



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Estudio de un problema inverso de
difusión térmica en el tejido biológico
para encontrar la perfusión sanguínea.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MATEMÁTICO

PRESENTA:
ERIC ALBERTO SANTIAGO MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:
TUTOR: DRA. ROSA MARÍA QUISPE SICCHA



2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

En este trabajo se busca relacionar la diabetes mellitus con una alteración en la transferencia de calor y reflejar esta relación en un sistema de ecuaciones diferenciales, para realizar esto se estudia la diabetes y los métodos de regulación térmica del cuerpo humano, a fin de poder determinar como afecta la diabetes a estos mecanismos. La conclusión de ese estudio es la importancia que tiene el flujo sanguíneo para determinar la temperatura del cuerpo humano.

Después de analizar la diabetes y los métodos de regulación térmica, se estudia la perfusión sanguínea de manera que se pueda establecer una relación entre esta y el estado de salud de un tejido, lo que va a permitir determinar la salud de un tejido en función de su capacidad perfusiva, esto es útil ya que la diabetes daña el sistema de vasos sanguíneos de las extremidades inferiores, afectando así su capacidad perfusiva.

La perfusión en un tejido genera intercambio de calor, de manera que las alteraciones en la perfusión se reflejan como cambios de temperatura, por tanto el modelo que se busca deberá de depender de la perfusión sanguínea del tejido. Para plantear el modelo se analiza el trabajo que realizó el Dr. Harry Penne al desarrollar una ecuación que modela la transferencia de calor en el antebrazo, esto a fin de encontrar las similitudes físicas que se pueden presentar en el antebrazo y en la pierna, lo que permitirá que se plantee un modelo adecuado para la transferencia de calor en la pierna.

El resultado de este trabajo se espera sirva como base para un futuro desarrollo en el ámbito médico, con esto en mente, el modelo se resolverá para la perfusión. Para que los resultados que se obtengan funcionen para un diagnóstico médico, se desarrolla un segundo modelo que representa la trans-

ferencia de calor en un tejido sano (un tejido sin alteraciones en el sistema de vasos sanguíneos) de manera que se tienen dos modelos para la transferencia de calor, uno en un tejido enfermo, y otro en un tejido sano, ambos modelos dependen de los mismos parámetros, de manera que al resolverlos, el resultado que se obtiene se puede comparar.

Un punto importante del modelo consiste en la unicidad de solución, esto se resuelve en el apéndice A, donde retomamos la demostración de A.M. Denisov sobre este asunto.

La solución numérica de este problema se realizó por medio de estimación de parámetros, de manera que la perfusión se supone es un polinomio de grado dos, y se resuelve por medio de mínimos cuadrados y un funcional de grado cero de Thikonov con distintos valores de α , esto se realizó por medio de diversas rutinas ya implementadas en Matlab (los códigos pueden consultarse en el apéndice B).

Los resultados obtenidos, aunque son teóricos, responden de buena manera a lo que se espera y son presentados en el capítulo 4.

Como parte final se presentan las conclusiones a las que este trabajo condujo y el posible trabajo futuro

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Cresencio Garcia Segundo por su confianza al otorgarme el proyecto, a la dirección de la Dra. Rosa María Quispe Siccha, así como a CONACYT proyecto sessorial salud # 162356/2011 por el apoyo al proyecto de termografía funcional y al ICYTGDF por el apoyo de financiamiento al proyecto de "Termografía funcional en ambiente no controlado.

En especial agradezco a la Dra. Angélica del Rocío Lozano Cuevas quien a través del Programa de Becas del Instituto de Ingeniería de la UNAM me apoyó durante el desarrollo de este trabajo.

Índice general

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 7 |
| 1. Regulación Térmica y Diabetes | 11 |
| 1.1. Regulación Térmica | 12 |
| 1.1.1. Reacciones del cuerpo humano ante la pérdida de calor | 16 |
| 1.1.2. Reacciones del cuerpo humano ante la ganancia de calor | 17 |
| 1.2. Diabetes | 19 |
| 2. Perfusión y Convección | 25 |
| 2.1. Perfusión | 26 |
| 2.2. Convección | 31 |
| 3. Modelos matemáticos | 35 |
| 3.1. Modelo de Harry Penne | 37 |
| 3.2. Modelo propuesto | 40 |
| 3.2.1. Modelo Basal | 44 |
| 3.2.2. Modelo Funcional | 47 |
| 4. Implementación numérica | 50 |
| 4.1. Solución numérica al modelo Basal | 50 |
| 4.2. Solución numérica al modelo funcional | 51 |
| 5. Resultados y Discusión | 53 |
| 5.1. Modelo Basal | 54 |
| 5.2. Resultados de la simulación del modelo funcional | 54 |
| 6. Conclusión | 57 |

| | |
|---|-----------|
| <i>ÍNDICE GENERAL</i> | 6 |
| Apéndices | 59 |
| A. Unicidad de solución para el problema inverso | 59 |
| B. Programas | 65 |
| B.1. modelo funcional | 65 |
| B.1.1. Crank-Nicolson | 65 |
| B.1.2. Funcional de Tikhonov | 67 |
| B.2. Modelo basal | 67 |
| B.2.1. Solución a ecuación diferencial | 67 |
| B.2.2. ecuación diferencial | 67 |
| B.2.3. Minimización de parámetros | 68 |
| Bibliografía | 68 |

Introducción

Los modelos matemáticos como herramienta en diagnósticos médicos tienen algunas aplicaciones conocidas, entre estas está la obtención de imágenes por medio de resonancia magnética y en la investigación en medicina se tienen ejemplos de una relación mas estrecha. Esta relación ha rendido frutos interesantes como el modelo de propagación de impulsos eléctricos a lo largo del axón de calamar gigante propuesto por Hodgkin y Huxley [5], el cual predijo la existencia de canales iónicos.

Para realizar un diagnóstico médico, es necesario recabar información relevante y suficiente que permita determinar la enfermedad de manera única, algunos métodos pueden ser sencillos, como mantener un registro constante de la temperatura, o llegar a ser invasivos, como una cirugía exploratoria, la decisión de que método tomar consiste en el tipo de padecimiento que se tiene, lo complicado del mismo y la información que se busca. Sin embargo siempre es deseable obtener la mayor cantidad de información con la mínima intrusión posible. Para conseguir esto la solución de problemas inversos ayuda.

Los problemas inversos consisten en establecer una relación indirecta entre propiedades, por ejemplo la emisión de luz en determinadas amplitudes de onda con el tipo de material que las está reflejando. De manera que al medir determinada propiedad, se puede establecer una relación con la propiedad deseada y de esta manera haber realizado una medición indirecta. Sin embargo, al resolver problemas inversos hay diversos factores que afectan su resolución de manera óptima, como la precisión con la que se obtiene la información o la unicidad de su solución, de manera que la mayoría de los problemas inversos son mal planteados en el sentido de Haddamard¹. Además de

¹Haddamard propone que un problema es bien planteado si cumple tres características:

la precisión requerida para la obtención de información, la potencia computacional disponible también es un factor importante, pues en la aplicación se debe tener un resultado cuantitativo.

Para plantear un problema inverso se puede aprovechar el conocimiento que se tiene sobre el problema "directo", por ejemplo la propagación de calor en el cuerpo humano, de ésta se conoce que el 70 % de la energía consumida se libera en forma de calor, de manera que al verse alterado el metabolismo la propagación de calor también cambia, esto es claro cuando se sufre algún golpe y se percibe un aumento local en la temperatura. Además de la gran cantidad de calor que genera el cuerpo humano, la piel tiene un factor de radiación aproximado de 0.9 (casi un cuerpo negro), lo que permite utilizar cámaras termográficas para realizar mediciones remotas de temperatura. Este conocimiento del comportamiento del calor en el cuerpo humano, permite que se puedan plantear problemas inversos de propagación de calor.

Las alteraciones en la temperatura afectan la emisión de calor del tejido. Estas alteraciones pueden ser causadas por cambios en el flujo sanguíneo o en el metabolismo. Estas alteraciones se pueden presentar juntas (al hacer ejercicio) o separadas (al enfriarse la sangre en la piel) y esto depende de la causa de la alteración, por ejemplo las enfermedades, por tanto al plantear el problema a investigar es necesario conocer si se esperan alteraciones en la perfusión, en el metabolismo o en ambos.

Se han realizado varios trabajos de propagación de calor en el tejido biológico, el más importante corresponde al del Dr. Harry Penne[16], quien propone el uso de un modelo de propagación de calor basado en las leyes de Fourier, por medio del cual se pueda predecir la temperatura a diferentes profundidades. A partir de este trabajo siguieron otros interesados en establecer una temperatura basal para el cuerpo humano[12, 22]. Para realizar esto se toma en cuenta factores como el flujo sanguíneo o el metabolismo.

El siguiente grupo de trabajos, se enfocaron en utilizar los modelos planteados para asistir tratamientos de hipertermia localizada [3] o amputaciones de pierna [11], en estos trabajos se corroboraron las propiedades difusivas del tejido, así como la importancia del flujo sanguíneo en este fenómeno de trans-

ferencia. Dentro de los trabajos que asistieron en tratamientos o diagnósticos médicos también se plantearon problemas inversos, un ejemplo de ello es para determinar el grado de una quemadura.

Debido a que los modelos matemáticos han ayudado en investigaciones médicas, en este trabajo se intentó relacionar un modelo matemático con la diabetes, a fin de estudiar cómo se puede conocer el daño de esta enfermedad en las piernas, puesto que las complicaciones de la diabetes en las piernas pueden ser causa de una amputación.

Para conseguir esto se realizó un estudio que consiste en justificar y relacionar una ecuación diferencial que represente la propagación de calor en la pierna de manera que al resolver dicha ecuación, la solución consista en un par de funciones, una de ellas representa la temperatura en el interior del tejido, y una segunda función que represente la perfusión del mismo. Para esto se analizan los mecanismos de regulación térmica del cuerpo humano de manera que se pueda fundamentar cada uno de los términos y la importancia de los mismos en el desarrollo de la ecuación de calor.

En paralelo a los mecanismos de regulación térmica se discute la diabetes y sus efectos en el cuerpo humano, centrándonos en las consecuencias que trae al sistema vascular periférico, esto se analiza en el capítulo uno.

En el capítulo dos se analiza el intercambio de calor entre el tejido y la sangre, este intercambio es causado por la perfusión sanguínea, para poder formalizar la interpretación de la perfusión en la ecuación matemática que se planteará en el capítulo 3.

En el tercer capítulo se analiza el modelo planteado por el Dr. Harry Penne [16] para el antebrazo de manera que las hipótesis que él plantea en su modelo puedan ser utilizadas en la pierna, por tal motivo se citan diferentes artículos [13, 11, 21] que han llegado a estas conclusiones de manera experimental.

En el capítulo cuatro se plasma la implementación numérica utilizada para resolver los modelos, así como una discusión de los mismos y el posible trabajo futuro.

El capítulo cinco corresponde a las conclusiones alcanzadas en este trabajo.

Objetivo General

Obtener el coeficiente de perfusión sanguínea de un tejido biológico por medio de la solución de un problema inverso de difusión térmica.

Objetivo específico

Establecer una relación entre la perfusión sanguínea y la propagación de calor de manera que se pueda encontrar un modelo matemático en términos de ecuaciones diferenciales que represente la propagación de calor en un tejido biológico sano y enfermo.

Con el modelo que se encuentre, plantear un problema inverso, cuya solución corresponda a la perfusión del tejido, de manera que se obtiene la perfusión en un tejido sano y la perfusión en un tejido enfermo.

Hipótesis

Cuando los pacientes con diabetes presentan alteraciones en el sistema vascular sanguíneo de las piernas, tienen cambios en la transferencia de calor, generando perfiles de temperatura alterados. Esto permite establecer una relación entre la propagación de calor y la capacidad perfusiva de un tejido biológico.

Por medio de la solución de un problema inverso de difusión térmica, se estima el coeficiente de perfusión sanguínea de las piernas en un estado basal y alterado.

Capítulo 1

Regulación Térmica y Diabetes

La regulación térmica se lleva a cabo por medio de un conjunto de mecanismos biológicos que controlan la generación y pérdida de calor para mantener la temperatura del cuerpo humano en un rango de los 36 °C a los 38 °C. Una de las formas en las que estos mecanismos funcionan, es modificando la estructura de la red de vasos sanguíneos de manera que la sangre pueda circular desde órganos internos (hígado, riñón, intestinos) hasta los vasos capilares de la piel. Al modificar la estructura de la red vascular, se modifica también el flujo total de sangre a través de un órgano, o tejido, estos cambios en la red se realizan por medio de la apertura (vaso dilatación) y el cerrado (vaso constricción) de los vasos sanguíneos, de manera que se establece un control sobre el intercambio de calor o nutrientes entre la sangre y los tejidos, este control depende de la demanda particular de cada tejido. Por ejemplo, los músculos cambian sus demandas metabólicas de acuerdo a la intensidad de la actividad física a la que estén sometidos.

La vaso constricción y vaso dilatación también controlan el intercambio de calor entre el tejido y la sangre, un ejemplo de esto son las corrientes a contra-flujo que sirven para minimizar la pérdida de calor que se da por convección entre el tejido y la sangre. Este tipo de mecanismos muestran la relevancia que tiene la sangre en el control de calor de los tejidos.

La diabetes se caracteriza por una alteración en la producción de insulina por parte del páncreas, lo que puede ocasionar bajos niveles de esta hormona en la sangre, de manera que el sistema vascular altera pues se pierde elasticidad y se presenta obstrucción de los vasos, lo que modifica la estructura de

la red. Se ha observado que los pacientes que tienen diabetes y neuropatía muestran alteraciones en sus patrones de temperatura y tiempos de recuperación térmica (en las piernas) [15].

En este capítulo se desarrollarán los temas que se mencionaron anteriormente, de manera que se pueda establecer de manera clara una relación entre la regulación térmica y la diabetes, lo que permitirá desarrollar un modelo matemático que retrate de manera fiel la propagación de calor en un tejido biológico y ayude a comprender claramente el problema que se intenta resolver.

1.1. Regulación Térmica

El objetivo de esta sección es mostrar la importancia que tiene la sangre en los mecanismos de regulación térmica del cuerpo humano e ilustrar cómo las alteraciones que se pueden presentar en el sistema vascular sanguíneo tienen consecuencias directas en la transferencia de calor en el cuerpo humano.

La temperatura del cuerpo humano es un reflejo de las reacciones químicas que se llevan a cabo dentro de él, principalmente las reacciones del metabolismo. El metabolismo responde a las necesidades de las células, y por tanto a las del tejido del cual forman parte, por ejemplo el movimiento de los músculos. En este caso, el movimiento muscular puede variar, de manera que también varía la actividad metabólica del tejido, lo que provoca que el calor del tejido no sea constante.

Cuando el cuerpo humano se encuentra en reposo, y el consumo de oxígeno¹ responde a mantener las funciones básicas del cuerpo como son el funcionamiento de pulmones, corazón y cerebro, la temperatura del cuerpo se mantiene entre 36 °C y 38 °C. Una temperatura dentro de este intervalo se conoce como temperatura basal², esta temperatura también garantiza un correcto funcionamiento de las células y los tejidos. Si la temperatura del cuerpo sale de este intervalo durante largos periodos de tiempo se puede pre-

¹la actividad metabólica de los tejidos se caracteriza por su consumo de oxígeno

²La temperatura basal depende también del clima local, de manera que una temperatura basal para una persona en un país tropical será diferente a la temperatura basal de una persona en un país del norte

sentar muerte celular.


Para evitar daños en los tejidos la temperatura debe mantenerse en el intervalo antes mencionado, para que esto se consiga el cuerpo humano debe de disipar de manera eficiente el calor excesivo que se genere como consecuencia de la actividad metabólica, eso se realiza de manera natural por medio de convección entre la piel y la respiración, en ambos casos la pérdida de calor se da por medio de la convección de los tejidos (piel o pulmones en este caso) y el aire, el calor que se disipa por medio de la piel suele ser mayor a aquel que se disipa en la respiración, esto porque la piel tiene un área de contacto mayor a la de los pulmones de manera que se pierde más calor por la piel.

Las variaciones en la temperatura del cuerpo humano pueden responder a la actividad física o a las enfermedades. El aumento de la temperatura por realizar alguna actividad física depende de lo demandante de la misma, y se han registrado temperaturas de hasta 39°C en personas que acaban de terminar de correr un maratón. Al aumentar la temperatura del cuerpo humano de esta manera la respuesta consiste en incrementar la sudoración, la respiración y dilatando los vasos sanguíneos de la piel, lo que facilita la pérdida de calor y permite regresar a una temperatura estable, alrededor de los 37°C . Sin embargo cuando una persona tiene fiebre, la temperatura aumenta de manera similar a los 39°C , pero en este caso, el aumento de temperatura no es registrada como anormal, sino que se percibe como la nueva temperatura basal del cuerpo humano, de manera que los mecanismos de regulación térmica responden a mantener al cuerpo humano al rededor de los 39°C lo que es perjudicial para los tejidos, para controlar este aumento de temperatura, y evitar sus consecuencias, se llega a motivar que la persona tome un baño a fin de disminuir la temperatura, sin embargo debido a que esto causa que la temperatura del cuerpo disminuya, se genera *tremor*³ como mecanismo del cuerpo para contrarrestar la pérdida de temperatura.

A pesar de que los mecanismos de regulación térmica del cuerpo humano le sirven para mantenerse dentro de un rango de temperatura, las condiciones ambientales pueden afectar la eficiencia de éstos, pues dificultan la pérdida o ganancia de calor, si la temperatura del ambiente es extrema y el contacto prolongado se pueden llegar a presentar fallas en los órganos. Algunas de

³tremor se refiere a tiritar

las sensaciones y consecuencias para la salud que tienen estos ambientes se enumeran en el siguiente cuadro (1.1) .

| Temperatura °C | Sensación | Confort | Fisiología | Salud |
|---|-----------------------------------|------------------|---|---|
|  | Tolerancia máxima Muy caliente | Muy incomodo | Aumento de la temperatura del cuerpo Fallas en la regulación térmica Aumento del estrés usado por el sudor y el flujo sanguíneo | Colapso circulatorio Aumento en el peligro de golpes de calor cardo-vascular |
| | Caliente Tibio | Incomodo | Regulación normal por medio del sudor y cambio vascular | Salud normal |
| | Un poco caliente Neutral | Confortable | Regulación por cambio vascular | |
| | Un poco frío fresco | Un poco incomodo | Aumento en la perdida de calor por mecanismos secos | |
| | Frío | | Necesidad de usar mas ropa o ejercitarse(regulación por medio de la conducto) | Quejas por aumento de mucosa seca y piel |
| | Muy frío | Incomodo | Vaso constricción en las manos y temror en los pies | Dolor muscular deficiencia en la circulación periférica |

Cuadro 1.1: Respuesta fisiológica, salud física y sensación de confort que se presentan al estar en contacto con diversas temperaturas [14]

El medio puede afectar la eficiencia en la ganancia o pérdida de calor, esto sucede por algunas características del medio ambiente (como la temperatura, humedad y conductividad térmica) que pueden alterar la rapidez y cantidad de calor que intercambia el cuerpo con el medio. Estos factores también alteran la sensación que las personas perciben, por ejemplo, en ambientes con una temperatura y humedad alta, la sensación suele ser de incomodidad ya que en estos ambientes la pérdida de calor por medio de la evaporación del sudor se dificulta, lo que provoca que la temperatura del cuerpo sea mas difícil de mantener estable.

La conductividad térmica está relacionada con la velocidad a la que se intercambia calor, normalmente una persona está rodeada de aire, el cual tiene una conductividad térmica de $0.024 \frac{W}{M.K}$, valor que es bajo en comparación con la del agua que es de $0.58 \frac{W}{M.K}$, de manera que en el agua el intercambio es mas rápido, lo que provoca que la sensación de frío y calor sea mas drástica.

En el intercambio de calor influye la conductividad térmica y la diferencia de temperaturas, de manera que el signo de la diferencia de temperaturas determina la dirección de flujo y el valor de la conductividad térmica la proporción por la que se va a escalar, así que grandes diferencias en la temperatura, y diferentes valores de conductividad térmica del medio pueden registrar sensaciones similares en el cuerpo humano.

Un último factor a tomar en cuenta es la velocidad del medio, en el caso del aire, la velocidad del mismo modifica la rapidez con la que se intercambia calor, esto es, si la temperatura del ambiente es mayor a la del cuerpo, a mayor velocidad de aire mayor será la ganancia de calor por parte del cuerpo, de manera contraria si la temperatura del medio es menor a la temperatura del cuerpo, la pérdida de calor por parte del cuerpo también será mayor.

El cuerpo humano debe de mantenerse en una temperatura estable sin importar que la temperatura exterior sea superior o inferior, para lograr esto se tiene que nivelar el calor que se gana (metabolismo o medio) con el que se pierde (medio) y esto se realiza por medio de mecanismos autoreguladores que controlan la disipación y generación de calor en función de los cambios de temperatura. El control de estos mecanismos está a cargo del hipotálamo, que obtiene información por medio de receptores que detectan la temperatura ubicados a nivel central y periférico. A nivel central, el hipotálamo está bañado por sangre, y cuenta con neuronas sensibles a la temperatura, estas neuronas son sensibles al calor o al frío, es decir aumentan la frecuencia de descarga cuando la temperatura esta por encima o por debajo de ciertos límites. En la parte periférica (la piel) también se encuentran receptores de estas neuronas.

Los mecanismos de regulación térmica se pueden dividir en dos, aquellos que se activan ante la pérdida de calor, y aquellos que se activan ante una ganancia de calor.

1.1.1. Reacciones del cuerpo humano ante la pérdida de calor

Cuando nos encontramos en un clima frío que vuelve notoria la pérdida de calor, es necesario que el cuerpo haga lo posible para contrarrestar y minimizar la pérdida lo mas que se pueda. Para ello, de manera consciente se puede elegir una vestimenta diferente que disminuya el área de contacto de la piel con el aire y que sirva de aislante entre el cuerpo y el ambiente, por otro lado están las reacciones inconscientes:

- Tremor: Consiste en espasmos musculares por medio de los cuales el cuerpo humano aumenta la producción de calor entre un 100 % y un 400 %, estos espasmos musculares tienen eficiencia⁴ 0, es decir, de la energía consumida para estos espasmos, casi toda es liberada en forma de calor [9].
- Vaso constricción periférica: Estrechamiento de los vasos capilares localizados en la piel para evitar el contacto de la sangre con el ambiente frío, de manera que la pérdida de calor por convección disminuya.
- Flujo a contra corriente: Esto consiste en promover que se presenten flujos contra corriente, es decir que en un mismo punto se puedan registrar corrientes en dos direcciones opuestas, de manera que el calor que es transportado por una corriente sea devuelto por la otra, un esquema de este tipo de flujo se muestra en la figura 1.1.



Figura 1.1: Esquema de flujo sanguíneo a contracorriente

⁴La eficiencia es similar a la eficiencia mecánica, mide la proporción entre la energía mecánica y la energía total

- Metabolismo: Mitchel *et al* ([11]) observaron que la generación de calor en la pierna por el metabolismo depende de la temperatura local, de esta manera la generación de calor metabólico (h_m) en función de la temperatura se aproxima como una función exponencial $h_m(T) = 0.17 \cdot 2^{\frac{T-37}{10}} \cdot \frac{W}{m^3}$, donde T representa la temperatura local.

En ocasiones estos mecanismos no son capaces de normalizar la temperatura del cuerpo humano, lo que trae como consecuencia que la temperatura disminuya, a esta disminución se le conoce como hipotermia y se declara cuando la temperatura disminuye 2°C por debajo de sus niveles normales, en este caso el objetivo principal del cuerpo se vuelve mantener la temperatura interna estable. Para conseguirlo se promueve la vaso constricción en las extremidades, los escalofríos empiezan a ser mas bruscos y aumenta el flujo sanguíneo, si la exposición es prolongada, se empiezan a registrar fallas en el corazón, en las capacidades de motoras de las personas, se presentan alteraciones en el metabolismo y si no es tratada a tiempo, el resultado final es la muerte.

1.1.2. Reacciones del cuerpo humano ante la ganancia de calor

El metabolismo es la principal fuente de calor del cuerpo humano ya que con cada reacción metabólica una cantidad de energía es liberada en forma de calor. Al realizar una actividad física, la energía requerida para llevarla a cabo se transforma una parte en movimiento y la otra en calor, a la proporción entre energía liberada en forma de movimiento, y energía consumida se le conoce como eficiencia (en la sección anterior se habló de tremor como una actividad muscular con eficiencia 0), la eficiencia de las actividades del cuerpo humano es de aproximadamente 0.84, esto causa que cuando una persona se encuentra realizando una actividad física su temperatura aumente. Por ejemplo, si el cuerpo no presenta reacción ante el aumento de temperatura en una actividad moderada, el aumento de temperatura es de 1°C cada 10 minutos, siempre que el cuerpo no presenta respuesta fisiológica para disipar el exceso de calor.

Para evitar que el cuerpo humano eleve su temperatura, comprometiendo su funcionamiento, se tienen diversos mecanismos que se activan a fin de fomentar la pérdida de calor. Estos mecanismos son:

- Vaso dilatación periférica: Al contrario de la vaso constricción periférica aquí los vasos sanguíneos periféricos, principalmente los que están en la piel, se dilatan, lo que permite que la sangre se acerque a la dermis y así tener un mayor contacto con el aire facilitando la pérdida de calor por convección. En los vasos capilares de la piel, los vasos equilibran la temperatura de la sangre con la temperatura del medio, el porcentaje de equilibrio entre un tejido y el vaso capilar se le conoce como longitud de equilibrio.
- Sudoración: Esto consiste en activar las glándulas sudoríparas, las cuales al mojar la piel promueven la pérdida de calor por medio de la evaporación de agua. De manera que la sudoración se puede ver como un complemento de la vaso dilatación a fin de aumentar la pérdida de calor.
- Aumento del ritmo cardiaco: Al aumentar la cantidad de sangre que pasa por los vasos sanguíneos, el intercambio de calor a través de ellos se incrementa, de manera que los órganos y tejidos se liberan del exceso de calor que tienen, esto ejemplifica la función de la sangre como un medio de transporte activo de calor.
- Respiración: Cuando el aire entra a los pulmones, se registra una pérdida de calor por medio de convección y vapor de agua, el aire al entrar a los pulmones, si es seco y más frío que el cuerpo, se humedece y calienta liberando de calor al cuerpo. Por medio de la respiración, el cuerpo puede liberarse de hasta 10% del calor generado.
- Sed: El hipotálamo también tiene la función de liberar la señal de sed, y al ser el agua fundamental en otros mecanismos de pérdida de calor, se puede decir que también es una respuesta al aumento de la temperatura.

La mayoría de estos métodos utilizan la diferencia de temperaturas entre el cuerpo humano y la temperatura ambiente, aprovechando que la temperatura ambiente suele ser menor. Sin embargo la sudoración y evaporación como método para perder calor es un mecanismo útil incluso a temperaturas mayores, puesto que estos mecanismos utilizan la humedad y presión del aire, sin embargo, esto genera una gran pérdida de líquidos del cuerpo, por tanto la sed también se podría considerar como un método de regulación térmica conductual.

Los mecanismos que se mencionan tienen un grado de efectividad, por ejemplo el ritmo cardíaco alto no puede mantenerse indefinidamente o presentarse temores de manera constante por un largo periodo de tiempo ya que el cuerpo humano empieza a verse afectado.

Como conclusión, los mecanismos del cuerpo humano que regulan la pérdida o ganancia de calor, se ven beneficiados por la vaso dilatación y la vaso constricción. Ésto permite controlar la cantidad de calor que se intercambia entre los tejidos y la sangre, y en su caso, entre la sangre y el aire.

1.2. Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de rápido crecimiento y con serias consecuencias para la salud. En el año de 2012 se reportaban 347 millones de diabéticos alrededor del mundo y México se encontraba en la lista de los 10 países con mayor número de pacientes con DM reportando 10.6[?] millones. Además de el alto número de personas que padecen de DM, las complicaciones que se asocian con esta enfermedad pueden llegar a ser en casos extremos causantes de amputación de las extremidades inferiores, ceguera total y se ha encontrado que existe una relación importante con la insuficiencia renal. Estas complicaciones, además de repercutir en la salud de las personas, traen consecuencias para el sistema de salud pública, ya que la demanda de servicios médicos, como la diálisis, aumentaría por lo que los espacios para suplir esta demanda deberían de crecer al menos al ritmo de crecimiento de la enfermedad.

Los doctores Salvador López Antuñano y Francisco J. López Antuñado, definen a la diabetes mellitus (DM) como "una enfermedad metabólica crónica y compleja caracterizada por deficiencia absoluta o relativa de insulina, hiperglucemia crónica y otras alteración del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos" [18]. Las alteraciones se presentan por daños en las células beta del páncreas, lo que altera la producción de insulina, y causa bajos niveles de esta hormona en el torrente sanguíneo, la insulina es una hormona relacionada con la absorción de lípidos y grasas en los tejidos musculares, grasos y cardíacos. Al verse afectada la absorción de estos por parte de los tejidos, se registra un aumento en la sangre (hiperglucemia). Cuando la

hiperglucemia se mantiene de manera constante, el sistema vascular empieza a dañarse lo que puede conducir a retinopatía y enfermedades vasculares en las extremidades inferiores.

Entre las complicaciones de la diabetes, se encuentra el pie diabético, que se caracteriza por daño a los nervios periféricos y arteriosclerosis en miembros inferiores, de manera que cuando se produce una lesión ulcerosa, ésta puede extenderse o agravarse hasta ser causa de amputación de dedos, pie o pierna.

La hiperglucemia juega un papel importante en el desarrollo del pie diabético, debido a que en pacientes con diabetes la hiperglucemia es un padecimiento constante que causa disminución en la producción de óxido nítrico y daño en los neuroreceptores (Neuropatía), tal como se describe a continuación:

- Angiopatía (enfermedad de los vasos sanguíneos) se presenta como obstrucciones totales o parciales de los vasos sanguíneos lo que causa alteraciones en el flujo sanguíneo y su efecto perfusivo debido a que no es posible satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos. La angiopatía progresa de manera mas rápida en los vasos sanguíneos menores, disminuyendo la irrigación sanguínea (isquemia), lo que puede terminar en necrosis. Además de esto, los pacientes que sufren de enfermedad vascular periférica (daños en los vasos sanguíneos a nivel periférico) son mas propensos a presentar infecciones, principalmente en los espacios interdigitales (60 %) y en la región periungueal⁵ (30 %). En los pacientes con DM, su respuesta inmune inespecífica se ve disminuida ya que los leucocitos (glóbulos blancos) disminuyen su actividad en aspectos como son adherencia, migración y quimiotaxis [17], si a esto se le agrega la dificultad para cicatrizar, cualquier tipo de herida puede tener graves complicaciones, de manera que se requiere un monitoreo y cuidado constante de los pies.

- El endotelio es un tejido que recubre la zona interna de todos los vasos sanguíneos, es ahí donde son sintetizadas diversas moléculas, entre ellas

⁵Zona al rededor de las uñas

se encuentra el óxido nítrico (NO) el cual es necesario para se puedan dilatar las arterias, entre otras cosas. El NO surge de la conversión de L-arginina a L-citrulina + NO, esta reacción es catalizada por una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintetasa (NOS) la cual se inhibe por la hiperglucemia, lo que ocasiona que la producción de NO disminuya. La ausencia de óxido nítrico altera inmediatamente el efecto vasodilatador y como resultado secundario, cuando la hiperglucemia se mantiene por periodos largos de tiempo, llega a inhibir la mitosis de la célula muscular lisa, la célula muscular lisa se localiza en los músculos lisos que son de contracción rápida y que recubren, entre otros, el interior de los vasos sanguíneos.

- La hiperglucemia también afecta a las fibras nerviosas (neuropatía), esto causa pérdida de la sensación de dolor y temperatura en las personas con pie diabético. Estas pérdidas sensoriales traen graves consecuencias en la planta planar del pie pues esta zona posee un estrato córneo (queratinoso) que responde normalmente a las demandas de fuerza, estrés, marcha, peso corporal y ejercicio de manera que en las áreas de mayor presión aumenta su queratinización formando callosidades, las cuales se fragmentan y ulceran fácilmente aún en personas no diabéticas de mediana edad, debido a las complicaciones que presentan las personas diabéticas para cicatrizar, se debe de tener un control constante en el estado de salud del pie. La neuropatía también causa deformaciones en los pies debido a que la neuropatía motora produce atrofia en los músculos del mismo.

El problema del pie diabético puede terminar en la amputación. Sin embargo la amputación es una consecuencia mas no un tratamiento, de manera que después de ésta las complicaciones pueden seguir desarrollándose y la enfermedad causará mas complicaciones, llegando al grado que el paciente puede terminar sin ambas piernas, presentar síntomas de ceguera y problemas renales. Estos daños repercuten en el ámbito social del paciente diabético, pues los pacientes que sufrieron una amputación ven alterado su trabajo y empiezan a ser más dependientes de otras personas, de modo que se pueden convertir en una carga para sus cuidadores, esto se complica si la familia es la encargada del paciente.

La diabetes presenta síntomas sencillos de detectar, algunos de estos son: secreción excesiva de orina (poliuria), aumento anormal de la necesidad de comer (polifagia), incremento de la sed (polidipsia) o pérdida de peso sin razón aparente. La polifagia, polidipsia y la pérdida de peso son consecuencias directas de la disminución en la producción de la insulina por parte del páncreas, la disminución de la insulina genera un aumento de grasa y lípidos en las venas, puesto que éstos no pueden ser procesados por las células, causando una constante sensación de hambre por parte del individuo, la pérdida de peso responde a la imposibilidad del metabolismo para utilizar la glucosa presente en la sangre, de manera que el metabolismo utiliza los tejidos grasos para continuar con sus funciones normales.

La insuficiencia vascular periférica no es exclusiva del pie diabético, sin embargo sus consecuencias en el flujo sanguíneo son un fenómeno importante para este trabajo ya que implican alteraciones en el sistema vascular, éstas traen cambios en la propagación de calor en los tejidos [15], que son provocadas por la obstrucción en los vasos sanguíneos, de manera que se registran cambios en las propiedades dinámicas del flujo lo que afecta la propagación de calor y de nutrientes.

Diversos estudios han establecido una relación entre la temperatura y la perfusión sanguínea. Otros trabajos han mostrado que la temperatura es un factor importante para determinar la neuropatía en el pie diabético [15]. Manish Bharara *et al* [15] proponen la inmersión del pie en agua, tanto fría como tibia, con el fin de evaluar el grado de avance de la neuropatía, sus resultados se resumen en una tabla con diferentes tiempos de recuperación por parte de los pacientes que presentaron enfermedad vascular periférica. Los experimentos que publican concuerdan con los resultados que se encuentran en la literatura.

En las figura 1.2 se muestran las fotografías termográficas de un paciente con DM y otro paciente sano, en ellas podemos observar que el paciente sano presenta una distribución de temperatura mas homogénea en la superficie en comparación con el paciente diabético.

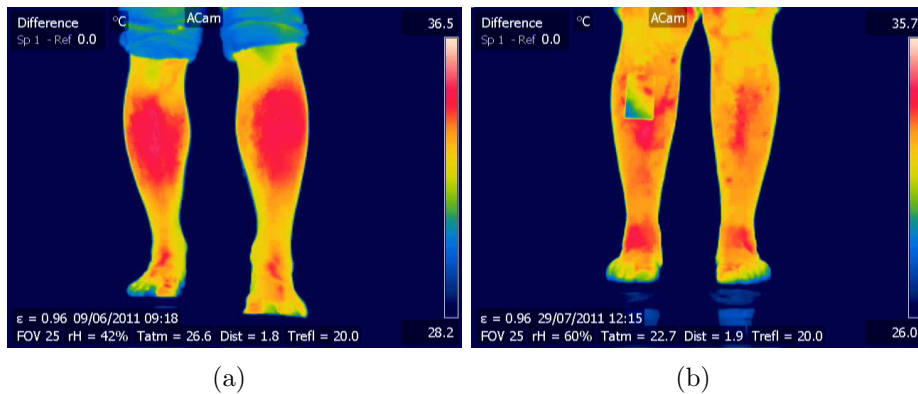


Figura 1.2: Imágenes termográficas de un (a) paciente sano , y un (b) paciente con DM

Para conocer el avance del pie diabético, se ha propuesto mantener un monitoreo constante de la temperatura en el pie con ayuda de termómetros especiales. Sin embargo, en la pierna también se reportan cambios en los patrones de distribución de temperatura (Cómo se puede observar al comparar la imagen 1.2) así como en el tiempo de recuperación [15]. Estos cambios en la temperatura se pueden relacionar con la hiperglucemia, una consecuencia directa de la diabetes.

La hiperglucemia causa obstrucciones totales o parciales en los vasos sanguíneos y al no haber insulina los niveles de grasa en la sangre permanecen altos pues no es posible su absorción por parte de los tejidos, lo que altera de manera indirecta el metabolismo. Al no recibir lo necesario, las reacciones metabólicas empezarán a obtener lo que requieren de la grasa y tejidos a su disposición, el aumento de lípidos causa alteraciones en la red vascular que afectan el flujo de la sangre de manera que la temperatura superior cambiará. Estas alteraciones en la red vascular pueden cambiar la dinámica del flujo pues el flujo laminar puede pasar a un estado turbulento, lo que puede causar serias complicaciones cuando hay obstrucción de flujo.

Los mecanismos de regulación térmica del cuerpo humano fueron estudiados para determinar los factores que afectan a la propagación de calor en los tejidos biológicos, por lo tanto en este capítulo se describió que la sangre es de primordial importancia para la transferencia de calor, y además la es-

estructura vascular determina los mecanismos de regulación, de manera que al cambiar la estructura vascular, consecuencia de la diabetes, la propagación de calor se ve afectada. Por tanto la temperatura puede ser de utilidad para estudiar el avance del pie diabético.

Capítulo 2

Perfusión y Convección

La sangre circula por todos los órganos y tejidos del cuerpo humano a través de los vasos sanguíneos, esta estructura vascular responde a las necesidades particulares de cada tejido u órgano de manera que al fluir la sangre a través de los vasos se distribuyan nutrientes, oxígeno y se recojan los residuos del metabolismo, como CO_2 . Las necesidades metabólicas de los órganos y tejidos no son constantes, de manera que la estructura vascular se debe adaptar a estas demandas.

Como se explicó en el capítulo anterior, el metabolismo es la principal fuente de calor del cuerpo humano, en cada reacción metabólica un porcentaje de la energía se libera como calor, de manera que el calor generado por los órganos varía dependiendo del órgano y la actividad a la que esté sometido.

La transferencia de calor se da por medio de radiación, conducción o convección, en tejidos biológicos la importancia de estos varía, en los tejidos la convección se da dentro de los tejidos, y en la superficie de la piel por tanto es el método mas importante de transporte de calor, la transferencia de calor por radiación es baja, y la conducción, que depende de la conductividad térmica del material, es poco eficiente, de manera que en los tejidos biológicos la convección es de mayor relevancia pues además, la sangre en un método de transferencia activo de calor que se controla por medio de la vaso constricción y vaso dilatación.

La convección en el cuerpo humano se da al fluir la sangre a través de los vasos sanguíneos, de manera que se intercambia calor y nutrientes entre la

sangre y el tejido lo que hace que la perfusión y la convección estén ligadas entre sí, por tanto un conocimiento más profundo de ambos fenómenos ayudará con el objetivo de este trabajo, pues el calor que se intercambia entre la sangre y el tejido se puede aproximar de una forma lineal. En este capítulo se explicará la convección y perfusión para establecer una relación entre ambas, de manera similar a lo que plantea el Dr. Love en su artículo "Thermography as an indicator of blood perfusion" [13].

2.1. Perfusión

La perfusión es un término que adquiere diversas definiciones, estas definiciones dependen de lo que se busca conocer, como ejemplo enlistamos las siguientes.

- Cociente entre el volumen sanguíneo y la masa del tejido por el tiempo

$$\left(\frac{\text{volumen}_{\text{sangre}}}{\text{masa}_{\text{tejido}} \cdot \text{time}} \frac{\text{ml}}{\text{gram} \cdot \text{min}} \right) [20].$$
- Cociente entre la masa sanguínea y el volumen del tejido por el tiempo

$$\left(\frac{\text{masa}_{\text{sangre}}}{\text{volumen}_{\text{tejido}} \cdot \text{time}} \frac{\text{gram}}{\text{cm}^3 \cdot \text{sec}} \right) [20].$$
- El proceso relacionado con la distribución de nutrientes en la cama capilar de un tejido [7].

En el torrente sanguíneo se transportan los nutrientes necesarios para que se lleven a cabo las reacciones metabólicas, cuando alguna enfermedad altera la presencia de estos nutrientes entonces se puede decir que la perfusión se ve alterada, esta alteración provoca que las células procesen los tejidos que tienen a su alcance (grasa, músculo, etc.) para seguir con el metabolismo. De manera que una mala interacción entre la sangre y los tejidos causa afecciones en los tejidos, este ejemplo ilustra el interés en el flujo sanguíneo por su relación con la salud del tejido, por tanto la definición de perfusión que se va a utilizar deberá de permitir una cuantificación de la misma, así como una relación indirecta con la salud de los tejidos, por tanto que se opta por utilizar la definición que proponen los investigadores Petersen e I. Ziminem [7], puesto que mencionan la posibilidad de medir la salud de un tejido con base en la capacidad perfusiva del mismo, por tanto ahora entenderemos a la perfusión como el proceso relacionado con la distribución de nutrientes en

la cama capilar de un tejido.

Para una correcta perfusión sanguínea se requiere un sistema capaz de soportarla, es por esto que la perfusión depende directamente de la red vascular sobre la que circula la sangre, esta red vascular está compuesta por aproximadamente 10^{11} vasos sanguíneos [8] donde la mayoría corresponde a los capilares. Del total de vasos, únicamente un 25 % se mantienen dilatados, este porcentaje varía en función de las necesidades de cada órgano.

El sistema sanguíneo lleva a cabo tareas de distribución de nutrientes y oxígeno, así como recolección de los residuos metabólicos y gases, de manera que los vasos que lo componen se pueden clasificar de acuerdo a su función de la siguiente manera:

- Arterias: Se encargan de llevar la sangre oxigenada del corazón a los órganos.
- Capilares: Los capilares es donde terminan las arterias, tienen diámetros pequeños y en ellos se da el intercambio de nutrientes y oxígeno con los órganos y tejidos
- Venas: Las venas se encargan de llevar la sangre de vuelta al corazón y suelen presentar diámetros mayores a los de las arterias.

La Figura 2.1 muestra un esquema de los vasos sanguíneos mas importantes de la pierna en la pierna y el pie, en él se muestran las arterias, en color rojo, y las venas, en color azul.

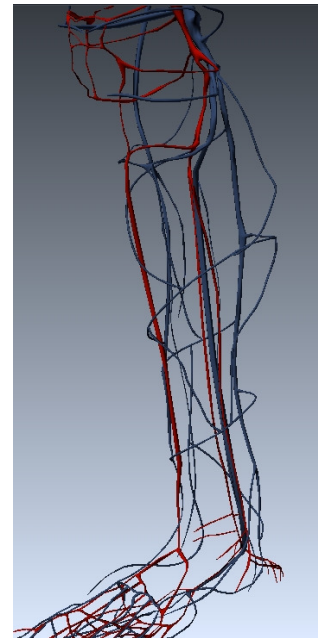


Figura 2.1: Venas y arterias de la pierna

El sistema vascular debe de proveer las necesidades metabólicas de las células, para esto es necesario llegar al micro ambiente de cada una de ellas, el cual suele ser de $100 \mu m$. Normalmente las células activas metabólicamente se encuentran a algunos cientos de micrómetros de los capilares, por tanto el sistema vascular se conecta con los micro-ambientes locales para brindarle

nutrientes, hormonas y conectarlos con el hígado y con otros tejidos endócrinos y darles un medio para deshacerse de los residuos del metabolismo [2].

Las necesidades metabólicas de cada órgano y tejido varían dependiendo del tejido y el trabajo al que esté sometido, por ejemplo los músculos que cuando están en reposo tienen demandas de oxígeno y metabolitos es baja en comparación con las demandas que tiene cuando están realizando alguna actividad física, y la variación en la perfusión se da por medio de la vaso constricción y la vaso dilatación. A diferencia de los músculos, las demandas metabólicas de la piel son bajas y su red de vasos sanguíneos es densa, esto es por que la piel sirve para disipar calor, de manera que el exceso de capilares que muestra sirven para regular la temperatura de la sangre con la del medio.

Los capilares de la piel se encargan de mejorar la exposición de la sangre en la piel al medio para que se pueda disipar calor en dirección al ambiente. La apertura y cerrado de los capilares de la piel responden a la temperatura del cuerpo humano, cuando ésta es alta (al realizar ejercicio), la temperatura aumenta de manera que los capilares se dilatan para permitir que la sangre se enfríe, de manera contraria, si el ambiente es demasiado frío, los capilares se contraen para impedir que la sangre disipe calor al medio.

Se mencionó que la perfusión podía servir para conocer la salud de un tejido, y a su vez para una perfusión correcta es necesario que se tenga una estructura vascular que supla las necesidades de los tejidos. El estudio de las redes vasculares es de importancia en la creación de tejidos artificiales y el estudio de los órganos [8], en el estudio de los mismos se ha utilizado un enfoque matemático para caracterizar el proceso de ramificación por medio del *número de ramificación de Strahler* esto a fin de poder reproducir la red o hablar de su salud de acuerdo a una buena o mala ramificación. Este enfoque ha sido aplicado en el estudio de la microvasculatura de ratones, a los que se les inyecta un material de contraste y se realizan las comparaciones correspondientes donde se han obtenido resultados satisfactorios [6]. Estos estudios de la estructura micro vascular son de interés puesto que permiten realizar una caracterización de las estructuras vasculares, dependiendo de la información que se tenga.

La estructura de los vasos sanguíneos responde a las necesidades de perfusión del tejido, estas necesidades son cubiertas principalmente por medio del flujo sanguíneo en la cama capilar, en esta zona el flujo es controlado por medio de las arteriolas gracias a la vaso constricción. Cuando la sangre se encuentra en la cama capilar interactúa con el tejido intercambiando gases, nutrientes o residuos del metabolismo por medio de transporte activo, la difusión y la filtración. La cama capilar además es la conexión entre las arterias y las venas, dentro de la misma cama capilar se encuentra una clasificación extra, esta consiste en arteriolas terminales, capilares y vénulas de recolección, en esta escala, la estructura de las arteriolas y vénulas parecen ser asimétricas una de las otras (a diferencia de las venas y arterias que parecen preservar simetría respecto de la otra).

La cama capilar es importante pues ahí se da el intercambio de nutrientes, también es aquí donde se registra angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) en la zona al rededor de las arteriolas terminales (las arterias que suministran sangre a las vénulas receptoras). La angiogénesis responde a la presión y demanda de metabolitos por parte del tejido, esto es respaldado por las observaciones realizadas en animales hipertensos, que muestran una mayor densidad vascular [8].

Debido al interés que se tiene en la perfusión, es necesario comprender su dinámica para plantear un modelo correcto, en este caso se ha mostrado que cuando la sangre fluye a través de los vasos sanguíneos, su número de Reynolds¹ suele ser del orden de 10^4 . Normalmente cuando un fluido tiene un número de Reynolds de este orden suele presentar turbulencias², sin embargo el flujo en los vasos sanguíneos de personas sanas se mantiene laminar, salvo en la aorta donde se ha observado flujo turbulento en cada fracción de ciclo cardiaco [2].

La dinámica de la sangre depende de los vasos sanguíneos. En las personas sanas, los vasos sanguíneos son elásticos, de manera que el flujo pulsativo de la sangre provoca que los vasos se expandan y contraigan dependiendo de la fase del pulso, este cambio respecto al flujo sanguíneo ayuda a mantener un flujo laminar a través de los vasos, la elasticidad de los vasos sanguíneos

¹Cantidad a dimensional que sirve para clasificar si un fluido es o no turbulento

²En la siguiente sección se explica que se entiende por turbulencia

está relacionada con el tejido liso y la producción del óxido nítrico de manera que en pacientes con diabetes la producción de este se ve afectada lo que altera el flujo en los vasos sanguíneos.

Si los vasos sanguíneos no están sanos, por ejemplo cuando se tiene un aneurisma o aterosclerosis, las paredes de los vasos se vuelven rígidas, lo que causa que no haya expansión con el paso de la sangre, y afecta el intercambio en las camas capilares. Cuando las paredes vasculares pierden su elasticidad es más probable que el flujo se vuelva turbulento, el flujo turbulento puede provocar vibraciones en una porción de los vasos sanguíneos las cuales, si se tiene un aneurisma, puede causar complicaciones al aumentar las vibración causando que el aneurisma se rompa llevando a un derrame.

La sangre sirve como medio de transporte para nutrientes, hormonas y oxígeno en el cuerpo, sin embargo, para que se procesen los nutrientes, suele ser necesaria la presencia de hormonas que se encargan de controlar las reacciones químicas que suceden en el cuerpo, una de estas hormonas es la insulina, que es producida en el páncreas y sirve para motivar el transporte de la glucosa presente en el torrente sanguíneo al interior de las células, la insulina fomenta este transporte en los tejidos grasos, musculares y fibras cardiacas. La producción y liberación de insulina al torrente responde al nivel de glucosa en la sangre y su percepción por medio de células beta ubicadas en el páncreas, lo que evita que altos niveles de glucosa se mantengan de manera prolongada (hiperglisemia) previniendo daños vasculares[17]. Vale la pena recalcar que la liberación de la insulina en la sangre responde a los niveles de glucosa en ella, de manera que la glucosa pueda ser procesada en los tejidos grasos, musculares y cardiacos, por tanto no afecta, directamente, el metabolismo.

La perfusión en un tejido dice la capacidad que tiene un tejido de suplir sus necesidades metabólicas, de manera que conocer las necesidades metabólicas de un tejido y su perfusión real nos sirven para establecer la salud del mismo, sin embargo, la perfusión de un tejido depende de los vasos sanguíneos del tejido, por tanto la perfusión de un tejido se relaciona de manera directa con la salud de los vasos sanguíneos, lo que establece una relación entre perfusión, salud de un tejido y estructura vascular, esta relación sirve para cuantificar la salud del tejido a través de su perfusión, esto es útil en trasplantes de órganos [2].

2.2. Convección

El calor tiene tres métodos de transporte, la conducción, la radiación y la convección. La radiación se refiere a la energía radiada por un cuerpo caliente, la cantidad de energía radiada está determinada por la ley de Stefan-Boltzmann, esta ley nos dice la potencia de radiación de un cuerpo negro es proporcional a la cuarta potencia de su temperatura, esto es $j^* = \alpha T^4$, donde $\alpha = 5.67 * 10^{-8} \frac{W}{m^2 k^4}$, el valor de α es una constante universal, y corresponde a la radiación de un cuerpo negro³, el cuerpo negro cumple con radiar en todas las ondas electromagnéticas con la máxima intensidad. De manera que cualquier otro cuerpo radiará a menor intensidad, esto es la radiación de un cuerpo arbitrario (también conocido como cuerpo gris) está dada por $j^* = \epsilon \alpha T^4$, donde ϵ se le conoce como emisividad y representa la proporción en relación al cuerpo negro. En la piel del cuerpo humano la emisividad es de 0.97 [4], de manera que la piel (en un rango de ondas) tiene propiedades de radiación cercanas a las de un cuerpo negro, la gran emisividad de energía que tiene la piel permite la utilización de cámaras termográficas, sin embargo a pesar de tener una emisividad grande, la propagación de calor por medio de convección y conducción es mayor.

La propagación de calor por conducción es proporcional a la diferencia de temperaturas entre ambos cuerpos, de manera que cuando dos materiales a diferentes temperaturas estén en contacto la transferencia de calor se dará de manera proporcional a la diferencia de temperaturas entre ambos cuerpos, y esta transferencia de calor tendrá como dirección el cuerpo mas "frío" hasta que ambos cuerpos estén a la misma temperatura. La convección es una manera que se podría considerar mas "rápida" lo que propicia que varios sistemas de enfriamiento se benefician de éste. La convección consiste en el intercambio de calor entre un fluido y un sólido, de manera que al obtener calor el fluido obtiene movimiento interno o el fluido tiene movimiento propio, esta distinción sobre la naturaleza del movimiento característica el tipo de convección, donde el primero es convección libre, y el segundo convección forzada.

Newton propone un modelo lineal que refleja la velocidad de enfriamiento

³Un cuerpo negro es aquel sobre el cual las ondas no lo atraviesan o son reflejadas por su superficie

de un cuerpo con temperatura T en un ambiente de temperatura T_m , de manera que la velocidad con la que el cuerpo pierde temperatura es proporcional a la diferencia entre ambas temperaturas, esto se expresa como

$$\frac{dT}{dt} = \kappa A(T(t) - T_m) \quad (2.1)$$

donde κ es el coeficiente de convección, este coeficiente varía si la convección es libre o forzada, A representa el área de contacto del cuerpo con el ambiente y $T(t)$ es la temperatura del cuerpo, T_m la temperatura del medio y $\frac{dT}{dt}$ representa la velocidad de transferencia de calor entre el cuerpo y el medio. La ley de enfriamiento de Newton nos permite describir el enfriamiento de un cuerpo por medio de convección libre o forzada.

El intercambio de calor por convección puede cambiar la dinámica de un fluido, por ejemplo al calentar agua se generan corrientes convectivas dentro del fluido. Las corrientes convectivas son consecuencia directa del intercambio de calor con un fluido puesto que al ganar calor, el volumen aumentará⁴, cuando esto sucede, al encontrarnos bajo un campo gravitacional, se generará movimiento dentro del fluido ya que la parte de menor volumen ocupará la de mayor volumen.

Para analizar las consecuencias de la convección en el tipo de flujos se hablará de los diferentes tipos de flujo, estos pueden ser laminares, turbulentos o de transición, en la figura 2.2 se ejemplifica a grandes rasgos los flujos laminar y turbulento.

El flujo laminar actúa como una composición de diferentes capas que se desplazan en una misma dirección sin que la presencia de una afecte el desplazamiento de la otra, por lo que cada capa se mueve de manera independiente. En un flujo turbulento esto no pasa puesto que las corrientes internas pueden ser aleatorias, de manera que los flujos laminares son más sencillos de caracterizar.

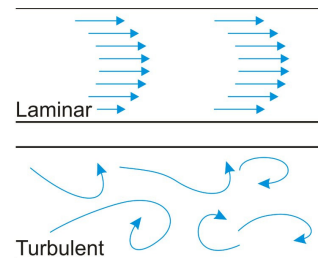


Figura 2.2: Tipos de flujo

Para ejemplificar la diferencia entre laminar y turbulento supondremos un fluido sobre un sólido "liso". Al entrar en contacto un fluido con la superficie

⁴Esto se puede deducir de la ley de los gases ideales $P \cdot V = (\text{moles gas}) \cdot R \cdot T$

se genera fricción, si el flujo se mantiene laminar, la "capa" inferior del flujo disminuirá su velocidad a causa de la fricción, al disminuir su velocidad esta capa, las siguientes se verán afectadas por la diferencia en las velocidades de desplazamiento, lo que cambiará la velocidad de todas las capas del fluido. Estas alteraciones en la velocidad disminuyen en función de la distancia con la superficie, de manera que se llega a un punto en el que la velocidad no se ve alterada, la zona en la cual se altera la velocidad se conoce como "capa frontera" y hace referencia a la zona del fluido donde la superficie causa alteraciones en la velocidad. Si el fluido y la superficie presentan diferencias de temperatura, tenemos algo similar a la capa frontera, en relación con las diferencias de temperatura que se presentan en el fluido, de manera que se define la "capa frontera de calor" como la región del fluido donde la temperatura se ve afectada por el contacto con la superficie. Dentro de estas capas se desarrollan perfiles de velocidad y perfiles de temperatura, los cuales se pueden predecir, esto pasa si el fluido se mantiene laminar.

Las fuerzas de arrastre presentes dentro de un flujo laminar evitan que dentro del fluido se presenten cambios de "capa", sin embargo al haber intercambio de calor, el volumen local del fluido cambiará, lo que propiciará la creación de corrientes convectivas, estas corrientes se generan gracias a un campo gravitacional y al cambio en el volumen del fluido. Si las fuerzas de arrastre se ven superadas por la fuerza de desplazamiento, se presentarán interacciones entre dos capas del flujo laminar, estas capas además tienen diferentes temperaturas lo que trae como consecuencia que el flujo pase de ser laminar a turbulento.

Cuando un fluido pasa a través de una tubería, se presentan también capas frontera y cambios de dinámica causados por la convección de calor, en este caso, al hablar de un modelo más realista, las tuberías tienen una longitud finita, de manera que la capa frontera estará acotada por definición, esto provoca que la temperatura del fluido al salir de la tubería pueda o no ser la misma que la de la tubería, esta propiedad de equilibrio depende de la tubería y se le conoce como longitud de equilibrio.

Como se mencionó, el paso de la sangre a través de los vasos sanguíneos genera un intercambio de calor, para poder desarrollar el modelo matemático de la transferencia de calor, es necesario deducir la cantidad de calor que se intercambia con la sangre.

Cuando hay intercambio de calor entre una tubería y el fluido que pasa por ella nos interesa conocer el intercambio de calor que se da para predecir la temperatura a la que el fluido saldrá después de haber recorrido la tubería.

Cuando un fluido pasa por una tubo que está en un material, el intercambio de calor C_c será proporcional al volumen del fluido V y a la diferencia entre la temperatura de entrada(θ_e) y la temperatura de salida(θ_s) del fluido. Esto es

$$C_c = V\kappa(\theta_e - \theta_s). \quad (2.2)$$

También es válido suponer que el calor que obtiene el líquido al salir del material (θ), es proporcional a la temperatura del material y la temperatura que el líquido tenía a la entrada, esto lo expresamos como:

$$\theta_s = \theta + \alpha(\theta_e - \theta) \quad (2.3)$$

Combinando las dos ecuaciones anteriores:

$$C_c = V\kappa(\theta_e - \theta - \alpha(\theta_e - \theta)) = V\kappa(\alpha - 1)(\theta - \theta_e).$$

De donde se concluye que

$$C_c = V\kappa(\alpha - 1)(\theta - \theta_e). \quad (2.4)$$

La ecuación 2.4 hace referencia al intercambio total de calor entre el sólido y el líquido después de que el fluido salga del material material, el escalar α nos habla de esa proporción, de manera que si $\alpha = 0$ quiere decir que el fluido alcanzó la temperatura del material por el que pasó, mientras que si $\alpha = 1$ dice que el fluido no tuvo intercambio de calor con el material.

El tejido biológico esta lleno de un sistema de vasos sanguíneos, como se mencionó en la sección 2.1 el sistema de vasos sanguíneos tienen que llegar a estar a una distancia menor de los $100\mu m$ de manera que el tejido esta lleno de estos vasos sanguíneos, de esta manera el intercambio de calor se puede representar como un flujo que pasa por una tubería, de manera que la ganancia de calor del tejido se puede aproximar como en (2.4), a esta ecuación le llamaremos calor de intercambio por perfusión.

Capítulo 3

Modelos matemáticos

El metabolismo es la principal fuente de energía en el cuerpo humano y con cada reacción metabólica se libera calor, de manera que cuando una enfermedad ataca es muy probable que los efectos que tengan sobre el cuerpo afecten la cantidad de calor generado, ya sea que aumente o disminuya, modificando así la temperatura. Los cambios de temperatura prolongados son dañinos para el cuerpo, y cuando este cambio es provocado por una enfermedad las consecuencias son mayores pues se modifica el estado basal de temperatura del cuerpo humano, lo que causa que el cuerpo no contrarreste la generación de calor sino que intenta mantener la nueva temperatura, lo que compromete la salud.

En el año 2009 en Ciudad de México, se registró un brote de influenza que corría riesgo de convertirse en pandemia; para evitar esto se implantaron medidas para evitar la propagación de esta enfermedad, algunas de estas consistieron en instalar cámaras termográficas en el metro de Ciudad de México, así como en los aeropuertos mas importantes del país a fin de detectar de manera rápida cuando una persona estuviera enferma. Sin embargo, los cambios en la temperatura del cuerpo no solo responden a las enfermedades, ingerir una bebida alcohólica, realizar una actividad física e incluso un cambio emocional pueden causar cambios en la temperatura, de manera que utilizar como único método de diagnóstico las imágenes termográficas de las personas puede provocar diagnósticos erróneos.

Tener una predicción sobre la temperatura puede servir para mejorar diagnósticos o tratamientos médicos, por ejemplo en los tratamientos de hi-

pertermia localizada o detección de cáncer. En estos casos se estudian los cambios que la enfermedad o el tratamiento trae en la propagación de calor, esto permite modelar los efectos que traerá.

La temperatura de un objeto puede medirse de manera remota o por contacto. De manera remota se puede utilizar una cámara termográfica; este tipo de cámara permite obtener un perfil térmico superficial del objeto de manera que se puedan observar cambios en la distribución de manera global. Sin embargo la utilidad de este perfil de temperaturas depende de la definición de un estado basal de la misma, esto es un punto de comparación, este tipo de definición ha sido estudio de diversos trabajos [12, 22] en los cuales plantean un modelo de propagación de calor para todo el cuerpo, de manera que cuando la persona esta estable se pueda predecir su temperatura, la ventaja de plantear un modelo matemático, es que parámetros importantes pueden ser detectados y modificados, de manera que la predicción del modelo es comparable con los resultados observados.

Para plantear un modelo matemático, es necesario conocer las características físicas del tejido y los mecanismos que afectan el fenómeno que se trata de investigar, este último lleva el problema a un lenguaje matemático por medio de las leyes físicas que apliquen en el cuerpo que se estudia. La solución al conjunto de ecuaciones que se obtengan se deberá de ajustar a las observaciones realizadas, en algunos casos no solo es de interés determinar un modelo basal, sino que también se busca analizar la alteración que se presenta en una enfermedad. Para esto se pueden definir dos modelos matemáticos (uno de ellos para definir un modelo basal y el otro para analizar un estado alterado) de manera que los resultados de ambos sean comparables.

En el capítulo 2 se estudiaron los mecanismos de termoregulación del cuerpo a fin de establecer una relación con la diabetes, sin embargo, conocer estos mecanismos también sirve para entender como el cuerpo genera, distribuye y mantiene el calor. Al conocer estos mecanismos es posible determinar un estado basal y uno alterado, puesto que las funciones de cada mecanismo responden a la temperatura exterior o la actividad física, de manera que cuando se observan cambios en la temperatura, estos cambios puedan ser adjudicados a los cambios en alguno de estos sistemas y poder ser catalogados como naturales o no.

Plantear una ecuación matemática que represente las relaciones que se tiene entre los diversos métodos de regulación térmica del cuerpo humano, ayuda a determinar un estado estable y reconocer, de manera más clara, un estado alterado en los perfiles de temperatura, sin embargo se puede ir mas lejos que esto. Con el estudio de las alteraciones particulares que trae cada enfermedad a la temperatura corporal se puede realizar un análisis a los perfiles térmicos locales de manera que en vez de que el análisis del calor en tejidos biológicos sea una herramienta preventiva, nos sirva para determinar el avance de determinadas enfermedades en función a las alteraciones que van generando, esto podría realizarse con al apoyo de mecanismos externos, como puede ser la utilización de láseres y analizar las alteraciones que se presentan en la transferencia de calor, esto se puede hacer debido a que con un modelo matemático se puede predecir lo que sería una transferencia normal de calor.

El metabolismo responde a las necesidades de los órganos, estas necesidades están asociadas con la intensidad de la actividad que llevan a cabo, sin embargo, cada órgano o tejido requiere de una cantidad mínima determinada de metabolitos para mantenerse en funcionamiento, a esta cantidad mínima se le conoce como estado basal del metabolismo. La temperatura al ser una consecuencia del metabolismo también tiene un estado basal, este estado basal se presenta al estar el cuerpo en reposo en un ambiente con temperatura controlada¹. Bajo estas condiciones se puede predecir una temperatura basal y compararlo con las observaciones que se registran.

Lo anterior motiva el trabajo sobre un modelo matemático que plasme una relación entre la generación de calor por medio del metabolismo y la transferencia del mismo por medio de la difusión y convección con la sangre. Este tipo de modelos ya han sido trabajados, uno muy conocido e importante es aquel que desarrolló el Dr. Harry Penne, el modelo que propone se estudia a continuación a fin de establecer los puntos relevantes del mismo.

3.1. Modelo de Harry Penne

El Dr. Penne publica en el año 1948 un artículo titulado "Analysis of tissue and arterial blood in the resting human forearm" [16], en ese trabajo

¹La temperatura corporal responde a factores ambientales

propone una ecuación y un conjunto de condiciones de frontera con el objetivo de describir la transferencia de calor en el antebrazo. Para dicho trabajo propone que la perfusión sanguínea y el metabolismo son las principales fuentes de calor.

Con el objetivo de validar y deducir la ecuación matemática que propone, el Dr. Penne realizó mediciones de temperatura en 36 sujetos diferentes. Estas mediciones fueron realizadas a lo largo del brazo: en las zonas superior, inferior, medial y lateral, además de estas mediciones, llevó a cabo experimentos de obstrucción circulatoria y analizó los efectos que esto tuvo en la distribución de la temperatura, realizando comparaciones con las mediciones anteriores a la obstrucción de flujo. Las últimas mediciones que realizó fueron a diversas profundidades, esto lo realizó por medio de la inserción de termómetros a profundidades desde los 0 hasta los cinco centímetros, estas mediciones le ayudaron a obtener hipótesis y conclusiones que serían de utilidad en el desarrollo del modelo matemático.

Sus conclusiones pueden ser resumidas como sigue:

- La máxima diferencia entre las temperaturas registradas es de 1.2°C , esto tomando en cuenta las mediciones realizadas en los cuatro frentes del antebrazo.
- La oclusión del flujo sanguíneo en vasos localizados en el antebrazo tuvo como resultado alteraciones de hasta 1.3°C en la temperatura. Sin embargo, a pesar de que este experimento se llevó a cabo en 11 sujetos diferentes, solo 6 mostraron variaciones de temperatura superiores a 0.1°C .
- La temperatura, en función de la profundidad del antebrazo, es una función cóncava que alcanza su máximo en el centro del antebrazo, este patrón se respetó salvo para un sujeto, cuya distribución de temperatura a profundidades resultó ser diferente.
- Hay una relación entre el flujo sanguíneo y la distribución superior de temperatura.

Estas conclusiones dan una descripción general del comportamiento de la función temperatura a lo largo del antebrazo, y se aplicarán al modelo de

propagación de calor.

$$\Delta T = \frac{dT}{dt} + \text{fuentes.}$$

En este caso las fuentes son el calor metabólico (C_m) y el calor por perfusión (C_c) de por tanto el modelo queda como

$$\Delta T = \frac{dT}{dt} + C_c + C_m.$$

Una de las hipótesis de Harry Penne es que los cambios en los diámetros de la circunferencia son bajos, de manera que se supone el dominio es un cilindro, por tanto para realizar los cálculos mas sencillos la ecuación anterior se plantea en coordenadas cilíndricas $T \rightarrow \theta$, de manera que se llega a la siguiente ecuación.

$$\frac{d\theta}{dt} = -K \left[\frac{d^2\theta}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{d\theta}{dr} + \frac{1}{r^2} \frac{d\theta}{d\phi} + \frac{d^2\theta}{dz^2} \right] + C_c + C_m \quad (3.1)$$

Las observaciones de Harry Penne fueron que a lo largo del eje axial, y de manera angular no se presentaban cambios en la temperatura, esto es $\frac{d^2\theta}{dz^2} = 0$ y $\frac{d\theta}{d\phi} = 0$, además, al suponer que el modelo es estable en el tiempo, esto es no presenta cambios de temperatura también tenemos que $\frac{d\theta}{dt} = 0$, si aplicamos esto a la ecuación (3.1) y simplificamos, llegamos a la siguiente ecuación.

$$\frac{d^2\theta}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{d\theta}{dr} + a\theta = b \quad (3.2)$$

con

$$a = \frac{V \cdot (k - 1)}{K} \quad b = V \cdot s \frac{(k - 1)\theta_a - h_m}{k}$$

La ecuación diferencial (3.2) tiene como solución:

$$\theta_s = \frac{\frac{b}{K} \sqrt{a} [-iJ_1(i\sqrt{a}R)] + 1.21EJ_0(i\sqrt{a}R)\theta_E}{K\sqrt{a} [-iJ_1(i\sqrt{a}R)] + 1.21EJ_0(i\sqrt{a}R)} \quad (3.3)$$

Donde θ_E representa la temperatura ambiental y J_1 y J_0 la función de Bessel de orden uno y cero respectivamente.

Esta solución está en función del volumen sanguíneo que circula en los vasos sanguíneos y el calor metabólico generado, el Dr. Penne indica un calor metabólico como $h_m = 0.0001$, sus resultados se pueden resumir en ?? donde las variaciones que se registran llegan a ser de hasta $.7^\circ\text{C}$

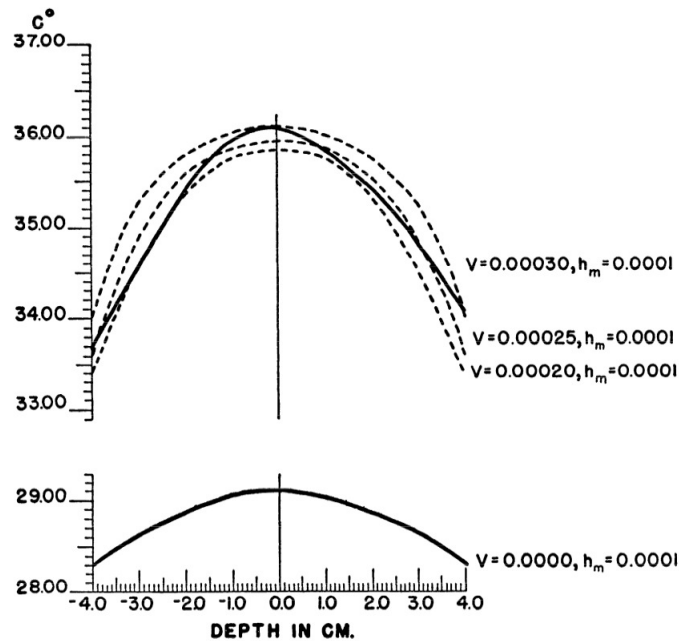


Figura 3.1: Comparación de la distribución promedio de la temperatura (Sólido negro) contra los valores que predice el modelo para diversos volúmenes sanguíneos (línea punteada) [16]

3.2. Modelo propuesto

En esta sección se desarrollan hipótesis y términos en común entre un modelo matemático de una persona sana y una que presenta alteraciones en el flujo sanguíneo, para después desarrollar ambos modelos por separado.

Ambos modelos serán planteados con base en la transferencia de calor tipo Fourier. Aunque han surgido modelos que utilizan la teoría promedios de volumen, o la propagación de calor con retraso, el trabajo de Harry Penne y otros [13, 11, 12] han mostrado que la propagación de calor en tejidos

biológicos puede ser modelada por medio de las leyes de Fourier y obtener buenos resultados.

El modelo clásico de propagación de calor es el siguiente:

$$\frac{dT}{\delta t} = \lambda \Delta T + \textit{Convección} + \textit{radiación} + \textit{fuentes}, \quad (3.4)$$

mas las respectivas condiciones de frontera, donde ΔT es el Laplaciano de T. En sus leyes, Fourier propone que el calor fluye de una zona con temperatura mayor a una menor, de manera que las soluciones pueden oscilar, ejemplos sencillos se pueden resolver por medio de separación de variables.

A continuación se desarrollarán los terminos de conductividad térmica λ y fuentes que se desarrollaran en el modelo, la radiación no será tomada en cuenta, pues su influencia es baja para los fines del modelo y la convección ya ha sido aproximada como la perfusión h_p .

La propagación de calor a lo largo de la pierna tiene un comportamiento similar al del antebrazo, en parte esto puede deberse a las estructura similar entre ambas extremidades, tanto en el antebrazo como en la pierna se encuentra una estructura de dos huesos, el radio y cúbito en el antebrazo y el peroné y la tibia en la pierna. Analogías entre las observaciones se encuentran en la literatura, para ambas extremidades se utiliza un modelo cilíndrico, por tanto la ecuación de calor se encuentra en esas coordenadas, también se propone una propagación axial baja (en el antebrazo como lo explica Penne en [16], y en la pierna Mitchel *et al* [13]).

Experimentalmente se ha observado que en las personas sanas, la temperatura no depende del ángulo al que se encuentre respecto al eje axial, además de ser una temperatura homogénea a lo largo de la extremidad.

En términos de estructura, ambas extremidades presentan similitudes, ambas tienen bajos niveles de grasa, ambos tienen dos huesos separados en los cortes transversales Estas similitudes físicas y el comportamiento de la propagación del calor permite que se pueda utilizar el mismo modelo para ambos, simplemente ajustando los coeficientes correspondientes.

La transferencia de calor depende del flujo calórico entre dos materiales, esto se expresa como $\frac{dU}{dt} = \dot{Q}$, de este flujo calórico se puede obtener el coeficiente de conductividad térmica λ , pues $\dot{Q} = -\lambda(T - T_a)$ (por las leyes de Fourier), la forma en la que se expresa el coeficiente λ determina el material en el que se está trabajando. Este coeficiente también puede ser observado como una función, en caso de ser una función no constante, representa un material compuesto, es decir que presenta diferentes conductividades térmicas a través de sus estructura. Sin embargo para los fines del modelo de calor que se busca, este enfoque implica complicaciones extras para el modelo las cuales pueden ser solucionadas de manera diferente, este otro enfoque se beneficia de que la temperatura del cuerpo es relativamente estable, lo que permite plantear una analogía entre la propagación de calor y la propagación de calor en una estructura de resistencias en serie, de manera que la suma de resistencias en serie representan el fenómeno que se tiene. Si se supone se tiene una estructura de tres materiales en contacto con propagación entre ellos y además un flujo calórico entre el material 1 y 2 de \dot{Q}_1 , entre el material 2 y 3 de \dot{Q}_2 y entre el material 3 y el ambiente de \dot{Q}_3 , con λ_i $i = 1, 2, 3$ la difusión térmica de cada material en una estructura como se muestra en 3.2, se puede deducir lo siguiente:

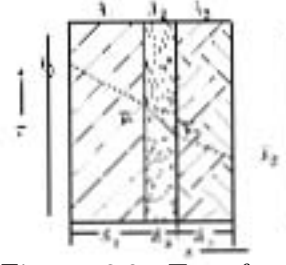


Figura 3.2: Transferencia de calor en una estructura de 3 capas

$$\dot{Q}_1 = \dot{Q}_2 = \dot{Q}_3 \tag{3.5}$$

$$\dot{Q}_1 = -\lambda_1(T_1 - T_0) \Rightarrow T_0 - T_1 = \frac{\dot{Q}_1}{\lambda_1} \tag{3.6}$$

$$\dot{Q}_2 = -\lambda_2(T_2 - T_1) \Rightarrow T_1 - T_2 = \frac{\dot{Q}_2}{\lambda_2} \tag{3.7}$$

$$\dot{Q}_3 = -\lambda_3(T_3 - T_2) \Rightarrow T_2 - T_3 = \frac{\dot{Q}_3}{\lambda_3} \tag{3.8}$$

Sumando las parte derecha de las ecuaciones 3.5, 3.6 y 3.7, y aplicando la ecuación 3.4 tenemos:

$$T_0 - T_3 = \dot{Q} \cdot \left(\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_3} \right)$$

Es decir

$$\dot{Q} = \frac{T_0 - T_3}{\frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_2} + \frac{1}{\lambda_3}} \quad (3.9)$$

Este resultado se puede generalizar en un estado estable, para materiales con mas de una capa y diferentes coeficientes de difusión

$$\dot{Q} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{\lambda_i}} (T_0 - T_n)$$

De los tejidos mas importantes de la pierna están el hueso, el músculo, la grasa y la piel [1], sin embargo para simplificar el modelo, consideraremos al hueso y el músculo como los mas relevantes, de manera que la conducción térmica dependerá unicamente de estos dos tejidos, por tanto aplicando la ecuación 3.9 tenemos:

$$\dot{Q} = \frac{T_0 - T_e}{\frac{1}{K_{hueso}} + \frac{1}{K_{músculo}}} \quad (3.10)$$

La conductividad térmica del hueso y el músculo, se obtuvo del trabajo de Mitchell *et al* [11] y sustituyendo en la ecuación (3.10), se tiene una conductividad térmica global de:

$$\dot{Q} = \frac{T_0 - T_1}{\frac{1}{.5 \frac{W}{m^\circ C}} + \frac{1}{2.10 \frac{W}{m^\circ C}}} = 0.403846 \cdot (T_0 - T_1) \frac{W}{m^\circ C}. \quad (3.11)$$

La ecuación 3.11 aproxima el valor global de conductividad para un material compuesto por hueso y músculo.

Para el modelo también se deben de aclarar cuales son las fuentes de calor en la pierna, de la sección 1.1 se obtiene que la fuente de calor mas relevante en el cuerpo humano es el metabolismo. Para los tejidos musculares y la piel se estima el estado basal de generación de energía de manera indirecta conociendo el consumo de oxígeno, Creezee & Langedijk [10] reportan un consumo metabólico de $M_0 = .25 \frac{Cal}{min \cdot 100g}$, ellos mismos plantean describir la relación que tiene la temperatura con el calor metabólico generado por

medio de una exponencial [10], el resultado que obtienen es:

$$\text{calor metabólico} = C_m(t) = M_0 \cdot Q_{10}^{\frac{-(T - T_0)}{10^\circ\text{C}}}$$

Con M_0 definido anteriormente y Q_{10} es el factor por el cual el metabolismo disminuye para una caída de 10°C en la temperatura, sin embargo, dentro del tejido del cuerpo humano, las variaciones se esperan sean menores a 5°C en relación con la temperatura registrada en la superficie, de manera que proponemos se utilice una aproximación lineal, obteniendo el calor metabólico en función de la temperatura como una expresión de la forma:

$$C_m(t) = e_0 + e_1 \cdot x$$

con e_0, e_1 constantes apropiadas. De manera general, estas son las hipótesis que planteamos para nuestro modelo, mas adelante se volverán mas específicas.

3.2.1. Modelo Basal

Las similitudes en la fisiología entre la pierna y el brazo, y la similitud entre sus propiedades difusivas de calor permiten utilizar el mismo modelo (3.1)

$$\frac{d\theta}{dt} = -K \left[\frac{d^2\theta}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{d\theta}{dr} + \frac{1}{r^2} \frac{d\theta}{d\phi} + \frac{d^2\theta}{dz^2} \right] + C_c + C_m$$

Por las similitudes entre la pierna y el brazo tambien podemos agregar $\frac{d^2\theta}{dz^2} = 0$ y $\frac{d\theta}{d\phi} = 0$, además de suponer que la temperatura es estable $\frac{d\theta}{dt} = 0$, de manera que el modelo queda como

$$K \left[\frac{\delta^2\theta}{\delta r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\delta\theta}{\delta r} \right] = C_c + C_p \quad (3.12)$$

La convección queda representada como $C_c = V(x)\kappa(\alpha - 1)(\theta - \theta_e)$ donde $V(x)$ y $\alpha - 1$ hacen referencia al volumen y el equilibrio térmico al que llega la sangre y el tejido, estos dos términos determinan de manera conjunta la convección, de manera que serán englobados en una función, esta la llamaremos *función de perfusión*, puesto que determina el intercambio de calor por

medio de la convección en función de la perfusión del tejido, de manera que el coeficiente de convección queda escrito como:

$$C_c = f(x)(\theta_a - \theta(x))$$

donde θ_a la temperatura arterial.

Esta función es la que se busca encontrar pues determina de manera indirecta el flujo y el estado de los vasos sanguíneos, por lo tanto es de interés encontrar un método para estimarla de alguna manera. Para esto supondremos que la función presenta un comportamiento similar a un polinomio de grado 2. Así, la búsqueda de la función f que describe la perfusión se reduce a un problema de estimación de parámetros, esto es, encontrar los términos a_0 , a_1 y a_2 tales que:

El siguiente término a describir es la cantidad de calor que genera el metabolismo, se propone que este término ha sido aproximado por medio de una función exponencial dependiente de la temperatura del tejido, sin embargo las variaciones de temperatura dentro del tejido biológico son bajas, no mayores a los 5°C , es por tanto que se decide interpolar el valor del calor generado por el metabolismo en dos valores extremos 33°C y los 38°C . Siguiendo el trabajo de Creeze & Langedijkv [10] el calor metabólico depende de dos parámetros, la generación basal de calor M_0 , y el factor al cual el metabolismo decrece al disminuir en 10°C la temperatura Q_{10} . M_0 se estima como $M_0 = 0.25 \frac{\text{Cal}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$ y Q_{10} se propone que valga 2. De manera que la función de generación de calor queda como

$$\text{Calor metabólico} = (0.25) \cdot 2^{\frac{T - 37}{10}}$$

y la interpolación en los valores 33°C y los 38°C queda como:

$$\text{calor metabólico} = C_m = (-0.3087) + (0.0151) \cdot T \quad (3.13)$$

Como se puede ver en la figura (??) la diferencia del calor metabólico generado, expresado como una función exponencial y una lineal es baja. cabe mencionar que la aproximación lineal no fue realizada por una serie de Taylor truncada en el primer término, pues es más importante los valores que la aproximación de las derivadas, de todas maneras ambas funciones presentan

un comportamiento similar.

$$C_c = (a_0 + a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2)(T_a - T(x)) \quad (3.14)$$

La transferencia de calor en materiales que están en contacto uno con otro, se lleva a cabo principalmente por la conducción y la convección, de manera que la conducción de calor por radiación entre dos cuerpos en contacto a baja temperatura no es relevante. De manera que sutituyen- to (3.13) y (3.14) en (3.12) obtenemos la siguiente ecuación diferencial.

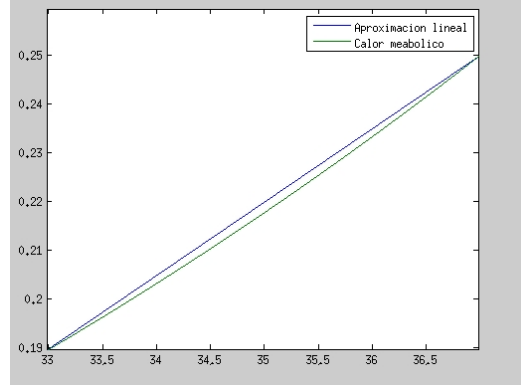


Figura 3.3: Comparación aproximación lineal contra exponencial

$$.403846 \left[\frac{\delta^2 \theta}{\delta r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\delta \theta}{\delta r} \right] = (a_0 + a_1 \cdot r + a_2 \cdot r^2)(\theta_a - \theta(r)) + (-0.3087) + (0.0151) \cdot \theta \quad (3.15)$$

Para obtener las condiciones de frontera que se van a aplicar al modelo también se recurre a los experimentos. Analizando los resultados del Dr. Harry Penne en la *Figura 3.1* podemos encontrar que la función temperatura θ alcanza su máximo en el centro y el valor en el centro es de 36.2

$$\frac{\delta \theta}{\delta r}(0) = 0 \quad \theta(0) = 36.2$$

Por otro lado, la pierna, a temperatura ambiente, intercambia calor con el aire a un ratio de $0.0005 \frac{gm \cdot cals}{sec \cdot cm^3}$, lo que se traduce en

$$\frac{d\theta}{dt}(1) = 0.0005(37 - \theta) \quad (3.16)$$

donde $\theta(1)$ es la temperatura que se registra en la parte exterior de la pierna, la cual es expresada por Mitchel *et al*[11] como

$$\theta(1) = 37$$

. Por tanto, el modelo final queda expresado como el siguiente conjunto de ecuaciones

$$.403846 \left[\frac{\delta^2 \theta}{\delta r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\delta \theta}{\delta r} \right] = (a_0 + a_1 \cdot r + a_2 \cdot r^2)(\theta_a - \theta(r)) + (-0.3087) + (0.0151) \cdot \theta \quad (3.17)$$

Con condiciones de frontera:

$$\begin{aligned} \theta(1) &= 37 \\ \theta(0) &= 38 \\ \frac{d\theta}{dr}(0) &= 0 \\ \frac{d\theta}{dr}(1) &= -.0005(37 - \theta) \end{aligned} \quad (3.18)$$

Donde se busca encontrar los valores para a_0 , a_1 y a_2 tales que la función minimice la norma 2 entre el promedio que obtuvo Harry Penne de sus mediciones experimentales y el modelo planteado.

3.2.2. Modelo Funcional

Cuando se presentan cambios en la estructura vascular, como aquellos provocados por la enfermedad vascular periférica, la temperatura a lo largo de la pierna deja de ser homogénea (como se observa en la Figura 1.2) lo que afecta las hipótesis del modelo que se planteó anteriormente. En este caso el conocer la perfusión del tejido es necesario para poder establecer la variación que ha sufrido el sistema vascular, es por esto que se requiere determinar un nuevo modelo.

Una diferencia importante entre un tejido sano y uno enfermo la reporta Manish Baharara *et al* [15], pues reportan que los pacientes con enfermedad vascular periférica tardan más tiempo que los pacientes sanos en regresar a la temperatura que registraron antes de someterlos a una prueba reto². Ésta información será importante cuando se analice el modelo que se propone en esta sección.

Trucu *et al* [19] analizan el siguiente conjunto de ecuaciones:

²La prueba reto consiste en sumergir el pie en una tina con agua tibia y medir cuánto tiempo tarda en recuperarse

$$KT_{xx} + f(x)T = T_t \quad (3.19)$$

Con condiciones de frontera

$$\begin{aligned} T_x(1, t) &= g(t) \\ T_x(0, t) &= 0 \\ T(1, t) &= h(t) \\ T(x, 0) &= 0 \end{aligned} \quad (3.20)$$

Con g y h funciones conocidas, y f en representación de la perfusión.

Para este conjunto de ecuaciones se puede demostrar que se tiene un único par de funciones $T(x, t)$ y $f(x)$ que resuelven el sistema 3.19 y 3.20 (Revisar *Apéndice A*).

La ecuación diferencial que resuelven no posee una interpretación física como tal a pesar de que el término $f(x)T$ se parece a un término convectivo.

El trabajo de Tom J. Love [13] para encontrar el coeficiente de perfusión de un tejido lo realiza sin utilizar un término de perfusión, algo similar se va a plantear para el modelo funcional.

Tomando la ecuación de transferencia de calor 3.4 y sin tomar en cuenta el metabolismo se llega a la siguiente ecuación:

$$\frac{dT_1}{dt} = K\Delta T_1 + \text{Perfusión}.$$

Para la ecuación anterior se va a interpretar $\Delta T = T_{xx}$ pues este modelo se plantea de manera unidimensional, esto apoyados por la medición puntual que realiza Baharara *et al* [15], y la perfusión la aproximaremos como se ha propuesto anteriormente $\text{perfusión} = f(x)(T_1 - 37)$ el valor 37 viene dado por la temperatura arterial como lo reporta El Dr. Penne [16], esto da como resultado la siguiente ecuación

$$\frac{dT_1}{dt} = K\frac{dT_1}{dx^2} + f_1(x)(T_1 - 37). \quad (3.21)$$

La ecuación anterior determina la transferencia de calor unidimensional en un tejido biológico, para esta ecuación se pueden tomar condiciones similares a 3.20 dadas como

$$\begin{aligned} T_{1x}(1, t) &= g_1(t) \\ T_{1x}(0, t) &= 0 \\ T(1, t)_1 &= h_1(t) \\ T_1(x, 0) &= 37 \end{aligned} \quad (3.22)$$

En estas condiciones de frontera, $T_{1x}(1, t) = g_1(t)$ y $T_1(1, t) = h_1(t)$ es información que puede medirse directamente en un experimento, $T_{1x}(0, t) = 0$ viene del trabajo de la medición experimental de la temperatura del Dr. Penne [16] en la parte central del antebrazo y del trabajo de Mitchell *et al* [11] en sus experimentos de amputación de pierna. La última condición $T_1(x, 0) = 37$ responde a una aproximación burda de la temperatura inicial del modelo, de manera que sea posible asignarle una interpretación al modelo que se plantea.

Como el modelo determinado por el par de ecuaciones 3.21 y 3.22 toma en cuenta la temperatura que se registra en la superficie de un tejido cuando éste está cambiando su temperatura de manera similar a una prueba reto, se tiene un modelo apto para determinar de manera puntual la perfusión de un tejido que tiene un sistema vascular dañado.

Para poder transformar (3.21,3.22) a (3.19,3.20) se propone $T = T_1 - 37$, al redefinir a T las funciones g , h y f quedan como:

$$f(x) = f_1(x) \quad g(t) = g_1(t) \quad h(x) = h_1(x) - 37$$

Bajo esta nueva definición de las funciones, y una conducción de calor³ $K = 0.403846$ similar a la que se plantea un método para resolver el sistema 3.19 y 3.20.

³El factor de conducción de calor corresponde al que se estimó para utilizar en el modelo estable

Capítulo 4

Implementación numérica

La solución de ambos modelos consiste en un par de funciones θ ($a_0 + a_1x + a_2x^2$) y T, f . Para ambos pares de funciones se determinaran funciones auxiliares que podran consultarse en el Apendice B, y se utilizaran algunas rutinas implementas ya por Matlab. En las siguientes dos secciones definimos las funciones y explicamos que hacen las rutinas de Matlab.

4.1. Solución numérica al modelo Basal

Para la solución de este modelo lo primero que se realizó fue convertir la ecuación 3.17 en un sistema de dos ecuaciones, para esto tomamos $\theta = \theta_1$ y $\theta' = \theta_2$ y se obtiene la siguiente ecuación:

$$\begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} \theta_2 \\ \frac{((a_0+a_1x+a_2x^2)(36-\theta_1)+0.151\theta_1-0.3087)}{0.403846} - \frac{\theta_2}{r} \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

Con condiciones iniciales

$$\begin{bmatrix} \theta_1(1) \\ \theta_2(1) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 37 \\ 0 \end{bmatrix}$$

El código de esta ecuación se puede consultar en el Apéndice B.2.2. Para resolver la ecuación anterior se utiliza la rutina *ode45* la ventaja de esta rutina radica en ser un método de paso variable basado en un esquema de Runge-Kutta, Dormand-Prince, de manera que tiene una precisión de cuarto orden al resolver el problema.

La rutina *Ode45* se implemento como parte de una función que al recibir tres parámetros a_0 , a_1 y a_2 obtiene una función a la ecuación 4.1 con esos tres parametros, esta función se llama *Solver* y puede consultarse en el Apéndice B.2.1.

La parte final de la implementación consistió en utilizar la función anterior y hacer una minimización de minimos cuadrados respecto a la información extra que se tenia del modelo $\theta(0) = 38$ y $\frac{d\theta}{dt}(0) = 0$, la rutina *lsqcurvefit* sirve para minimizar la distancia entre el valor de algunos puntos de una función y un conjunto de valores preestablecidos. Esta rutina depende del valor desde el cual inicia la busqueda.

4.2. Solución numérica al modelo funcional

Para encontrar una solución a este modelo se empezó por implementar el esquema de Crank Nicolson, este es un esquema implicito por medio del cual se resuelve una ecuación diferencial parcial, las ventajas que tiene este esquema es que no tiene ni difusión ni dispersion numérica, este es un problema que ayuda a que la solución que se busca tenga la menor cantidad posible de interferencia, para las condiciones de frontera se agrego un punto extra fuera del dominio, lo que permite añadir las condiciones de frontera directamente en el algoritmo.

La discretización de la ecuación diferencial parcial quedó como:

$$\begin{aligned} \frac{T(x_i, t_j + h) - T(x_i, t_j)}{h} = & \frac{1}{2} \left[K \frac{T(x_i + k, t_j + h) - 2T(x_i, t_j + h) + T(x_i - k, t_j + h)}{k^2} \right. \\ & - f(x_i)T(x_i, t_j + h) \\ & - K \frac{T(x_i + k, t_j) - 2T(x_i, t_j) + T(x_i - k, t_j)}{k^2} \\ & \left. + f(x_i)T(x_i, t_j) \right] \end{aligned} \quad (4.2)$$

Este esquema quedo implementado en una función $crni(w) : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbf{C}^1$ tal que $crni(a_0, a_1, a_2) = h(t) = T(\pi, t)$ donde $T(x, t)$ es solución a la ecuación diferencial parcial 3.19, la implementación de esta función se puede consultar en el Apéndice B.1.1.

La función $crni(w)$ sirve para determinar un funcional conocido como el funcional de Tikhonov, respecto a este funcional de hablará en el Apéndice, este

funcional lo definimos como:

$$M^\alpha(p) : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R} \\ M^\alpha(a_0, a_1, a_2) = \| \text{crni}(a_0, a_1, a_2) - h(x) \|^2 + \alpha \| (a_0, a_1, a_2) \| \quad (4.3)$$

Una ventaja de este funcional, es que garantiza la existencia de un mínimo, en el Apéndice B.1.2 se implementa el funcional en Matlab, el último paso consistió en utilizar la rutina *fminsearch* que sirve para encontrar el mínimo de una función,

Capítulo 5

Resultados y Discusión

La diabetes es un mal asociado con altos consumos de azúcar que se está propagando a gran velocidad por el mundo.

La diabetes trae como consecuencia la alteración en la producción de insulina lo que provoca problemas en la circulación afectando la transferencia de calor entre el tejido y los vasos sanguíneos. Por lo tanto en las personas con Diabetes se observan cambios en los perfiles térmicos en la superficie de la pie, sin embargo las alteraciones en el sistema vascular también afectan la capacidad perfusiva del tejido.

Debido a que la convección es un fenómeno que depende de manera directa de los cambios en el flujo y es cuantificable, esto permite obtener un conocimiento sobre el estado de salud del tejido al reflejar las alteraciones que se van presentando en el sistema vascular.

Se revisaron diferentes artículos relacionados con el estudio de la propagación de calor en el tejido biológico, estos trabajos reportan los resultados de experimentos que tuvieron como objetivo determinar las propiedades difusivas del tejido. Estos trabajos coinciden en aproximar la perfusión por un valor constante, sin embargo con cada ramificación del sistema vascular, las propiedades de convección cambian, por tanto es mas adecuado suponer un valor perfusivo variable (además de que es de interés de este trabajo conocer con mejor exactitud la capacidad perfusiva a diferentes escalas). No ha habido trabajos experimentales que comparen los resultados obtenidos al considerar la perfusión constante o una perfusión variable, lo mas cercano es el trabajo de Trucu *et al* en el cual analizan el modelo que aquí se plantea[19].

Para este modelo se repite su demostración de existencia y unicidad de solución, para esto se reviso el libro de "Elements of the Theory of Inverse

Problems” de A.M. Denisov. Con la unicidad asegurada, es factible buscar una solución de nuestra ecuación.

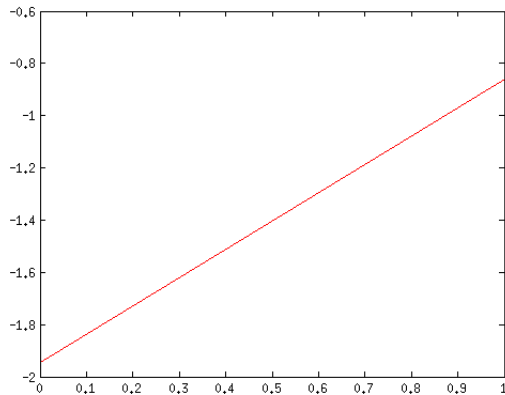
Debido a la complejidad para plantear el problema es decir minimizar un funcional, se decidió abordarlo como un problema de estimación de parámetros, para esto se supuso que la perfusión tiene una representación polinomial $p(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2$, de manera que el problema de minimizar un funcional se convierte en minimizar una función de tres variables en \mathbb{R} .

5.1. Modelo Basal

Al minimizar los resultados del modelo basal, se obtuvieron los siguientes coeficientes del polinomio que representa la perfusión.

$$-0.8723 - 0.3935 \cdot x - 0.2234 \cdot x^2 \quad (5.1)$$

Esto quiere decir que la interacción entre la sangre y el tejido tienen una interacción mayor conforme mas se acerca uno a la superficie del tejido.



5.2. Resultados de la simulación del modelo funcional

Los resultados del esquema de Crank Nickolson sin perfusión (a) y con perfusión (b) se puede ver en la *Figura 4.1*, donde se observa como la per-

fusión afecta la propagación de calor. Ambas simulaciones tienen la misma condición de frontera, sin embargo, la simulación de a se realizó con un coeficiente de perfusión 0, y la simulación b con un coeficiente de perfusión $1 + x + x^2$.

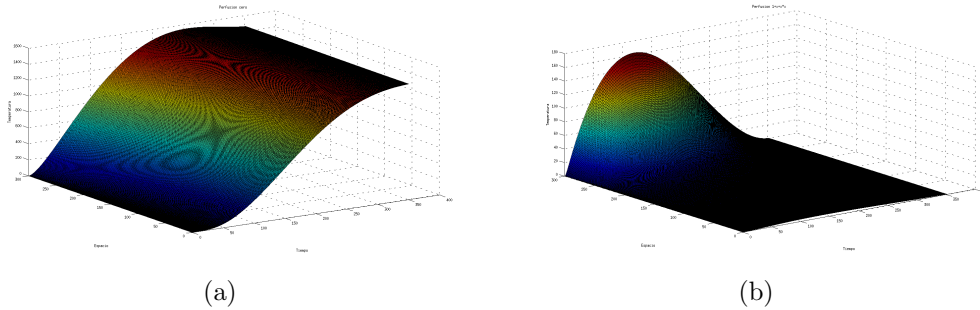


Figura 5.1: Simulaciones con Crank Nickolson de diversos valores de la perfusión

Se realizaron simulaciones en el caso del modelo funcional, con diversas funciones en la frontera para conseguir, los resultados fueron los siguientes:

| | |
|-------------------------------|-----------------------|
| Condición de frontera derecha | $t(t - 10)^2$ |
| Coefficientes de perfusión | -1.9467 1.0838 6.3009 |
| Función de la derecha | $0.5t(t - 10)^2$ |
| Diferencia máxima | .4627 |
| Color | rojo |
| Condición de frontera derecha | $t(t - 10)^2$ |
| Coefficientes de perfusión | 4.4113 5.8307 -0.7685 |
| Función de la derecha | $t(t - 10)^2$ |
| Diferencia máxima | 3.1061 |
| Color | Azul |

A pesar de ser información teórica, la perfusión muestra un comportamiento creciente, de manera que la perfusión aumenta conforme se acerca al tejido superior, fenómeno real relacionado con la sobre perfusión que presenta la piel. Para este estado en el experimento numérico se modificaron la condición de frontera derecha, por que eso representa las alteraciones esperadas en un experimento médico.

El funcional de tikhonov se utilizó para poder calcular numéricamente la solución al problema.

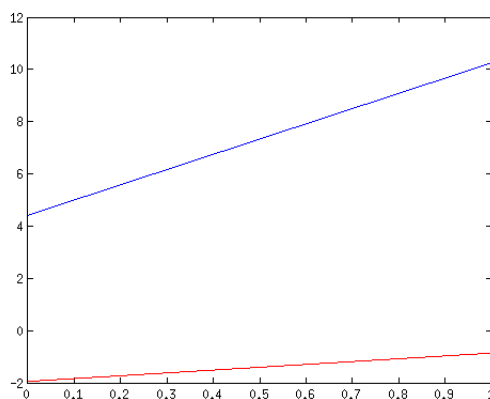


Figura 5.2: Gráfica de dos diferentes funciones de perfusión

Capítulo 6

Conclusión

En este trabajo se vinculó el desarrollo realizado en ecuaciones diferenciales con la problemática de la Diabetes. Gracias a esta vinculación surgió una manera diferente para abordar la problemática de esta enfermedad, y en general de las enfermedades vasculares ya que se presentó un método para medir alteraciones entre dos estados (el enfermo y el sano) de manera cuantificable.

Para ello se establecieron dos métodos diferentes que nos permitieron conocer la perfusión sanguínea de una persona sana y de una persona con enfermedad vascular periférica en brazos y piernas, al reducir un problema inverso a un problema de estimación de parámetros.

La solución teórica del problema inverso, establece una relación entre la perfusión y los patrones de temperatura. El análisis de los patrones de temperatura nos llevó a obtener el coeficiente de perfusión sanguínea, que podría ser una herramienta para el diagnóstico en la enfermedad vascular periférica.

Con las bases de éste trabajo se podrá vincular a un protocolo médico relacionado con enfermedades vasculares periféricas. Para conseguir esto, será necesario mejorar los algoritmos de minimización, obtener datos reales de temperatura y calibrar el modelo, así como analizar las alteraciones que puede presentar la perfusión en personas sanas, con sobrepeso y obesidad.

Apéndice A

Unicidad de solución para el problema inverso

Esta demostración es complementaria para obtener la solución del problema planteado, y es tomado del libro "Elements of the Theory of Inverse Problems" de A.M. Denisov.

El conjunto de ecuaciones a resolver, consiste en el siguiente conjunto

$$U_t(x, t) = U_{xx}(x, t) - q(x)U(x, t) \quad x \in [0, \pi] \quad (\text{A.1})$$

$$U_x(0, t) = 0 \quad t \in (0, \infty] \quad (\text{A.2})$$

$$U_x(\pi, t) = \mu(t) \quad t \geq 0 \quad (\text{A.3})$$

$$U(x, 0) = 0 \quad x \in [0, \pi] \quad (\text{A.4})$$

donde se supone que se cumplen las siguientes condiciones para $q(x)$ y para $\mu(x)$

$$q(x) \in C[0, \pi], \quad q(x) > 0, \quad x \in [0, \pi] \quad (\text{A.5})$$

$$\mu(t) \in C^2[0, \infty), \quad \mu(0) = \mu'(0) = 0, \quad \mu(t) = 0 \quad t \geq 0 \quad (\text{A.6})$$

$$u(\pi, t) = g(t) \quad t > 0 \quad (\text{A.7})$$

A partir de este conjunto de ecuaciones, definimos una solución al problema A.1-4 y A.7 como sigue:

Definición 1 *Un par de funciones $q(x)$ y $u(x, t)$ se dice que es solución al problema inverso A.1-4 y A.7 si q satisface A.5 y además*

$$U(x, t)U_t(x, t) \in C[[0, \pi] \times \mathfrak{R}^+]$$

APÉNDICE A. UNICIDAD DE SOLUCIÓN PARA EL PROBLEMA INVERSO 60

$$U_t(x, t)U_{xx}(x, t) \in C[[0, \pi] \times \mathfrak{R}^+]$$

Con estas definiciones y ecuaciones se enunciará un teorema de unicidad, para mostrarlo se transformará la ecuación diferencial parcial a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con un parámetro, el sistema en ecuaciones diferenciales resultantes forma parte de las ecuaciones de Sturm-Liouville, de manera que para demostrar la unicidad se utilizara un teorema de unicidad sobre operadores diferenciales de tipo Sturm Liouville.

Teorema 1 Sea μ que satisface A.6. Si $q_i(x), U_i(x, t) i = 1, 2$; son soluciones del problema inverso A.1-4 y A.7, entonces $q_1(x) = q_2(x) \forall x \in [0, \pi]$ y $U_1(x, t) = U_2(x, t) \forall x \in [0, \pi] y t \geq 0$

Demostración Sean q y U soluciones al problema A.1-4 y A.7, entonces:

$$U(x, t)U_t(x, t)U_{xx}(x, t) \longrightarrow 0 \quad t \longleftarrow \infty$$

puesto que no hay flujo en la frontera, de manera que u tienda a un estado estable. Definiremos la transformada de Laplace de una función u respecto a la variable t como sigue:

$$L[u] = v(x, p) = \int_0^\pi e^{-pt} u(x, t) dt$$

La transformada de Laplace, como la de Fourier tiene ciertas propiedades. algunas de ellas son las siguientes: $L[af(t) + g(t)] = aL[f(t)] + L[g(t)]$

$$L[f'(t)] = sL[f(t)] - f(0)$$

Aplicando la transformada de Laplace a la función U , sus derivadas y sus condiciones de frontera se obtienen las siguientes ecuaciones

$$L[u_t] = pv \quad L[u_{xx}] = v'' \quad L[u] = v$$

$$L[u_x(0, t)] = v'(0, p) \quad L[u_x(0, \pi)] = v'(\pi, p) = \nu(p) = L[\mu(t)]$$

Aplicando la transformada de Laplace a las ecuaciones A.1-4 y A.7 y usando su linealidad, se llega a una ecuación diferencial ordinaria que depende de un parámetro p como sigue

$$v'' - (q(x) + p)v = 0 \tag{A.8}$$

$$v'(0, p) = 0 \tag{A.9}$$

APÉNDICE A. UNICIDAD DE SOLUCIÓN PARA EL PROBLEMA INVERSO 61

$$v'(\pi, p) = \nu(p) \quad (\text{A.10})$$

las soluciones $v_i = L[u_i(x, t)]$ son solución del sistema de ecuaciones anterior, definimos un nuevo problema con las siguientes condiciones iniciales

$$w(0, p) = 1 \quad w'(0, p) = 0 \quad (\text{A.11})$$

Sea w solución al problema A.8 y A.11 de manera que se afirma que si v es solución al problema A.8-10, entonces v y w son linealmente independientes

Lema 1 si Y_1 y Y_2 son soluciones a la ecuación diferencial homogénea $y'' + q(x)y' + r(x) = 0$ $x \in I$ $q(x) \in C(I)$, entonces $W(y_1, y_2)$ es idénticamente cero o distinto de cero para toda $x \in I$

$$W(y_1, y_2) = \begin{vmatrix} y_1 & y_2 \\ y_1' & y_2' \end{vmatrix} = y_1 \cdot y_2' - y_2 \cdot y_1' \text{ entonces}$$

$$W'(y_1, y_2)(x) = y_1' y_2' + y_1 y_2'' - y_1' y_2' - y_1 y_2'' = y_1 y_2'' - y_1' y_2'$$

Como y_1 y y_2 son soluciones de la ecuación homogénea, se tiene:

$$y_1'' + q(x)y_1' + r(x) = 0 \quad y_2'' + q(x)y_2' + r(x) = 0$$

de donde se deduce que

$$y_2 y_1'' = q(x)y_2 y_1' + y_2 r(x) = 0 \quad y_1 y_2'' = -q(x)y_1 y_2' - y_1 r(x)$$

de aquí llegamos a:

$$y_2 y_1'' - y_1 y_2'' = -q(x)(y_1 y_2' - y_2 y_1')$$

es decir

$$\frac{dw}{dt} = y_2 y_1'' - y_1 y_2'' = -q(x)(y_1 y_2' - y_2 y_1') = -qw$$

De manera que el Wronskiano para una ecuación diferencial ordinaria de S-L tiene la forma de:

$$w = c_0 e^{-\int_a^x q(t) dt}$$

De donde se puede concluir que el wronskiano o es distinto de cero, o idénticamente cero ■

Volviendo al sistema de ecuaciones planteado, tenemos que $v'(0, p) = 0$ y

APÉNDICE A. UNICIDAD DE SOLUCIÓN PARA EL PROBLEMA INVERSO 62

$w'(0, p) = 0$ de manera que $(v'w - w'v)(0, p) = 0$ por tanto v y w son linealmente dependientes para todo $x \in [0, \pi]$ y la dependencia no es en función de x , por lo tanto $v(x, p) = c(p)x(x, p)$ De manera que $c(p)w_x(\pi, p) = v_x(\pi, p) = \nu(p) \Rightarrow c(p) = \frac{\nu(p)}{w_x(\pi, p)}$ de manera que

$$v(x, p) = \frac{\nu(p)w(x, p)}{w'(x, p)} \quad (\text{A.12})$$

Sean $q_i, i = 1, 2$ y $u_i, i = 1, 2$ soluciones al problema inverso A.1-4 y A.7 y $w_i, i = 1, 2$ solución al problema A.8 y A.11, de donde se tiene que

$$v_1(\pi, p) = L[u_1(\pi, p)] = L[g(t)] = L[u_2(\pi, p)] = v_2(\pi, p)$$

por lo tanto $v_1(\pi, p) = v_2(\pi, p)$, si $Rep > 0$ de manera que se puede llegar a

$$\frac{\nu(p)w_1(\pi, p)}{w'_1(\pi, p)} = v_1(\pi, p) = v_2(\pi, p) = \frac{\nu(p)w_2(\pi, p)}{w'_2(\pi, p)}$$

por lo tanto

$$\frac{w_1(\pi, p)}{w'_1(\pi, p)} = \frac{w_2(\pi, p)}{w'_2(\pi, p)} \quad (\text{A.13})$$

Como w_i resuelve A.8 y A.11, entonces w_i es analítica en función de p , por lo tanto $\frac{w_i}{w'_i}$ es una función analítica salvo en los puntos p donde w'_i no es analítica, de manera que de A.13 se puede concluir que los ceros de $\frac{w_1}{w'_1}$ y $\frac{w_2}{w'_2}$ Mostraremos que $\frac{w_i}{w'_i}$ es una función analítica, se mostrará que tienen distintos ceros, esto es:

Si p_0 es tal que $w'_i(\pi, p_0) = 0 \Rightarrow w_i(\pi, p_0) \neq 0$.

Supongamos que existe p_0 tal que

$$w_i(\pi, p_0) = w'_i(\pi, p_0) \quad (\text{A.14})$$

Entonces $w_i(x, p_0)$ resuelve A.8 y A.11, por lo tanto $w_i(x, p_0) = 0 \forall x \in [0, \pi]$, pero $w_i(0, p_0) = 1$, lo cual no es posible, pues w_i es constante cero, por lo tanto:

$$\text{Si } w'_i(\pi, p_0) = 0 \Rightarrow w_i(\pi, p_0) \neq 0$$

De lo anterior se sigue que:

$$w_1(\pi, p_0) = 0 \Rightarrow w_2(\pi, p_0) = 0 \text{ y } w'_1(\pi, p_0) = 0 \Rightarrow w'_2(\pi, p_0) = 0$$

APÉNDICE A. UNICIDAD DE SOLUCIÓN PARA EL PROBLEMA INVERSO63

Es importante notar que los ceros de la función A.13 son el eigenvalor negativo de la ecuación , es decir si $p = p_0^i$ es un cero de $w_i(\pi, p) = 0$ $i = 1, 2$ entonces $\lambda_0^i = -p_0^i$ es el eigenvalor asociado a la eigen función $w_i(x, p_0^i)$ de:

$$-y'' + q(x)y = \lambda y \quad (A.15)$$

Con condiciones iniciales

$$y'(0) = 0 \quad y(\pi) = 0 \text{ además de cumplir que } y(0) = 1 \quad (A.16)$$

Como $w_i(x, p_0^i)$ resuelve A.8 con $q_i = q$ y $p = p_0^i$ entonces $y_i = w_i(x, p_0^i)$ resuelve A.15 y A.16, y por A.11 la solución de A8 no es trivial.

Recapitulando:

Si w_i es solución de A.8 y A.11, con $w_i = L[v_i]$ y v_i solución de A.8,A.9 y A.10 entonces el conjunto $\{-p \mid w_i(\pi, p) = 0\}$ son los eigenvalores de la ecuación A.15 y A.16, el reciproco es cierto, esto es si p es un eigenvalor de A.15 y A.16, entonces es un cero de la función w_i entonces:

$$\{-p \mid w_i(\pi, p) = 0\} = \{\alpha \mid \alpha \text{ es eigenvalor de A.15 y A.16}\}$$

De manera análoga se puede mostrar que:

$$\{-p \mid w_i'(\pi, p) = 0\} = \{\alpha \mid \alpha \text{ es eigenvalor de A.15 y A.17}\}$$

Con

$$y'(0) = 0, \quad y'(\pi) = 0 \quad (A.17)$$

Si llamamos:

λ_n^i al eigenvalor de A.15,A.16 con $q = q_i$

y

μ_n^i al eigenvalor de A.15,A.17 con $q = q_i$

la ecuación A.13 nos dice que un eigen valor de A.15,A.16 con $q = q_1$ es un cero de $w_1(0, \pi)$ al igual que de $w_2(0, \pi)$ por tanto es un eigenvalor de A.15,A.16 con $q = q_2$ de manera similar para los eigenvalores μ , por lo tanto se demostró que las condiciones de frontera A.2-A.7 determinan el espectro de la ecuación A.15, A.16 y A.15, A.17 lo que determina de manera única la función q , esto por el siguiente par de teoremas y las siguientes ecuaciones:

$$y'' + (\lambda - p(x))y = 0 \quad (A.18)$$

$$y(0)\cos(\alpha) + y'(0)\sen(\alpha) = 0 \quad y(\pi)\cos(\beta) + y'(\pi)\sen(\beta) = 0 \quad (A.19)$$

APÉNDICE A. UNICIDAD DE SOLUCIÓN PARA EL PROBLEMA INVERSO64

$$y(0)\cos(\alpha) + y'(0)\sen(\alpha) = 0 \quad y(\pi)\cos(\gamma) + y'(\pi)\sen(\gamma) = 0 \quad (\text{A.20})$$

Teorema 2 Si los espectros de A.18, A.19 y A.18, A.20 son iguales, y $\sen(\gamma - \beta) \neq 0$ esto puede pasar si $\gamma \neq \beta$ entonces $p(x)$ está determinado de manera única

y se probó que $q_1 = q_2$ entonces, basta demostrar que $u_1 = u_2$. Como u_1, u_2 son soluciones de A.1-A.4 y como la ecuación es lineal, entonces $U = u_1 - u_2$ también es solución de A.1 - A.4 con $\mu(t) = 0$ con $t \geq 0$, entonces tenemos

$$U_t = U_{xx} - q(c)U \Rightarrow UU_t = UU_{xx} - q(c)U^2$$

Integrando respecto a x tenemos

$$\int_0^\pi UU_t(\psi, \tau)d\psi - \int_0^\pi UU_{xx}(\psi, \tau)d\psi + \int_0^\pi q(x)U^2(\psi, \tau)d\psi = 0$$

Integrando respecto a τ

$$\int_0^t \int_0^\pi UU_t(\psi, \tau)d\psi d\tau - \int_0^t \int_0^\pi UU_{xx}(\psi, \tau)d\psi d\tau + \int_0^t \int_0^\pi q(x)U^2(\psi, \tau)d\psi d\tau = 0 \quad (\text{A.21})$$

$$\begin{aligned} \int_0^t \int_0^\pi UU_t(\psi, \tau)d\psi d\tau &= \int_0^\pi \int_0^t UU_t(\psi, \tau)d\psi d\tau \\ &= \int_0^\pi \left. \frac{U^2(\psi, \tau)}{2} \right|_{\tau=0}^{\tau=t} d\psi \\ &= \int_0^\pi \frac{U^2(\psi, t)}{2} - \frac{U^2(\psi, 0)}{2} d\psi \\ &= \int_0^\pi U^2(\psi, t)d\psi \\ - \int_0^t \int_0^\pi UU_{xx}(\psi, \tau)d\psi d\tau &= \int_0^t \int_0^\pi U_x U_x - (UU_x)_x d\psi d\tau \\ &= \int_0^t \int_0^\pi U_x^2 d\psi d\tau - \int_0^t UU_x|_0^\pi d\tau \\ &= \int_0^t \int_0^\pi U_x^2 d\psi d\tau - \int_0^t U(t, \pi)U_x(t, \pi) - U(t, 0)U_x(t, 0) d\tau \\ &= \int_0^t \int_0^\pi U_x^2 d\psi d\tau \end{aligned}$$

Sustituyendo lo anterior en la ecuación A.21 se llega a:

$$\int_0^\pi U^2(\psi, t)d\psi + \int_0^t \int_0^\pi U_x^2 d\psi d\tau + \int_0^t \int_0^\pi q(x)U^2(\psi, \tau)d\psi d\tau = 0 \quad (\text{A.22})$$

Donde los tres términos del lado derecho de la ecuación son positivos, por tanto

$$0 = U^2(x, t) = u_1 - u_2 \quad \Rightarrow \quad u_1 = u_2 \quad (\text{A.23})$$

Apéndice B

Programas

B.1. modelo funcional

B.1.1. Crank-Nicolson

```
function LD = crni(w)
%%Parametros
N = 300; %Discretizacion en el espacio
T = 350; % Discretizacion en el tiempo
h = 10/T; % Delta t
k = pi/N; % Delta x
cc = 2; % Constante de la conducción del calor
lambda = (h*cc)/(2*k*k);
g = @(t) t.*(t-10).^2; %Condición de frontera derecha
p = @(x) w(1) +w(2)*x+w(3)*x.^2; %polinomio de la ecuación de calor
U = zeros (N,T);
%% Diagonales de la matriz Izquierda del algoritmo de CN
DCI = zeros(N,1);
for i =1:N
    DCI(i)=1+2*lambda+h*p((i-1)*k)/2;
end
DSI = zeros(N-1,1);
DSI(1)=-2*lambda;
for i = 2:N-1
    DSI(i)=-lambda;
end
```

```

DII = zeros(N-1,1);
DII(N-1)=-2*lambda;
for i = 1:N-2
    DII(i)=-lambda;
end
LI = diag(DSI,1)+diag(DCI,0)+diag(DII,-1);

%% Diagonales de la matriz derecha del algoritmo de CN
DCD = zeros(N,1);
for i =1:N
    DCD(i)=1-2*lambda-h*p((i-1)*k)/2;
end
DSD = zeros(N-1,1);
DSD(1)=2*lambda;
for i = 2:N-1
    DSD(i)=lambda;
end

DID = zeros(N-1,1);
DID(N-1)=2*lambda;
for i = 1:N-2
    DID(i)=lambda;
end
LD = diag(DSD,1) + diag(DCD,0)+diag(DID,-1);
%%Algoritmo
VA=zeros(N,1);
for i =1: T
    VA(N)=2*h*lambda*(g(i*h)+g((i-1)*h));
    U(1:N,i+1)=LI\ (LD*U(1:N,i) +VA);
end
surf(U)
LD=U(N,1:T)';

```

Apéndices

B.1.2. Funcional de Tikhonov

```
function L = curve(x)
T=350;
alpha = 1/2;
g = @(t) t.*(t-10).^2;
S=feval(g, (0:(10/T):(T-1)*(10/T))');
L =norm(crni(x)-S).^2+alpha*norm(x).^2;
```

B.2. Modelo basal

B.2.1. Solución a ecuación diferencial

```
function solver(a)
global W ;
W=a;
[T,Y] = ode45(@edoper, [0.00001,1], [37,0]);
plot(T,Y(:,1), '-.', T,Y(:,2), '-.');
Y;
```

B.2.2. ecuación diferencial

```
%% Definición de la ecuación diferencial
function dxdy = edoper(y,x)
%%Define un parámetro global W, éste
%%consiste en los coeficientes del polinomio
%%de segundo orden que aproxima la perfusión
global W ;
%%Definición de una función en forma de matriz
dxdy = zeros(2,1);
%%Parámetros que se usan después de realizar el cambio
%%de Ecuación diferencial de segundo orden a sistema
%%de dos ecuaciones de primer orden, son combinación
%%de la conductividad térmica y la aproximación lineal
%%al calor metabólico
s1 = 0.403846;
s2 = -0.3087;
s3 = 0.0151;
```

```
Ta = 36; %%Temperatura arterial
%%Definición de la ecuación diferencial
dxdy(1) = x(2) ;
dxdy(2) = ((W(1)+W(2)*y+W(3)*y.^2)*(Ta-x(1))+ s3*x(1) +s2)/s1 -x(2)/y;
```

B.2.3. Minimización de parámetros

```
function x = minimizar
t =1;
Am= 38;
en= .5;
a = -en*(37-Am);
s2=38;
y0=[0 0 0];
x=lsqcurvefit('solver',y0,t,s2);
```

Bibliografía

- [1] Thermal properties. In *Food Physics*, pages 257–331. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [2] *Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, chapter 46 Perfusion Effects and Hydrodynamics, pages 669–684. Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [3] JohnC. Bischof. Micro and nanoscale phenomenon in bioheat transfer. *Heat and Mass Transfer*, 42(10):955–966, 2006.
- [4] N.A. Diakides and J.D. Bronzino. *Medical Infrared Imaging*. Taylor & Francis, 2007.
- [5] Shinji Doi, Junko Inoue, and Zhenxing Pan. Hodgkin–huxley-type models of cardiac muscle cells. In *Computational Electrophysiology*, volume 2 of *A First Course in “In Silico Medicine”*, pages 119–141. Springer Japan, 2010.
- [6] G W Schmid-Schonbein E T Engelson, T C Skalak. The microvasculature in skeletal muscle. i. arteriolar network in rat spinotrapezius muscle. *Microvascular Research*, 30:29–44, 1985.
- [7] E T Petersen; I Zimine; Y-C L Ho; X Golay. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *British Journal of Radiology*, 79(944), August 2006.
- [8] Schmid-Schonbein GW. Biomechanics of microcirculatory blood perfusion. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 1:73–102, 1999.

- [9] George Havenith. Temperature regulation, heat balance and climatic stress. In Wilhelm Kirch, Roberto Bertollini, and Bettina Menne, editors, *Extreme Weather Events and Public Health Responses*, pages 69–80. Springer Berlin Heidelberg, 2005.
- [10] J. J. W. Langendijk J. Creezee. Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels. *Physics in Medicine and Biology*, 37(6):1321–1337, 1992.
- [11] G.E. Myers-K.L. Siebecker J.W. Mitchell, T.L Galaves. Thermal response of human legs during cooling. *Journal of applied physiology*, 29:859–865, 1970.
- [12] Naoto Kakuta, S. Yokoyama, and K. Mabuchi. Human thermal models for evaluating infrared images. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 21(6):65–72, 2002.
- [13] Tom J. Love. Thermography as an indicator of blood perfusion. *Thermal Characteristics of Tumors: Applications in Detection and Treatment*, 335:429–437, March 1980.
- [14] Yong-gang Lv and Jing Liu. Interpretation on thermal comfort mechanisms of human bodies by combining hodgkin-huxley neuron model and pennes bioheat equation. *Forschung im Ingenieurwesen*, 69(2):101–114, 2005.
- [15] Jonathan E Cobb Manish Bharara, Vijay Viswanathan. Warm immersion recovery test in assessment of diabetic neuropathy – a proof of concept study. *International Wound Journal*, 5(4):570–576, 2008.
- [16] Harry H. Pennes. Analysis of tissue and arterial blood in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*, 1:93–122, 1948.
- [17] Iván Galleguillos O. Rodrigo Julio A. Diabetes y enfermedad vascular periférica. *Revista médica Clínica Las Condes*, 20(5):687–697, Septiembre 2009.
- [18] Francisco J. López-Antuñado Salvador López-Antuñado. Diabetes mellitus y lesiones del pie. *Salud Publica de México*, 40(3), mayo-junio 1998.

- [19] Dumitru Trucu, Derek B. Ingham, and Daniel Lesnic. Space-dependent perfusion coefficient identification in the transient bio-heat equation. *Journal of Engineering Mathematics*, 67(4):307–315, 2010.
- [20] Jonathan W. Valvano. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, chapter 12 Tissue Thermal Properties and Perfusion, pages 455–485. Springer Netherlands, 2011.
- [21] Eugene H. Wissler. Pennes’ 1928 paper revisited. *Applied Physiology*, pages 35–41, 1998.
- [22] Eugene H. Wissler. A mathematical model of the human thermal system. *The bulletin of mathematical biophysics*, 26(2):147–166, 1964.