expresses the amount of each relevant gas and the fraction vector \mathbf{f} which expresses the fraction of the total amount of matter in mole (n) that each gas forms. This relation between these vectors are given by $\mathbf{x} = \mathbf{f}n$ and the change in time is expressed with the derivative form:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{df}{dt}n + f \frac{dn}{dt} \quad (\text{B.18})$$

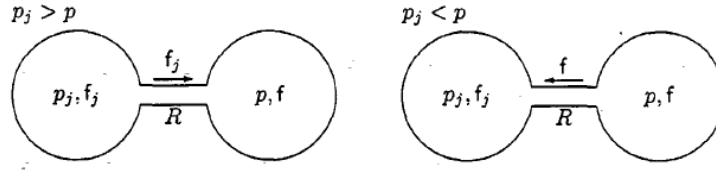


Figura B.8: The change of a gas fraction in a compartment

In this model the sums of fractions may be less than one because this model do not explicitly keep track of substances like nitrogen. The equations must express the relationship between the total pressures and the gas compositions in the actual and the surrounding compartment, to find such expression, the composition of gasses in a compartment is affected when this compartment is connected to another one j illustrated in next figure.

A flow leaving a compartment will not change the mix of gas in the compartment, as the flow has the same mix, and therefore $\frac{df}{dt} = 0$. If the flow into the compartment has a different mix, is more complicated. If an inflow occurs will increase the total number of molecules ($\frac{dn}{dt} \neq 0$), and the composition of the inflowing molecules are the same as the composition of gas in the compartment the flow comes from. The change in amount of the gasses will be:

$$\frac{dx}{dt} = f_j \frac{dn}{dt} \quad (\text{B.19})$$

Where f_j is the fraction vector of the gas in the inflowing air, j indicates that the vector refers to the gas fractions in the compartment from where the gas flows.

The laminar airflow between the compartments, discussed in the section *The pressure model*, are determined by the pressure difference ($p_j - p$) and the airflow resistance R' ,

$$p_j - p = R' \frac{dn}{dt} \quad (\text{B.20})$$

Inserting $\frac{dx}{dt}$ and $\frac{dn}{dt}$ from equations B.19 in equation B.20, and isolating the term $\frac{df}{dt}$ yields:

$$\frac{df}{dt} = \frac{(f_j - f)(p_j - p)}{nR'} \quad (\text{B.21})$$

This is a differential equation with only one unknown variable f and the amount of molecules n is described obeying the ideal gas law ($n = \frac{pV}{RT}$). The varying size of a compartment will introduce a change would change the pressures inside the compartment, but we are assuming that the compliance of the lung is constant. When the gas is in an elastic compartment with compliance C and an unstressed volume V_o , the relation between pressure and volume is

$$V = Cp + V_o \quad (\text{B.22})$$

, and combination with $n = \frac{pV}{RT}$ yields the following expression for the amount of gas in a compartment.

$$n = \frac{Cp^2 + V_o p}{RT} \quad (\text{B.23})$$

Combining the previous equation B.22 and B.23 it's obtained an equation that describes the change of mix when gas is flowing into a compartment:

$$\frac{df}{dt} = \frac{(p_j - p)(f_j - f)RT}{R(Cp^2 + V_{0p})} \quad (\text{B.24})$$

where $p \neq$ follows from the physical situation.

Combining the special cases above, the contribution to the change in fraction vector of a compartment when air flows between this and another compartment can be expressed:

$$\frac{df}{dt} = \begin{cases} 0 & \text{when } p \geq p_j(\text{outflow}) \\ \frac{(p_j - p)(f_j - f)RT}{R(Cp^2 - V_{0p})} & \text{when } p < p_j(\text{inflow}) \end{cases} \quad (\text{B.25})$$

To simplify the equation, a function $I_{(x)}$ is introduced which is 0 for negative arguments, and the identity function otherwise:

$$I_{(x)} = \begin{cases} 0 & \text{for } x < 0 \\ x & \text{otherwise} \end{cases} \quad (\text{B.26})$$

With the previous simplification the equation 2,25 can be written.

B.3.2. Diffusion

In this section is going to estimate how much the diffusion contributes to the change in the gas content of the compartments, this is important because the diffusion of gasses between two compartments will cause changes in the composition of gasses in both compartments. The assumption that the molecules of a gas behaves independently of the other gas in the system is taken because of the random behaviour of the molecules. The diffusive flux J expresses the net number of molecules of a gas passing through a unit area in unit time. The flux is given by Ficks first law of diffusion, which states that J is proportional to the concentration gradient of the gas in the direction of current interest.

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial t} \quad (\text{B.27})$$

where D is the diffusion coefficient that depends on the viscosity (μ) and the density (ρ) of the gas:

$$D = \frac{\mu}{\rho} \quad (\text{B.28})$$

Now, it must be found the diffusion of a gas between two compartments. It's assumed that any difference in concentrations between the two compartments is equally distributed over the distance l between the compartments. The concentration gradient becomes:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{c_2 - c_1}{l} \quad (\text{B.29})$$

Where c_i is the concentration in each compartment and l is the distance between the compartments. Therefore the flow I of a gas in a tube with a cross sectional area A is determined by

$$I = \frac{dx}{dt} = A \frac{\mu}{\rho} \frac{c_2 - c_1}{l} \quad (\text{B.30})$$

Hence with this equation used for every gas present, the net diffusion of gasses between two compartments is not necessarily zero. It's for this, it's assumed the gasses have the same diffusion coefficient, which is going to ensure that the net diffusion is close to zero.

If the alveoli are filled with 100% oxygen, respiration may be absent for 5–6 minutes, without the patient becoming undersupplied with oxygen (hypoxic). The question is if a part of the oxygen in the anatomical deadspace is utilized, or only the supply in the alveoli is used, and how the effect of diffusion between the lung sections should be modeled in this lung configuration. The conducting zone in the pulmonary tree is modeled by a central compartment, which is connected to the alveoli. The central compartment is covering the generation 0 – 19 of the upper airways, and the alveoli compartment covers the 20 – 23 generations. The distance between these compartments are assumed to be 0,1 m, and the total diameter less than 0,01 m^2 . Using these numbers in equation B.29 it can be observed that the effect of diffusion between the compartments in our model is negligible, even in a long period without breathing. This is due to the rough partition of the lung we have made. However, the ratio and length between the 19 and 20 generation is approximately 500, therefore the diffusion of gas is about 0,005 per second, and approximately a fourth of the amount of oxygen in 19th generation will during 300 seconds diffuse into the alveoli from the upper compartment. In conclusion only a model with a more detailed description of the lung would benefit from a model of diffusion. In this model it's included in the instantaneous mix of gas inside each compartment, and only the diffusion through the alveolar membrane is explicitly modelled.

B.3.3. Compartment equations

With the equations in *Laminar flow* and the above considerations, it is the moment to solve the problem of finding equations for the lung compartments.

The total change to the fraction vector of each compartments consists of the sum of the contributions from the laminar flow between all connections to other compartments.

The central compartment has connections to the respiratory mask reservoir and to each of the alveoli compartments. Therefore by the contribution from the flows to and from these compartments the mass balance for the central compartment yields

$$\frac{df_0}{dt} = \frac{RT}{C_0 p_0^2} \frac{I_+(U_m - p_0)(f_e - f_0)}{R_0} + \sum_{i=1}^n \frac{I_+(p_i - p_0)(f_i - f_0)}{R_i} \quad (\text{B.31})$$

Where U_m and f_e is the pressure and the fraction vector of the atmosphere or the respiratory mask in case of artificial ventilation. Each alveoli compartment connects to the central compartment and exchange gas with the blood through diffusion over the membrane to the capillaries. It's modelled the membrane diffusion as

$$\frac{dx}{dt} = \kappa(p_{cp} - p_f) \quad (\text{B.32})$$

, so the exchange of gasses depends on the pressure difference through the membrane and the elements

of a diagonal matrix κ , which expresses the permeability of the membrane with respect to the particular gas. With the equation

$$\frac{dx}{dt} = \frac{df}{dt}n + f\frac{dn}{dt} \quad (\text{B.33})$$

in combination with the assumption that the total flow over the membrane is null, gives

$$\frac{df}{dt} = \frac{1}{\mu} \frac{dx}{dt} \quad (\text{B.34})$$

Another assumption is the no net transport of gas over the membrane, and adding the contributions of equation B.34 and the membrane diffusion the following equation for the gas fraction vector of alveolar compartment i :

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{RT}{C_i p_i^2 + V_{0i} p_i} \frac{I_+(p_0 - U_t - p_i)(f_0 - f_i)}{R_i} + \frac{RT}{C_i p_i^2 + V_{0i} p_i} \kappa(p_{cp} - p_i f_i) \quad (\text{B.35})$$

Where U_t is the pressure caused by the respiratory muscles the previous equation and the B.56 constitute the gas model, both with equations B.10 and B.15 constitute the model of the lung.

B.4. Comparison with other models

Now, it is going to be compared and studied the differences between the previous model to others.

First of all, we are going to see *An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development* [8]. This model develops an integrated cardiopulmonary model that mathematically describes the interaction between the cardiovascular and pulmonary system. Despite of studying this interaction, we are going to focus just on the respiratory model to see the differences with the model described previously. This model is based on previous work by Rideout (who has been mentioned in the model of Christiansen [17]) and [10] with the distinction that this model includes chest-wall and intrapleural pressure (P_{pl}). This inclusion is the principal difference with our model. Now, we are going to describe this model that is represented in the below figure: each segment is represented by a linear resistance and a linear compliance, which describe the dissipative and elastic forces that act on the respiratory system during normal breathing. Inertial forces are not considered. The model can be driven by either an external pressure (provided by the ventilator) or by an internal generator (provided by the respiratory muscles). The chest wall has been modeled as a passive compliant element whose PV characteristic has been assumed linear and hence, described by a constant compliance term (C_{cw}). The chest-wall viscous resistance to flow has been neglected, as this typically has a small contribution to the overall respiratory system resistance in both healthy and diseased states.

The respiratory muscle generator is connected to the (C_{cw}) that acts on the pleural space, whose internal intrapleural pressure lying within the chest cavity. In the present study, because the model was used to simulate spontaneous breathing conditions, the action of the pressure provided by the ventilator (P_{vent}) is nullified, and the airway opening pressure is assumed to be equal to the atmospheric pressure. However if it were necessary the pressure provided by the ventilator could be included to simulate artificial ventilation conditions or even superimposed to the action of the respiratory muscles (P_{mus}) to account for simultaneously natural and artificial breathing. The pressure generated by the respiratory muscles has been reproduced as a piece-wise, continuous function, consisting of an inspiratory parabolic profile and an exponential expiratory profile. Particularly, under the assumption of complete passive exhalation

with no recruitment of the expiratory muscles, (P_{mus}) is assumed to decrease from zero to its minimum end-inspiratory value during the inhalation phase and to return gradually to zero during exhalation, according to

$$P_{mus}(t) = \begin{cases} \frac{-P_{mus,min}}{T_I T_E} t^2 + \frac{-P_{mus,min} T}{T_I T_E} t & t \in [0, T_I] \\ \frac{-P_{mus,min}}{1 - e^{-\frac{T_E}{\tau}}} \left(e^{-\frac{t-T_I}{\tau}} - e^{-\frac{T}{\tau}} \right) & t \in [T_I, T] \end{cases} \quad (\text{B.36})$$

Where T_I and T_E represent the duration of the inspiratory and expiratory phases, respectively, T is the respiratory period, $P_{mus,min}$ is the minimum end-inspiratory pressure value representing the amplitude of the inspiratory efforts, and τ is the time constant of the exponential expiratory profile. The inspiratory and expiratory times are considered fixed fractions of T

$$T_I + T_E = T = 60/RR T_I = T_E I E_{ratio} \quad (\text{B.37})$$

Where RR is the respiratory rate (*breaths/min*) and $I E_{ratio}$ is the inspiratory-expiratory time ratio. The muscle pressure waveform is repeated with the respiratory period. The expiratory P_{mus} is assumed to be directly proportional to the T_E , and $I E_{ratio}$ is assumed to be fixed during a simulation. The P_{mus} profile is fully parameterized via the two quantities RR and $P_{mus,min}$ whose values are assumed to vary from breath to breath and are computed at the beginning of each respiratory cycle as output of the chemoreceptors module. Outputs of the lung mechanics model are the instantaneous pressures and volumes of each compartment, along with the instantaneous airflow into and out of them.

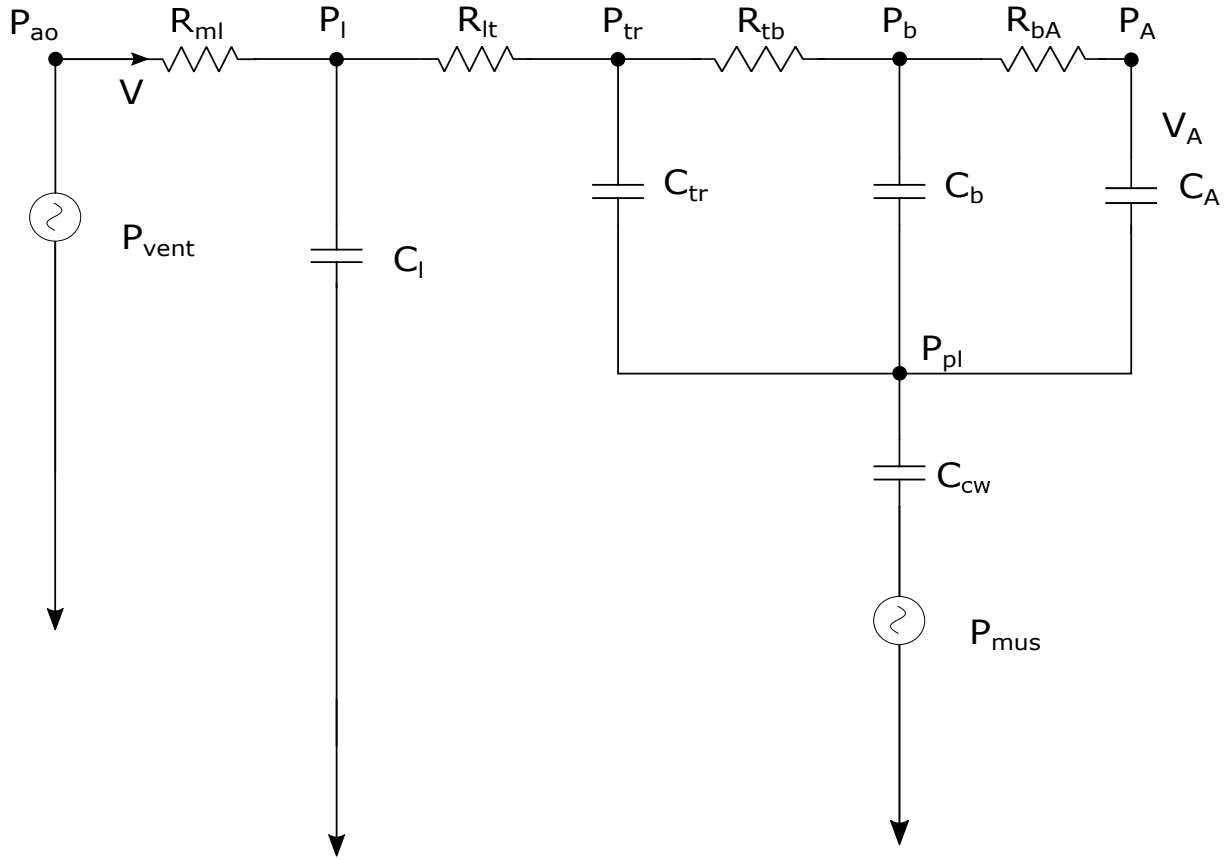
Another difference with the other model is that the dead space is also considered and its instantaneous volume is computed as the sum of the volumes of the three compartments that do not participate in gas exchange (larynx, trachea and bronchea), and is not assumed to be rigid because its volume is constantly changing throughout the respiratory cycle, while in the other model the deadspace was considered with an unstressed volume.

The second model that is going to be compared is *An integrated mathematical model of the cardiovascular and respiratory systems* [9]. There are some similarities between this model and the model of Christiansen [17] the main one is this model basses on its gas dissociation model.

The main contribution of the model presented here is the coupling of an extended respiratory system (including gas exchange and transport in every compartment, tissue metabolism, and gas dissociation curves), based on the model of Christiansen to existing fully integrated cardiovascular and pulmonary models (including cardiovascular-pulmonary interaction). All three systems feature pulsatile behavior in time as determined by the stimuli provided by the heart and lungs, under two metabolic conditions: rest and exercise. This fully integrated model allows to simulate conditions that are beyond the predictive capabilities of existing models. This cardiorespiratory model is composed of 19 compartments, which are employed to describe the hemodynamic and respiratory state variables (blood pressure, blood flow, blood volume, O_2 , partial pressure and CO_2 partial pressure. Two compartments are related to lung anatomical regions: one representing the respiratory and anatomical dead space and other representing pulmonary alveoli with the following state variables: air pressure, air flow, air volume, and O_2 and CO_2 partial pressures. For the respiratory system, the model presented by Christiansen was extended in order to operate in pulsatile regime. The lung model here also follows the previous one with a different description of the pleural pressure generator and the full integration of this model with the circulatory system.

Also this model follows the model of Tine Christiansen in the gas transport but the difference is that it includes the appropriate modifications in order to allow for unsteady regimes. This model uses the same formulation in pH model and its numerical solution without modifications.

The cardiovascular and respiratory compartments are grouped in the following sets:



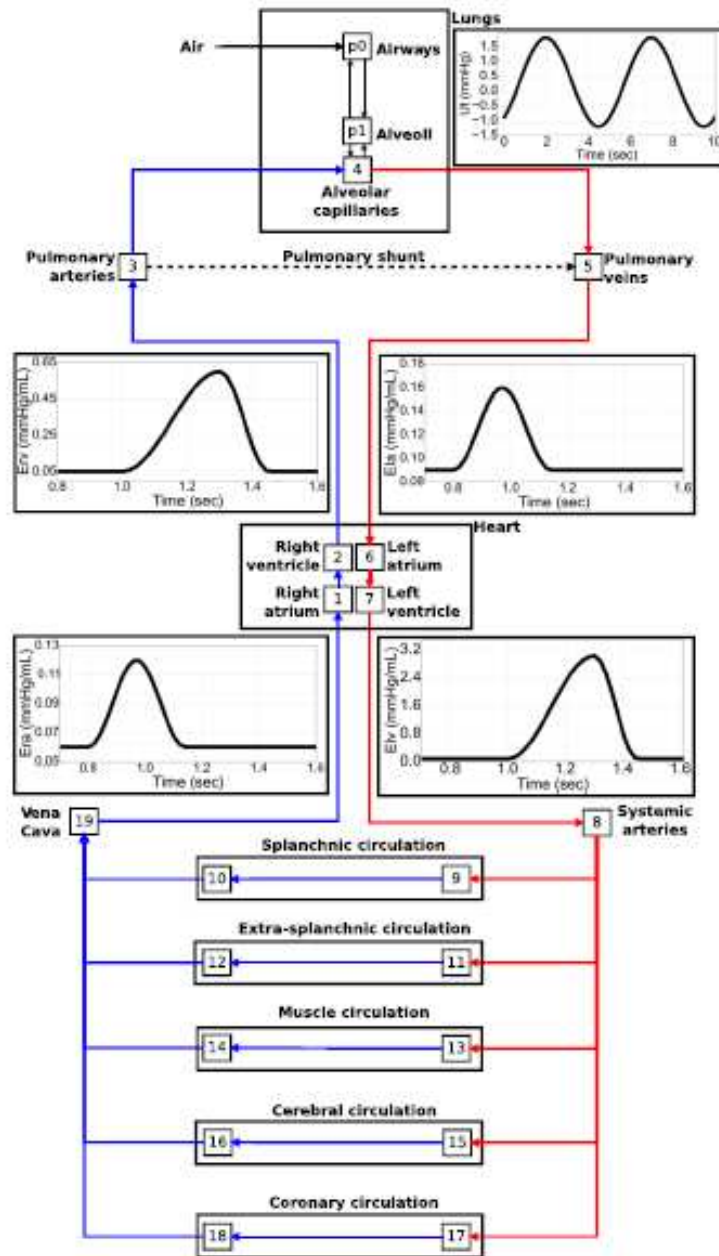
- All compartments (I) = 1, 2, 3, . . . , 19;
- Blood vessels (V) = 3, 4, 5, 8, 9, . . . , 19;
- Cardiac chambers (H) = 1, 2, 6, 7;
- Systemic capillaries (C) = 9, 11, 13, 15, 17;
- Gas transport compartments (T) = 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18 and 19;
- Lung compartments (L) = p_0 and p_1 ;

About the circulatory system the equations relating pressure, volume, and blood flow at all points of the vascular system are volume-pressure relationship, conservation of mass, and momentum.

With regard to the lung compartment the pulmonary model formulation is based on the pulmonary mechanics model developed in [17] and described by the following set of equations

$$\frac{dP_0}{dt} = \frac{1}{R_0 C_0} [U_m - P_0 - \frac{R_0}{R_l} (P_0 - P_l - U_t)] \frac{dP_l}{dt} = \frac{1}{R_l C_l} (P_0 - P_l - U_t) \quad (B.38)$$

Where P_o and P_l are the air pressure variations in compartments p_0 and p_l , R_o and R_l are parameters that measure the airflow hydraulic resistances, C_o and C_l are compliance parameters of the corresponding



compartments, U_m is the atmospheric pressure, and $U_t(t)$ is the time-varying, prescribed, pleural pressure driven by the diaphragm. In order to calculate the volume of each pulmonary compartment is used the following equation

$$V_j = C_j P_j + V_{o,j}, j \in \mathcal{L}, \quad (\text{B.39})$$

Where $V_{o,j}$, is the air volume of the compartment at the reference pressure.

Concerning to the gas transport in the lungs , the model is derived from the physical principles of mass balance and ideal gases. This approach is based on the model of Christiansen , so gas fractions follow the next equations:

$$\frac{df_0}{dt} = \frac{RT}{\tilde{P}_0(C_0 P_0 + V_{00})} \left(\frac{I_+(U_m - p_0)(f_e - f_0)}{R_0} I + \frac{(p_1 - p_0)(f_1 - f_0)}{R_1} \right) \quad (\text{B.40})$$

$$\frac{df_1}{dt} = \frac{RT}{\tilde{P}_1(C_1 P_1 + V_{01})} \left(\frac{I_+(p_0 - p_1 - U_t)(f_0 - f_1)}{R_1} \kappa(P_{cp} - (\tilde{P}_1 + U_t)f_1) \right) \quad (\text{B.41})$$

where $f_0 = [f_{0,CO_2}, f_{0,O_2}]^T$ and $f_1 = [f_{1,CO_2}, f_{1,O_2}]^T$ are gas fractions in the transport and alveoli compartments, respectively, $f_e = [f_{e,CO_2}, f_{e,O_2}]^T$ are atmospheric external conditions, $V_{0,j}$ is the volume at reference pressure, R is the gas constant, T is the absolute temperature, $P_{cp} = [P_{cp,CO_2}, P_{cp,O_2}]^T$ is the partial pressure of the gases in the blood of pulmonary capillaries, and $\tilde{P}_j = P_j + P_{atm}$ where P_{atm} is the atmospheric pressure(reference pressure). The function I_+ is 0 for negative argument, and the unitary function otherwise. Finally, κ is a diffusion coefficient for gases across the hemato-alveolar membrane.

Also the gas transport model follows the model of Christiansen with appropriate modifications in order to allow for unsteady regimes, pure transport is modeled using the following equation:

$$\frac{dP_j}{dt} = [V_b \frac{\partial c_b}{\partial P}] Q_u (c_b(P_u) - c_b(P_j)), j \in \mathcal{T}, \quad (\text{B.42})$$

where P_j is the vector containing the partial pressures of gases, that is, $P_j = [P_{j,CO_2}, P_{j,O_2}]^T$, P_u is the partial pressure of gases in the upstream compartment, and c_b is the gas blood concentration given by the gas dissociation rule. Q_u is the flow of the upstream compartment and V_b is the blood volume. $\frac{\partial c_b}{\partial P}$ is the Jacobian matrix.

The O_2 dissociation model used in this study was presented by Christiansen, this model proposes that the dissociation of O_2 in blood follows the next equation:

$$c_{b,O_2} = \varphi_{b,O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = \alpha_{O_2} P_{O_2} + c_{Hb} S_{O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})), \quad (\text{B.43})$$

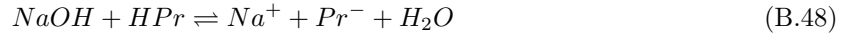
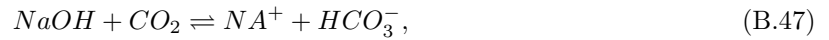
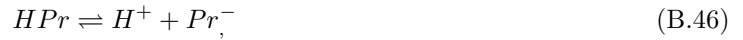
where α_{O_2} is the solubility constant, c_{Hb} is the hemoglobin concentration of the blood and S_{O_2} yields the percentage of hemoglobin binded to O_2 .

The dissociation curves of CO_2 in blood are taken also from the model of Christiansen. The total concentration of CO_2 in blood c_{b,CO_2} , can be calculated as a weighted sum of the concentrations of CO_2 in the plasma (Pla) and the erythrocytes (Ery). In the tissue, the model for the CO_2 dissociation is equal to the plasma CO_2 dissociation model. The CO_2 dissociation in blood is described by

$$c_{b,CO_2} = \varphi_{b,CO_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = \alpha_{O_2} P_{O_2} + c_{Hb} S_{O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = c_{CO_2}^{Ery} \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}} + c_{CO_2}^{Pla} \left(1 - \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}}\right), \quad (\text{B.44})$$

where c_{Hb} represents the hemoglobin concentration. The CO_2 concentration in erythrocytes is a sum of the bicarbonate concentration $[HCO_3^-]$ and dissolved CO_2 in erythrocytes.

The model used to determine the pH is based on four reversible chemical reactions first reported in, used also in the model of Christiansen, and follows the same formulation without modifications.



For complete the characterization of the system, it's needed an equilibrium for dissociation of CO_2 and deoxyhemoglobin:

$$K_{a,CO} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[CO_2]}, \quad (B.49)$$

$$K_{a,Pr} = \frac{[Pr^-][H^+]}{[HPr]} \quad (B.50)$$

Where $K_{a,CO}$ and $K_{a,Pr}$ are the equilibrium constants for the dissociation curves of carbon dioxide and deoxyhemoglobin.

Another relevant model is the BioGears Respiratory Model [16] that employs realistic pressure source signal and chemical stimuli feedback mechanisms as drivers for spontaneous ventilation, the model handles several patient conditions, including tension pneumothorax and airway obstruction. This model has its roots in the mathematical model [10]. The researchers developed a lumped parameter mathematical model to describe the uptake and distribution of halothane.

This model represents the two lungs and associated airways as five major functional units, or compartments, that are designates as the carina, right and left anatomic dead space, and right and left alveoli. The carina compartment represents the anatomical region from the airway at the trachea. The right and lefts anatomic dead space compartments represent the bronchi and their branching bronchioles that are part of the conducting airways below the carina. The right and left alveoli compartments correspond to the collection of alveoli where gas exchange occurs between the airways and the Cardiovascular System. The right and left chest wall compartments represent the right and left sides of the thoracic wall. This model additionally accounts for the pleural cavity through circuit elements that allow flow into the pleural space in the event of respiratory insults that involve gas leak either from the alveoli or the thoracic wall. To account for flow through the esophagus (an incidence that may occur during mechanical ventilation) the model provides subordinate compartments representing the esophageal passage and the stomach. The model also consists of a pressure signal generator representing the respiratory muscle pressure source driver.

The BioGears Respiratory System uses functional elements that are represented by an electric analogue circuit, where the power sources represent the driving pressure from the respiratory muscles and resistors

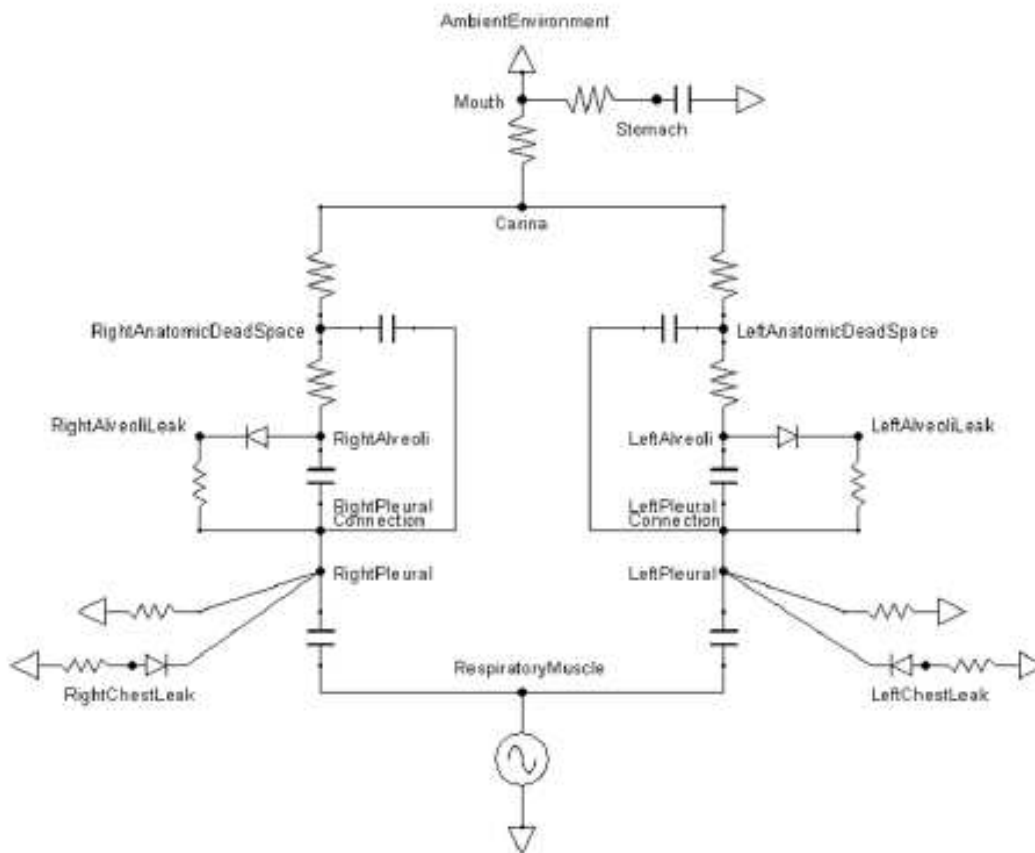


Figura B.9: Circuit diagram of the Respiratory System.

and capacitors represent the resistance to flow through the airways and the elastic nature of the airways, alveoli, and thoracic walls. The equivalent of an electric switch is used to transition between different ventilation conditions or flow pathways. For example, the electric analogue switch accounts for incidents that permit flow through the esophageal tract while prohibiting flow through the trachea. Unidirectional flow in the respiratory system is handled through electric analogue diodes that allow flow in one direction, preventing flow in the opposite direction. Such functional elements are employed to represent insults that allow unidirectional gas flow into the pleural cavity through an opening at the alveoli or the thoracic wall.

In the image, the carina and right and left anatomic dead spaces are represented by resistors to account for pneumatic resistance that impedes flow of gas across the conducting zones. A capacitor representing the compliance of a compartment is added to the nodes designated as anatomic dead spaces to account for the elastic behavior of the lower airways. Each of the right and left alveoli are represented by a combination of resistors and capacitors to account for the elastic behavior of the alveoli. The right and left chest wall compartments are represented by variable compliance that allows flexibility to mechanical insults.

The BioGears respiratory circuit employs circuit nodes and paths to represent physiological state variables belonging to the Respiratory System's functional units. The pressures across the compartmental units are designated to the nodes, while all other variables (flow, volume, hydraulic resistances, and compliances) are assigned to the paths on the circuit. At any time the flow Q on a path across a resistor R can be calculated using the pressure difference δP between the nodes across the path as $Q = \delta P/R$. The volume change (δV) of a respiratory element with compliance C can be calculated based on the

pressure difference δP between the nodes connected by the path as $\delta V = C\delta P$.

Another important fact is that this model has elements to mimic the effect of open and closed tension pneumothorax insults as well as chest occlusive dressing (for open) and needle decompression (for both) interventions.

In the future the next models are going to tend to BioGears model, because the scope and complexity of the human physiology demands a model that integrates the dynamic respiratory physiology with other systems such as cardiovascular, renal, and others. Also, this model provides a system-level computational model that allows for real-time simulation of normal pulmonary physiology and respiratory distresses and a robust prediction of respiratory effects on hemodynamic variables. In addition, BioGears Respiratory System provides opportunities for exploring various pulmonary diseases and distresses. One common pulmonary distress that can be modeled by the BioGears Respiratory Model corresponds to the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). This condition compromises alveolar gas transfer and leads to low levels of oxygen in the blood. Future funding may be sought for incorporating and validating ARDS model in the BioGears Respiratory System.

The models of the blood transport system

The model intends to model the transport of all substances present in the blood, in one compartment model so that the influence of especially the respiratory gasses on one another is dynamically modeled.

The state variables of the model is therefore a set of vector. There must be one vector to describe the content of matter in each compartment, the vector components thus represent a substance each. The compartment model therefore consists of a set of differential equations one for each compartment describing changes in the vector components. These equations all take the same form as the change is what flows into the compartment minus what flows out of the compartment

Inside a compartment there is assumed to be an instantaneous mix. Thus with a compartment modeling a specific part of the body, one has assumed an equilibrium distribution of all substances in this part regardless of changes in other parts of the body.

The blood model connects to the lung model by each capillary compartment exchanging gas with one alveoli compartment, and vice versa. By such a configuration inhomogeneous ventilation-perfusion ratios throughout the lung can be simulated in a straight forward way.

B.5. The mass balance equations

The following sections describes each type of compartment, and it will be seen how the differential equation describing the actual compartment has either the pressure or the concentration as the state variable, depending on the nature of the compartment. The differential equation of a compartment is n dimensional, with state variable \mathbf{p} or \mathbf{c} vectors consisting of a CO_2 component, a O_2 component and $n-2$ components for the present anesthetic agents.

B.5.1. Organ compartments

An organ compartment consists of a tissue and a blood part. It is intended to use this dual compartment as well, in order to model regions or parts of the body with an equilibrium distribution of blood carried substances. The volumes of tissue (V_T) and blood (V_B) in each compartment is assumed to be constant. The blood flow inside an organ branches into capillaries, in which diffusion of gases between blood and tissue takes place. This dual compartment models an assumption of instant equilibrium over the membrane between blood and tissue inside the organ. Thus the tension of each gas is assumed to be uniform throughout both tissue and blood inside the organ, but this does not imply that the concentration is equal in tissue and blood, as the solubility may differ, and a distribution of gas into the two solvents is found in an analogous way to the distribution of gas in a jam jar half filled with water.

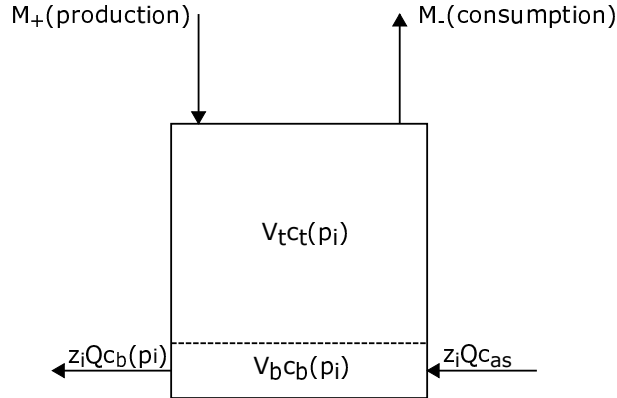


Figura B.10: An organ compartment, with expressions for the content in the blood and the tissue phase, and the flows in and out.

The ability of the respiratory gasses to combine with the blood components makes the nature of the dissociation of these gasses rather complex. Because of the nature of the dissociation models, it has been developed a method for transforming the mass balance equations from describing the change of matters, \mathbf{x} , in the compartment to an equation describing the change of tensions, \mathbf{p} , in the compartment.

In the organ compartments there is an assumption of local equilibrium (tensions in the blood and the tissue are always the same). However, does not imply equilibrium between the different compartments of the model, since the transport limitation of the blood flows will allow dynamic differences.

Each organ compartment receives a fraction of the total systemic blood flow z_i all of it flowing from the arterial compartment. Since the blood volume inside the organ is considered constant, both the blood flow into and out of the compartment is $z_i Q$, where Q is cardiac output.

For an amount of matter in the compartment called \mathbf{x} , represented by a vector with a component for each type of matter (CO_2, O_2), the differential equation of the organ compartment, describing the change in \mathbf{x} , is given by the matter flowing into the compartment minus the matter flowing out of the compartment:

$$\frac{dx}{dt} = z_i Q (c_{as} - c_b(\mathbf{p})) + M_+(\mathbf{p}) - M_-(\mathbf{p}) \quad (\text{B.51})$$

where \mathbf{p} is the tension in the compartment. The inflows and outflows of gas with the blood flow in equation B.51 are calculated from the concentration of gas in the blood and the total blood flow through the compartment $z_i Q$. Concentrations in blood are found as function of the tension by use of the blood dissociation functions, $c_b(\mathbf{p})$. The subscribed as indicates that it is the gas concentration vector of the systemic arterial compartment, $c_{as} = c_b(\mathbf{p})$. The two metabolic functions, M_+ and M_- , describe the tissue consumption and production.

The distribution of matter between the different phases can be found via the dissociation functions, the equation for the total amount of matter in the compartment is:

$$\mathbf{x} = V_t c_t(p) + V_b c_b(\mathbf{p}) \quad (\text{B.52})$$

where V_t is the tissue volume and V_b is the blood volume, c_t and c_b are the tissue and blood dissociation functions. By substituting this into the differential equation, B.51, we obtain:

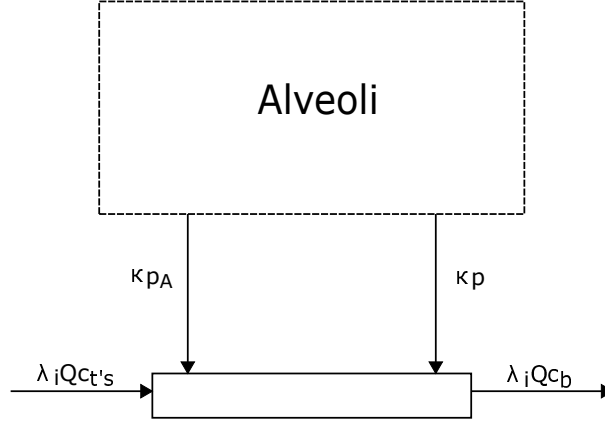


Figura B.11: Pulmonary capillary compartment with expressions for contents and flows.

$$\frac{d}{dt}(V_t c_t(\mathbf{p}) + V_b c_b(\mathbf{p})) = z_i Q(c_{as} - c_b(V_t c_t(\mathbf{p})) + M_+(\mathbf{p}) - M_-(\mathbf{p})) \quad (\text{B.53})$$

By the chain rule $\frac{dc}{dt} = \frac{dc}{dp} \frac{dp}{dt}$, we thus can express the change in terms of $\frac{dc}{dp}$ and $\frac{dp}{dt}$:

$$V_t \frac{dc_t}{dp} \frac{dp}{dt} + V_b \frac{dc_b}{dp} \frac{dp}{dt} = z_i Q(c_{as} - c_b(\mathbf{p})) + M_+(\mathbf{p}) - M_-(\mathbf{p}) \quad (\text{B.54})$$

Isolating $\frac{dp}{dt}$ finally it is obtained:

$$\frac{dp}{dt} = (V_t \frac{dc_t}{dp} + V_b \frac{dc_b}{dp})^{-1} (z_i Q(c_{as} - c_b(\mathbf{p})) + M_+(\mathbf{p}) - M_-(\mathbf{p})) \quad (\text{B.55})$$

B.5.2. Pulmonary capillary compartment

The pulmonary capillary compartments are the places for the exchange between the transport model and the gas model of the lung. In the lung model the oxygen and carbondioxide are in gas phase and not dissolved in liquid. Thus the pulmonary capillaries have both blood flows carrying dissolved gasses and net diffusion of each gas through the membrane separating the capillaries and the alveoli.

There are two flows: the gas flowing out of the capillaries and the gas flowing into the capillaries. The gas flowing out of the capillaries are determined by the partial pressures in the blood and the permeability of the membrane with respect to the gasses κ . The gas flowing into the capillaries are determined by the partial pressures in the alveoli.

Both flows reach the equilibrium, and thus the partial pressures in the alveoli and the capillaries are equal.

According to the above considerations about in and out flows to the pulmonary capillaries, we obtain the following mass balance equation determining the amount of substance:

$$\frac{dx}{dt} = (Q(1 - \lambda)(c_{vs} - c_b(\mathbf{p})) + \kappa(p_A - \mathbf{p})) \quad (\text{B.56})$$

where λ is the pulmonary shunt factor, κ is a diagonal matrix describing the diffusion rate of the gases through the membrane, c_{vs} is the concentration in the blood of central venous compartment, $c_{vs} = c_b(p_{vs})$.

It is necessary to convert the equation B.56 in function of the tensions \mathbf{p} , because the diffusion through the membrane is determined by these. The mass balance equation B.56 is transformed to use \mathbf{p} as the state variable:

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = (V_b \frac{dc_b}{d\mathbf{p}})^{-1} ((Q(1-\lambda)(c_{vs} - c_b(\mathbf{p})) + \kappa(p_A - \mathbf{p}))) \quad (\text{B.57})$$

B.6. Metabolism

In a model of the respiratory system the metabolism is an important part, together with the ventilation it constitutes the sinks and sources of the system. The metabolic function in the organs is modelled by the terms M_+ and M_- in the differential equation for the organ compartments. These are vector functions modeling the metabolic production and consumption respectively. The sign of each term in the differential equations determine whether it is an inflow or an outflow of the compartment.

Like the state vectors of the system, each coordinate in the vector function concerns the metabolism of a particular substance. The first coordinate is CO_2 , the second O_2 . There could be more substances like an anaesthetic agent, but here it is only modeled carbondioxide and oxygen.

Carbondioxide is only removed by ventilation, so there is no consumption of it anywhere, it is for that the M_- consists of a zero as a first element. However, the O_2 metabolism is therefore modeled by a function in the Michaelis-Menten kinetic form [30]:

$$M_{O_2} = \widetilde{M}_{O_2} \frac{c_{t,O_2}}{\beta + c_{t,O_2}} \quad (\text{B.58})$$

where \widetilde{M}_{O_2} is the maximum consumption rate for O_2 , M_{O_2} is the effective rate of production of O_2 , and β defines the point where the effective O_2 consumption is equivalent to 50% of the maximum value.

Thus M_- in organ compartments can be expressed as:

$$M_- = \begin{bmatrix} 0 \\ M_{O_2} = \widetilde{M}_{O_2} \frac{c_{t,O_2}}{\beta + c_{t,O_2}} \end{bmatrix}$$

The M_{O_2} differs from compartment to compartment. The sum of the maximum consumption rates of all organ compartments must under steady state conditions equal the rate which enters the body by ventilation.

The metabolic rates rely on the work that the body performs. In rest and under normal conditions, the production of CO_2 equals the rate, which is eliminated through the lungs, and M_+ is therefore modeled as the constant vector function, specific for each organ compartment:

$$M_+ = \begin{bmatrix} M_{CO_2} \\ 0 \end{bmatrix}$$

It could have situations where the metabolism is not in normal conditions, as: allergic reaction, malign hyperthermia, low temperature...

Apéndice C

Dissociation of gasses in blood

When writing the mass balance equations of the compartments in the blood transport models, it is assumed the existence of functions: which converts the partial pressures p (also called tension) to concentrations c . Furthermore when variables are changed in the mass balance equation: it is assumed the existence of the derivative of the dissociation functions $\frac{\partial c}{\partial p}$.

The dissociation functions are specific with respect to the substances as well as to the solvents. Thus for any substance that is wanted to keep track of, it is necessary to include a model of the dissociation of the substance into the different solvents in the model. Therefore to each solvent of the model, which is blood and different kinds of tissue: a dissociation vector function must be specified, in which the components are the dissociation functions of the solutes.

The pH value of the blood has been required as output of the blood transport model. The pH value is the negative logarithm of the concentration of hydrogen ions $[H^+]$. This is an important quantity measured during anaesthesia, as it interacts with the gas status of the blood. A measurement of the pH gives information about the acid-base balance, as the hydrogen ions are produced by acids, which dissociate. One acid in the blood is carbonic acid, formed by CO_2 soluted in water, and thus there are close relations between the CO_2 level and the pH value. Furthermore hydrogen, carbondioxide, and oxygen all form reversible combinations with hemoglobin: and thus changes of the blood content of one of the substances will displace the equilibrium of the reactions with hemoglobin, and change the concentration of all involved reactants.

A model of the gas dissociation in the blood must for any two tensions of carbondioxide and oxygen give the concentrations of the gasses and the pH value in the blood. The chemical interactions between these quantities imply that a change in one of the quantities causes at least three others to change as well. The only independent quantities of the five are the two tensions of gasses or the oxygen tension and the pH value.

The models give the concentrations of oxygen and carbondioxide as a function of tensions and the pH value. The models are developed for analyzing blood data: and they are consequently based on measurements of the pH value: the tensions of gasses: and other quantities that are not included in our work. Thus using these functions as submodels in the our blood transport model requires a model of the pH value. The pH value depends on the carbondioxide concentration and therefore the expression for the carbondioxide concentration is only implicitly given with the models of [5] combined with a model of the pH value.

The criteria for the pH model is that it depends on the carbondioxide level, and produces an monotonously decreasing curve with a pH value of the venous and arterial CO_2 concentration or tension points, which is close to the physiological values. The normal values for pH is 7,41 in arterial blood and 7,37 in

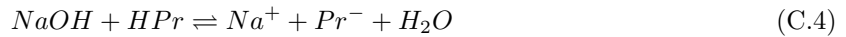
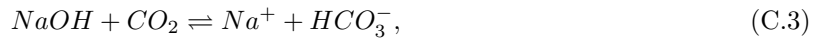
venous blood. Situations where the $[H^+]$ is raised are called acidosis; and if the concentration is below the normal level (corresponding to a high pH) one speaks about alkalosis. These changes in $[H^+]$ can either be due to a respiratory defect where the elimination of CO_2 in the lung is too slow or too fast: or it can be a metabolic acidosis/alkalosis, referring to situations when the derivation in pH is not primarily due to respiratory problems. Models including the metabolic acidosis/alkalosis relates to the electrolyte and fluid balance, and our concern is therefore restricted to model the respiratory disturbances and the respiratory compensations to metabolic disturbances of the pH system, which will be described in the following as the respiratory buffer system.

The physiological range of pH in blood for a normal man is 7,0–7,8. The blood contains several buffer systems which will ensure that the $[H^+]$ varies only slightly when a concentration of some acid in the blood is changed. The buffer systems will immediately neutralize the excess $[H^+]$ by combining with it, until the body eliminates the hydrogen ions via the kidneys. It is only be modeled the respiratory buffer system, and not include the metabolic excretion of hydrogen ions, as the excretion is a slow process, which it is assumed not to influence the state during an anesthesia.

The most important blood buffers are bicarbonate (produced by carbonic acid) and proteins, which make the buffer systems of the blood closely connected to the O_2 and CO_2 carriage in the blood plasma and the erythrocytes.

C.1. pH model

This model of pH is used because this is the only thorough model of the acid/balance known that relates the H^+ concentration and the carbondioxide concentration c_{CO_2} . The carbondioxide concentration c_{CO_2} expresses all the CO_2 transported by blood, both as dissolved CO_2 and as a bicarbonate ions (HCO_3^-). This pH model is based on four chemical reaction, all involving hydrogen. The chemical reactions are reversible processes of a nature so that the concentrations will adjust to a well defined equilibrium. Thus a change in one reaction will disturb reactions that involves one or several of the same quantities, and this is exactly what happens in a system described by the four reactions of the model.



Where Pr represents the protenaites.

The first two reactions describe the important blood buffers related to the transport of respiratory gasses.

For complete the characterization of the system, it is needed an equilibrium for dissociation of CO_2 and deoxyhemoglobin:

$$K_{a,CO_2} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[CO_2]}, \quad (C.5)$$

$$K_{a,Pr} = \frac{[Pr^-][H^+]}{[HPr]} \quad (C.6)$$

Where $K_{a,CO}$ and $K_{a,Pr}$ are the equilibrium constants for the dissociation curves of carbon dioxide and deoxyhemoglobin.

Conservation of charge gives:

$$[H^+] + [Na^+] \rightleftharpoons [HCO_3^-] + [Pr^-] \quad (C.7)$$

Finally mass balance of the chemical substance yields

$$c_{CO_2} \rightleftharpoons [CO_2] + [HCO_3^-] \quad (C.8)$$

$$[NaOH]_0 \rightleftharpoons [Na^+] \quad (C.9)$$

$$[HPr]_0 = [Pr^-] + [HPr] \quad (C.10)$$

These last six equations have six variables, with four initial concentrations and two equilibrium constants as parameters.

This six equations are solved with respect to $[H^+]$, and obtained the following third degree polynomial equation, with combinations of the initial conditions and equilibrium constants as coefficients.

$$0 = [H^+] + a_2[H^+]^2 + a_1[H^+] + a_0 \quad (C.11)$$

$$a_2 = K_{a,Pr} + [NaOH]_0 + K_{a,CO_2} \quad (C.12)$$

$$a_1 = K_{a,CO_2}([NaOH]_0 - c_{CO_2}) + K_{a,Pr}(K_{a,CO_2} + [NaOH]_0 - [HPr]_0) \quad (C.13)$$

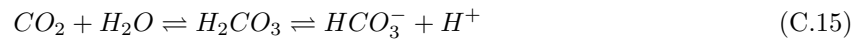
$$a_0 = K_{a,CO_2}K_{a,Pr}([NaOH]_0 - [HPr]_0 - c_{CO_2}) \quad (C.14)$$

The equation C.11 has three solutions, however it can be proved the existence of a unique positive real solution.

C.2. Carbondioxide dissociation

C.2.1. Carbondioxide dissociation in blood

The equation of carbondioxide dissociation is described as follows:



The first reaction from dissolved CO_2 to carbonic acid (H_2CO_3) is a rather slow reaction, but it is speeded up by the enzyme carbonic anhydrase. A large part of the carbonic acid is ionized into bicarbonate and hydrogen ions. The equilibrium of these reactions is given by the K_a -value,

$$K_a = 10^{-6,1} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2] + [H_2CO_3]} \quad (C.16)$$

Since the amount of dissolved CO_2 is much larger than the amount of carbonic acid $[H_2CO_3]$, the concentration of the latter can be ignored, also following the Henry's law it is known that: $[CO_2] = \alpha P_{CO_2}$, so previous equation can be written as follows:

$$K_a = 10^{-6,1} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}} \quad (C.17)$$

According to [5], the total concentration of CO_2 in blood (c_{CO_2}) can be calculated as a weighted sum of the concentration of CO_2 in the plasma and the erythrocytes:

$$c_{b,CO_2} = \varphi_{b,CO_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = c_{CO_2}^{Ery} \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}} + c_{CO_2}^{Pla} \left(1 - \frac{c_{Hb}}{c_{Hb}^{Ery}}\right), \quad (C.18)$$

where c_{Hb} represents the hemoglobin concentration.

The CO_2 concentration in erythrocytes is a sum of the bicarbonate concentration $[HCO_3^-]$ and dissolved CO_2 in erythrocytes:

$$c_{CO_2}^{Ery} = n [HCO_3^-] + \alpha_{CO_2}^{Ery} P_{CO_2} \quad (C.19)$$

Using the equality $\frac{K_a}{[H^+]} = 10^{pH-pK}$, the bicarbonate concentration is found from equation C.17:

$$[HCO_3^-] = \frac{K_a}{[H^+]} \alpha_{CO_2}^{Ery} P_{CO_2} \quad (C.20)$$

,knowing following equations:

$$pK_a = -\log_{10} K_a \quad (C.21)$$

$$pH = -\log_{10} [H^+] \quad (C.22)$$

C.20 can be written as follow:

$$[HCO_3^-] = \alpha_{CO_2}^{Ery} P_{CO_2} 10^{(pH-pK)} \quad (C.23)$$

So the total concentration is

$$c_{CO_2}^{Ery}(P, pH) = \alpha_{CO_2}^{Ery} P_{CO_2} (1 + 10^{(pH^{Ery(P,pH)} - pK^{Ery(P,pH)})}) \quad (C.24)$$

By equivalent calculations, the concentration in the plasma $c_{CO_2}^{Pla}$ is given by:

$$c_{CO_2}^{Pla}(P, pH) = \alpha_{CO_2}^{Pla} P_{CO_2} (1 + 10^{pH - pK^{Pla}(p,pH)}) \quad (C.25)$$

The pK and pH values of erythrocytes and plasma are also given by [5]:

$$pK^{Ery}(P, pH) = 6,125 - \log_{10}(1 + 10^{pH^{Ery(P,pH)} - 7,84 - 0,06S_{O_2}(P,pH)}) \quad (C.26)$$

$$pH^{Ery}(P, pH) = 7,19 + 0,77(pH - 7,4) + 0,035(1 - S_{O_2}(P, pH)) \quad (C.27)$$

$$pK^{Pla}(P, pH) = 6,125 - \log_{10}(1 + 10^{pH-8,7}) + \alpha_{CO_2}^{Pla} P_{CO_2} \quad (C.28)$$

Where S_{O_2} is the oxygen saturation of the hemoglobin and has been detailed in the previous section. The pH of the plasma is output from the pH model, which is going to be detailed in the next section.

The description of the CO_2 dissociation in the tissue is identical to that for plasma dissociation.

C.2.2. Carbondioxide dissociaton in tissue

In the tissue, the model for the CO_2 dissociation is equal to the plasma CO_2 dissociation model. Hence, the total concentration of CO_2 in blood can be calculated as a weighted sum of the concentrations of CO_2 in the plasma.

C.3. Oxygen dissociation

C.3.1. Oxygen dissociation in blood

The total concentration of oxygen c_{O_2} is calculated as the sum of dissolved oxygen and oxyhemoglobin [18]:

$$c_{b,O_2} = \varphi_{b,O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})) = \alpha_{O_2} P_{O_2} + c_{Hb} S_{O_2}(P, pH(c_{b,CO_2})), \quad (C.29)$$

where α_{O_2} is the solubility constant, c_{Hb} is the hemoglobin concentration of the blood, S_{O_2} yields the percentage of hemoglobin binded to O_2 and P the O_2 tension. Product $\alpha_{O_2} P_{O_2}$ gives oxygen concentration and it's obtained from Henry's law.

The fractional saturation of the hemoglobin with oxygen S_{O_2} is expressed as a function of the gas tension vector \mathbf{P} :

$$S_{O_2} = \frac{1}{1 + e^{-y(\mathbf{P})}} \quad (C.30)$$

where y is:

$$y(\mathbf{P}) = 1,875 + x(\mathbf{P}) - x_0(\mathbf{P}) + h(\mathbf{P}) \quad (C.31)$$

$$\tanh(0,5343(x(\mathbf{P}) - x_0(\mathbf{P}))) \quad (C.32)$$

$$h(\mathbf{P}) = (3,5 + a(\mathbf{P})) \quad (C.33)$$

$$x(\mathbf{P}) = \log((\mathbf{P})/kPa) \quad (C.34)$$

$$x_0(\mathbf{P}) = 1,946 + a(\mathbf{P}) + 0,055(T - 37) \quad (C.35)$$

$$\begin{aligned} a(\mathbf{P}) &= -0,72(pH(c_{CO_2}(\mathbf{P})) - 7,4) + 0,09 \log((\mathbf{P})/5,33kPa) \\ &= +(0,07 - 0,03x_{Hbf})(c_{dpg}/mole/l - 5) \\ &= -0,368x_{HbCO} - 0,174x_{Hi} - 0,28x_{Hbf} \end{aligned} \quad (C.36)$$

The model parameters are: the substance fraction of fetal hemoglobin x_{Hbf} , the substance fraction of hemoglobin x_{Hi} , the substance fraction of carboxyhemoblobin x_{HbCO} , the concentration of 2,3 -

diphosphoglycerate in the erythrocytes c_{dpg} , and the temperature T . These equations are an implicit expression for the saturation, as the expression depends on pH, and pH depends on carbondioxide concentration $c_{CO_2}(\mathbf{P})$, that in turn depends on saturation.

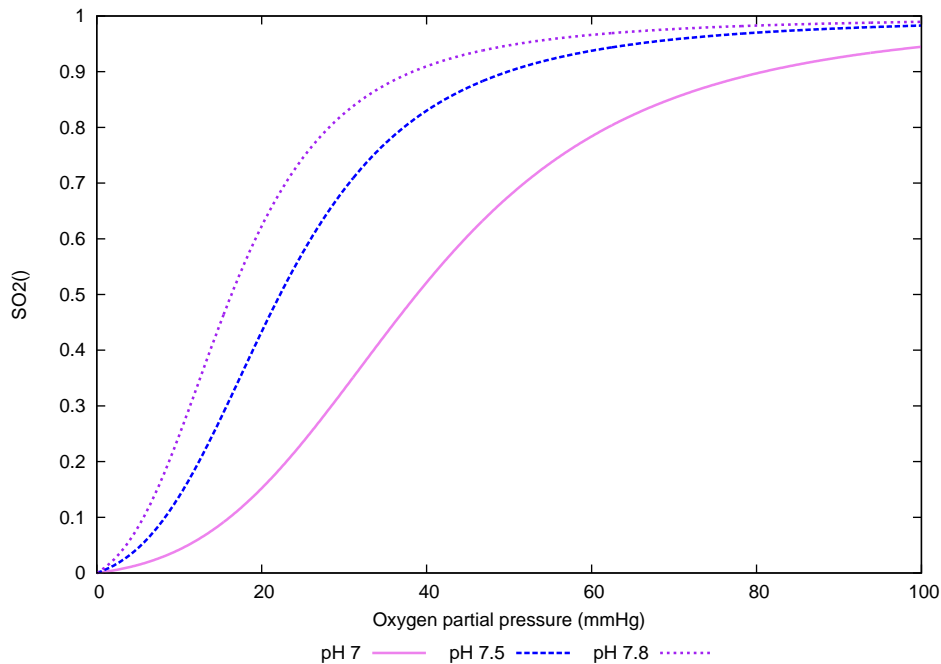
C.3.2. Oxygen dissociation in tissue

On the other hand, O_2 dissociation in the tissue is obtained by Henry's law

$$c_{t,O_2} = \alpha_{O_2} P_{O_2} \quad (C.37)$$

C.4. Dissociation curves and pH

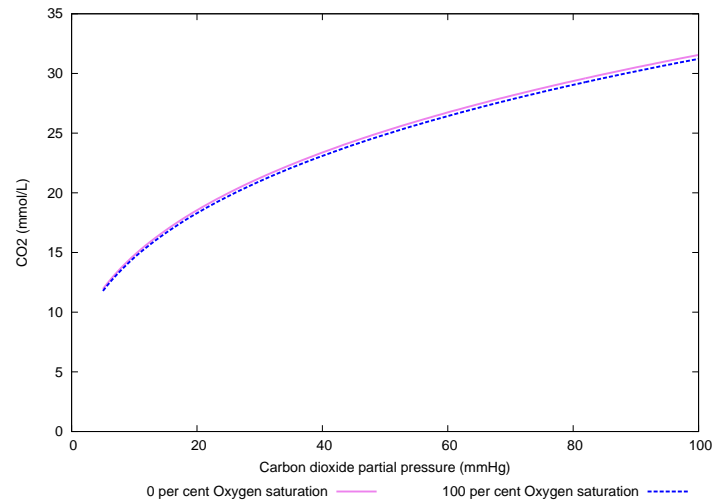
Once, dissociation of gasses is explained, different parameters can be represented. First graphic it's going to be explained is the hemoglobin saturation curve for O_2 as a function of O_2 partial pressure and pH, highlighting the Bohr effect that is going to be explained then.



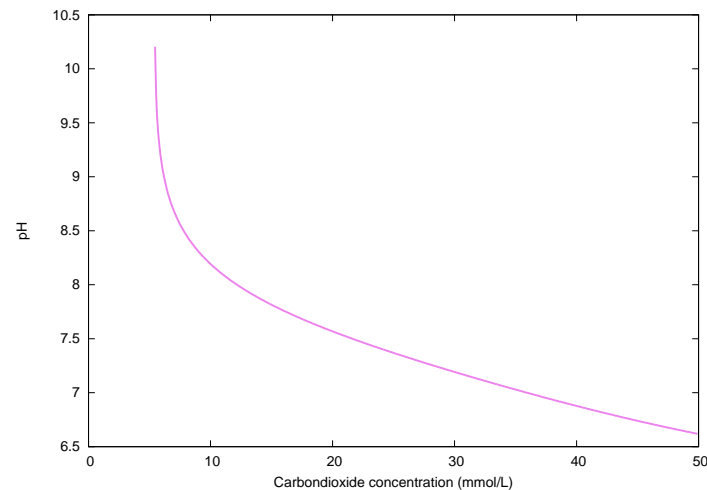
As it can be seen, there are represented three curves. The curve in the middle shows normal values, the right curve is the curve which corresponds to the tissues and the curve on the left corresponds to the lungs.

The initial curve moves to the right on tissues because of the increment of the partial pressure of carbondioxide (it occurs because metabolism stimulates the release of oxygen) and temperature, as well as a decrease of pH, which happens due to dissociation of carbondioxide in H^+ and HCO_3^- . As a result of this displacement, at the same oxygen partial pressure, blood has less saturation, it is less oxygen-related and can give it to the tissues. This capacity for hemoglobin of dropping O_2 due to changes in CO_2 and pH it is called Bohr effect.

The initial curve moves to the left when a decrease of the partial pressure of carbondioxide, temperature and an increment of pH happens. The decrease of the partial pressure of carbondioxide occurs because in the lungs carbondioxide concentration is lower. Due to this decrease, ph increases. Both factors become hemoglobin more related with oxygen. Mechanism which gets that the union between oxygen and hemoglobin happens and that this moves out carbondioxide from blood it is known as Haldane effect.



The curve on the left has no presence of oxygen while the right one does. What it can be observed is that both curves have similar appearance, but if the image was amplified it could be seen how the curve that not has presence of oxygen presents higher carbondioxide concentrations.



The pH value of blood is obtained from the total concentration of CO_2 in the blood. As the levels of carbondioxide increase, the equilibrium of the carbonate buffer shifts. More carbonic acid H_2CO_3 is made, which then increases the acidity of the blood, this happens in tissues while in lungs the opposite happens.