



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Centro de Investigación en Matemáticas

Estudio dinámico de los mecanismos de regulación del ciclo cardiaco

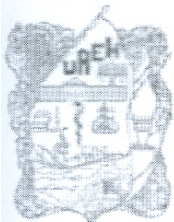
Tesis que para obtener el título de
Maestro en Matemáticas

presenta

Moisés Martínez Estrada

bajo la supervisión de
Dr. Moisés Santillán Zerón

Mineral de la Reforma, Hidalgo. Marzo de 2019.



Mineral de la Reforma, Hgo., a 3 de diciembre de 2018

Número de control: ICBI-D/1150/2018
 Asunto: Autorización de impresión de tesis.

MTRO. JULIO CÉSAR LEINES MEDECÍGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al C. Moisés Martínez Estrada, alumno de la Maestría en Matemáticas con número de cuenta 232762, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Estudio dinámico de los mecanismos de regulación del ciclo cardiaco" en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. Roberto Ávila Pozos
SECRETARIO	Dr. Federico Menéndez Conde Lara
VOCAL	Dr. Moisés Santillán Zerón
SUPLENTE	Dr. Raúl Temoltzi Ávila

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
 Director del ICBI

**JAEH
BIBLIOTECA**

ORSC/POJM

Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
 Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
 México. C.P. 42184
 Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2231
 Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx



Isaac Newton decía que él había podido ir más lejos porque se sentaba en hombros de gigantes. Dedico este trabajo a mis dos gigantes, que si estoy en donde estoy se lo debo a ellos:

A mis padres.

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios por otorgarme vida y sapiencia suficiente para realizar las cosas que más disfruto.

Agradezco a todos mis profesores que me formaron durante la licenciatura y maestría. Gracias por su tiempo y conocimientos compartidos.

A mi asesor de tesis, muchas gracias por aceptarme como tesista, por guiarme durante el proyecto y por todo su tiempo dedicado.

A mis sinodales les doy las gracias por leer este trabajo y por sus atinadas observaciones para mejorarlo.

Al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados unidad Monterrey, muchas gracias por abrirme sus puertas, darme un espacio en sus instalaciones y permitirme hacer uso de ellas. Así mismo agradezco a los investigadores que hicieron observaciones para mejorar el trabajo.

A mis compañeros del Cinves, gracias por el tiempo compartido, su amistad y la bonita despedida.

A mis compañeros de maestría gracias por su amistad, compartir esta etapa y los buenos momentos.

A mi hermano Mario, gracias por apoyarme y recordarme que no debo tardar en terminar mis proyectos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología gracias por patrocinar éste trabajo. Sin su apoyo todo sería más complicado.

Finalmente, quiero agradecer a todas las personas que de alguna forma me apoyaron o se vieron involucradas en el proceso de este proyecto.

Índice general

Índice de figuras	VII
Introducción	X
1. Fisiología Cardiovascular	1
1.1. El corazón humano	1
1.2. Ciclo cardiaco	3
1.2.1. Fases del ciclo cardiaco	4
1.3. Gasto cardiaco	7
1.3.1. Regulación del volumen sistólico	7
1.3.2. Frecuencia cardiaca	8
1.3.3. Retorno venoso	9
1.4. Presión arterial media	12
1.4.1. Mecanismos de regulación de la PAM	13
1.4.2. Sistema nervioso autónomo	14
1.4.3. Sistema barorreceptor	17
1.5. Cardiopatías	19
1.5.1. Insuficiencia cardiaca	19
1.5.2. Hipertensión	19

2. Conceptos y principios físicos	21
2.1. Definiciones	21
2.2. Sólido viscoelástico Kelvin-Voigt	23
2.3. Modelo Windkessel	24
2.4. Cilindro de pared delgada	28
3. Modelado	31
3.1. Modelado del ciclo cardiaco	31
3.1.1. Fase II. Contracción isovolumétrica	37
3.1.2. Fase III. Eyección	38
3.1.3. Fase IV. Relajación	38
3.1.4. Fase I. Llenado	39
3.2. Caracterización de las variables de regulación	40
3.2.1. Tonos simpáticos y parasimpáticos	40
3.2.2. Frecuencia cardiaca	41
3.2.3. Capacitancia	42
3.2.4. Resistencia	43
4. Resultados y conclusiones	44
4.1. Ciclo cardiaco	45
4.2. Regulación	48
4.3. Algunas cardiopatías	55
4.3.1. Insuficiencia cardiaca	55
4.3.2. Hipertensión	60
4.4. Conclusiones	62
Apéndices	65

A. Código Matlab	65
Bibliografía	71

Índice de figuras

1.1.	Esquema del corazón y direcciones del flujo sanguíneo [1].	2
1.2.	Sistema de conducción eléctrico del corazón [8].	3
1.3.	Diagrama Presión-Volumen [1].	6
1.4.	Curvas de presión ventricular y volumen sanguíneo en un ciclo cardiaco [1].	6
1.5.	Distribución de la volemia en el sistema vascular [6].	10
1.6.	Sistema vascular. Se muestran los vasos de capacitancia y resistencia [6].	11
1.7.	Inervación del sistema simpático y parasimpático en la vasculatura y el corazón [1].	15
1.8.	Sistema barorreceptor [1].	17
1.9.	Respuesta del sistema barorreceptor a un aumento de la PAM.	18
2.1.	Modelo Kelvin-Voigt, compuesto por un resorte y un amortiguador conectados en paralelo.	24
2.2.	Diagrama de un Windkessel [10].	25
2.3.	Modelo Windkessel de dos elementos, compuesto por un capacitor y una resistencia.	25
2.4.	Tensiones longitudinales (σ_ℓ) y radiales (σ_r) que se generan por la presión que ejerce un fluido dentro del cilindro sobre sus paredes [13].	28
2.5.	La presión interna hace que aumente el radio del cilindro.	28
2.6.	Diagrama de fuerzas actuando sobre un anillo de longitud L	29
3.1.	Arquitectura del ventrículo izquierdo [7].	32
3.2.	Estructura del ventrículo para el modelo.	32

3.3.	Sección del cilindro que contiene a la fibra.	33
3.4.	Tensión pasiva que sufre un pedazo infinitesimal de la fibra.	35
3.5.	Izquierda: Gráfica de T_{iso} para calcular el tiempo de duración de la Fase II. Derecha: Gráfica de T_{len} para calcular el tiempo de duración de la Fase I.	42
3.6.	Interpolación de los valores de R para VD= 120 ml.	43
4.1.	Diagrama de retroalimentación del sistema barorreceptor.	44
4.2.	Columna izquierda: resultados de la simulación con el modelo propuesto. Columna derecha: resultados de las simulaciones reportadas por Moulton y Secomb [15].	47
4.3.	Gráficas de los tonos simpáticos y parasimpáticos. El rango de mejor respuesta está entre los 80 y 125 mmHg.	48
4.4.	Izquierda: gráfica de H_p , valor mínimo de 40 lpm. Derecha: gráfica de H_s , valor máximo de 180 lpm.	49
4.5.	Izquierda: Gráfica de H . Derecha: Cambio de la FC como función de la frecuencia vagal y simpática según Zisque y Levy [28].	49
4.6.	Resultados obtenidos en la simulación numérica de un corazón sano con VD inicial de 120 ml.	51
4.7.	Interpolación de los valores de R para VD= 150 ml.	53
4.8.	Resultados obtenidos en la simulación numérica de un corazón sano con VD inicial de 150 ml.	54
4.9.	Simulaciones con distintos valores de contractilidad F_0 . Columna izquierda con VD= 150 ml, columna derecha con VD = 120 ml. Se muestran también los valores normales graficadas en las Figuras 4.6 y 4.8 para hacer una comparación directa.	57
4.10.	Valor máximo de $F_0 = 36$ kPa al cual el sistema permanece dentro de la franja normal. Valor mínimo de $F_0 = 33.5$ kPa para el cual hay presencia de ambos tipos de IC.	59
4.11.	Simulación con resistencia vascular aumentada.	61

Introducción

En 1628 el médico inglés William Harvey publicó el tratado *De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (Ensayo anatómico sobre el movimiento del corazón y la sangre en los animales). En él se establece el concepto actual de circulación sanguínea como un circuito cerrado, y cuyo motor de movimiento, o bomba, es el corazón.

Desde entonces, el desarrollo de la fisiología vascular (y la fisiología en general) ha sido posible gracias a la aplicación de la física. Inherente al uso de la física viene el uso de las matemáticas, razón por la que algunos fisiólogos, físicos y matemáticos han empleado métodos matemáticos con el fin de entender procesos fisiológicos.

Durante décadas se han desarrollado modelos matemáticos para describir o predecir (o ambas) los fenómenos involucrados en la aparición y evolución de enfermedades cardiovasculares. La modelación matemática, al ser eficaz y versátil, no solo contribuye al desarrollo de tratamientos en enfermedades, sino que tiene la ventaja de analizar distintas variables al mismo tiempo y someter al sistema a diferentes condiciones fisiológicas.

El principal objetivo de éste trabajo es establecer un modelo matemático que imite un sistema particular de regulación de la presión arterial: el sistema barorreceptor. El modelo debe considerar las variables fisiológicas involucradas en la regulación de la presión arterial y mostrar su evolución bajo condiciones normales y patológicas latido a latido.

Dado que el trabajo de tesis es multidisciplinario, se ha dividido el contenido en cuatro partes:

En el Capítulo 1 se estudia el sistema fisiológico real. Se da un breve resumen de la descripción anatómica del corazón, así como de su funcionamiento latido a latido. También se describen las principales variables que intervienen en la regulación de la presión arterial y se habla de algunas cardiopatías que alteran dicha regulación.

El Capítulo 2 está destinado en entender la física del problema. Se describen las características físicas a considerar para conectar el sistema fisiológico real a estudiar y el modelo matemático que pretende imitarlo.

En el Capítulo 3 se deduce el modelo matemático, haciendo uso de los conceptos físicos descritos en el capítulo anterior y de estudios previos reportados en la literatura.

En el último capítulo se resuelven las ecuaciones diferenciales establecidas en el capítulo 3, se somete el modelo a distintas condiciones fisiológicas y se hacen las conclusiones respectivas.

En la parte final del trabajo se encuentra el apéndice A donde se muestra la parte computacional requerida para resolver las ecuaciones.

Se han marcado con negrita aquellas palabras que se usarán frecuentemente a lo largo del trabajo.

Capítulo 1

Fisiología Cardiovascular

Este capítulo está basado completamente en la literatura médica. Para comprender la primera parte del modelo matemático se debe conocer la función del corazón como bomba. Por ello se describen los eventos que comprenden el ciclo cardiaco, que incluyen los fenómenos mecánicos, de contracción y relajación de las cavidades cardiacas, así como los cambios de niveles de presión y volumen en cada latido del corazón.

La segunda parte del modelo trata de la regulación de la presión arterial. Sin embargo, la presión arterial es la variable ya regulada; para llevar a cabo este proceso participan diversos factores propios de sistema cardiovascular. Es por eso que se da un breve resumen de todos aquellos factores que intervienen en la regulación de la presión arterial. También se describen algunas cardiopatías que influyen o afectan a dichos factores que mantienen la presión arterial estable.

1.1. El corazón humano

El corazón es el órgano encargado de impulsar la sangre a todo el sistema circulatorio. Está compuesto esencialmente por tejido muscular llamado *miocardio* que es el encargado de la contracción muscular, y en menor medida por tejido fibroso y conectivo llamados *pericardio* (recubierta externa del corazón) y *endocardio* (recubrimiento de las paredes de las aurículas y ventrículos).

El corazón está formado por un *corazón derecho* que bombea sangre hacia los pulmones y un *corazón izquierdo* que bombea sangre hacia los organos periféricos. Cada corazón está formado a su vez por dos cavidades: una *aurícula* y un *ventrículo*.

A las cavidades del corazón derecho se les llama aurícula derecha y ventrículo derecho. Análogamente para el corazón izquierdo [2]. Cada aurícula se comunica con su respectivo ventrículo mediante un orificio provisto de una válvula, llamadas *válvula tricúspide* para el corazón derecho y *válvula mitral* para el corazón izquierdo. A su vez, el ventrículo derecho se comunica con los pulmones a través de la *válvula pulmonar* y el ventrículo izquierdo se comunica con la aorta a través de la *válvula aórtica*. A las válvulas mitral y tricúspide se le nombra por *válvulas auriculoventriculares* o simplemente *válvulas AV*, y a las dos restantes como *válvulas semilunares* [1, 2].

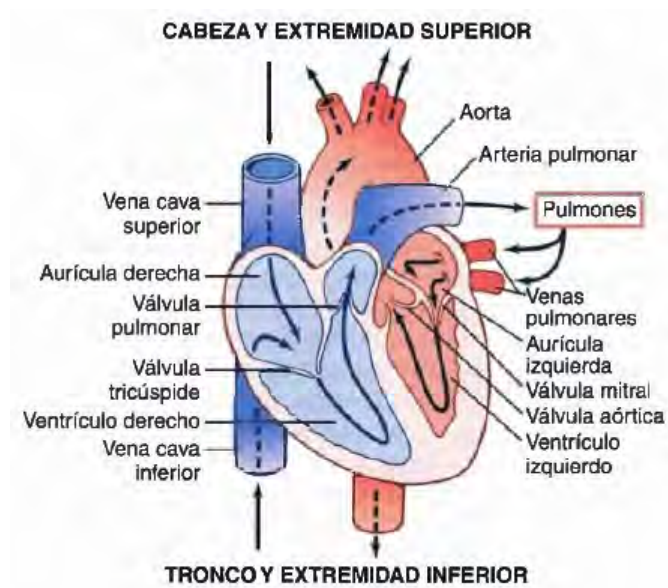


Figura 1.1: Esquema del corazón y direcciones del flujo sanguíneo [1].

La vía del flujo sanguíneo se da de la siguiente forma: a la aurícula derecha entra la sangre que regresa al corazón vía *vena cava inferior* y *superior*; de la aurícula derecha pasa por la válvula tricúspide al ventrículo derecho el cual se contrae y bombea la sangre a la arteria pulmonar a través de la válvula pulmonar. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares. Al contraerse la aurícula izquierda expulsa la sangre al ventrículo izquierdo pasando por la válvula mitral y finalmente el ventrículo izquierdo bombea la sangre a la aorta para ser distribuida a todo el organismo.

Las válvulas AV y semilunares se cierran cuando el gradiente de presión empuja la sangre en dirección contraria del flujo normal, y se abren cuando el gradiente de presión fuerza la sangre en dirección normal del flujo.

1.2. Ciclo cardiaco

El corazón se contrae y se relaja de forma cíclica y propulsa la sangre hacia el sistema vascular. La contracción se denomina *sístole*, ya sea auricular o ventricular, y a la relajación se le llama *díastole*, también auricular o ventricular. Durante cada ciclo de contracción-relajación ocurre una secuencia de fenómenos eléctricos y mecánicos que generan cambios de presión, de volumen y de flujo sanguíneo así como la apertura y cierre de las válvulas cardiacas [3].

Cada ciclo se inicia con la generación de un *potencial de acción* en el *nodo sinoauricular* o **nodo SA**, que está localizado próximo a la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. Desde ahí se propaga al tejido auricular por medio de las *vías internodulares anterior, media y posterior*. Después de excitar toda la masa muscular auricular, el potencial de acción llega hasta el *nodo auriculoventricular* o **nodo AV**. Una vez atravesado el nodo AV, la excitación invade el *haz de His*. Al llegar a la bifurcación del haz, el potencial viaja por cada una de las dos ramas y de ahí a las *fibras de Purkinje*, que inervan ambos ventrículos. El objetivo del potencial de acción es despolarizar las membranas celulares del miocardio para iniciar la contracción muscular.

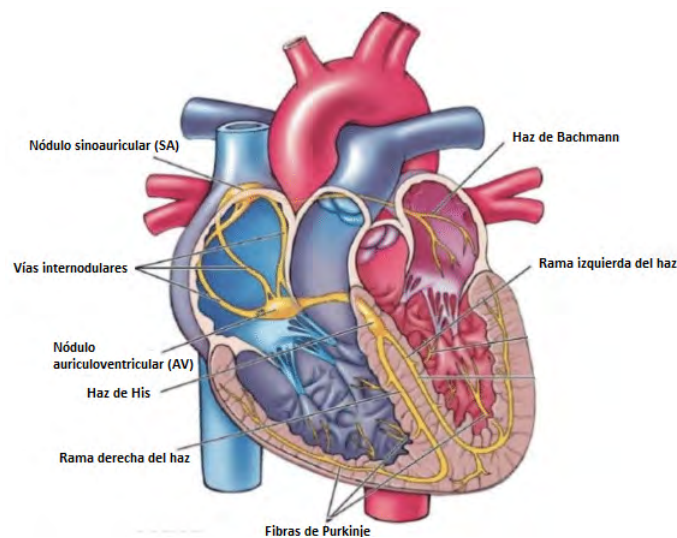


Figura 1.2: Sistema de conducción eléctrico del corazón [8].

Hay un retraso de aproximadamente 0.1 segundos durante el paso del potencial de acción de las aurículas a los ventrículos, en el nodo AV. Esto permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos, bombeando así sangre a los ventrículos y llenándolos antes de que éstos se contraigan. El nodo SA es el marca paso cardiaco, su frecuencia de activación determina la frecuencia con que late el corazón [1].

El ciclo cardiaco se lleva a cabo en cuatro fases, repartidos en dos períodos: la **sístole** (fase II y III) y la **diástole** (fase I y IV). Como el tema de interés de este trabajo es estudiar la dinámica del corazón izquierdo, sólo se describen los eventos que ocurren en éste durante un ciclo cardiaco. De ahora en adelante cuando se diga *sístole* o *diástole* nos referiremos a la ventricular izquierda. Los eventos que ocurren en el corazón derecho son similares a los descritos para el corazón izquierdo en lo que se refiere a la secuencia de las aperturas y cierres vavulares, aunque a diferentes niveles de presión y cambios volumétricos.

1.2.1. Fases del ciclo cardiaco

Fase I. Período de llenado. Éste período comienza con la apertura de la válvula mitral. Antes de que la válvula abra, el volumen inicial del ventrículo es de aproximadamente 50 ml (*volumen telesistólico*) y presión ventricular de 2 a 3 mmHg.

Cuando la válvula mitral abre, la sangre almacenada en la aurícula fluye rápidamente hacia el ventrículo, a esto se le llama *período de llenado rápido* y dura aproximadamente el primer tercio de la diástole. Durante el segundo tercio continúa fluyendo sangre desde las venas, pasa a través de la aurícula directamete hacia el ventrículo. En el último tercio la aurícula se contrae y aporta un flujo extra de aproximadamente el 20 % del llenado del ventrículo [1].

El volumen final del ventrículo es de aproximadamente 120 ml, denominado *volumen diastólico final*. La presión ventricular, aproximadamente aumenta entre 5 a 7 mmHg.

Fase II. Período de contracción isovolumétrica. Al comenzar la contracción ventricular se produce un aumento súbito de la presión ventricular lo que provoca que se cierre la válvula mitral para impedir flujo retrógado de la sangre hacia la aurícula. Durante 0.02 a 0.03 segundos la presión al interior del ventriculo continúa aumentando hasta igualarse a la presión que hay en la aorta, un valor de aproximadamente 80 mmHg [1]. Esta es la presión mínima en la aorta durante la diástole, la cual recibe el nombre de **presión diastólica**. En este período el volumen del ventrículo no se modifica, pues las válvulas mitral y aórtica permanecen cerradas, por lo tanto no hay vaciado de sangre.

Fase III. Período de eyección. Cuando la presión ventricular aumenta ligeramente por encima de 80 mmHg, la presión abre la válvula aórtica de modo que aproximadamente el 70 % del vaciado de sangre se produce durante el primer tercio del período de eyección, el 30 % restante del vaciado ocurre durante los dos tercios finales. El volumen eyectado es de alrededor de 70 ml, lo que se denomina **volumen sistólico**. Al volumen que queda en el ventrículo, de un promedio de 50 ml, se denomina *volumen telesistólico*. La *fracción de eyección* es la fracción del volumen telediastólico que es expulsada a la aorta y es de aproximadamente el 60 % [1].

En la eyección la presión sistólica aumenta debido a la contracción intensa del ventrículo. La presión ventricular máxima alcanzada en este período es de aproximadamente 120 mmHg. A esta presión se le nombra **presión sistólica** y es la presión máxima alcanzada en la aorta durante la sístole.

Fase IV. Período de relajación isovolumétrica. Al final de la sístole comienza a descender la presión ventricular rápidamente. La presión elevada de la aorta, que se acaba de llenar de sangre, supera la presión ventricular que va en descenso, lo que empuja la sangre de regreso al ventrículo y esto provoca el cierre súbito de la válvula aórtica. En el lapso de 0.03 a 0.06 segundos el ventrículo continúa relajándose, la presión desciende por debajo de la presión auricular (2 a 3 mmHg) y la válvula mitral se abre, permitiendo que el ventrículo se llene y comience un nuevo ciclo [1].

El diagrama de la Figura 1.3 es muy útil para ilustrar las cuatro fases del ciclo cardiaco con sus respectivos valores máximos y mínimos de presión ventricular y volumen sanguíneo, así como el cierre y apertura de las válvulas cardiacas. En la Figura 1.4 se ilustran las curvas de presión y volumen graficados contra el tiempo, durante la sístole y diástole. La reproducción numérica tanto del diagrama presión-volumen y de las curvas de presión y volumen son el objetivo de la primera parte del modelo matemático ya que éstas dictan el valor de la presión arterial en cada latido.

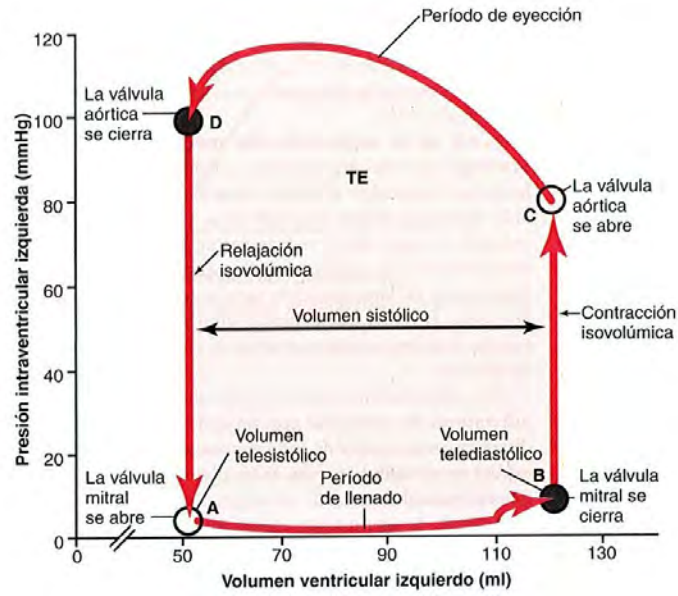


Figura 1.3: Diagrama Presión-Volumen [1].

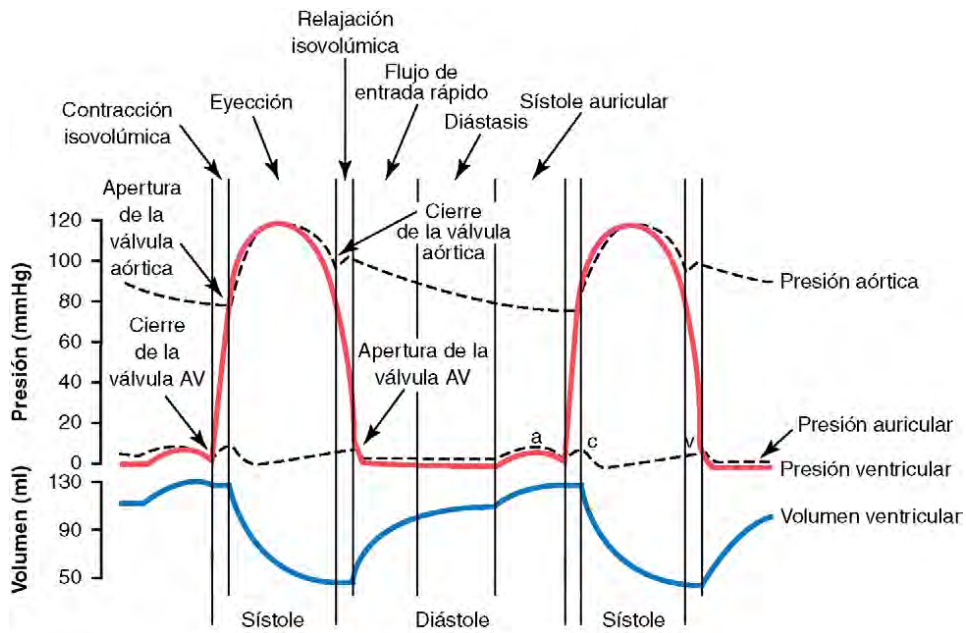


Figura 1.4: Curvas de presión ventricular y volumen sanguíneo en un ciclo cardíaco [1].

1.3. Gasto cardiaco

El **gasto cardiaco (Gc)** se define como el volumen de sangre (en litros) que expulsa el corazón en un minuto y corresponde al producto del volumen sistólico (Vs) por la frecuencia cardiaca (FC):

$$Gc = V_s \times FC.$$

Se puede hablar de gasto cardiaco del corazón derecho e izquierdo, pero en condiciones normales el gasto de ambos corazones es el mismo.

En un varón en reposo y en posición supina, promedia 5.0 L/min (70 ml por 72 latidos por minuto); el gasto cardiaco se mantiene relativamente constante y su valor varía en proporción a las necesidades metabólicas del organismo; este cambio puede producirse con modificaciones de la frecuencia cardiaca, el volumen por latido o ambos.

1.3.1. Regulación del volumen sistólico

El volumen sistólico está determinado por tres factores que garantizan que los dos ventrículos bombeen el mismo volumen de sangre: la precarga, la contractilidad y la postcarga.

- i) **Precarga.** Cuando el ventrículo se ha llenado, el volumen de sangre que contiene ejerce presión sobre las paredes del ventrículo lo que distiende a las fibras cardiacas del miocardio ventricular en una cierta longitud inicial previa a la contracción. El término *precarga* se refiere a la *tensión pasiva* a la que se somete una fibra muscular al ser estirada inmediatamente antes de ser estimulada. Corresponde a la longitud de la fibra cardiaca en el instante previo a la contracción, la cual depende del volumen de sangre que llena los ventrículos al final de la diástole [3, 5].

La ley de **Frank-Starling** establece que, dentro de ciertos límites, a mayor longitud diastólica de la fibra (cuanto más se llene el ventrículo en la diástole), la fuerza de contracción y la velocidad del desarrollo de tensión serán mayores, lo cual produce un incremento del volumen sistólico. A lo anterior también se le conoce como *relación fuerza-longitud* [1, 2, 5].

- ii) **Postcarga.** La expulsión de sangre del corazón se inicia cuando la presión en el ventrículo izquierdo es mayor a la existente en la aorta (unos 80 mmHg). La presión más alta en el ventrículo hace que la sangre abra la válvula aórtica. Se denomina *postcarga* a la presión que debe superarse para la apertura de dicha válvula [5].

De forma equivalente, se puede definir la postcarga como la *tensión activa* que debe desarrollar el músculo cardiaco para abrir la válvula aórtica y desplazar el volumen sanguíneo intraventricular (precarga) [3]. En el corazón intacto, la postcarga está dada por la oposición que existe al vaciamiento ventricular. Esta oposición se presenta, a su vez, por la resistencia de la válvula aórtica, la impedancia (resistencia) de la aorta, la viscosidad de la sangre y la resistencia periférica; para fines prácticos los primeros dos factores pueden considerarse constantes, así que el principal factor determinante de la postcarga es la *resistencia periférica* [3].

- iii) **Contractilidad.** Aunque el término *contractilidad* se utiliza con frecuencia, resulta difícil de definir. Aquí se referirá a las características intrínsecas- estructurales y metabólicas- de la fibra cardiaca, que determina la velocidad con que ésta genera tensión y se acorta, así como la magnitud del acortamiento, independiente de la pre y postcarga que se le imponga [3], o sea, la fuerza de la contracción muscular cardiaca con cualquier pre y postcarga dada [5].

1.3.2. Frecuencia cardiaca

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia cardiaca normal en un adulto sedentario de 40 años, sano y en reposo promedia 72 latidos por minuto (lpm) y es el nodo SA el marca paso cardiaco dominante. Durante la actividad muscular, como el ejercicio, o la excitación emocional -el miedo por ejemplo- la FC puede acelerarse por encima de los 100 lpm. En atletas de alto rendimiento, la FC está entre 50 y 60 lpm [4].

La frecuencia cardiaca está determinada por la combinación de: *i)* la frecuencia intrínseca de descarga del nodo sinusal, *ii)* el *tono* (frecuencia de descarga eléctrica) vagal que disminuye la FC y *iii)* el tono simpático que tiende a aumentarla [3].

El nodo SA está bajo la influencia de los tonos de ambas divisiones del *sistema nervioso autónomo (SNA)*: los sistemas *simpático* y *parasimpático (vago)*. Estos sistemas funcionan de manera recíproca: un aumento en la actividad de un componente causa o provoca una disminución en la actividad del otro.

Cuando ambas divisiones del sistema nervioso autónomo están bloqueadas, la frecuencia cardíaca en adultos jóvenes promedia unos 100 lpm. Ésta frecuencia se llama **frecuencia cardíaca intrínseca** [4]. La **FC basal** es la mínima cantidad de pulsaciones por minuto que debe tener el corazón para mantener las constantes vitales, la cual es de entre 40 y 50 lpm. No confundir con la **FC en reposo** que es el mínimo pulso que tiene una persona en reposo, en estado consciente y despierto, y éste valor va de los 70 a los 80 lpm. La **FC máxima** es el mayor valor de la FC que se alcanza en un esfuerzo de máxima intensidad. Hough *et al.* [30] da un resumen de las diferentes fórmulas para calcular la FC máxima. Según los autores la fórmula más recomendable es la de Tanaka *et al.* [31], donde para un adulto de 40 años es de 180 lpm. Sin embargo, ninguna fórmula es considerada incuestionable.

1.3.3. Retorno venoso

El *retorno venoso* es la cantidad de sangre que llega desde la venas a la aurícula derecha cada minuto, constituyendo la precarga. En condiciones normales, el retorno venoso es igual al gasto cardiaco, pues el corazón sólo envía lo que recibe, es decir, el volumen de eyección es igual al volumen de llenado.

Cuando el retorno venoso aumenta, el volumen sistólico ventricular derecho aumenta por la ley de Frank-Starling. Esto provoca que el gasto cardiaco del corazón derecho aumente y exceda temporalmente el del corazón izquierdo. Con este desequilibrio momentáneo, la sangre se acumula en la vasculatura pulmonar y eleva la presión venosa pulmonar y la presión auricular izquierda, lo que provoca el aumento del volumen sistólico ventricular izquierdo, nuevamente por la ley de Frank-Starling. Rápidamente el volumen sistólico ventricular izquierdo iguala al volumen sistólico ventricular derecho aumentado, incrementando así el gasto cardiaco.

Son varios los factores que regulan el retorno venoso, sin embargo el factor más importante es la **capacitancia**.

1.3.3.1. Capacitancia

Al igual que en un circuito eléctrico, la **capacitancia venosa** se define como la fracción de la volemia (volumen total de sangre en el cuerpo) que puede albergar. En otras palabras, es la capacidad de un vaso para almacenar sangre.

Los vasos que conforman los **vasos de capacitancia** son las *arterias* y *venas*. La mayor parte del volumen sanguíneo en reposo, casi el 60%, está en las venas de la

circulación general, y en las arterias el 15%; por eso, el principal moderador de la capacitancia vascular son las venas. Las paredes de estos vasos pueden dilatarse y contraerse en respuesta al volumen de sangre disponible en la circulación.

Dado que las venas almacenan gran porcentaje de este líquido, funcionan como reservorios sanguíneos y protegen al cuerpo de eventos graves como la hemorragia. La *vasoconstricción* reduce la volemia en dichos vasos y permite que fluya más sangre al corazón y otros vasos donde es más necesario [5]. De ésta forma, al disminuir la capacitancia de los vasos, se aumenta el retorno venoso, pues hay más volumen de sangre circulando que regresa al corazón, y por consecuencia se aumenta el gasto cardiaco.

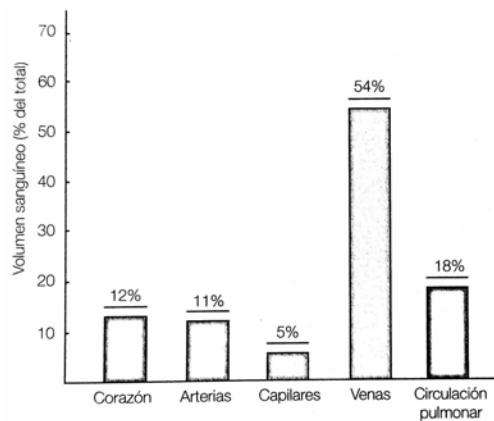


Figura 1.5: Distribución de la volemia en el sistema vascular [6].

Algunos autores [5, 6] escriben que también la **resistencia vascular** es un factor regulador del retorno venoso. Aunque aquí no lo consideramos como un factor regulador, sí lo es para la regulación de la presión arterial, por lo que se dará una breve explicación del concepto.

1.3.3.2. Resistencia vascular

Al igual que en mecánica de fluidos, la resistencia vascular es la fuerza que se opone al flujo de sangre principalmente como resultado de la fricción de esta contra la pared de los vasos.

Cuando un líquido se desplaza en un tubo siguiendo un flujo laminar, la resistencia (R) al flujo depende de las características tanto del fluido como del vaso, y viene

determinada por la ecuación de Poiseuille-Hagen:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

donde η es la viscosidad de la sangre, L y r son respectivamente, la longitud y el radio (o calibre) del vaso.

El principal determinante de la resistencia al flujo de sangre a través de cualquier vena del sistema circulatorio es el calibre, pues la resistencia varía inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso. Por tanto, toda variación de resistencia de un vaso, de un lecho vascular o del sistema circulatorio en su conjunto es debida fundamentalmente a cambios en el diámetro vascular. Pequeñas variaciones en el radio producirán grandes cambios en las resistencias vasculares [6].

La *resistencia periférica total (RPT)* es la que presentan todos los vasos de la circulación general. Contribuyen a ella, en su mayor parte, los vasos de pequeño calibre, como las *arteriolas*, *capilares* y *vénulas*, llamados, entonces, **vasos de resistencia**; sin embargo, los principales determinantes de la resistencia vascular son las arteriolas. Con la modificación de su diámetro, la principal función de estos vasos es regular la RPT y con ella, la presión y el flujo sanguíneo a los tejidos. El principal centro regulador de esta resistencia es el centro cardiovascular del bulbo raquídeo, que se describe más adelante [5].

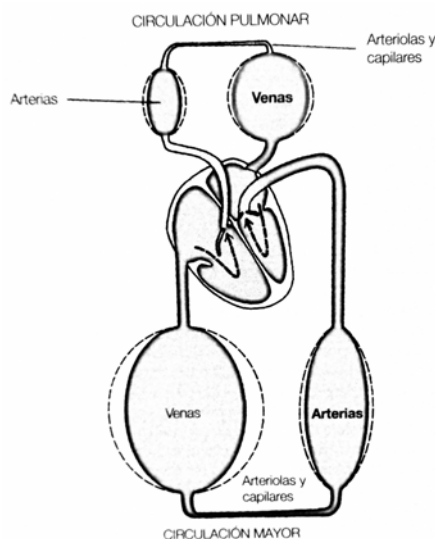


Figura 1.6: Sistema vascular. Se muestran los vasos de capacitancia y resistencia [6].

La viscosidad sanguínea depende principalmente de la proporción de eritrocitos en el plasma. Factores como la deshidratación o policitemia (número anormalmente alto de eritrocitos) pueden aumentar la resistencia vascular.

Los obesos pueden sufrir hipertensión como resultado del aumento en la longitud total de los vasos sanguíneos por el número adicional de dichos conductos en el tejido adiposo. Se calcula que se forman unos 320 km adicionales de vasos sanguíneos por cada kilogramo excesivo de grasa [5].

En condiciones normales, la viscosidad y la longitud de los vasos sanguíneos es constante. Si gran parte de los vasos de resistencia quedan ampliamente abiertos de manera que disminuya la resistencia vascular, grandes volúmenes de sangre extra fluirán desde las arterias a la venas.

1.4. Presión arterial media

La **presión arterial** o *presión sanguínea* en un vaso, es la fuerza que ejerce la sangre contra la pared del vaso. Cuando se dice que la presión sanguínea de un vaso es de 50 mmHg, significa que la fuerza ejercida es suficiente para empujar una columna de mercurio contra la gravedad hasta una altura de 50 mm [1].

La presión arterial se genera con la contracción de los ventrículos y es máxima en la aorta y otras arterias grandes. En condiciones de reposo, en adultos jóvenes y sanos es de unos 120 mmHg durante la sístole (presión sistólica) en cada ciclo cardiaco y desciende a un mínimo de unos 80 mmHg durante la diástole (presión diastólica). Por convención, la presión sanguínea se escribe como la presión sistólica sobre la diastólica, por ejemplo 120/80 mmHg [2].

La **presión arterial media (PAM)** es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo. Como la sístole es más corta que la diástole, la PAM no es igual a la media aritmética de las presiones sistólica y diastólica, porque, para frecuencias cardiacas normales, se invierte una mayor fracción del ciclo cardiaco en la diástole que en la sístole; así, la presión arterial sigue estando más cercana a la presión diastólica que a la presión sistólica durante la mayor parte del ciclo cardiaco [1].

El cálculo exacto de la PAM debería realizarse con la media de todos los valores de la presión a lo largo de todo el ciclo cardiaco. En la práctica se puede calcular su

valor aproximado mediante la siguiente ecuación:

$$\text{PAM} = \text{PD} + \frac{1}{3}(\text{PS} - \text{PD}), \quad (1.1)$$

donde PD y PS son, respectivamente, presión diastólica y presión sistólica [6]. Entonces, en una persona con presión sanguínea de 120/80 mmHg, la PAM sería de unos 93 mmHg. En un adulto joven, el valor de la PAM es de aproximadamente 90-95 mmHg [5, 6].

De la ley de Ohm se sabe que la presión y la resistencia tienen efectos opuestos sobre el flujo sanguíneo. Esta relación puede expresarse en la siguiente ecuación:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{Presión}}{\text{Resistencia}}$$

Si se aplica la ley de Ohm al conjunto de la circulación sistémica tendremos la siguiente ecuación:

$$\text{PAM} = \text{Gc} \times \text{RPT},$$

donde Gc es el gasto cardiaco y RPT es la resistencia periférica total. De aquí se ve que la PAM depende del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares; cualquier variación del Gc y/o de la RPT modificará la PAM. En la literatura se usa de forma indistinta los términos presión arterial y presión arterial media. De la misma forma se hará en este trabajo.

1.4.1. Mecanismos de regulación de la PAM

La función fundamental del sistema circulatorio es asegurar una correcta y adecuada perfusión sanguínea a todos los tejidos. Las necesidades circulatorias del organismo en su conjunto y las de cada tejido u órgano son muy dinámicas. El flujo sanguíneo debe mantenerse en proporción a las necesidades, para ello, el funcionamiento del sistema cardiovascular debe adaptarse en todo momento. Esto se logra, fundamentalmente, manteniendo la PAM alrededor de una posición estable [3].

En el control de la PAM interviene el *sistema nervioso*, por medio de varios centros de control y de distintos reflejos (*regulación nerviosa*), diversos sistemas hormonales y un conjunto de sistemas renales. Cualquiera de estos sistemas de regulación se caracteriza por dos condiciones: el tiempo que tarda en activarse ante un cambio de presión, y la duración que tiene su efecto. De tal modo, se ha propuesto que los

mecanismos de control actúan a corto, mediano y largo plazo. Por la rapidez en el tipo de respuesta, la regulación nerviosa sería el más rápido en actuar [6].

Su rapidez de respuesta, comienza en segundos y aumentando a menudo la presión hasta dos veces con respecto a lo normal en 5-10 s. Por el contrario, la inhibición brusca de la estimulación nerviosa cardiovascular disminuye la presión arterial hasta la mitad de lo normal en 10-40 s, por lo que el control nervioso de la PAM es, con mucho, el más rápido de todos nuestros mecanismos de control [1]. El propósito de este trabajo es estudiar el mecanismo de acción más rápida del cuerpo, por ello a continuación se dará un resumen del funcionamiento del sistema nervioso en la regulación de la PAM.

1.4.2. Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso (SN) controla la circulación casi totalmente por medio del sistema nervioso autónomo (SNA).

Situado bilateralmente en la sustancia reticular del bulbo raquídeo se conforma una zona denominada *centro vasomotor*. Este centro transmite los impulsos simpáticos a través de la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos prácticamente hacia todas las arterias, arteriolas y venas del organismo [3]. La regulación que el SN ejerce en el corazón se origina en el *centro cardiovascular* del bulbo raquídeo. Esta región recibe estímulos de diversos receptores sensoriales, aumenta o disminuye la frecuencia de los impulsos aferentes apropiados por los nervios simpáticos y parasimpáticos [5].

1.4.2.1. Vía parasimpática

Los impulsos parasimpáticos llegan al corazón por los *nervios vagos* derecho e izquierdo. El nervio vago derecho inerva predominantemente el nódulo SA; su estimulación ralentiza el disparo del nodo SA o incluso puede detenerlo durante varios segundos. El nervio vago izquierdo inhibe principalmente el tejido de conducción AV para producir diversos grados de bloqueo AV [4]. Son pocas las fibras parasimpáticas que se distribuyen en el miocardio ventricular, de modo que los cambios de la actividad parasimpática tienen poco o ningún efecto en la contractilidad ventricular.

La estimulación parasimpática libera acetilcolina, que desacelera la frecuencia cardíaca al causar hiperpolarización y reducir la frecuencia de despolarización espontánea

de las fibras autorrítmicas. La estimulación máxima puede desacelerar la frecuencia cardiaca hasta 20 a 30 latidos por minuto o incluso detenerla momentáneamente [5].

Existe un equilibrio dinámico entre la estimulación simpática y parasimpática. El aumento de la actividad parasimpática inhibe, en la misma medida, la actividad simpática y viceversa. Al disminuir la actividad simpática, las células musculares del músculo liso de los vasos, tanto de capacitancia como de resistencia, se relajan y distienden, provocando que aumente el calibre de los vasos y por tanto aumente la capacitancia (lo que disminuye el retorno venoso y en consecuencia el gasto cardiaco) y disminuya la resistencia vascular.

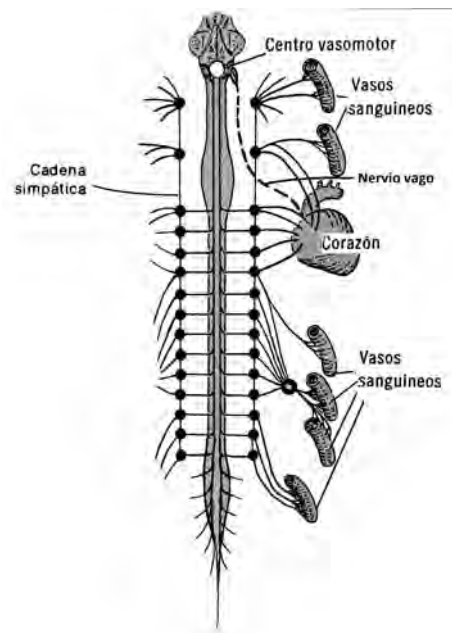


Figura 1.7: Inervación del sistema simpático y parasimpático en la vasculatura y el corazón [1].

1.4.2.2. Vía simpática

Las cadenas simpáticas recorren cada lado de la columna vertebral, después, siguen dos rutas hacia la circulación: 1) a través de los nervios simpáticos específicos que inervan la vasculatura de las vísceras internas y del corazón, y 2) entrando casi inmediatamente en las porciones periféricas de los nervios espinales que se distribuyen hacia la vasculatura de las zonas periféricas.

En la mayoría de los tejidos están inervados todos los vasos, excepto los capilares. La inervación de los vasos de resistencia hace que la estimulación simpática excite las células del músculo liso de dichos vasos, provocando contracción (*vasoconstricción*) y, en consecuencia, disminuye el radio de los vasos. Como resultado aumenta la *resistencia* al flujo sanguíneo y, por tanto, disminuye la velocidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos. El radio de las arteriolas se reduce en 35 % cuando se estimulan al máximo las fibras simpáticas que los inervan [3].

La inervación de los vasos de capacitancia, en particular de las venas, hace posible que la estimulación simpática (*venoconstricción*) disminuya el volumen de estos vasos (al disminuir el radio), es decir, reduce la capacitancia; lo que empuja la sangre hacia el corazón y, por tanto, desempeña un papel muy importante en la regulación de la función de bomba cardíaca [3]. Con un 17 % de disminución del radio, los vasos de capacitancia pueden expulsar hasta el 30 % del volumen sanguíneo contenido en ellas.

El sistema simpático constantemente descarga impulsos sobre la musculatura lisa de los vasos, manteniendo cierto grado de contracción muscular; a esto se le llama *tono basal*.

Las fibras simpáticas cardíacas llegan a la base del corazón, se distribuyen a los nodos SA y AV y las distintas cámaras penetrando en el miocardio, generalmente a lo largo de los vasos coronarios [4]. La estimulación simpática libera dos neurotransmisores: norepinefrina y noradrenalina. Esta liberación produce dos efectos: 1) en las fibras del nodo SA y AV, el neurotransmisor acelera la despolarización espontánea y se acelera la frecuencia cardíaca. 2) En las fibras contráctiles (miocardio) de las aurículas y ventrículos, se incrementa el flujo de Ca^{2+} al interior de las fibras cardíacas, lo cual produce mayor contractilidad y la expulsión de más sangre durante la sístole [5].

El sistema nervioso regula la presión de la sangre mediante asas de *retroalimentación negativa* en dos tipos de reflejos: **barorreceptores** y *quimiorreceptores*. La información recogida por estos receptores llegan a los centros nerviosos de control, donde se elabora la respuesta, que se hace efectiva a través del SNA [5, 6].

Mientras uno censa la presión en las paredes de los grandes vasos (barorreceptores) otra censa la composición química de la sangre (quimiorreceptores). Este trabajo se centra en el estudio del sistema barorreceptor por ser el más estudiado en fisiología y por tener orden de respuesta aún más rápida que los quimiorreceptores. A continuación se da un resumen del funcionamiento del sistema barorreceptor.

1.4.3. Sistema barorreceptor

Los barorreceptores o *presorreceptores* son terminaciones nerviosas libres distribuidas en la adventicia de la pared de los grandes vasos. Sus localizaciones más importantes son en los *senos carotídeos* y el *cayado aórtico*. Las terminaciones nerviosas que forman los barorreceptores son sensibles a la deformación. El aumento de la presión arterial estira los barorreceptores y hace que transmitan las señales hacia el sistema nervioso central.

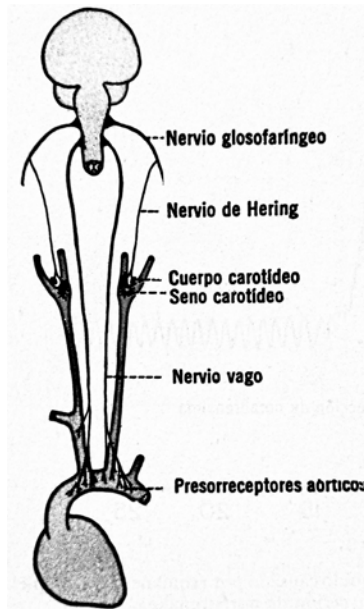


Figura 1.8: Sistema barorreceptor [1].

El reflejo de los senos carotídeos ayuda a mantener la presión sanguínea normal en el cerebro. Todo aumento en la presión sanguínea estira la pared de estos senos, con lo que estimula los barorreceptores. Las señales se transmiten a través de los pequeños *nervios de Hering*, hacia los *nervios glossofaríngeos*, que se conecta al centro cardiovascular del bulbo raquídeo [1, 5].

El reflejo aórtico rige la presión sanguínea global en la circulación general. Los impulsos de los receptores localizados en la pared de la aorta ascendente y su cayado llegan al centro cardiovascular por medio de los nervios vagos [5].

El barorreflejo también se denomina reflejo *tampón* o *buffer*. Su función es oponerse o amortiguar cualquier cambio en la presión arterial. Cuando se produce un incremento

en los niveles de presión se estimulan los receptores y aumenta la frecuencia de descarga. Esta información llega a los centros de control cardiovascular (*impulsos aferentes*) y éstos determinan que disminuya el tono simpático y aumente el tono vagal. Como consecuencia de ello y como respuesta al aumento de presión (*impulsos eferentes*) se produce vasodilatación y, por tanto, reducción de resistencias periféricas, venodilatación y aumento de capacitancia vascular y disminución de la frecuencia y contractilidad cardiaca. Todo esto provoca que la presión arterial vuelva a sus niveles normales. Por el contrario, cuando se produce una hipotensión (presión arterial baja), disminuye la llegada de impulsos a los centros de control y estos estimulan el tono simpático e inhiben el tono parasimpático para que, de forma inversa al caso anterior, se produzca un aumento de la presión arterial [6].

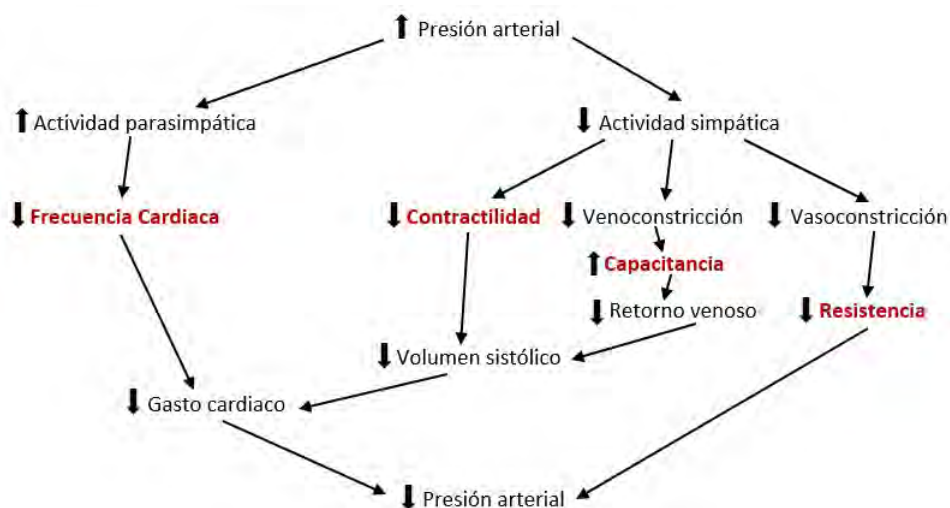


Figura 1.9: Respuesta del sistema barorreceptor a un aumento de la PAM.

Los barorreceptores no se estimulan en absoluto con presiones entre 0 y 50-60 mmHg, pero en valores superiores responden con una frecuencia progresivamente mayor y alcanzan el máximo en torno a los 180 mmHg. En el rango de 80 y 125 mmHg cualquier pequeño cambio de presión determinará una respuesta significativa, en especial cerca de los 100 mmHg, los cambios más pequeños de la presión provocan un cambio importante de la señal barorreleja. Por encima y por debajo de estos límites disminuye la eficacia de este mecanismo regulador [1, 6].

1.5. Cardiopatías

1.5.1. Insuficiencia cardiaca

Una cardiopatía muy común es la **insuficiencia cardíaca (IC)**. Este es un trastorno que se caracteriza por una disminución de la capacidad del corazón para llenarse de sangre y/o eyectarla de un modo suficiente, bombeando cantidades insuficientes de sangre para satisfacer las necesidades del organismo.

En la IC, el corazón pone en marcha tres mecanismos compensadores principales para mejorar el gasto cardíaco. Aunque estas alteraciones de la función son beneficiosas inicialmente, a la larga deterioran aún más la función cardíaca. Los barorreceptores captan una disminución de la presión arterial y activan el sistema nervioso simpático provocando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil del miocardio. Además, la vasoconstricción mejora el retorno venoso y aumenta la precarga. Estas respuestas compensadoras aumentan el trabajo cardíaco y, por lo tanto, contribuyen a un mayor deterioro de la función de este órgano. El corazón aumenta de tamaño y las cavidades se dilatan y se hacen más globulosas. El alargamiento excesivo de las fibras debilita las contracciones y la nueva geometría cardíaca supone la disminución de la capacidad para eyectar sangre, es decir, el corazón termina por perder contractilidad [34]. Este tipo de insuficiencia se denomina IC sistólica. El engrosamiento de la pared ventricular y el descenso del volumen ventricular disminuyen la capacidad de los ventrículos para relajarse. Cuando esto ocurre, el ventrículo no se llena adecuadamente y la insuficiencia del gasto cardíaco se denomina IC diastólica. En la IC coexisten habitualmente ambas disfunciones, la sistólica y la diastólica [34].

1.5.2. Hipertensión

La hipertensión (HTA), o presión arterial elevada, es la más común de las enfermedades cardiovasculares. Se define como una presión arterial sistólica (PS) que se mantiene por encima de 140 mmHg, o una presión arterial diastólica (PD) que se mantiene por encima de 90 mmHg. La hipertensión es consecuencia de un aumento de tono del músculo liso vascular periférico, con aumento de la resistencia periférica y menor capacidad del sistema venoso [34].

La HTA se clasifica en tres categorías:

Cuadro 1.1: Clasificación de la hipertensión en adultos

Clasificación	PD mmHg		PS mmHg
Normal	< 80	y	< 120
Prehipertensión	80 – 89	o	120 – 139
Hipertensión fase I	90 – 99	o	140 – 159
Hipertensión fase II	≥ 100	o	≥ 160

La presión arterial cambia a lo largo de la vida, aumentando de forma continua y gradual desde la infancia hasta la edad adulta. Para un adulto joven de 40 años se considera prehipertensión a partir de $PAM \geq 95$ mmHg (126/79) [35]. Una consecuencia grave de la HTA es que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre hasta los órganos y tejidos. La sobrecarga de trabajo del corazón puede hacer que este falle y los pulmones se llenen de líquido, provocando insuficiencia cardíaca.

En la mayor parte de los casos la elevación de la presión arterial se vincula con un incremento global de la resistencia al flujo de sangre a través de las arteriolas, en tanto que el gasto cardiaco es casi siempre normal. La presión sanguínea en el paciente hipertenso se controla por los mismos mecanismos observados en sujetos con presión arterial normal; dicho control difiere del de individuos sanos porque los barorreceptores y el sistema de control de la presión y el volumen sanguíneo renales parecen ajustarse a un nivel más alto. Todos los fármacos antihipertensivos actúan al interferir con estos mecanismos normales [36].

Capítulo 2

Conceptos y principios físicos

Después de dar los preliminares fisiológicos para entender el problema, es necesario estudiar ahora los principios y conceptos físicos que serán requeridos para el planteamiento y entendimiento del modelo matemático. Se dan las definiciones generales, seguido de la presentación de modelos que ya están establecidos y que serán de utilidad para describir cuestiones de la física del sistema real.

2.1. Definiciones

De acuerdo con distinciones físicas generales, por lo general la materia se divide en tres fases: sólida, líquida y gaseosa. En particular, un sólido tiene forma y volumen definidos. Una descripción sencilla de los sólidos es que se componen de partículas llamadas átomos, los cuales se mantienen unidos por fuerzas interatómicas. Un *sólido rígido* es aquel en el que las distancias entre sus puntos (átomos) no sufren variación durante la aplicación de fuerzas exteriores. Sin embargo, los cuerpos sólidos reales no son completamente rígidos pues fuerzas externas pueden deformarlos en algún grado. Una primera aproximación al estudio de los sólidos deformables es la teoría de elasticidad, la cual trabaja sobre una idealización de los cuerpos sólidos reales llamados **sólidos elásticos** [9].

Un cuerpo se deforma cuando al aplicarle fuerzas cambia de forma o de tamaño. Un *sólido elástico* es un sólido que recupera su forma inicial al retirar las fuerzas aplicadas. Las propiedades elásticas de los sólidos suelen describirse en términos de **esfuerzo** (o **tensión**) y **deformación**. El *esfuerzo* es una medida de la fuerza

que causa una deformación, y se define como la fuerza aplicada por unidad de área transversal y se denota por σ . Esto es

$$\sigma = \frac{F}{A}.$$

Aquí, F es la magnitud de la fuerza aplicada normal al área transversal A [9, 12].

El primer tipo de deformación que existe se refiere al cambio de longitud y se conoce como **deformación longitudinal unitaria**. Si a una barra de longitud L_0 le aplicamos en los extremos una fuerza que estire la barra, se produce un *esfuerzo de tracción*. Y si le aplicamos una fuerza que comprima la barra, se produce un *esfuerzo de compresión*. En ambos casos, la **deformación**, que se denota por ε , es la razón del cambio de longitud entre la longitud original [9]. Esto es

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0},$$

donde L_0 es la longitud original de la barra y L es la longitud de la barra estirada o comprimida por la fuerza F . Si $\varepsilon < 0$ hay compresión, y si $\varepsilon > 0$ hay tracción.

La razón de proporcionalidad entre el esfuerzo y deformación unitaria está dada por la constante E , denominada **módulo de Young**, que es característico de cada material. Es una medida de la rigidez de un material, esto es, su resistencia a la deformación axial en tracción o compresión. La **ley de Hooke** establece que el esfuerzo de tracción o compresión que experimenta una barra es proporcional a la deformación, cuya constante de proporcionalidad es el módulo de Young [9, 12]. Esto se representa por la ecuación

$$\sigma = E\varepsilon.$$

Para el tratamiento de nuestro modelo supondremos que el sólido elástico está constituido por un material:

- ▷ **Homogéneo:** El material tiene las mismas características físicas y mecánicas en cualquier punto del cuerpo.
- ▷ **Isótropo:** En cada punto, las propiedades del material son las mismas en todas las direcciones, es decir, sus propiedades no varían con la dirección.
- ▷ **Continuo:** El material llena completamente el espacio que ocupa no dejando poros o espacios vacíos, y además sus propiedades físicas (como sus propiedades elásticas) pueden ser descritas por funciones de clase C^1 .

Finalmente, en los líquidos, una de sus principales características es la **viscosidad**, y se refiere a la resistencia que poseen durante su fluidez y deformación. Esto es, mientras más resistencia tenga un líquido a fluir y deformarse, más viscoso es [9].

El concepto de viscosidad nació con Newton, quien estableció que el esfuerzo necesario para producir un gradiente de velocidades en un fluido, es proporcional a la velocidad a la que sus partes son separadas entre sí; es decir, es proporcional a la velocidad de deformación [11]. En el caso de un líquido viscoso, la ecuación que caracteriza el esfuerzo es

$$\sigma = \eta \frac{d\varepsilon}{dt},$$

donde η es el *coeficiente de viscosidad*, característico de cada material.

2.2. Sólido viscoelástico Kelvin-Voigt

Un material se dice **viscoelástico** si presenta comportamiento de sólido elástico y líquido viscoso. La viscoelasticidad incorpora los efectos de dependencia de la velocidad de deformación. La forma más sencilla de abordar el tema es mediante *modelos reológicos*, que son sistemas mecánicos que capturan de forma simple los dos fenómenos presentes en el comportamiento de los sólidos: *fluencia* y *relajación* [11].

A partir de dos elementos básicos, resortes y amortiguadores, se describirá la viscoelasticidad. Considere una parte elástica como un **muelle** o **resorte**, que es el elemento elástico básico. Por lo tanto, en el caso de un sólido elástico, cuando se somete a una tensión σ sufre una deformación ε relacionados por la ecuación

$$\sigma = E\varepsilon.$$

Por otra parte, considere una parte viscosa como un **pistón** o **amortiguador**. Para un líquido viscoso sabemos que la tensión es proporcional a la velocidad de deformación [11] dada por la ecuación

$$\sigma = \eta \frac{d\varepsilon}{dt}.$$

Para fines de nuestro trabajo estudiaremos únicamente la fluencia. Cuando un sólido viscoelástico se somete a esfuerzos, su deformación no permanece constante sino que cambia con el tiempo, aumentando progresivamente como si fuera un líquido. El material pareciera que fluyera. Para describir éste fenómeno de *fluencia* se emplea un modelo reológico compuesto por un resorte y un amortiguador colocados en paralelo, como se muestra en la Figura 2.1, éste se conoce como **modelo Kelvin-Voigt**.

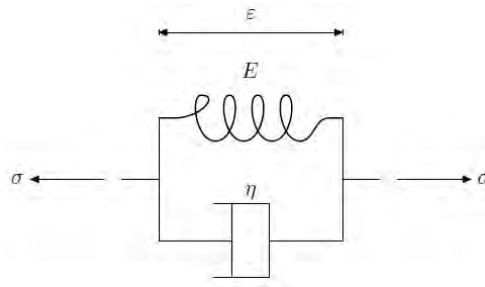


Figura 2.1: Modelo Kelvin-Voigt, compuesto por un resorte y un amortiguador conectados en paralelo.

Cuando un elemento de Kelvin-Voigt se somete a una tensión σ , ésta se reparte entre el resorte y el amortiguador. Para el elemento elástico (resorte) se considera la ley de Hooke. Entonces se tiene que $\sigma_1 = E\varepsilon_1$, donde σ_1 y ε_1 son el esfuerzo y deformación en el resorte respectivamente y E el módulo de Young.

Para el elemento viscoso (amortiguador) considere la ley de Newton, esto es, $\sigma_2 = \eta \frac{d\varepsilon_2}{dt}$, donde σ_2 y ε_2 son el esfuerzo y deformación en el amortiguador respectivamente y η el coeficiente de viscosidad.

Como están en paralelo, entonces se tiene que $\sigma = \sigma_1 + \sigma_2$ (aditividad de las tensiones) y $\varepsilon = \varepsilon_1 = \varepsilon_2$ (igualdad de las deformaciones) [11]. Por lo tanto

$$\sigma = E\varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt}.$$

Definiendo el **tiempo de relajación** del elemento como $\tau = \eta/E$, entonces la ecuación anterior se puede reescribir como

$$\sigma = E \left(\varepsilon + \tau \frac{d\varepsilon}{dt} \right).$$

2.3. Modelo Windkessel

El **modelo Windkessel** fue descrito por el fisiólogo Otto Frank en 1899. Él describe al corazón y al sistema arterial como un circuito hidráulico cerrado. Hace una analogía con un circuito que contiene una bomba de agua conectado a una cámara llena de agua y un espacio que contiene aire. Cuando el agua se bombea, el agua comprime el aire y éste a su vez empuja el agua fuera de la cámara [10].

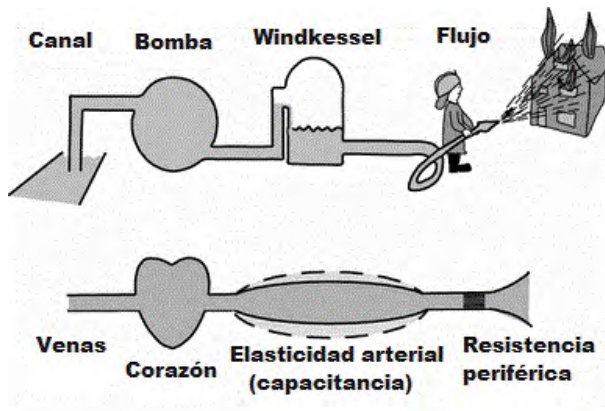


Figura 2.2: Diagrama de un Windkessel [10].

La compresibilidad del aire simula la elasticidad y distensibilidad de las venas mayores, es decir, los vasos de capacitancia. La resistencia que encuentra el agua al dejar la cámara simula la resistencia al flujo que encuentra la sangre al recorrer toda la circulación mayor, o sea, la resistencia periférica total. Por ésta razón este modelo es comunmente usado para describir la carga que enfrenta el corazón al bombear la sangre a la aorta, pues caracteriza esta carga en términos de parámetros tales como capacitancia vascular y resistencia periférica [10].

El principal interés es medir la cantidad de sangre que pasa del ventrículo a la aorta por unidad de tiempo, así como relacionar este flujo de sangre a la aorta con la presión ventricular, la capacitancia y resistencia periférica. Para nuestro estudio emplearemos el modelo Windkessel más simple, llamado *modelo Windkessel de 2 elementos*.

Éste se obtiene haciendo una analogía con un circuito eléctrico como el de la Figura 2.3:

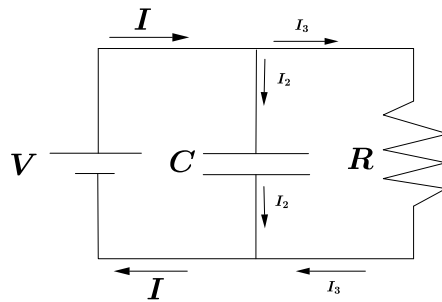


Figura 2.3: Modelo Windkessel de dos elementos, compuesto por un capacitor y una resistencia.

1. En un circuito eléctrico se define la *corriente eléctrica* (I) como la cantidad de carga eléctrica que pasa por un alambre por unidad de tiempo [9]. Por otro lado, el flujo sanguíneo es la cantidad de volumen de sangre que pasa por una sección transversal por unidad de tiempo. Por lo tanto, el flujo sanguíneo sería el equivalente a la corriente eléctrica. Note que entonces, la carga eléctrica (Q) en un circuito eléctrico representa el volumen sanguíneo.
2. Para producir una corriente eléctrica o flujo de carga dentro de un circuito, se requiere de una diferencia de potencial eléctrico, al que llamamos *voltaje* (V) [9]. Este suministro de potencia hace que las cargas eléctricas se muevan a través del circuito. Del mismo modo, para que un fluido se mueva a través de un tubo, se requiere de una diferencia de presión; el fluido se moverá de zonas de mayor presión a zonas de menor presión. El volumen sanguíneo se mueve de ventrículo a aorta gracias a la diferencia de presiones entre el ventrículo y la aorta: la presión ventricular es mayor que la presión aórtica. Por lo tanto, el voltaje en un circuito será análogo a la presión ventricular.
3. En un circuito eléctrico, un *capacitor* o *condensador* es un dispositivo (típicamente un par de placas paralelas) de importancia práctica considerable pues almacena carga eléctrica y energía. La capacidad de almacenamiento de un capacitor se mide mediante un parámetro llamado *capacitancia* (C) [9]. Capacitancia significa carga almacenada por volt. Cuando la capacitancia es grande, será grande la carga que puede almacenar el capacitor para una diferencia de potencial dada. Es clara la analogía con el sistema cardiovascular, que como se presentó en el capítulo anterior, son los vasos de capacitancia los encargados de almacenar sangre para ser utilizada después cuando la presión arterial se sale de sus valores normales, medida como volumen almacenado por unidad de presión. Por lo tanto, la capacitancia de un circuito eléctrico representa capacitancia vascular.
4. Cuando aplicamos un voltaje a los extremos de un material conductor, podría esperarse, en general, cuanto mayor es el voltaje, mayor es la corriente eléctrica. Sin embargo, hay otro factor que influye en la corriente, esto es la *resistencia* (R) del material. La resistencia es el impedimento que ofrece el material al flujo de carga eléctrica a través de él [9].

Si la resistencia es baja, el material es un buen conductor. A todo material que oponga una resistencia al flujo de carga se le llama resistor. Similarmente, cuando la sangre viaja a través de las venas, el rozamiento del fluido con las paredes de éstas provoca resistencia a fluir. Como se expuso en el capítulo

anterior, la resistencia depende fuertemente del radio de las venas, por eso esta es más grande en los vasos de resistencia. Finalmente, la resistencia en un circuito eléctrico representa la resistencia periférica total.

Con base en lo anterior podemos resumir todas las analogías en la siguiente tabla:

Parámetros cardiovasculares	Parámetros en circuitos eléctricos
$P =$ presión (mmHg)	$V =$ voltaje (volt)
$V =$ volumen (ml)	$Q =$ carga (coulomb)
$\frac{dV}{dt} =$ flujo (ml/seg)	$I =$ corriente eléctrica (ampere)
$C =$ capacitancia (ml/mmHg)	$C =$ capacitancia (farad)
$R =$ resistencia vascular	$R =$ resistencia (ohm)

En el circuito de la Figura 2.3, la corriente I se reparte entre las dos ramas en I_2 e I_3 , R es la resistencia del resistor, C la capacitancia del capacitor y V el voltaje suministrado por una batería .

De acuerdo con la ley de Ohm, el voltaje a través de un resistor es $V = I_3R$ [9]. Por otra parte, el voltaje a través de un capacitor es $V = \frac{Q}{C}$, donde Q es la carga en el capacitor. También sabemos que $I_2 = \frac{dQ}{dt}$, de donde se sigue que $I_2 = C\frac{dV}{dt}$. Por la segunda ley de Kirchhof [9], la suma de las corrientes que entran a un nodo es igual a la suma de las corrientes que salen del nodo, esto es

$$I = I_3 + I_2.$$

Sustituyendo I_3 e I_2 se tiene

$$I(t) = \frac{V(t)}{R} + C\frac{dV(t)}{dt}.$$

Sustituyendo por sus equivalentes cardiovasculares obtenemos,

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

donde el signo negativo es porque el flujo sale del ventrículo.

2.4. Cilindro de pared delgada

Suponga que se tiene un cilindro de pared delgada, donde el ancho t de la pared es menor a $r/20$, siendo r el radio del cilindro. Suponga además que el cilindro está sometido a una presión interna P . Entonces cada parte de la pared interna del cilindro se somete a esfuerzos longitudinales que tienden a alargar el cilindro (aumentar su altura) y esfuerzos radiales que tienden a inflarlo (aumentar el radio). Tales esfuerzos los denotaremos como σ_ℓ y σ_r respectivamente.

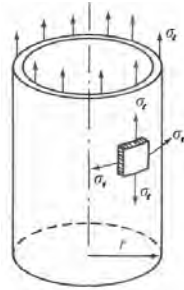


Figura 2.4: Tensiones longitudinales (σ_ℓ) y radiales (σ_r) que se generan por la presión que ejerce un fluido dentro del cilindro sobre sus paredes [13].

En el caso del esfuerzo radial, se genera pues la presión interna empuja hacia afuera alrededor del anillo como se muestra en la Figura 2.5. El anillo debe desarrollar un esfuerzo de tensión en una dirección tangencial a la circunferencia del anillo para resistir la tendencia de la presión a hacerlo estallar.

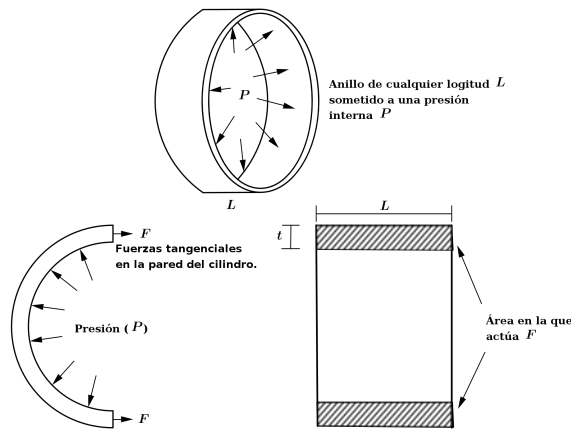


Figura 2.5: La presión interna hace que aumente el radio del cilindro.

Calcularemos la magnitud del esfuerzo radial σ_r como función de la presión interna, el radio y el grosor de la pared del cilindro; tomando un anillo de ancho L como se muestra en la siguiente figura.

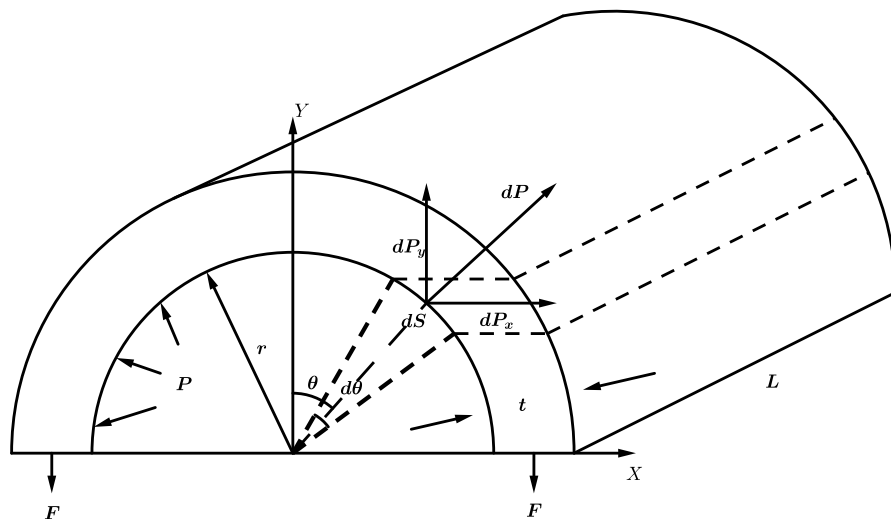


Figura 2.6: Diagrama de fuerzas actuando sobre un anillo de longitud L .

Por definición de esfuerzo tenemos que

$$\sigma_r = \frac{F}{A}$$

donde A es el área sobre la cual actúa F , esto es, $A = Lt$. Sustituyendo A en la ecuación anterior y despejando F se llega a la relación

$$F = \sigma_r Lt. \quad (2.1)$$

Las fuerzas F deben equilibrar a la resultante dP de los efectos de la presión P sobre la superficie del cilindro. Si ds es la longitud elemental de la superficie interior, sobre el área dsL actuará una fuerza

$$dP = P ds L.$$

Las componentes horizontales y verticales de dP serán

$$dP_x = dP \sin \theta = PL ds \sin \theta,$$

$$dP_y = dP \cos \theta = PL ds \cos \theta.$$

Como $ds = rd\theta$, entonces

$$dP_x = PLr \sin \theta d\theta,$$

$$dP_y = PLr \cos \theta d\theta.$$

Luego, la suma de las proyecciones sobre los ejes debe ser cero, esto es

$$\int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} PrL \sin \theta d\theta = 0, \quad (2.2)$$

$$2F - \int_{-\frac{\pi}{2}}^{\frac{\pi}{2}} PrL \cos \theta d\theta = 0. \quad (2.3)$$

La ecuación (2.2) se cumple trivialmente. La ecuación (2.3) da como resultado

$$\begin{aligned} 2F &= 2PrL \int_0^{\frac{\pi}{2}} \cos \theta d\theta \\ &= 2PrL \sin \theta \Big|_0^{\frac{\pi}{2}} \\ &= 2PrL. \end{aligned}$$

Por lo tanto $F = PrL$. Sustituyendo en (2.1) se tiene

$$\sigma_r Lt = PrL$$

de donde se despeja σ_r para obtener

$$\sigma_r = \frac{Pr}{t}.$$

Capítulo 3

Modelado

El propósito de éste trabajo es proponer un modelo que reproduzca el mismo funcionamiento del sistema barorreceptor, es decir, cuando la presión arterial se sale de su valor basal, el modelo debe mostrar cómo varían los valores de los parámetros que controlan la PAM con el fin de devolverla a su valor basal o dentro de los valores normales.

Es claro que se necesita conocer el valor de la PAM en cada ciclo cardiaco. Moulton y Secom [15] proponen un modelo en donde reproducen, entre otras cosas, la curva Presión-Volumen (Figura 1.3) de un ciclo cardiaco, así también muestran cómo varían la presión y el volumen ventricular durante el mismo ciclo, esto es, reproducen las gráficas de volumen y presión ventricular de la Figura 1.4. Su modelo resulta ser un sistema de ecuaciones algebraico-diferenciales (DAEs) de ocho ecuaciones y ocho variables de estado. Resolver ese sistema numéricamente es muy complejo por lo que la primera parte del nuestro modelo consiste en reproducir los mismos resultados de los autores mencionados pero simplificando su modelo a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con dos variables de estado: presión y volumen ventricular.

3.1. Modelado del ciclo cardiaco

Se sabe que el ventrículo izquierdo tiene forma aproximadamente cilíndrica, y está compuesto por capas de haces de miocitos (fibras cardiacas) dispuestos en láminas espirales como se muestra en la Figura 3.1 [7]. Así mismo se sabe que el músculo cardiaco ventricular presenta propiedades físicas de un material viscoelástico [38].

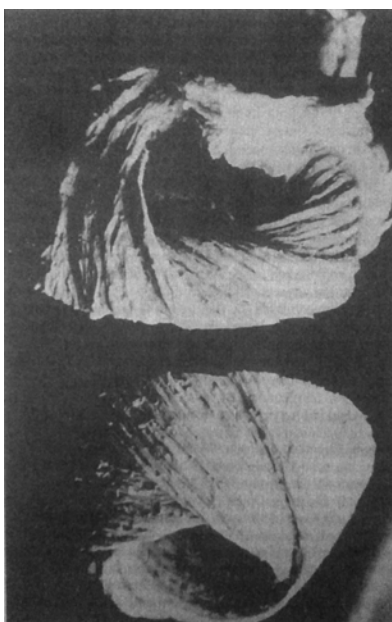


Figura 3.1: Arquitectura del ventrículo izquierdo [7].

Por lo tanto, para adaptar la forma real del ventrículo izquierdo, la orientación de sus fibras y otras características geométricas y estructurales y así desarrollar el modelo, supondremos que el ventrículo izquierdo es un cilindro de pared delgada, de material viscoelástico, homogéneo e isótropo. También supondremos que las fibras cardiacas están sobre la pared interna del cilindro y tiene forma helicoidal como se muestra en la siguiente figura.

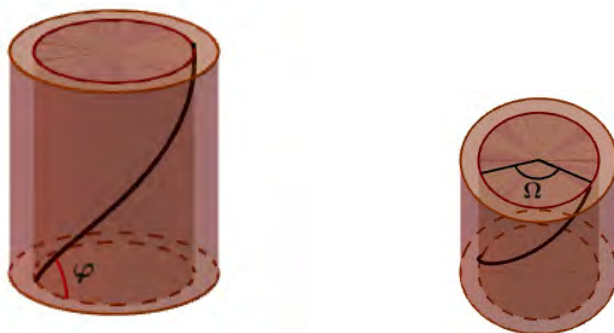


Figura 3.2: Estructura del ventrículo para el modelo.

El parámetro Ω es el grado de envoltura de la fibra, es decir, si $\Omega = 2\pi$ entonces la fibra le da una vuelta completa a la circunferencia del cilindro. El parámetro φ es el grado de inclinación de la fibra.

El flujo de sangre se mueve gracias a la creación de un gradiente de presión, y este gradiente se crea a través de la generación de tensión, y en consecuencia deformación de las fibras cardiacas durante las distintas fases del ciclo cardiaco. Por ello se comienza con escribir la tensión y deformación de la fibras cardiacas como función de la presión y el volumen.

Se inicia con establecer la deformación de una fibra cardiaca como función del volumen, es decir, escribiremos la longitud de la fibra en términos del volumen. Sea L la longitud de la fibra cardiaca al instante t , durante un ciclo cardiaco. Sea r el radio del cilindro, h su altura y q el grosor de la pared.

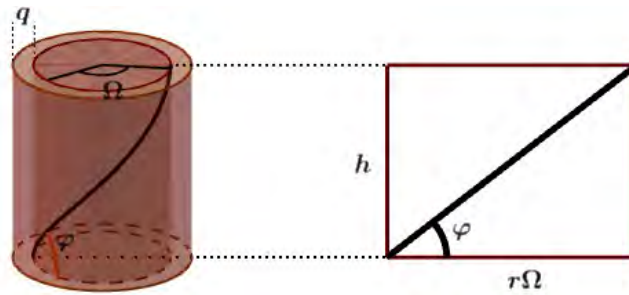


Figura 3.3: Sección del cilindro que contiene a la fibra.

De la Figura 3.3 tenemos que

$$\cos(\varphi) = \frac{r\Omega}{L} \quad y \quad \sin(\varphi) = \frac{h}{L},$$

de donde se despeja r y h para obtener

$$r = \frac{L \cos(\varphi)}{\Omega} \quad y \quad h = L \sin(\varphi).$$

Por otro lado, el volumen del cilindro está dado por

$$V = \pi r^2 h,$$

en donde sustituimos r y h , entonces

$$V = \frac{\pi L^3 \cos^2(\varphi) \sin(\varphi)}{\Omega^2}.$$

Despejando L de la ecuación anterior se tiene

$$L = \sqrt[3]{\frac{\Omega^2 V}{\pi \cos^2(\varphi) \sin(\varphi)}},$$

definiendo $a := \sqrt[3]{\frac{\Omega^2}{\pi \cos^2(\varphi) \sin(\varphi)}}$, lo anterior se reescribe como

$$L = a\sqrt[3]{V}.$$

Con la igualdad anterior, ahora es posible establecer la deformación de la fibra como función del volumen. Esto es

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{a\sqrt[3]{V} - L_0}{L_0} = \frac{a}{L_0}\sqrt[3]{V} - 1,$$

donde L_0 es la longitud inicial de la fibra al inicio de la simulación, es decir, la longitud de la fibra al comienzo de la contracción isovolumétrica. Definiendo $b := \frac{a}{L_0}$, lo anterior se reescribe como

$$\varepsilon = b\sqrt[3]{V} - 1.$$

Derivando con respecto al tiempo ambos lados de la ecuación anterior se obtiene

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{b}{3\sqrt[3]{V^2}} \frac{dV}{dt}. \quad (3.1)$$

Ahora, en cuanto al comportamiento de la tensión de un material viscoelástico, por el modelo de Kelvin-Voigt (ver Sección 2.2), se sabe que

$$\sigma = E \left(\varepsilon + \tau \frac{d\varepsilon}{dt} \right),$$

donde σ es la tensión sobre la pared del cilindro, E es el módulo de Young y τ es el tiempo de relajación viscoelástica. Sustituyendo (3.1) y épsilon en la ecuación anterior se tiene

$$\sigma = E \left(b\sqrt[3]{V} - 1 + \frac{\tau b}{3\sqrt[3]{V^2}} \frac{dV}{dt} \right), \quad (3.2)$$

de ésta forma se establece la tensión sobre las paredes del cilindro como función del volumen.

Por otro lado, se conoce que la tensión generada por las fibras cardiacas es la suma de la tensión pasiva más la tensión activa [3, 5], esto es

$$\sigma = \sigma_p - \sigma_a, \quad (3.3)$$

donde σ_p y σ_a son, respectivamente, tensión pasiva y tensión activa.

Se caracteriza primero σ_p . Esta tensión es la que ejerce el volumen sanguíneo sobre las paredes del ventrículo cuando éste se ha llenado de sangre, por lo que usaremos la teoría de presión interna en un cilindro de pared delgada. Vamos a suponer que no hay tensión longitudinal, es decir, el cilindro no se estira (no cambia de altura) una vez que se ha llenado.

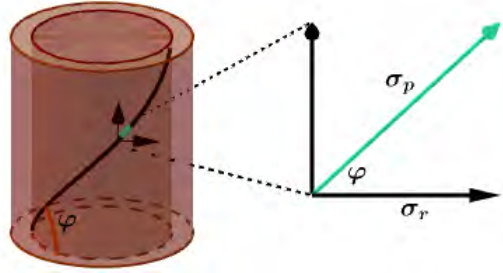


Figura 3.4: Tensión pasiva que sufre un pedazo infinitesimal de la fibra.

Tómese un pedazo infinitesimal de la fibra como se muestra en la Figura 3.4. Se tiene que

$$\cos(\varphi) = \frac{\sigma_r}{\sigma_p},$$

como $\sigma_r = \frac{Pr}{q}$ (ver Sección 2.4), donde q es el grosor de la pared del cilindro, entonces

$$\sigma_p = \frac{\sigma_r}{\cos(\varphi)} = \frac{Pr}{q \cos(\varphi)}.$$

Sustituyendo r en σ_p , se tiene

$$\sigma_p = \frac{PL \cos(\varphi)}{\Omega q \cos(\varphi)},$$

ahora sustituyendo L en la ecuación anterior se obtiene

$$\sigma_p = \frac{aP\sqrt[3]{V}}{\Omega q}.$$

Defina $c := \frac{a}{\Omega q}$ para reescribir la ecuación anterior como

$$\sigma_p = cP\sqrt[3]{V}.$$

La fuerza y la postcarga mantienen una relación recíproca con la magnitud y la velocidad de acortamiento; el rendimiento muscular suele caracterizarse mediante una relación de fuerza y velocidad o entre fuerza y acortamiento. Mediante la variación de la precarga puede determinarse el efecto de Frank-Starling (ver Sección 1.3.1), relacionando la longitud inicial con el acortamiento (contracción isotónica) o con la tensión o fuerza generadas (contracción isométrica) [7].

Diversos experimentos se han realizado para caracterizar la magnitud de la fuerza de contracción versus la velocidad a la que se acorta el sarcómero, y se ha podido describir matemáticamente mediante la ecuación de Hill [39]. Los datos proporcionados por Piazzesi *et al.* [40] ha llevado a un aumento en nuestra comprensión de la base molecular de las relaciones fuerza-velocidad en la contracción muscular.

Otra caracterización útil es relacionar la activación del músculo (generación de tensión) con el tiempo de contracción. Los datos proporcionados por Gaasch *et al.*[41], y Spratt *et al.*[42], permiten dar una representación matemática de dicha relación, proporcionada por Moulton y Secomb [15] mediante la función

$$A(t) = \begin{cases} [\sin(\pi t/T_a)]^d & \text{si } 0 \leq t \leq T_a \\ 0 & \text{si } T_a \leq t \leq T_c \end{cases}$$

dónde T_a es el periodo de activación del músculo en un ciclo cardiaco, éste comprende la fase de contracción isovolumétrica y eyección; T_c es el tiempo de duración del ciclo cardiaco. El parámetro d está dado por $d = \frac{1}{1+k'\varepsilon_{f,ed}}$. Éste exponente aumenta o disminuye la intensidad de activación dependiendo de la magnitud de $\varepsilon_{f,ed}$ que es la tensión de la fibra alcanzada al final de la diástole (la precarga), tal como lo dicta el mecanismo Frank-Starling. Finalmente k' representan la sensibilidad de la función de activación a la tensión de la fibra debido a la elongación de la misma al final de la diástole.

La tensión activa es la fuerza generada por las fibras cardiacas para mover la precarga, vencer la postcarga y abrir la válvula aórtica. La tensión activa generada durante una contracción se asume que depende de la precarga (ley de Frank-Starling), representada por la tensión de la fibra $\varepsilon_{f,ed}$ alcanzada al final de la diástole anterior (al final del llenado). La dependencia de la tensión activa sobre la tensión de la fibra es aproximadamente lineal [16] y esto es representada por [15]

$$\sigma_a = A(t)F_0(1 + m\varepsilon)(1 + k\varepsilon_{f,ed}),$$

donde F_0 es la fuerza de contracción del músculo (contractilidad), $1 + k\varepsilon_{f,ed}$ define la magnitud de la precarga dependiente de la tensión de la fibra, el parámetro k determina la sensibilidad de la relación fuerza-longitud a la precarga.

Sustituyendo ε en σ_a , tenemos

$$\sigma_a = A(t)F_0(1 + m(b\sqrt[3]{V} - 1))(1 + k\varepsilon_{f,ed}).$$

Defina $\Gamma(V) := F_0(1 + m(b\sqrt[3]{V} - 1))(1 + k\varepsilon_{f,ed})$; entonces lo anterior se reescribe como

$$\sigma_a = \Gamma(V)A(t).$$

Sustituyendo σ_p y σ_a en (3.3) e igualando con (3.2) tenemos

$$E \left(b\sqrt[3]{V} - 1 + \frac{\tau b}{3\sqrt[3]{V^2}} \frac{dV}{dt} \right) = cP\sqrt[3]{V} - \Gamma(V)A(t). \quad (3.4)$$

Se ha puesto ya la tensión y deformación de las fibras cardiacas en términos de la presión y volumen. Ahora se establecerán las ecuaciones que describirán los cambios de presión y volumen en cada fase del ciclo cardiaco. Por convención, el ciclo cardiaco comienza a describirse a partir de la fase II (contracción isovolumétrica) por lo que iniciaremos el análisis en esa fase.

3.1.1. Fase II. Contracción isovolumétrica

En esta fase el músculo cardiaco ventricular comienza a generar tensión hasta que la presión suba lo suficiente para abrir la válvula aórtica. Como no hay eyección de sangre aún, el volumen sanguíneo permanece constante. Por lo tanto $\frac{dV}{dt} = 0$; luego entonces, despejando P de (3.4), se tiene que la presión es

$$P = \frac{E \left(b\sqrt[3]{V} - 1 \right) + \Gamma A(t)}{c\sqrt[3]{V}}.$$

Note que $\Gamma(V)$ también es constante puesto que V es constante, por lo que se denotará únicamente como Γ . En esta fase la presión depende únicamente de la función de activación, que es creciente en la contracción isovolumétrica.

3.1.2. Fase III. Eyección

La sangre se mueve del ventrículo a la aorta gracias a la presión generada por las fibras cardiacas que están contrayéndose. Aquí se usa el modelo Windkessel (ver Sección 2.3) el cual establece que

$$-\frac{dV}{dt} = \frac{P}{R} + \delta \frac{dP}{dt},$$

donde R es la resistencia periférica y δ la capacitancia. De ahí se puede despejar $\frac{dP}{dt}$ para obtener

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{1}{\delta} \left(\frac{dV}{dt} + \frac{P}{R} \right).$$

De (3.4) se despeja $\frac{dV}{dt}$ obteniéndose

$$\frac{dV}{dt} = \frac{3[(cP - Eb)V + \sqrt[3]{V^2}(E - \Gamma(V)A(t))]}{E\tau b}.$$

Haciendo el cambio de variable $U = \sqrt[3]{V}$, se sigue que $U^3 = V$ y por tanto $3U^2 \frac{dU}{dt} = \frac{dV}{dt}$. Así, la ecuación anterior queda como

$$3U^2 \frac{dU}{dt} = \frac{3[(cP - Eb)U^3 + U^2(E - \Gamma(U)A(t))]}{E\tau b},$$

donde se sigue que

$$\frac{dU}{dt} = \frac{(cP - Eb)U + E - \Gamma(U)A(t)}{E\tau b}.$$

Por lo tanto, las ecuaciones para la fase III son

$$\frac{dU}{dt} = \frac{(cP - Eb)U + E - \Gamma(U)A(t)}{E\tau b},$$

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{1}{\delta} \left(3U^2 \frac{dU}{dt} + \frac{P}{R} \right).$$

3.1.3. Fase IV. Relajación

Al igual que en la fase II, $\frac{dV}{dt} = 0$ y

$$P = \frac{E(b\sqrt[3]{V} - 1) + \Gamma A(t)}{c\sqrt[3]{V}}.$$

3.1.4. Fase I. Llenado

De las definiciones de flujo, obtenemos

$$P_a - P = \kappa_v \frac{dV}{dt}, \quad (3.5)$$

de donde se sigue que

$$P = P_a - \kappa_v \frac{dV}{dt}.$$

Sustituyendo en (3.4) se tiene

$$E \left(b \sqrt[3]{V} - 1 + \frac{\tau b}{3 \sqrt[3]{V^2}} \frac{dV}{dt} \right) = c \left(P_a - \kappa_v \frac{dV}{dt} \right) \sqrt[3]{V} - \Gamma(V) A(t),$$

de donde despejamos $\frac{dV}{dt}$ para obtener

$$\frac{dV}{dt} = \frac{3[(cP_a - Eb)V - \Gamma(V)A(t) + E \sqrt[3]{V^2}]}{E\tau b + 3c\kappa_v V}.$$

Como en esta etapa no hay contracción muscular, se tiene que $A(t) = 0$. Por lo tanto

$$\frac{dV}{dt} = \frac{3[(cP_a - Eb)V + E \sqrt[3]{V^2}]}{E\tau b + 3c\kappa_v V}.$$

Definiendo $\alpha := E\tau b$; $\beta := cP_a - Eb$ y $U := \sqrt[3]{V}$ la ecuación anterior se reescribe como

$$3U^2 \frac{dU}{dt} = \frac{3[\beta U^3 + EU^2]}{\alpha + 3c\kappa_v U^3} \Rightarrow \frac{dU}{dt} = \frac{\beta U + E}{\alpha + 3c\kappa_v U^3}.$$

Ahora, despejando $\frac{dV}{dt}$ de (3.5)

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P_a - P}{\kappa_v},$$

sustituyendo en (3.4), con $A(t) = 0$

$$E \left(b \sqrt[3]{V} - 1 + \frac{\tau b}{3 \sqrt[3]{V^2}} \frac{P_a - P}{\kappa_v} \right) = cP \sqrt[3]{V}.$$

Haciendo el cambio de variable $U = \sqrt[3]{V}$ se tiene

$$E \left(bU - 1 + \frac{\tau b}{3U^2} \frac{P_a - P}{\kappa_v} \right) = cPU,$$

de donde podemos despejar P para obtener

$$P = \frac{3E\kappa_v U^2(bU - 1) + E\tau b P_a}{3U^3\kappa_v c + E\tau b}.$$

Definiendo $\lambda := 3E\kappa_v$ y $\eta := 3\kappa_v c$ la ecuación anterior se reescribe como

$$P = \frac{\lambda U^2(bU - 1) + \alpha P_a}{\eta U^3 + \alpha}.$$

Resumiendo, las ecuaciones para cada fase del ciclo cardiaco son:

Fase I

$$\frac{dU}{dt} = \frac{\beta U + E}{\alpha + 3c\kappa_v U^3}$$

$$P = \frac{\lambda U^2(bU - 1) + \alpha P_a}{\eta U^3 + \alpha}$$

Fase II

$$P = \frac{E(bU - 1) + \Gamma A(t)}{cU}$$

Fase III

$$\frac{dU}{dt} = \frac{(cP - Eb)U + E - \Gamma(U)A(t)}{\alpha}$$

Fase IV

$$P = \frac{E(bU - 1) + \Gamma A(t)}{cU}$$

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{1}{\delta} \left(3U^2 \frac{dU}{dt} + \frac{P}{R} \right)$$

3.2. Caracterización de las variables de regulación

3.2.1. Tonos simpáticos y parasimpáticos

Como se vio en el Capítulo 1, el cambio de la presión arterial es detectada por los barorreceptores los cuales envían señales al centro vasomotor y cardiovascular del bulbo raquídeo y éste responde con la regulación de los tonos simpáticos y parasimpáticos. Se sabe [1, 6, 17] que la curva que describe la frecuencia de descarga del sistema nervioso provocada por la actividad barorreceptora como función de la presión arterial, es una sigmoide. Por ello se busca una función cuya gráfica sea sigmoidea y que tenga las características de frecuencia de descarga que se conocen.

Se utilizarán las funciones propuestas por Ottessen [17] para definir los tonos simpáticos y parasimpáticos como función de la presión arterial. Estas funciones están dadas por

$$T_s = \frac{1}{1 + \left(\frac{P_{am}}{P_{ab}}\right)^7} \quad y \quad T_p = \frac{1}{1 + \left(\frac{P_{am}}{P_{ab}}\right)^{-7}}, \quad (3.6)$$

donde T_s y T_p son los tonos simpático y parasimpático respectivamente, P_{ab} es la presión arterial basal del sistema, cuyo valor se da en el Cuadro 4.2 y P_{am} es la presión arterial instantánea.

3.2.2. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca está mediada por la interacción de la actividad simpática y parasimpática. Para medir los cambios de la frecuencia cardiaca como función de los tonos T_s y T_p utilizaremos el modelo propuesto por Warner y Russell [18]:

$$H = H_p + (H_s - H_0) \frac{H_p - H_{min}}{H_0 - H_{min}}, \quad (3.7)$$

donde H es la frecuencia cardiaca, H_0 es la frecuencia intrínseca del corazón, H_p y H_s son las frecuencias producidas únicamente por la estimulación parasimpática y simpática respectivamente, y H_{min} es la frecuencia cardiaca mínima alcanzada por la estimulación vagal sin causar paro cardiaco. H_p y H_s están relacionadas con T_p y T_s respectivamente por las siguientes ecuaciones (Rosenblueth y Simeone [20]):

$$H_p = H_0 - \frac{k_1 T_p}{k_2 + k_3 T_p} \quad H_s = H_0 + \frac{k_4 T_s}{k_5 + k_6 T_s}, \quad (3.8)$$

donde las k_i son constantes.

Conociendo la frecuencia cardiaca, se calcula el tiempo de duración de la sístole y la diástole con las siguientes fórmulas (Kappel y Peer [22]):

$$T = \frac{60}{H} \quad t_s = \kappa \left(\frac{60}{H}\right)^{\frac{1}{2}} \quad t_d = \left(\frac{60}{H}\right)^{\frac{1}{2}} \left(\left(\frac{60}{H}\right)^{\frac{1}{2}} - \kappa \right), \quad (3.9)$$

donde $0.3 \leq \kappa \leq 0.5$, T es el *periodo* o tiempo de duración del ciclo cardiaco; t_s y t_d son, respectivamente, tiempo de duración de la sístole y diástole. Las ecuaciones cumplen que con frecuencias cardiacas altas, el tiempo de duración de la diástole se acorta más que la sístole. También se satisface que $T = t_s + t_d$.

Conociendo t_s y t_d , se calcula el tiempo de duración de la contracción isovolumétrica y eyección (sístole), y el tiempo de duración de relajación y llenado (diástole). Para calcular estos tiempos utilizamos los datos experimentales proporcionados por Willis *et al* [23].

Para periodos del ciclo cardiaco de 0.55 a 1.54 s se estima el intervalo de duración para la contracción isovolumétrica de 0.03 – 0.08 s y el periodo de llenado de 0.12 – 0.77 s. Además, sabiendo que para $T = 1$ s, la contracción isovolumétrica dura 0.05 s y el periodo de llenado es de 0.5 s [2] se proponen las siguientes funciones

$$T_{iso}(T) = 0.0112T^2 + 0.027T + 0.0117 \quad T_{llen}(T) = -0.3479T^2 + 1.3837T - 0.5358$$

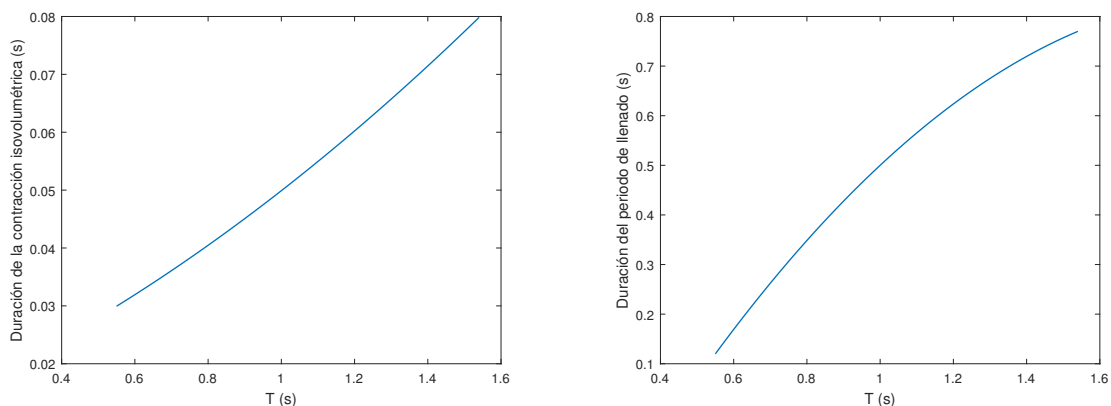


Figura 3.5: Izquierda: Gráfica de T_{iso} para calcular el tiempo de duración de la Fase II. Derecha: Gráfica de T_{llen} para calcular el tiempo de duración de la Fase I.

3.2.3. Capacitancia

Dado el periodo T y la presión arterial P_{am} se estima el valor de la capacitancia con la siguiente fórmula [24]:

$$C(T) = C_{ctr} + (C_0 - C_{ctr}) \exp(-T/\gamma), \quad (3.10)$$

donde

$$C_{ctr}(P_{am}) = (C_{min} - C_{max}) \frac{P_{am}^n}{P_{am}^n + P_{ab}^n} + C_{max}. \quad (3.11)$$

La variable C_{ctr} refleja la característica barorrefleja observada de una respuesta creciente de control de la variable en una respuesta al nivel de la presión arterial. C_{min} y

C_{max} son los valores mínimo y máximo de capacitancia respectivamente, C_0 es el valor de la capacitancia en el ciclo anterior, n determina la pendiente de la sigmoide y γ es una constante de tiempo que caracteriza el tiempo que tarda para que la variable de control obtenga su efecto completo. La ecuación original presentada en [24] presenta C_{min} y C_{max} intercambiados, sin embargo los mismos autores especifican que para el caso particular del ‘unstressed volume’ es mejor una representación como la presentada arriba. Esta misma se usará para la capacitancia pues tiene características cualitativas similares al ‘unstressed volume’.

3.2.4. Resistencia

La regulación de la resistencia se ha hecho empíricamente. En nuestro programa computacional del modelo del ciclo cardiaco se varió la condición inicial de la frecuencia cardiaca para así variar el volumen diastólico final del siguiente ciclo. Así, el volumen de llenado va desde volúmenes bajos hasta exceso de llenado. Luego se modificó el valor de R de tal forma que al siguiente ciclo se obtiene un nivel normal del volumen diastólico. De esta forma se obtuvieron los siguientes puntos que fueron a su vez interpolados por splines cúbicos.

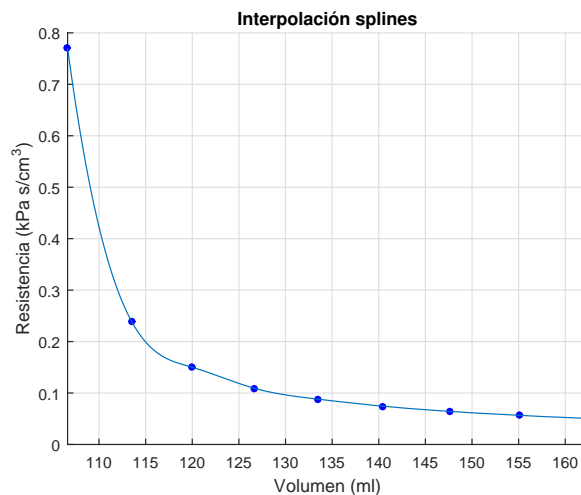


Figura 3.6: Interpolación de los valores de R para $VD= 120$ ml.

Capítulo 4

Resultados y conclusiones

El sistema barorreceptor es un sistema de control por retroalimentación, sensa el estiramiento de las paredes del cayado aórtico y los senos carótidos provocado por las presión arterial (ver Sección 1.4.3). De acuerdo al grado de estiramiento será el nivel de frecuencia de descarga de los nervios que componen el sistema barorreceptor. Esta información llega al centro vasomotor el cual regulará los tonos simpáticos y parasimpáticos y como consecuencia se modifica la resistencia vascular, capacitancia, frecuencia cardiaca y contractilidad. Si estos nuevos valores aún no hacen que la presión arterial regrese a su valor basal, se repite el proceso en los siguientes ciclos cardiacos.

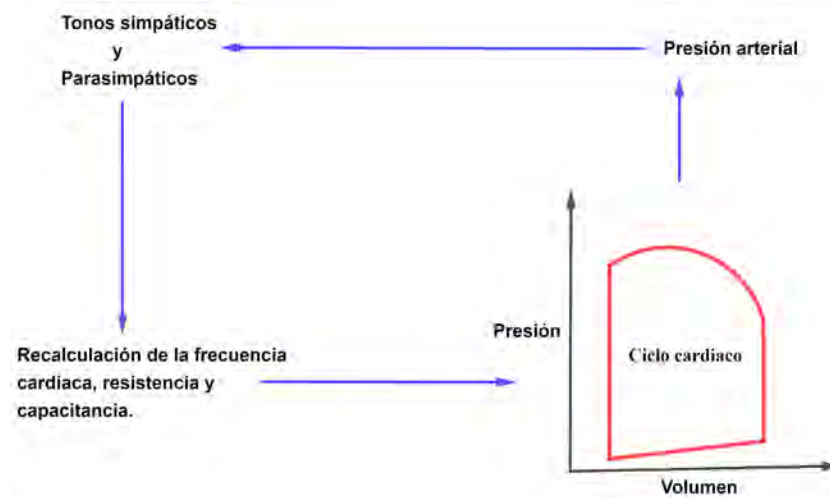


Figura 4.1: Diagrama de retroalimentación del sistema barorreceptor.

Por lo anterior se inicia con la parte del modelo que reproduce la curva Presión-Volumen de las Figuras 1.3 y 1.4. Con esto, usando la fórmula (1.1), se puede calcular la PAM en cada ciclo cardiaco. El valor de la PAM será el parámetro de entrada de las funciones que regulan los tonos simpático y parasimpático, estos tonos a su vez serán el parámetro de entrada de la función que regula la frecuencia cardiaca. La PAM también será el valor de entrada para la función que modifica la capacitancia; por otra parte, como la PAM modifica el volumen diastólico, éste último será el parámetro de entrada para la función que regula la resistencia. Este sistema de retroalimentación se describe en la Figura 4.1.

Los nuevos valores de frecuencia cardiaca (H), capacitancia (δ) y resistencia (R) se sustituyen en el modelo del ciclo cardiaco y se hace nuevamente la simulación numérica para calcular la PAM del siguiente ciclo. Este proceso se repite hasta que el sistema llega a un estado estacionario. Se muestran primero los resultados de las simulaciones numéricas de la parte que modela sólo un ciclo cardiaco y comparamos los resultados obtenidos con los reportados en la literatura.

4.1. Ciclo cardiaco

Recordemos las ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento de la presión (P) y volumen ventricular ($V = U^3$) en cada fase del ciclo cardiaco:

Fase I

$$\frac{dU}{dt} = \frac{\beta U + E}{\alpha + 3c\kappa_v U^3}$$

$$P = \frac{\lambda U^2 (bU - 1) + \alpha P_a}{\eta U^3 + \alpha}$$

Fase II

$$P = \frac{E(bU - 1) + \Gamma A(t)}{cU}$$

Fase III

$$\frac{dU}{dt} = \frac{(cP - Eb)U + E - \Gamma(U)A(t)}{\alpha}$$

Fase IV

$$P = \frac{E(bU - 1) + \Gamma A(t)}{cU}$$

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{1}{\delta} \left(3U^2 \frac{dU}{dt} + \frac{P}{R} \right)$$

Para las simulaciones numéricas se utiliza un equipo de cómputo con procesador APU AMD A5-7310. Se implementa el código de programación en Matlab R2015a.

La ecuación diferencial de la Fase I se resuelve utilizando rutina `ode45`. Una vez teniendo el vector con las aproximaciones numéricas para U , se sustituyen en P . Para las fases II y IV es la función de activación $A(t)$ la que determina el comportamiento de P , el volumen permanece constante. El sistema de ecuaciones diferenciales de la Fase III se resuelve implementando el método de Euler por ser el más simple.

Los valores para los parámetros están dados en el Cuadro 4.1. El valor de g , Ω , F_0 , k , k' y R fueron obtenidos del trabajo de Moulton y Secomb (2013), así como $\varepsilon_{f,ed}$ [15]. El ángulo de inclinación φ de las fibras cardiacas se calcula en [14]. La constante E se obtiene a partir de los datos obtenidos de corazones sanos, reportado en el trabajo de Moulton *et al.* (1996) [25]. La capacitancia C es estimada en el trabajo reportado por Maughan *et al.* (1984) [26]. El tiempo de relajación τ es tomada de Miller *et al.* (1997) [27]. El coeficiente k_v es medida por Firstenberg *et al.* (2000) [21], donde se asume un gasto cardiaco normal de 5 litros/minuto. El parámetro m se estima de los datos reportados por Hunter y Smaill (1988) [16], así como T_c y T_a .

Cuadro 4.1: Parámetros utilizados en las simulaciones numéricas para el ciclo cardiaco.

Parámetro	Valor	Descripción
Ω	2.8	Grado de envoltura
φ	0.6	Ángulo de inclinación
q	1.86 cm	Grosor de la pared del cilindro
τ	0.02 s	Tiempo de relajación
E	20 kPa	Módulo de Young para el músculo cardiaco
F_0	36.2 kPa	Contractilidad del músculo ventricular
m	0.48	Sensibilidad de la fuerza activa a la deformación instantánea
k	4	Sensibilidad de la fuerza activa al final de la diástole
k'	1	Sensibilidad a elongación de la fibra al final de la diástole
k_v	0.024 kPa/cm ³	Viscosidad del componente de resistencia del Windkessel
$\varepsilon_{f,ed}$	0.0285	Deformación inicial de la fibra
P_a	4.8 kPa	Presión auricular
δ	2 kPa/cm ³	Capacitancia (Windkessel)
R	0.15 kPa s/cm ³	Resistencia (Windkessel)
T_c	1 s	Periodo de un ciclo cardiaco
T_a	0.5 s	Periodo de activación ventricular

La simulación comienza a partir de las Fase II (contracción isovolumétrica), teniendo como condición inicial para el volumen diastólico VD= 120 ml y periodo $T = 1$ s. Los valores finales de presión y volumen al término de la Fase II, son las condiciones iniciales para la Fase III. A su vez, el valor final del volumen en la Fase III, es el valor del volumen constante de la Fase IV. A continuación se presentan las gráficas obtenidas con el modelo propuesto y se comparan con las obtenidas en [15].

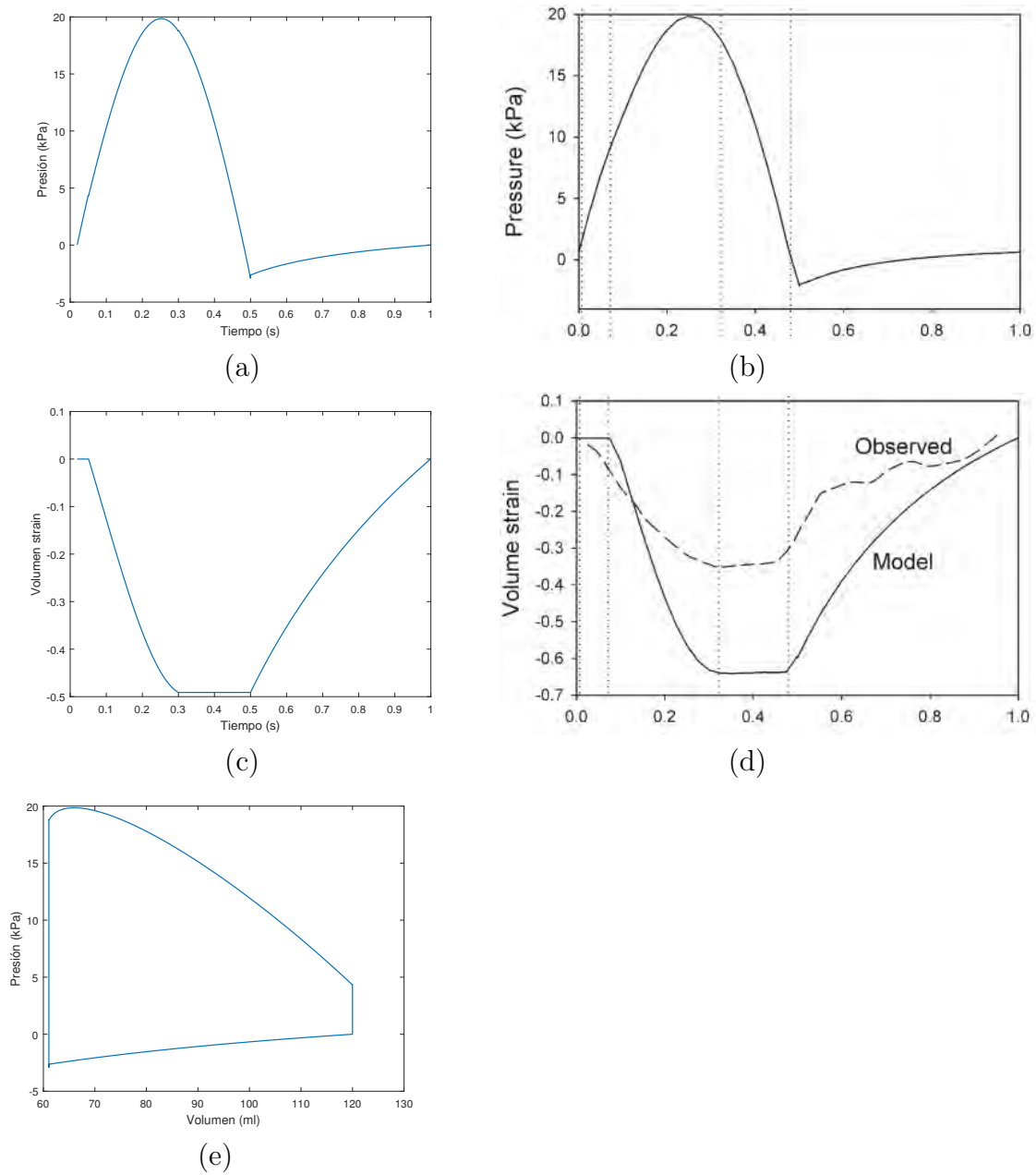


Figura 4.2: Columna izquierda: resultados de la simulación con el modelo propuesto. Columna derecha: resultados de las simulaciones reportadas por Moulton y Secomb [15].

La gráfica de presión ventricular se ajusta a la reportada por Moulton y Secomb. El volumen sistólico del modelo presentado es de 60 ml lo que representa el 50% del volumen diastólico (120 ml), según la literatura médica la fracción de eyección es $\sim 60\%$ [1]. Si bien Moulton y Secomb obtienen una fracción de eyección más realista ($\sim 63\%$), en su modelo el ventrículo se contrae a dimensiones que no son realistas, como ellos mismos mencionan. La presión sistólica (PS) normal en reposo es de ~ 120 mmHg y la presión diastólica (PD) es ~ 80 mmHg. Por la fórmula (1.1) la presión arterial normal en reposo es ~ 93.3 mmHg. La simulación con el modelo propuesto arroja una presión arterial de un ciclo cardiaco es de 93.39 mmHg, Moulton y Secomb obtienen una presión de ~ 92.5 mmHg. Se considera normal una presión arterial de entre 90-95 mmHg.

4.2. Regulación

Lo siguiente es implementar la parte de regulación de la presión arterial. En la Tabla 4.2 se dan los valores de los parámetros utilizados. Para las funciones dadas por (3.6) se toma $P_{ab} = 93$ mmHg, con lo que se obtienen las gráficas

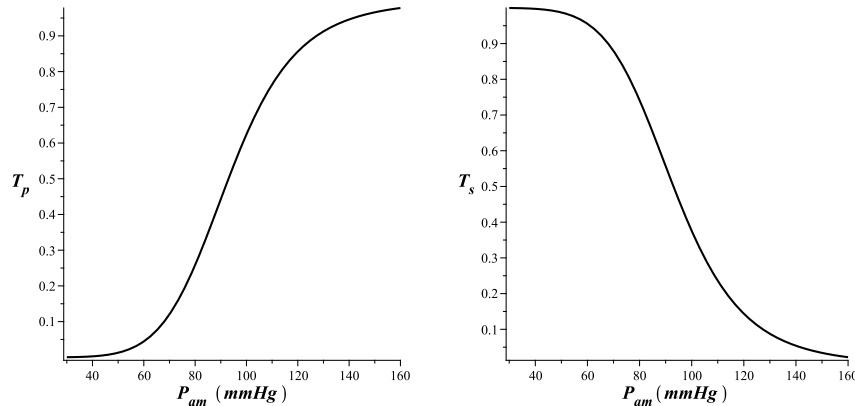


Figura 4.3: Gráficas de los tonos simpáticos y parasimpáticos. El rango de mejor respuesta está entre los 80 y 125 mmHg.

Observe que T_s y T_p cumplen que están en equilibrio, es decir, un aumento de T_s implica una disminución en la misma medida de T_p y viceversa, conservándose en todo momento la igualdad $T_s + T_p = 1$. También satisface que el rango de mejor respuesta está en 80-125 mmHg y hay poca o ninguna estimulación para presiones menores a 50 mmHg y mayores a 180 mmHg.

Los valores de H_0 y H_{min} de (3.7) se toman de [1] y [5]. Los valores para k_i , con $i \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$, en (3.8) se toman del trabajo reportado por Warner y Cox [19]. Estos valores se recalculan de tal forma que H_p y H_s se ajusten a los datos reportados en la literatura médica para un corazón humano. Las siguientes gráficas para H_p y H_s son:

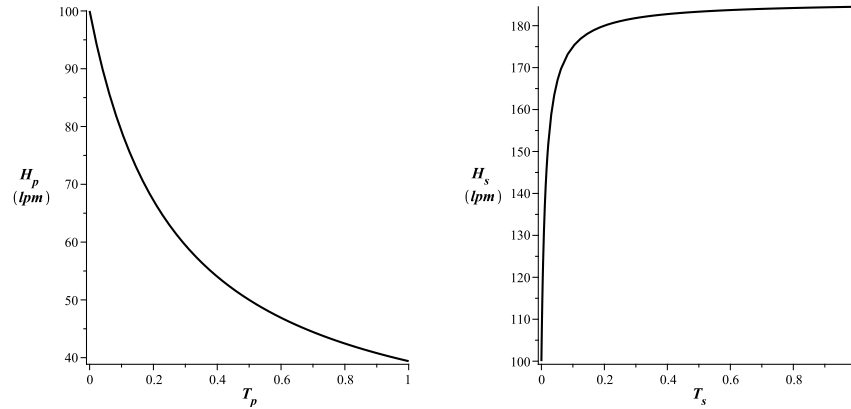


Figura 4.4: Izquierda: gráfica de H_p , valor mínimo de 40 lpm. Derecha: gráfica de H_s , valor máximo de 180 lpm.

Dados H_p y H_s se tiene la gráfica para H cuya ecuación se da en (3.7), y es similar a la reportada por Zisque y Levy con datos experimentales en [28].

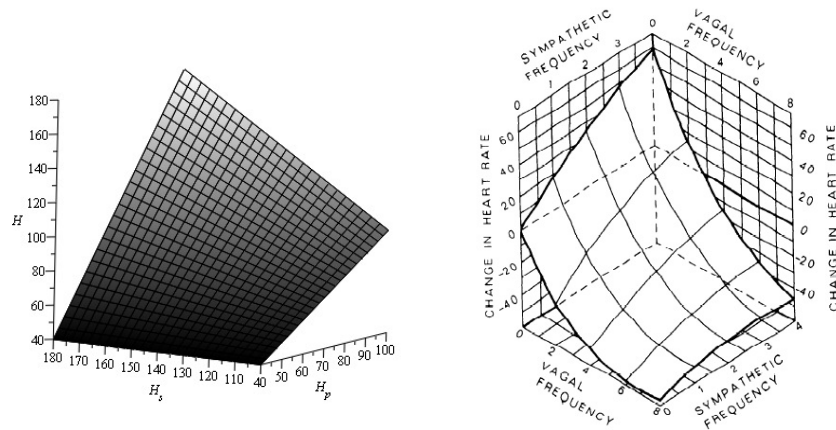


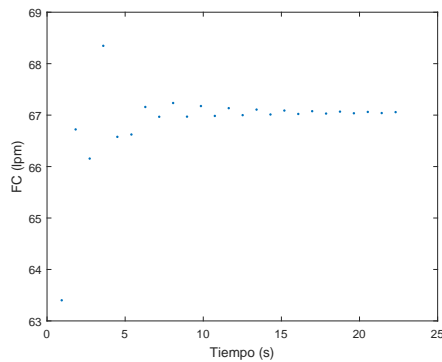
Figura 4.5: Izquierda: Gráfica de H . Derecha: Cambio de la FC como función de la frecuencia vagal y simpática según Zisque y Levy [28].

A continuación se reportan los valores utilizados en las simulaciones numéricas para la parte de regulación de la PAM.

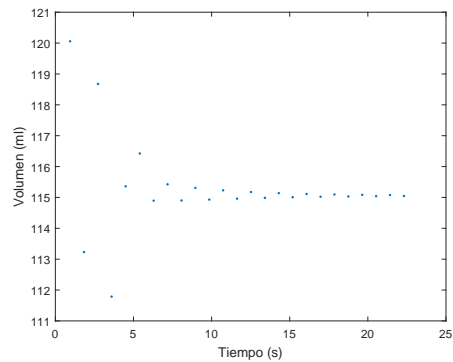
Cuadro 4.2: Parámetros para las simulaciones de regulación

Parámetro	Valor	Descripción
k_1	20	
k_2	0.7	
k_3	0.26	
k_4	60	
k_5	0.01	
k_6	0.7	
κ	0.3	
P_{ab}	93 mmHg	Presión arterial basal del sistema
H_0	100 lpm	Frecuencia intrínseca del corazón
H_{min}	40 lpm	Frecuencia basal del corazón
C_{min}	0.8 kPa/cm ³	Capacitancia mínima
C_{max}	3.8 kPa/cm ³	Capacitancia máxima
n	7	Pendiente de la sigmoide
γ	2 s	Tiempo para que la capacitancia tenga efecto

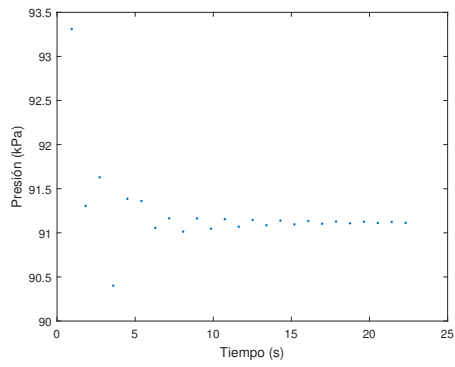
Se muestran las gráficas obtenias de las simulaciones de regulación de la PAM de un corazón sano en estado de reposo, con condiciones iniciales VD= 120 ml (volumen diastólico) y periodo $T = 1$ s. Se realizan simulaciones de 30 ciclos cardiacos hasta que el sistema llega a su estado estacionario.



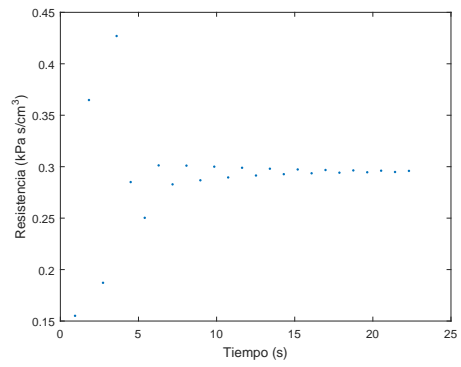
(a)



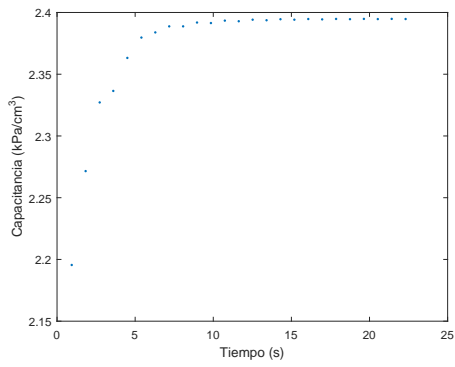
(b)



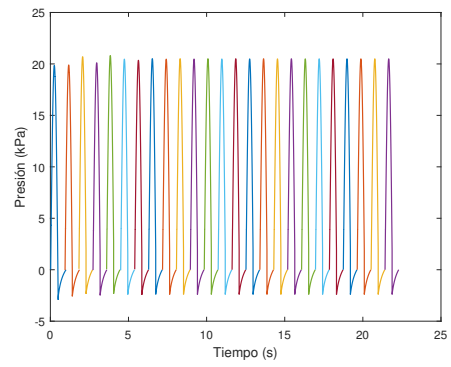
(c)



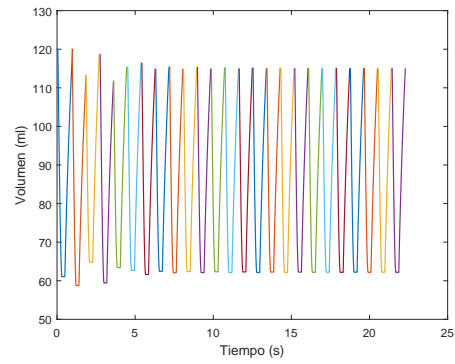
(d)



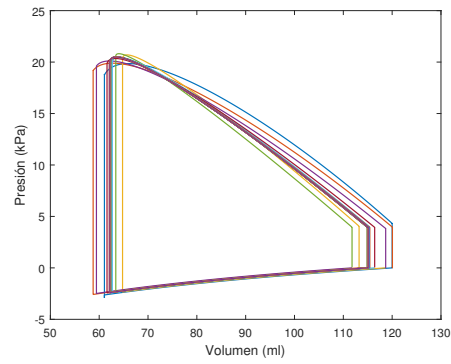
(e)



(f)



(g)



(h)

Figura 4.6: Resultados obtenidos en la simulación numérica de un corazón sano con VD inicial de 120 ml.

En la Figura 4.6a se observa que el valor del estado estacionario de la FC es de 67 lpm. En estado de reposo la FC promedia 72 lpm, por lo que el valor estacionario del sistema está por debajo; sin embargo sí está dentro de la franja normal, que es de 60 – 100 lpm. Abajo de 60 lpm se considera *bradicardia* (frecuencia cardiaca baja) y arriba de los 100 lpm se considera *taquicardia* (frecuencia cardiaca alta). La bradicardia en estado de reposo es normal en atletas de alto rendimiento.

En la Figura 4.6c se observa que el valor del estado estacionario para la PAM es de ~ 91 mmHg, el cual está dentro del rango normal de 90 – 95 mmHg, y este se alcanza en unos 15 a 20 segundos. De la literatura médica se sabe que el sistema barorreceptor puede aumentar la presión arterial al doble de su valor normal en 5 – 10 s y disminuirla hasta la mitad de lo normal en 10 – 40 s [1]. Por lo tanto, el tiempo que le toma al sistema propuesto en llegar a su estado estacionario está dentro de los valores normales.

El valor estacionario para la capacitancia (Figura 4.6e) es de ~ 2.4 kPa/cm³ y para la resistencia vascular (Figura 4.6d) es de ~ 0.3 kPa s/cm³. No se tienen datos experimentales concluyentes para la capacitancia y resistencia en cuerpos humanos sanos en estado de reposo. En [29] se reporta una síntesis de resultados de diversos trabajos experimentales para calcular los valores normales de capacitancia principalmente en perros. Sin embargo, el autor expresa que los valores reportados para humanos aún no son definitivos.

Las Figuras 4.6f y 4.6g muestran las curvas de presión y volumen como las mostradas en las Figuras 4.2a y 4.2c respectivamente, para los 30 ciclos cardiacos. La Figura 4.6h muestra el plano fase Volumen-Presión para los 30 ciclos.

De la Figura 4.6b se observa que el valor estacionario del volumen diastólico (VD) es de 115 ml y la fracción de eyección (FEy) sigue en $\sim 50\%$. Ambos valores también están ligeramente abajo del valor promedio normal que son de 120 ml y 60% respectivamente. Estos valores normales están reportados en la literatura médica ampliamente aceptada [1, 2, 5]. Sin embargo estudios recientes de Curtis *et al.*, (2016) [32] y Kawel *et al.*, (2015) [33], muestran que los valores normales difieren a los típicamente reportados en los libros de fisiología. Kawel *et al.*, reportan como valores normales de VD 161 (119 – 203) ¹ml, volumen sistólico (VS) 106 (78 – 134) ml y FEy de 66 (57 – 75)%. Estos valores son para un grupo de varones sanos de edad entre 20 – 60 años. Curtis *et al.*, por su parte reportan valores promedio normales para VD de 148 (123 – 173) ml, VS de 97 (80 – 114) ml y FEy de 65 (59 – 71).

¹Límite inferior- límite superior, calculado como promedio $\pm 2SD$, donde SD es la desviación estándar.

Estos valores son para un grupo de varones sanos de entre 40 – 49 años. Como los valores normales que se manejan en éste reporte son para un adulto joven de 40 años, se consideran los datos reportados por Curtis *et al.*, para desarrollar las simulaciones siguientes, tomando ahora $VD = 150$ ml como condición inicial. Para realizar las nuevas simulaciones se recalculan los valores de la resistencia de la Figura 3.6 obteniéndose la siguiente gráfica:

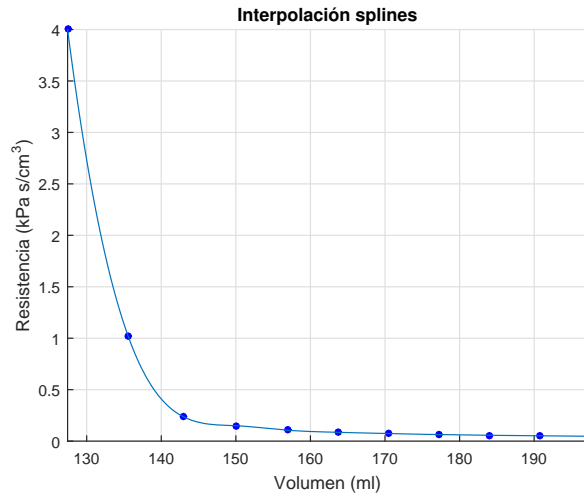
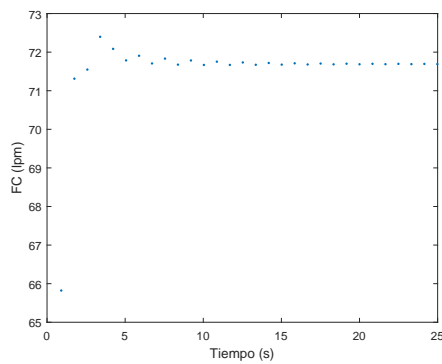
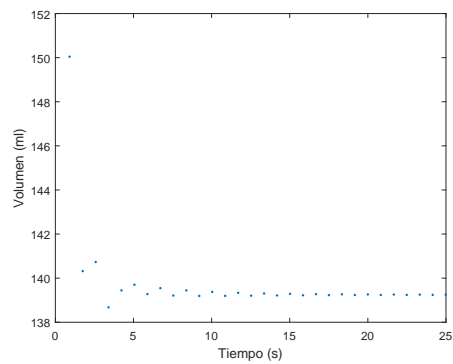


Figura 4.7: Interpolación de los valores de R para $VD= 150$ ml.

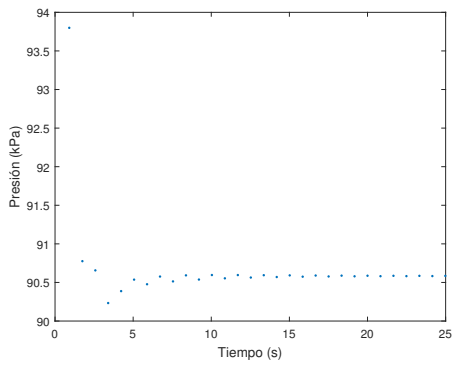
A continuación se muestra la dinámica del sistema barorreceptor con el nuevo valor promedio de $VD= 150$ ml y periodo inicial $T = 1$ s. Se realiza la simulación de 30 ciclos cardiacos.



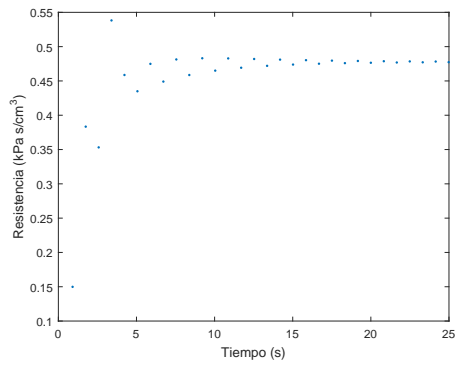
(a)



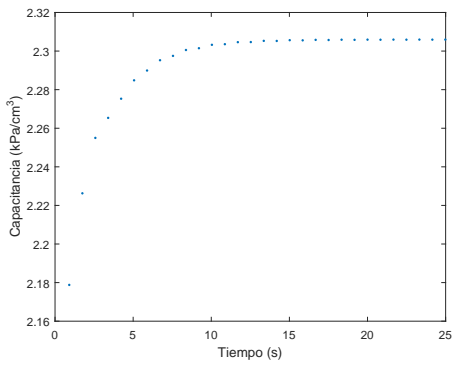
(b)



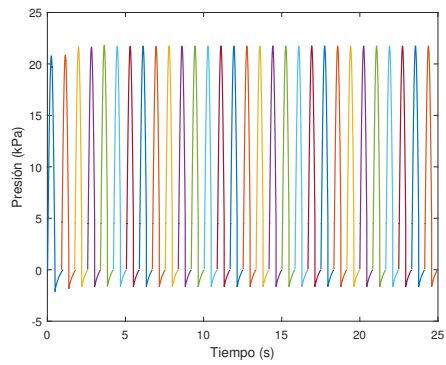
(c)



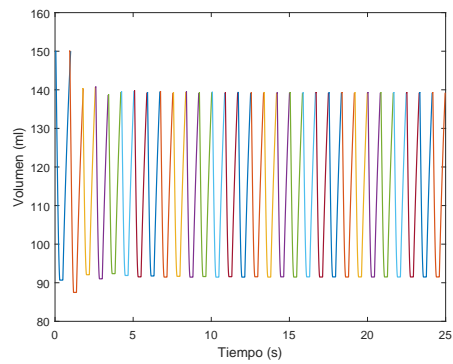
(d)



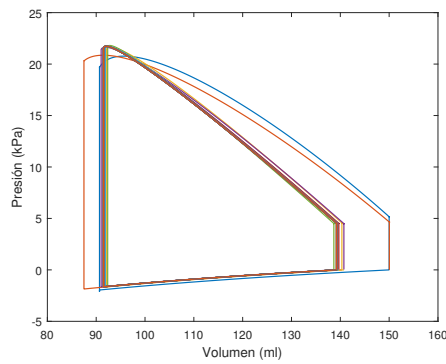
(e)



(f)



(g)



(h)

Figura 4.8: Resultados obtenidos en la simulación numérica de un corazón sano con VD inicial de 150 ml.

La interpretación de las figuras es la misma que en la Figura 4.6. El siguiente cuadro resume las diferencias entre ambos cambios de condición inicial de VD.

Cuadro 4.3: Diferencias cuantitativas entre ambas condiciones iniciales para VD

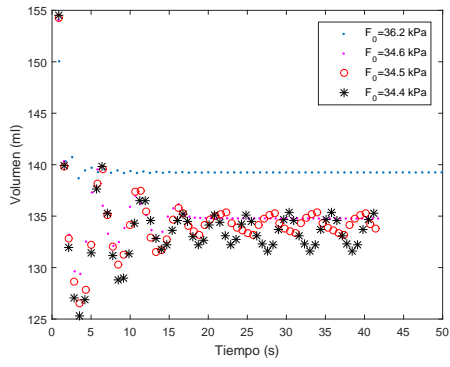
	Valores normales promedio	VD=120 ml	VD=150 ml
FC	72 lpm	67 lpm	72 lpm
VD	120 y 148 ml	115 ml	140 ml
PAM	93.3 mmHg	91 mmHg	90.5 mmHg
Capacitancia		2.4 kPa/cm ³	2.3 kPa/cm ³
Resistencia		0.3 kPa s/cm ³	0.455 kPa s/cm ³

Todos los valores obtenidos para la condición inicial VD= 150 ml están dentro de la franja de valores normales y no hay diferencia significativa comparada con las simulación para VD = 120 ml en los valores de presión arterial y capacitancia. Sí hay diferencia considerable en la resistencia vascular. La frecuencia cardiaca obtenida para VD = 150 ml es muy cercana a la media conocida. El sistema a llega sus valores estacionarios en los mismos 15 a 20 segundos.

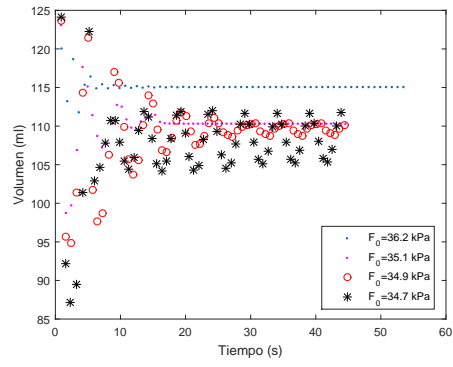
4.3. Algunas cardiopatías

4.3.1. Insuficiencia cardiaca

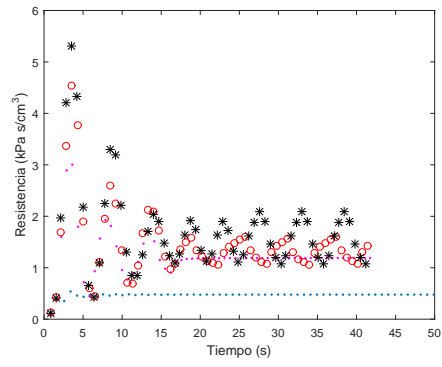
Recordemos que la insuficiencia cardiaca (IC) es una cardiopatía en donde el corazón pierde contractilidad y en consecuencia capacidad para eyectar volúmenes suficientes de sangre (IC sistólica) y capacidad para llenarse (IC diastólica). En el modelo aquí presentado, el parámetro que representa la contractilidad cardíaca es F_0 . Las siguientes simulaciones muestran cómo se comporta el sistema barorreceptor y cuales son sus valores estacionarios con una contractilidad disminuida. Se hacen simulaciones para VD normal de 120 y 150 ml (columna derecha e izquierda respectivamente). Se realiza la simulación de 60 ciclos cardiacos con periodo inicial de $T = 1$ s.



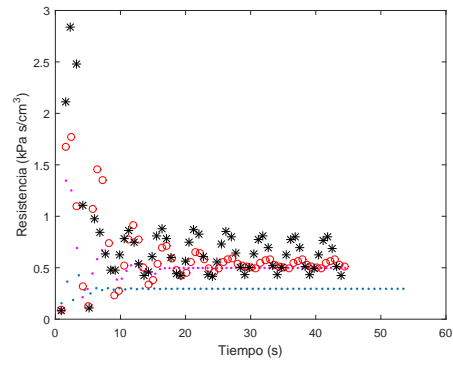
(a)



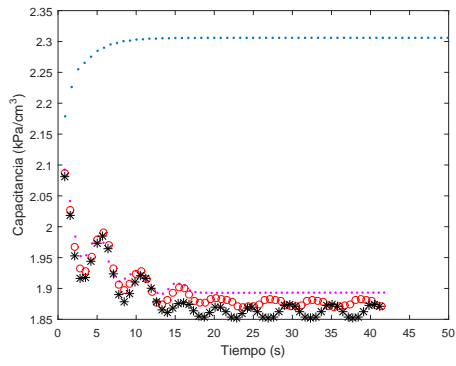
(b)



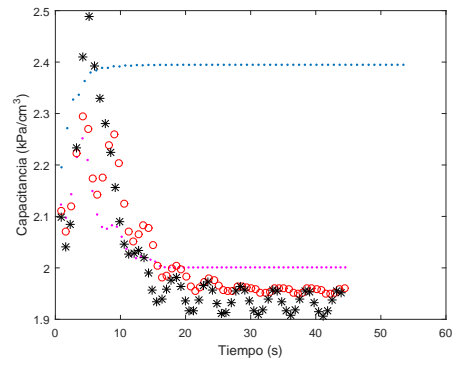
(c)



(d)



(e)



(f)

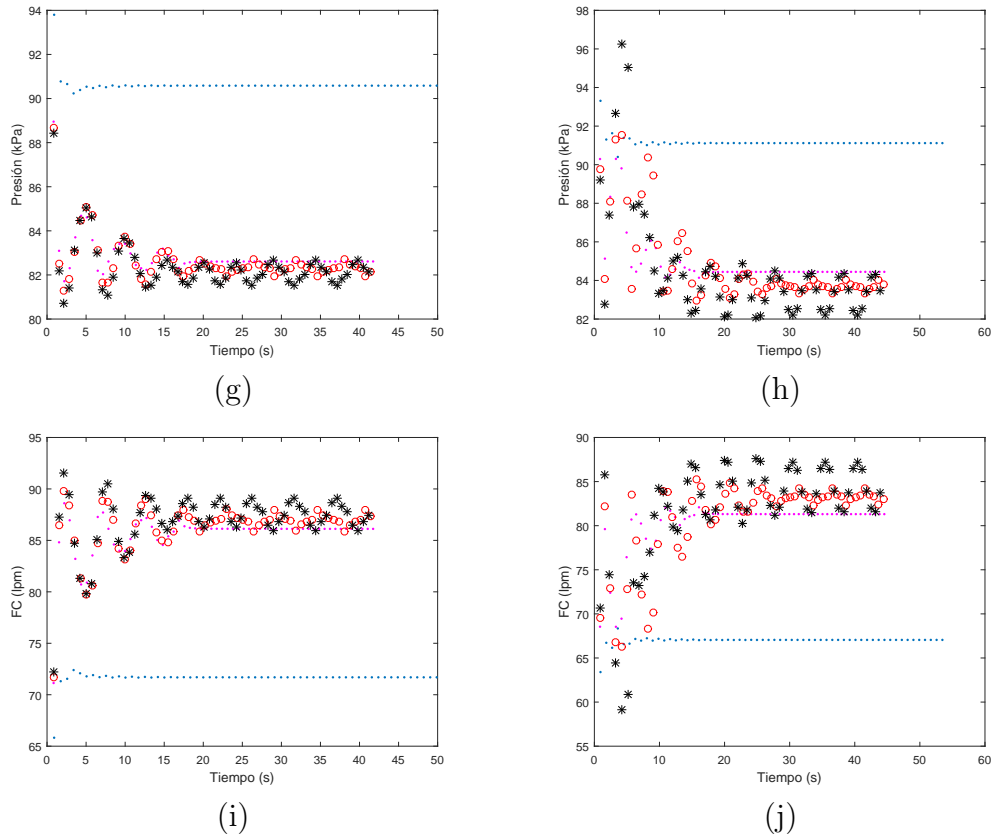


Figura 4.9: Simulaciones con distintos valores de contractilidad F_0 . Columna izquierda con $VD=150$ ml, columna derecha con $VD=120$ ml. Se muestran también los valores normales graficadas en las Figuras 4.6 y 4.8 para hacer una comparación directa.

En puntos azules se grafican los valores del sistema barorreceptor en estado normal para $VD=120$ ml (columna derecha) y $VD=150$ ml (columna izquierda). Son las mismas graficas mostradas en las Figuras 4.6 y 4.8.

En general se presentan tres tipos de comportamiento para el sistema barorreceptor a tres diferentes valores de F_0 . En la Figura 4.9a se observa que para $F_0 = 34.6$ kPa el sistema tiende a $VD = 135$ ml, solo ~ 5 ml más abajo que el estado estacionario normal del sistema. Para $F_0 = 34.5$ y 34.4 kPa el sistema presenta oscilaciones (de forma sinoidal para $F_0 = 34.4$ kPa) y periodicidad. En general, el VD se mantiene entre $130 - 135$ ml. Esto está de acuerdo con la literatura médica, pues en la IC hay una reducción del VD . Sin embargo para estos valores de F_0 el VD se mantiene en la franja de valores normales por lo que no hay IC diastólica, es decir, no hay

deficiencia en el llenado del ventrículo. Sin embargo sí hay IC sistólica pues la FEy está entre 37.5 – 40 %.

La resistencia en la Figura 4.9c aumenta considerablemente a ~ 1.2 kPa s/cm³ para $F_0 = 34.6$ kPa, y se mantiene entre 1 y 2.2 kPa s/cm³ para $F_0 = 34.5$ y 34.4 kPa. Este aumento de R también está de acuerdo con la literatura, de hecho los fármacos IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) son utilizados en la IC para disminuir la resistencia vascular [34]. Se sabe también que en la IC hay un aumento del retorno venoso, lo que implica una disminución de la capacitancia (C). Esto se confirma en las simulaciones obtenidas (Figura 4.9e), donde, para $F_0 = 34.6$ kPa s/cm³, la C baja de 2.3 a aproximadamente 1.9 kPa/cm³. Si $F_0 = 34.5 - 34.4$ kPa, la C se mantiene entre 1.85 – 1.88 kPa/cm³. Para estos valores de F_0 el cambio en C no es demasiado grande.

La presión (P) disminuye y la FC aumenta considerablemente según vemos en las Figuras 4.9g y 4.9i. El valor estacionario de P es ~ 83 mmHg para $F_0 = 34.6$, y está entre 81 – 83 mmHg para $F_0 = 34.5$ y 34.4 kPa. Para los tres valores de F_0 , la presión se sale de la franja de valores normales, mostrando hipotensión (presión arterial baja) típica en la IC. La FC por su parte aumenta hasta ~ 85 lpm cuando $F_0 = 34.6$ kPa. Para los otros dos valores de F_0 la FC esta entre 85 – 90 lpm. En todos los casos la FC está por arriba de la franja promedio en estado de reposo.

Para $VD = 120$ ml el comportamiento cualitativo del sistema es similar al de $VD = 150$ ml, aunque esto se logra con distintos valores de F_0 (35.1, 34.9 y 34.7 kPa). Los resultados cuantitativos no difieren significativamente con los de condición inicial $VD = 150$ ml y las conclusiones son las mismas, a excepción de la resistencia, que se encuentra entre valores mas bajos, de 0.5 – 1 kPa s/cm³. Los resultados obtenidos en las cinco variables estudiadas están en acuerdo con la literatura médica sobre la IC.

En las siguientes gráficas se muestra el comportamiento del sistema barorreceptor con el valor máximo de F_0 (36 kPa) en el cual el sistema aún es capaz de mantener todas la variables aproximadamente igual a sus valores estacionarios normales. También se muestra el valor mínimo de F_0 (33.5 kPa) en el que el sistema muestra ambos tipos de IC. Como ambos modelos arrojan resultados cuantitativamente similares, trabajaremos con $VD = 150$ ml por ser el modelo que regula alrededor de valores de VD normales publicados en recientes reportes además de que sus valores estacionarios en estado normal están más cercanos a los valores normales reportados en la literatura. Se realiza una simulación de 40 ciclos cardiacos con periodo inicial de $T = 1$ s.

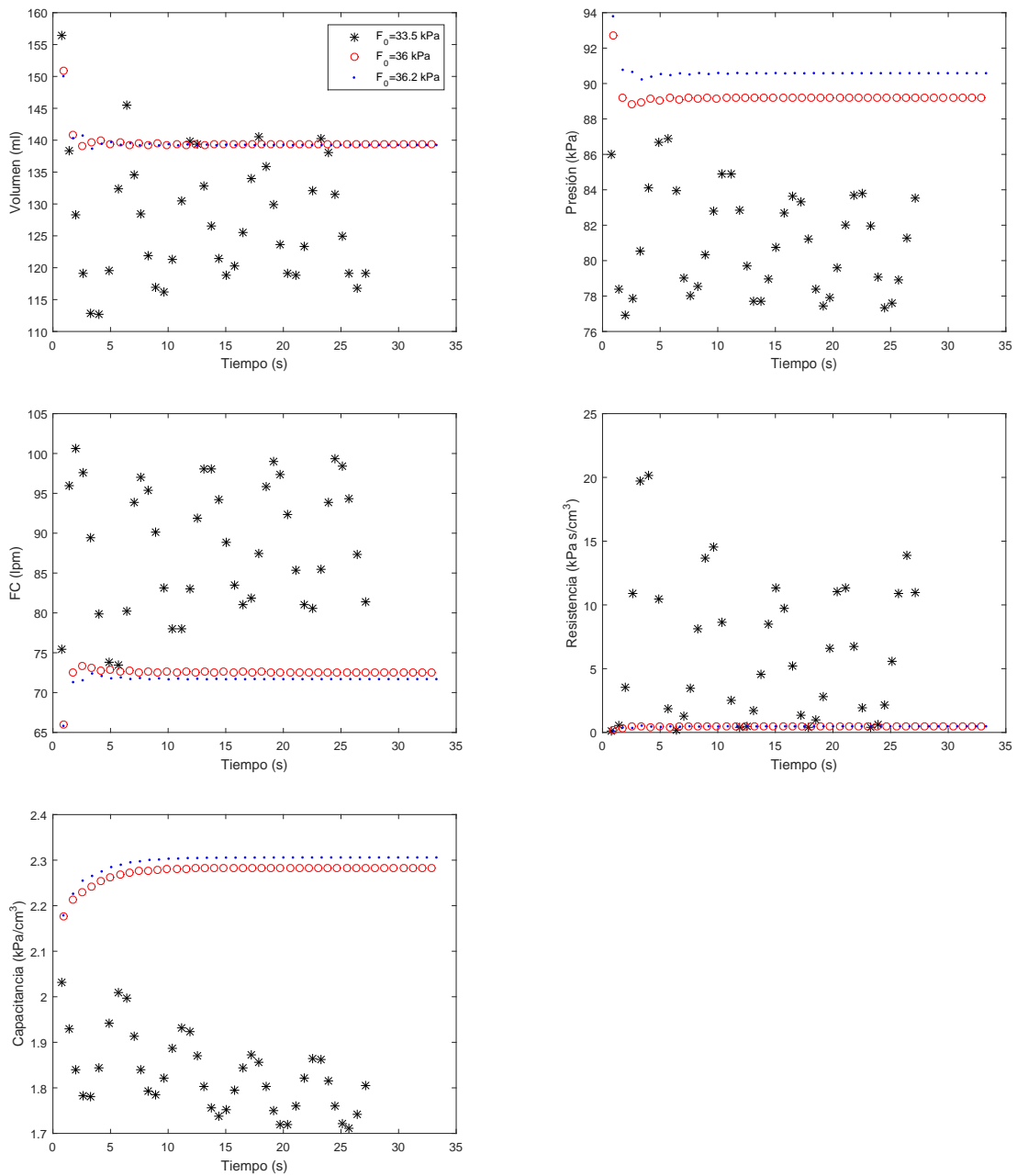


Figura 4.10: Valor máximo de $F_0 = 36$ kPa al cual el sistema permanece dentro de la franja normal. Valor mínimo de $F_0 = 33.5$ kPa para el cual hay presencia de ambos tipos de IC.

Para poder hacer una comparación directa se grafica en azul el comportamiento del sistema barorreceptor en condiciones normales mostradas en la Figura 4.8. Podemos observar que para $F_0 = 36$ kPa el sistema barorreceptor aún es capaz de compensar la pérdida de contractilidad tendiendo a aproximadamente los mismos valores estacionarios de $F_0 = 36.4$ kPa, con la PAM ligeramente abajo de la franja de valores normales, esto es, PAM= 89 mmHg.

En contra parte, si $F_0 = 33.5$ kPa se puede observar presencia de IC diastólica pues el VD oscila entre 115 – 140 ml. Volumen diastólico menor a 123 ml está fuera de los valores normales [32]. La frecuencia cardiaca se eleva a casi 100 lpm en estado de reposo, lo cual está muy cerca de taquicardia. Se sabe que en IC severa se puede llegar a casi 200 lpm. La resistencia aumenta a valores por arriba de 10 kPa s/cm³, no se tienen suficientes datos para verificar que estos valores son fisiológicamente posibles.

4.3.2. Hipertensión

La hipertensión es consecuencia del aumento de la resistencia periférica como consecuencia del aumento del tono vascular. También se produce como consecuencia del aumento de peso, pues esto ocasiona la creación de nuevos capilares y por lo tanto mayor resistencia vascular.

Debido a que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco por la resistencia vascular, un aumento de la resistencia implica un aumento de la presión arterial si no hay un cambio en el gasto cardiaco.

En la Figura 4.8 se modela el sistema barorreceptor en estado normal en reposo. Ahí se observa que el valor estacionario de la resistencia vascular R es 0.45 kPa s/cm³. En la siguiente parte se aumenta el valor de R a 0.55 kPa s/cm³ para verificar si el modelo reproduce las condiciones de hipertención a causa de un aumento de la resistencia vascular. Se realiza una simulación con 40 ciclos cardiacos, con VD inicial de 150 ml y periodo inicial $T = 1$ s.

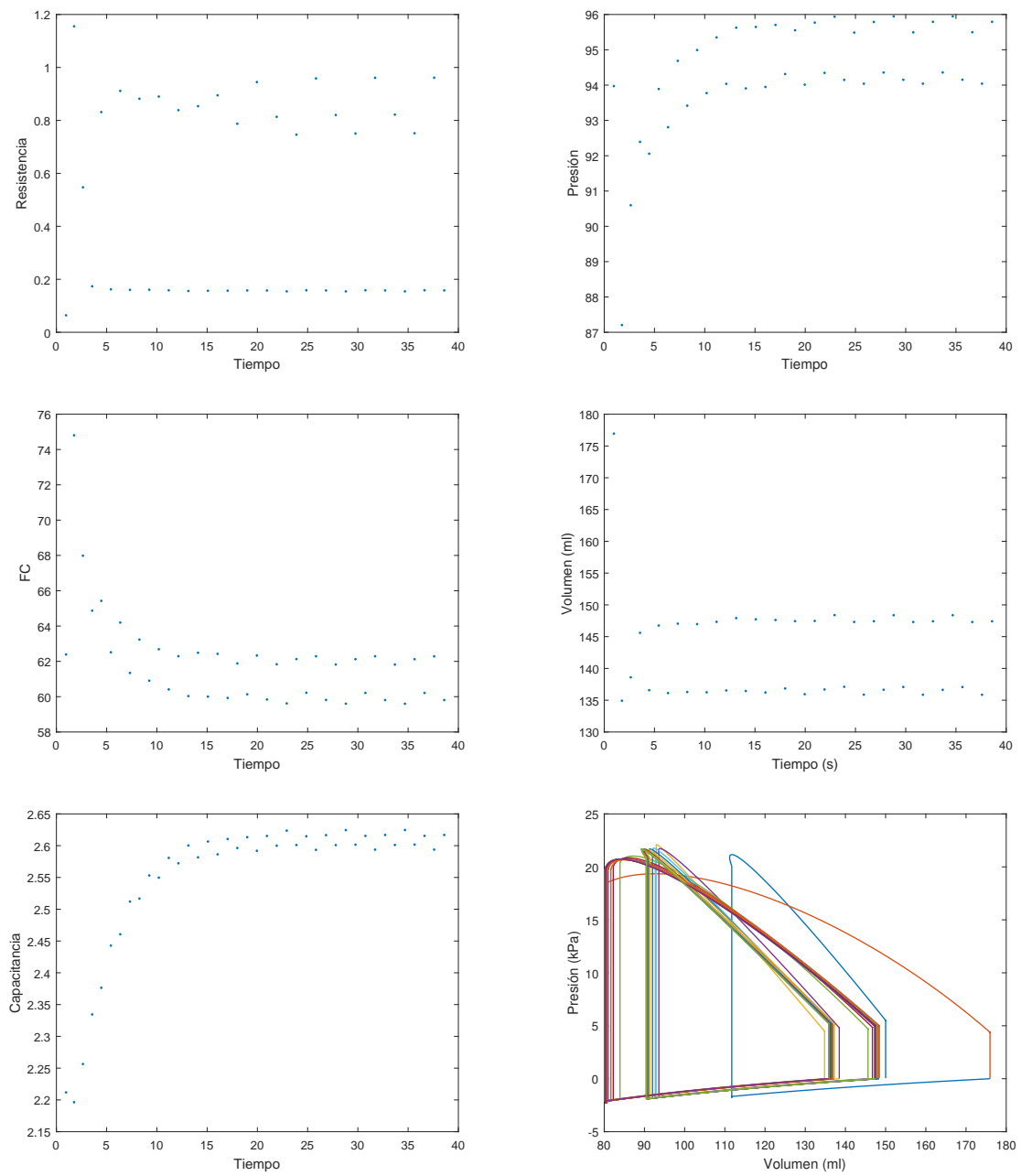


Figura 4.11: Simulación con resistencia vascular aumentada.

Se puede observar que el sistema barorreceptor presenta en todas las variables biestabilidad, es decir, el sistema debe regular alrededor de dos valores alternando entre uno y otro en cada ciclo ciclo cardiaco. Tampoco se tiene datos experimentales para determinar si fisiológicamente esto puede suceder. Es de notar que con el aumento de la resistencia, el sistema barorreceptor se ajustó a dos presiones arteriales más altas que su valor normal, lo cual sí se ha observado en pacientes hipertensos. Uno de esos valores es aproximadamente 96 mmHg, estado en el cual ya se considera prehipertensión [35].

Otro resultado a destacar es que el VD se mantiene entre 135 y 145 ml, los cuales son valores aún considerados normales, es decir, la prehipertensión no tiene efectos sobre el VD. Por otra parte se aprecia una caída importante de la FC. Aunque no se tienen suficientes datos para conocer cómo es la FC en un paciente hipertenso, sí se sabe que la FC no es una buena medida para determinar la presión arterial elevada, es decir, un paciente hipertenso puede tener un incremento de la frecuencia cardiaca sin tener una elevación de la presión arterial. Sin embargo esta disminución de la FC acompañada de una disminución de la FEy (alrededor del 53.3 % del VD) implica una disminución del gasto cardiaco, pero se sabe que un paciente hipertenso normalmente no tiene el gasto cardiaco disminuido a menos que la presión sistólica supere los 160 mmHg [1].

Los estados estacionarios de capacitancia no difieren mucho entre si, ambos están cercanos a 2.6 kPa/cm^3 . Los valores estacionarios de la resistencia son muy separados entre sí, alternando entre los 0.2 y 0.8 a 1 kPa s/cm^3 .

4.4. Conclusiones

La primera parte del trabajo consistió en reproducir los resultados reportados por Moulton y Secomb en [15], utilizando un modelo más simple que el ahí propuesto. De la figura 4.2 se puede apreciar que las ecuaciones establecidas en la sección 3.1 para el ciclo cardiaco reproducen con exactitud la curva de presión obtenida por Moulton y Secomb. La curva de deformación de volumen difiere poco de la reportada por los autores antes mencionados. También se observa que la FEy obtenida en este trabajo es de 50 % del volumen diastólico, en contraste la FEy obtenida en [15] es de aproximadamente el 63 % lo cual es más realista. El valor FEy=50 % es justo el límite inferior considerado como normal, menor a este valor se considera que podría haber alguna cardiopatía [32].

Tanto en el reporte de Moulton y Secomb como en este trabajo, la curva de deformación de volumen no reproduce el periodo rápido y lento de llenado ventricular descrito en la subsección 1.2.1 y en la Figura 1.4. Como trabajo futuro está contemplado tomar la presión auricular P_a como una función del tiempo para poder reproducir los periodos mencionados.

Representar el ventrículo como un cilindro de pared delgada cuyas fibras cardiacas tienen todas el mismo ángulo de inclinación φ implica una simplificación de la realidad pues se sabe que el ángulo de orientación de las fibras cambia a lo largo del grosor de la pared [37]. Por otra parte, se consideró al músculo cardiaco como un sólido viscoelástico de tipo Kelvin-Voigt, pero se puede considerar un modelo de Maxwell el cual es más complejo [11, 15]. Como trabajo futuro también se considera esta última observación.

Para la parte de regulación de la presión arterial, se requiere tener más información sobre los valores normales de resistencia para poder comparar si son realistas las gráficas dadas en las Figuras 3.6 y 4.7, además de poder comparar si los valores numéricos obtenidos en las simulaciones están dentro de los fisiológicamente posibles. El modelo tampoco considera la contractilidad del músculo cardiaco, que sabemos es otro factor de regulación de la PAM.

Se presentaron dos simulaciones con diferente valor inicial de volumen diastólico VD, pues hay datos experimentales que difieren de los reportados en los libros de fisiología que son ampliamente aceptados [32, 33]. De las gráficas de la Figura 4.6 y 4.8 se observa que cualitativamente son similares y cuantitativamente toman valores muy cercanos entre sí. Sin embargo el modelo para $VD=150$ ml los valores del estado estacionario de las variables en la Figura 4.8 están todos dentro del rango de valores normales, a diferencia del modelo con $VD=120$ que tiene un valor ligeramente fuera del rango normal.

A pesar de las limitaciones dadas por las simplificaciones asumidas en el modelo del ciclo cardiaco, la parte de regulación arroja resultados que se ajustan a la literatura médica. En la Figura 4.9 se muestra que ambos modelos para VD tiene el mismo comportamiento cualitativo y el valor numérico que toman las variables son aproximadamente iguales, con la diferencia que para lograr los mismos resultados entre ambas se necesita considerar diferentes valores de la variable estudiada. Esta diferencia viene dada porque la función que regula la resistencia no es la misma para ambas. Si se estableciera una sola función reguladora estas diferencias deberían desaparecer. Como trabajo a futuro se puede considerar esta parte.

Al poner a prueba el modelo estudiando dos diferentes cardiopatías se observa que

los resultados cualitativos de cada variable se ajusta a lo reportado en la literatura médica, es decir, como se esperaría que se comportaran las variables según la literatura, así se comportan en las simulaciones. En cuanto a los valores cuantitativos se requiere de más certeza sobre las variables de resistencia y capacitancia. El resto de las variables caen dentro de los valores fisiológicamente posibles para cada caso de cardiopatía.

Este trabajo es una primera aproximación de un proyecto que pretende ser más robusto y exacto, el cual permita explicar qué es lo que ocurre con las variables de regulación del sistema barorreceptor en distintas cardiopatías. Aunque hace falta contar con datos experimentales que puedan avalar o refutar los resultados sobre resistencia y capacitancia, al menos hay evidencia de que el modelo cualitativamente funciona.

Apéndice A

Código Matlab

Ciclo cardiaco

```
1 function ciclo (V,VFC,contador ,delta ,R)
2     global volumen Par
3
4     %%% Cálculo de duración de las fases %%%
5     H=60/VFC;
6     %%% Diástole %%%
7     Td=sqrt (60/H) *( sqrt (60/H) -0.3) ;
8     %%% Periodo de llenado %%%
9     Tllen = -0.3479*VFC^2+1.3837*VFC-0.5358;
10    %%% Relajación %%%
11    Trel=Td-Tllen ;
12    %%% Sístole %%%
13    Ts=0.3*sqrt (60/H) ;
14    %%% Contracción isométrica %%%
15    Tiso=0.0112*VFC^2+0.027*VFC+0.0117;
16
17    %%% Contracción isovolumétrica %%%
18
19    E=20;
20    phi=0.6;
21    h=1.98;
22    F0=36.4;
23    m=0.49;
24    k=4;
25    kprim=1;
26    ef=0.0285;
27    Omega=2.9;
```

```

28     d=1/(1+kprim*ef);
29     X=zeros(1,5);
30     X(1)=nthroot(Omega^2*V/(pi*(cos(phi))^2*sin(phi)),3); %L
31     X(2)=nthroot(Omega^2/(pi*(cos(phi))^2*sin(phi)),3); %a
32     X(3)=X(2)/X(1); %b
33     X(4)=X(2)/(Omega*h); %c
34     X(5)=F0*(1+m*(X(3)*nthroot(V,3)-1))*(1+k*ef); %gamma
35
36     x1=0:Tiso/100:Tiso;
37     P1=(1/(X(4)*nthroot(V,3)))*(E*(X(3)*nthroot(V,3)-1)+sin(2*
pi*x1).^d*X(5));
38     V1=V*ones(1,101);
39     Pd=P1(101)*7.5;
40
41 %%% Eyección %%%
42
43     P0=P1(101);
44     U0=nthroot(V,3);
45     tau=0.02;
46
47     U=zeros(1,201);
48     P2=zeros(1,201);
49
50     U(1)=U0;
51     P2(1)=P0;
52     n=1;
53     paso=(Ts-Tiso)/200;
54     inicio=Tiso+(Ts-Tiso)/200;
55
56     for t=inicio:paso:Ts
57         n=n+1;
58         gamma=F0*(1+m*(X(3)*U(n-1)-1))*(1+k*ef);
59         du=((X(4)*P2(n-1)-E*X(3))*U(n-1)-gamma*(sin(2*pi*(t-0.0015))
)^d+E)/(E*tau*X(3));
60         U(n)=U(n-1)+du*paso;
61         dv_n=3*U(n-1)^2*du;
62         P2(n)=P2(n-1)-(1/delta)*(P2(n-1)/R+dv_n)*paso;
63     end
64
65     Vaux=U.^3;
66     Ps=max(P2)*7.5;
67     x2=Tiso:paso:Ts;
68
69 %%% Relajación %%%
70
71     z=Trel/100;

```

```

72     x3=Ts:z:Trel;
73     P3=(1/(X(4)*nthroot(V,3)))*(E*(X(3)*nthroot(V,3)-1)+ sin(2*pi*x3).^
    d*X(5));
74     V3=Vaux(201)*ones(1,101);
75
76     %%% Llenado %%%
77
78     V=Vaux(201);
79     X=zeros(1,7);
80     Y=zeros(1,3);
81     X(1)=nthroot(Omega^2*V/(pi*(cos(phi))^2*sin(phi)),3); %L
82     X(2)=nthroot(Omega^2/(pi*(cos(phi))^2*sin(phi)),3); %a
83     X(3)=X(2)/X(1); %b
84     X(4)=X(2)/(Omega*h); %c
85     X(5)=F0*(1+m*(X(3)*nthroot(V,3)-1))*(1+k*ef); %gamma
86
87     kv=0.024;
88     Pa=4.2;
89     X(6)=X(4)*Pa-E*X(3); % beta
90     X(7)=E*tau*X(3); % alpha
91
92     Y(1)=3*kv*E; % lamda
93     Y(2)=3*kv*X(4); % nu
94
95     f=@(t,U)((X(6)*U+E)/(X(7)+3*X(4)*kv*U^3));
96     time=Tllen/100;
97     tspan=Ts+Trel:time:VFC;
98     [t_ysol]=ode45(f,tspan,nthroot(V,3));
99     v=ysol.^3;
100    P4=zeros(1,101);
101    for i=1:1:101;
102        P4(i)=(Y(1)*ysol(i)^2*(X(3)*ysol(i)-1)+X(7)*Pa)/(Y(2)*ysol(i)
    ^3+X(7));
103    end
104
105    numero=VFC-1;
106    volumen=v(101)
107
108    %%% Cambio de variable %%%
109
110    Pc=[P1 P2 P3 P4]-P4(101);
111    Volc=[V1 Vaux V3 v'];
112    Tc=[x1 x2 x3 tspan];
113    cont=1;
114    eta=floor(P4(101)*10)/10;
115

```

```

116     for t=1:1:101
117         if floor(P1(t)*10)/10==eta
118             H(cont)=P1(t);
119             cont=cont+1;
120         end
121     end
122
123     maximo=max(H);
124     posicion=find(P1(1,:)==maximo);
125     cont=1;
126     for k=posicion:1:length(Pc)
127         P(cont)=Pc(k);
128         Vol(cont)=Volc(k);
129         if contador==0
130             T(cont)=Tc(k);
131         else
132             T(cont)=Tc(k)+contador-Tc(posicion);
133         end
134         cont=cont+1;
135     end
136
137     Par=(2*Pd+Ps)/3
138
139     %%%      Display      %%%
140
141     figure(1)
142     plot(T,Vol,'linewidth',1)
143     xlabel('Tiempo (s)')
144     ylabel('Volumen (ml)')
145     hold on
146
147     figure(2)
148     plot(T,P,'linewidth',1)
149     xlabel('Tiempo (s)')
150     ylabel('Presión (kPa)')
151     hold on
152
153     figure(3)
154     plot(Vol,P,'linewidth',1)
155     xlabel('Volumen (ml)')
156     ylabel('Presión (kPa)')
157     hold on
158
159 end

```

Frecuencia cardiaca

```
1 function H(Pa)
2 global T
3     Ts=1/(1+(Pa/93)^7);
4     Tp=1-Ts;
5     Hp=100-20*Tp/(0.07+0.26*Tp);
6     Hs=100+60*Ts/(0.01+0.7*Ts);
7     H=Hp+(Hs-100)*(Hp-40)/60;
8     T=60/H
9 end
```

Resistencia

```
1 function resistencia(vol)
2 global R
3     x=[127.44 135.56 142.99 150 156.89 163.68 170.45 177.23 183.98
4         190.68 197.27];
5     y=[4 1.02 0.236 0.15 0.106 0.0858 0.0726 0.0638 0.0568 0.0514
6         0.0472];
7     z=@(xx) interp1(x,y,xx,'spline');
8     R=z(vol);
9 end
```

Capacitancia

```
1 function capacitancia(Par,C0)
2     global C T
3     C_stady=-3*(93^7/(93^7+Par^7))+3.83;
4     C=(C0-C_stady)*exp(-T/2)+C_stady;
5 end
```

Regulación

```
1 function regulacion(vol,k)
2     global volumen Par T C R
3     VFC=1;
4     contador=0;
5     delta=2;
6     res=0.5;
7     iter=0;
```

```

8      %k número de ciclos cardiacos
9      for i=1:1:k
10         acoplamiento(vol ,VFC, contador , delta , res)
11         vol=volumen;
12         Volumen(i)=volumen;
13         P(i)=Par;
14         iter=iter+1;
15         H(Par)
16         VFC=floor(T*100)/100;
17
18         capacitancia(Par , delta)
19         delta=C;
20         Capacitancia(i)=C;
21         FC(i)=T;
22
23         resistencia(vol)
24         res=R;
25         Resistencia(i)=R;
26         contador=contador+VFC;
27         time(i)=contador;
28     end
29
30     FC=60./FC;
31
32     figure(4)
33     plot(time ,P, '. ')
34     xlabel('Tiempo')
35     ylabel('Presión')
36     hold on
37
38     figure(5)
39     plot(time ,FC, '. ')
40     xlabel('Tiempo')
41     ylabel('FC')
42     hold on
43
44     figure(6)
45     plot(time ,Resistencia , '. ')
46     xlabel('Tiempo')
47     ylabel('Resistencia')
48     hold on
49
50     figure(7)
51     plot(time ,Capacitancia , '. ')
52     xlabel('Tiempo')
53     ylabel('Capacitancia')

```



```
54 hold on
55
56 figure(8)
57 plot(time,Volumen, '. ')
58 xlabel('Tiempo')
59 ylabel('Volumen')
60 hold on
61 end
```

Bibliografía

- [1] GUYTON, A. & HALL, J. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier, 2011.
- [2] BARRETT, K., BARMAN, S., BOITANO, S., & BROOKS, H. *Ganong. Fisiología médica*. Mc Graw Hill, 2010.
- [3] MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. & GARCÍA, X. *Fisiología. Células, órganos y sistemas. Tomo II: Aparato cardiovascular y la sangre y sus funciones*. Fondo de Cultura Económica, 1997.
- [4] PAPPANO J, ACHILLES. & GIL W, WITHROW. *Cardiovascular Physiology*. Elsevier, 2013.
- [5] TORTORA, GERARD J. *Principios de anatomía y fisiología*. Oxford, 2000.
- [6] FERNÁNDEZ TRESGUERRES, J.A. *Fisiología humana*. McGraw-Hill, 1999.
- [7] HURTS. *El corazón*. McGraw-Hill, 2002.
- [8] ANTONIO GALLEGOS CORTEZ (2017). *Arritmias y Electrofisiología Cardíaca*. Recuperado de <http://www.arritmias.com.mx>
- [9] WILSON J. D., BUFFA A. J., LOU B. *Física*. Pearson Education, 2007.
- [10] WESTERHOF, N., LANKHAAR, JW. & WESTERHOF, B.E. *The arterial Windkessel*. Med Biol. Eng. Comput. (2009) 47: 131.
- [11] ROMERO O. I. *Mecánica de sólidos*. Universidad Politécnica de Madrid, 2017.
- [12] SHANLEY F. R. *Mecánica de materiales*. MacGraw-Hill, 1971.
- [13] JOSÉ CAMACHO (2012). *Universidad de Jaén*. Recuperado de <http://blogs.ujaen.es/jsampedr>

- [14] ROYLANCE, D. *Pressure Vessels*. MIT, 2001.
- [15] MOULTON, M & SECOMB, T. *A low-order model for left ventricle dynamics throughout the cardiac cycle*. *Mathematical Medicine and Biology* (2013) 30, 45-63.
- [16] HUNTER, P. J. & SMALL, B. H. *The analysis of cardiac function: a continuum approach*. *Porg. Biophys. Mol. Biol.*(1998), 52, 101-164.
- [17] OTTESEN, J.T. *Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay*. *J. Math. Biol.* (1997) 36, 41-63.
- [18] WARNER, H. R. & RUSSELL, R. O. *Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog*. *Circulation Research*. (1969) Vol. XXIV.
- [19] WARNER, H. R. & COX, A. *A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information*. *J. Appl. Physiol.* (1962) 17: 349.
- [20] ROSENBLUETH, A. & SIMEONE, F. A. *Interrelationship of vagal accelerator effects on the cardiac rate*. *Am. J. Physiol.* (1934) 110: 42.
- [21] FIRSTENBERG, M. S., ET AL *Noninvasive estimation of transmitral pressure drop across the normal mitral valve in humans: importance of convective and inertial forces during left ventricular filling*. *J. Am. Coll. Cardiol.*(2000) 36, 1942-1949.
- [22] KAPPEL, F. & PEER, R. O. *A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular system* *J. Math. Biol.* (1993) 31:611-631.
- [23] KATHRYN WILLIS, E. E. AND ET. AL. *Variations in the duration of phases of the cardiac cycle in normal hearts as studied by the electrokymograph*. *American Heart Journal*. (1950) 40, no. 4.
- [24] BATZEL, J. J., BACHAR, M., KAPPEL, F. *Mathematical Modeling and Validation in Physiology. Applications to the Cardiovascular and Respiratory Systems*. Springer, 2011.
- [25] MOULTON, M. J., CRESWELL, L. L., DOWNING, S. W., ET AL. *Myocardial material property determination in the in vivo heart using magnetic resonance imaging*. *Int. J. Card. Imaging*. (1996) 12, 153-167.

- [26] MAUGHAN, W. L., SUNAGAWA, K., BURKHOFF, D. & SAGAWA, K. *Effect of arterial impedance changes on the end-systolic pressure-volume relation.* Circ. Res. (1996) 54, 595-602.
- [27] MILLER, C. E., VANNI, M. A. & KELLER, B. B. *Characterization of passive embryonic myocardium by quasi-linear viscoelasticity theory.* J. Biomech. (1997) 30, 985-988.
- [28] ZIESKE, H., & LEVY, M. N. *Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission.* J. Appl. Physiol. (1969) 27(4), 465-470.
- [29] ROTHE, C. F. *Reflex Control of Veins and Vascular Capacitance.* Physiological Reviews. (1983) Vol. 63, No. 4.
- [30] HOUGH P., & PENN S. *Advanced Personal Training: Science to practice.* Routledge, 2017.
- [31] TANAKA, H., MONAHAN K. D., & SEALS, D. R. *Age-predicted maximal heart rate revisited.* J. Am. Coll. Cardiol. (2001) 37: 153-156.
- [32] COURTIS, J., PARISI, G., DIMITROFF, A. & GONZALES, A. *Normal values of both assessed by cardiac magnetic resonance.* Rev. Fed. Arg. Cardiol. (2016) 45(3): 140-145.
- [33] KAWEL-BOEHM ET AL. *Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. (2015) 17:29.
- [34] WHALEN, K., FINKEL, R. & PANAVELIL, T. A. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology.* Wolters Kluwer, 2015.
- [35] ADAMS, M., & HOLLAND, N. *Farmacología para enfermería. Un enfoque fisiopatológico.* Prentice Hall, 2009.
- [36] KATZUNG, B. G., & TREVOR, A. J. *Farmacología básica y clínica.* Mc Graw Hill, 2016.
- [37] LEGRICE, I. J., HUNTER, P. J. SMAILL, B. H. *Laminar structure of the heart: a mathematical model.* Am. J. Physiol. (1997) 272, H2466-H2476.
- [38] LABEIT, S., & KOLMER, B. *Titin: Giant proteins in charge in muscle ultrastructure and elasticity.* Science. (1995) 270-293.

- [39] HILL, A. V. *Trails and trials in physiology*. London: Edward Arnold, 1965.
- [40] PIAZZESI G. AND ET AL. *Skeletal muscle performance determined by modulation of number of myosin motors rather than motor force or stroke size*. *Cell*. (2007) 131(4): 784-95.
- [41] GAASCH, W. H., AND ET AL. *Myocardial relaxation: effects of preload on the time course of isovolumetric relaxation*. *Circulation*. (1986) 73, 1037- 1041.
- [42] SPRATT J. A., AND ET AL. *The end-systolic pressure-volume relationship in conscious dogs*. *Circulation*. (1986) 75, 1295-1309.