

22
22
300627



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MODELO MATEMATICO DE LA
FISIOLOGIA PULMONAR**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO - BIOLOGO

P R E S E N T A :

SILVIA AMINTA OSEGUEDA OSORIO

México, D. F.

1989



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.

R E S U M E N

Este trabajo tiene como objetivo, el conjuntar todas aquellas aportaciones que se han hecho publicas aisladamente en relación a la Fisiología pulmonar, para así presentar un modelo matemático que represente lo mas cercanamente posible dicho fenómeno.

Para ello fue necesario estudiar los fenómenos que intervienen durante el intercambio gaseoso pulmonar, dando lugar así a una serie de ecuaciones que, en conjunto, pudiesen simularlo.

Las ecuaciones que componen el modelo, y que se encuentran en Apéndices al final de esta tesis, fueron resueltas en una computadora por medio del lenguaje BASIC, utilizando el método de integración numérica de Runge-Kutta de cuarto orden.

Los resultados arrojados por el programa son entonces, las diferentes concentraciones (expresadas como presiones parciales) de oxígeno, bióxido de carbono, iones hidrógeno y compuestos carbamino que ocurren en el sistema mientras la sangre fluye a través del capilar pulmonar.

Para facilitar el análisis de los resultados, estos se presentan por medio de gráficas.

Aún tomando en cuenta la limitante de no poder obtener datos experimentales para el lapso de tiempo establecido para los cambios de concentración, al analizar los resultados obtenidos, se concluye que estos se apegan a la realidad para el caso de un ser humano bajo condiciones normales de reposo y al nivel del mar.

I N D I C E

	Página
CAPITULO 1.- INTRODUCCION	1
CAPITULO 2.- ANATOMIA Y FISILOGIA DEL SISTEMA RESPIRATORIO	8
2.1 Respiración Externa	9
2.2 Respiración Interna	18
CAPITULO 3.- METODOS NUMERICOS	30
3.1 Concepto de Modelo Matemático	30
3.2 ¿Qué son los Métodos Numéricos?	31
3.3 Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de Orden n	33
3.4 Solución de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de Primer Orden	34
3.5 Método de Euler	37
3.6 Métodos de Runge-Kutta	40
3.7 Sistemas de Ecuaciones Diferenciales de Primer Orden	43
CAPITULO 4.- PLANTEAMIENTO DEL MODELO	46
4.1 Ecuaciones para el Dióxido de Carbono	50
4.2 Ecuaciones para el Oxígeno	59
4.3 Ecuaciones para el pH	61
CAPITULO 5.- RESULTADOS	65
5.1 Análisis de los Resultados	68
5.2 Conclusiones	76
CAPITULO 6.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	78
APENDICE I	
APENDICE II	
BIBLIOGRAFIA	

C A P I T U L O I

INTRODUCCION

Desde hace siglos, como en la actualidad, el hombre se ha interesado por entender el funcionamiento de su propio cuerpo.

Médicos destacados como Pasteur dedicaron su vida a la investigación de métodos y/o fórmulas que pudiesen evitar o eliminar el dolor humano, con el fin, tal vez, de encontrar el camino que lo llevará a prolongar la vida.

Es un hecho que los progresos de la Medicina en los últimos cien años han sido mayores que los realizados en los 500 años anteriores.

Así, los adelantos en el estudio de la Fisiología han logrado un mayor conocimiento de los procesos vitales de la célula, tejidos y órganos en general.

Por otra parte, el desarrollo del microscopio electrónico ha sido un factor clave en los descubrimientos de este siglo. Este instrumento amplifica más de 100,000 veces el tamaño de una partícula, permitiendo a los científicos estudiar detalles de la estructura celular y moléculas diversas.

El resultado de dichos progresos se ha reflejado en el promedio de vida del individuo, por ejemplo, en los Estados Unidos en 1900, era de 47 años; en 1950 fué de 68 años y para 1980 se estimó de 72 años.

Sin embargo, y contrariamente a lo que podría pensarse, no sólo los médicos se han dedicado a construir dicho progreso.

Científicos prominentes de los campos de la Química, la Biología, la Física y la Ingeniería han hecho contribuciones fundamentales al conocimiento de la Fisiología Médica en general.

Ejemplo notable de ello es el endoscopio, cuyo uso fue popularizado por el químico francés Raoul Bensaude (1866-1938) y el médico norteamericano Chevalier Jackson (1865-1957), [40].

Así, la aplicación de la Química, la Biología, la Física, las Matemáticas y la Ingeniería a problemas del campo de la Medicina da lugar al nacimiento del área interdisciplinaria llamada Bioingeniería, cuyo reconocimiento como tal lleva apenas 15-20 años aún en países desarrollados como Estados Unidos.

Los mayores adelantos de la Bioingeniería se registraron durante los años cuarenta y cincuenta, cuando hasta entonces, la mayoría de los instrumentos médicos como el equipo de Rayos X, eran diseñados solamente por físicos con vagos conocimientos de ingeniería, o por ingenieros hasta cierto punto interesados en las ciencias de la salud.

Hacia 1944, el biólogo holandés Willem Kolff [9], dió a conocer su invento del primer riñón artificial, fabricado a partir de un tubo viejo, partes de automóvil y latas de comida, sentando así las bases no sólo para el desarrollo en forma de la ingeniería del riñón artificial que se conoce en la actualidad, sino también del analizador de flujo continuo, del marcapaso cardíaco y del pulmón artificial.

En la actualidad, y gracias a la Bioingeniería, la máquina para diálisis se usa ampliamente para ayudar a los pacientes que han perdido la función de uno o ambos riñones.

En la diálisis, los pacientes son conectados a la máquina a través de vasos sanguíneos en un brazo o pierna, y la sangre se hace circular a través de varias membranas en la máquina para eliminar productos de desecho y regresándoles al cuerpo a través de otro vaso [42].

Debe enfatizarse así el hecho de que los científicos dedicados a las áreas de la salud deben vincular sus conocimientos con los de químicos, biólogos, físicos, matemáticos e ingenieros con el fin de lograr un objetivo común, y de esa manera seguir estructurando el avance científico.

Así por ejemplo, el estudio de las propiedades físicas de los tejidos biológicos se considera fundamental para las personas dedicadas al análisis de biomateriales y al estudio de las técnicas de fisioterapia, como el Dr. Charles Hufnagel [15], quien trabajó en el desarrollo de prótesis plásticas para corregir la insuficiencia aórtica, así como injertos homólogos o heterólogos para sustituir los grandes vasos sanguíneos de las piernas.

De manera similar, el entendimiento del fenómeno del transporte biológico es esencial en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de drogas e instrumentación médica.

En este siglo se han hecho posibles los diagnósticos más precisos de padecimientos del corazón y del aparato circulatorio.

El electrocardiograma, inventado por el científico holandés Willem Einthoven [40] en 1903, es un dispositivo que muestra cualquier anomalía presente. Isaac Starr [40], médico inglés diseñó en 1937 una técnica que permitía calcular el gasto y el trabajo del corazón, conocida como balistocardiografía, dichos

inventos incrementaron las posibilidades de vida de muchísima gente.

Así, los modelos matemáticos y los métodos de simulación son las herramientas de que se sirve la Bioingeniería para buscar el entendimiento de los procesos biológicos además de ayudar al desarrollo de técnicas terapéuticas. Es decir, un modelo matemático que explique el comportamiento de un fenómeno determinado, debe conjuntar todas aquellas variables que, en un momento dado, sean suficientes para representar lo más cercanamente posible dicho fenómeno.

La implantación de pulmones artificiales se encuentra todavía bastante lejos de la realidad, aunque los esfuerzos de varios investigadores están actualmente enfocados hacia una comprensión cuantitativa de la fisiología pulmonar, explotando para ello las aptitudes y técnicas desarrolladas dentro de todos y cada uno de los campos de la ciencia.

Sin embargo, se plantea el reto de la presentación de un modelo matemático que analice los fenómenos que intervienen durante el intercambio gaseoso pulmonar, para lo que es necesario tomar como base el conocimiento de la Anatomía y la Fisiología del pulmón y los fenómenos de transporte que en él se realizan, entre otras cosas.

La finalidad de este trabajo es la conjunción de todos aquellos trabajos que se han realizado aisladamente en relación a la Fisiología pulmonar, para así presentar un modelo matemático que represente lo más cercanamente posible dicho fenómeno.

En el capítulo 2 denominado "ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL APARATO RESPIRATORIO", se presenta un marco meramente fisiológico

de lo que se está tratando de representar, haciendo algunas referencias a las bases que se tomaran en cuenta para generar el modelo matemático.

En otro plano, dentro del capítulo 3 referente a los METODOS NUMERICOS, se presenta una introducción a los mismos, dando la oportunidad al lector de un breve repaso de estos, ya que serán utilizados para resolver las ecuaciones diferenciales que se presentan en el modelo.

Con el objetivo de plantear paso a paso el desarrollo del modelo, dentro del capítulo denominado PLANTEAMIENTO DEL MODELO, se detallan ampliamente los criterios tomados para llegar a cada una de las fórmulas propuestas.

Sabemos que la colaboración entre los especialistas de cada uno de los diferentes ramos es difícil, ya que el aprender nuevos lenguajes implica ciertas complicaciones, por ello cada día se hace mas frecuente la necesidad de trabajar juntos.

Es por ello que este trabajo también pretende impulsar a todos aquellos investigadores interesados en las diferentes áreas del conocimiento a trabajar unidos con el fin común de lograr un progreso auténtico, haciendo de la ingeniería biomédica un campo de actividades verdaderamente interdisciplinario y no de aportaciones aisladas.

Es en esta parte donde se centra el trabajo de conjuntar todas aquellas aportaciones que muchos científicos han hecho al estudio del tema y que únicamente se han hecho públicas de manera aislada.

Por ello, es importante presentar también las referencias a las publicaciones donde se consultaron dichas aportaciones para

así dar el crédito correspondiente a cada uno de los científicos que se han preocupado por el tema.

Para hacer el programa de computación que lleva a cabo la simulación de la fisiología pulmonar, se utilizaron: una computadora Televideo 2605H así como el lenguaje BASIC.

Por su parte, con el fin de hacer una presentación de los resultados gráficamente, se elaboraron gráficas por medio del paquete de graficación Freelance, mismas que fueron impresas en una impresora Enteis 220 con facilidades de graficación.

Así, en el capítulo RESULTADOS, se presenta el diagrama de flujo del programa que resuelve el modelo por el método de Runge-Kutta, con la nomenclatura correspondiente al lenguaje utilizado para su ejecución.

Por último dentro de este capítulo, se presenta un apartado correspondiente a las conclusiones del mismo, el cual se consideró importante con el fin de corroborar el adecuado funcionamiento del modelo.

Es importante señalar que para la facilidad del lector se han incluido dos Apéndices al final de este trabajo, los cuales contienen respectivamente las ecuaciones correspondientes al modelo, presentándose de manera separada aquellas que son la parte central del modelo de las que se consideran como auxiliares para el funcionamiento del mismo.

Por último, a partir de los resultados obtenidos del modelo, se presenta el capítulo con los RESULTADOS Y RECOMENDACIONES, en el cual se comprueba si el modelo es funcional o no; además de darse a conocer que tan bien describe el fenómeno.

En conjunto, el objetivo central de este trabajo se encuentra enfocado principalmente a participar, aunque sea solo en una mínima parte, dentro del campo del conocimiento que representa la Bioingeniería, formulando -dentro de ciertos parámetros-, un trabajo que pueda en un futuro próximo ser útil para impulsar el desarrollo de estudios más profundos del tema.

C A P I T U L O 2

ANATOMIA Y FISILOGIA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

La respiración es la función que tiene como finalidad asegurar que el cuerpo reciba un abastecimiento suficiente y regular de oxígeno y que el bióxido de carbono resultante de la combustión sea eliminado.

Los movimientos respiratorios solamente efectúan un intercambio de gases entre el interior de los pulmones y nuestro alrededor; mientras que la respiración como tal, no termina ahí, sino que por medio de la sangre el proceso continúa hasta que el oxígeno de los pulmones llega a los tejidos y el bióxido de carbono de éstos pasa a los pulmones. De este modo la sangre es considerada como el gran sistema de transporte dentro del organismo.

El proceso de la respiración puede dividirse en dos grandes etapas:

- 1.- Respiración Externa.- También llamada ventilación pulmonar, es la entrada y salida del aire entre la atmósfera y los alveolos pulmonares. Los órganos que toman parte en esta etapa se clasifican comúnmente en dos grupos: el de las vías respiratorias superiores, que comprenden a la cavidad nasal, la faringe y la laringe; y el de las vías respiratorias inferiores que abarcan a la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alveolos pulmonares.
- 2.- Respiración Interna.- Esta etapa consta tanto del intercambio gaseoso entre los alveolos y la sangre,

como del transporte de oxígeno a la célula y de bióxido de carbono desde ésta a la sangre.

El aspecto más relevante, por lo que concierne a este trabajo, es el referente a la primera parte de la respiración interna, es decir, al intercambio gaseoso entre los alveolos y la sangre. Sin embargo, se considera importante presentar la descripción básica de la Anatomía y la Fisiología tanto de la respiración externa como de la respiración interna.

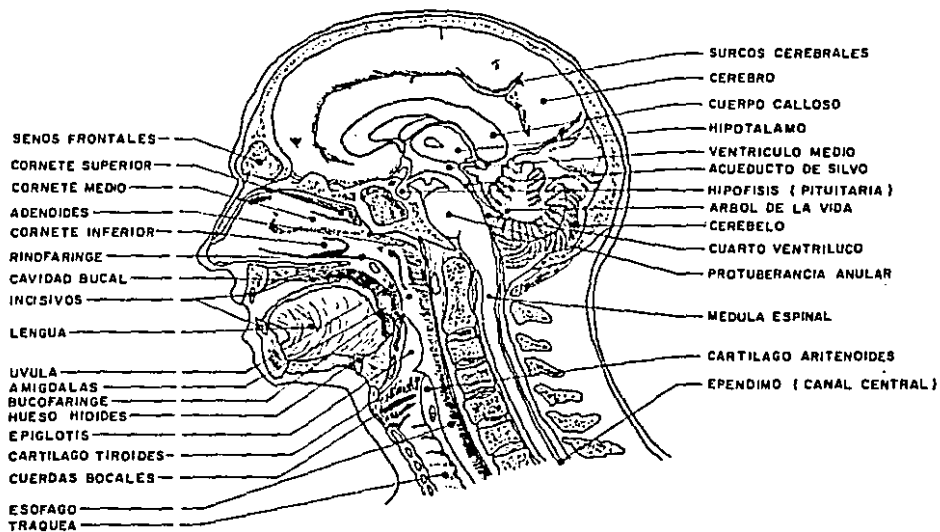
2.1 RESPIRACION EXTERNA

Como ya se ha mencionado, los órganos que toman parte en esta etapa de la respiración se clasifican en dos grupos: vías respiratorias superiores y vías respiratorias inferiores.

Las vías respiratorias superiores, es decir, la cavidad nasal, la faringe y la laringe, se encuentran alojadas en la cara y en la parte superior del cuello, mientras que las inferiores - la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alveolos pulmonares-, están ubicados en la parte inferior del mismo y en el interior del tórax.

La cavidad nasal, que tiene forma de pirámide cuadrangular, es la primera parte de las vías respiratorias superiores. Por delante está la nariz, formada en su parte superior por los huesos propios o nasales, y en su parte inferior por los cartílagos de las alas nasales. Todo este conjunto está cubierto por la piel en su exterior. El techo de la cavidad está formado por la lámina cribosa del hueso etmoides; la base por las apófisis palatinas del maxilar superior; las paredes laterales

FIGURA 2.1.- CARA Y CUELLO



están constituidas por el maxilar superior y la parte posterior desemboca en la faringe.

El hueso vómer, a modo de tabique divide longitudinalmente por su parte media la cavidad nasal; determina las dos fosas nasales que comunican al exterior por las ventanas de la nariz; la desembocadura posterior de las fosas detrás del velo del paladar, está constituida por dos orificios llamados coanas.

Los cornetes, tres salientes óseos en forma de conchas alargadas en sentido anteroposterior, se encuentran en las paredes laterales de cada fosa. Existen dos cornetes superiores, dos medios y dos inferiores.

La cavidad nasal se encuentra tapizada por un tejido de protección llamado mucosa nasal, cuyas células tienen en la superficie externa pestañas vibrátiles, que le sirven para retener y expulsar por medio de sus movimientos, los polvos del aire atmosférico.

Por detrás de la cavidad nasal y el fondo de la boca se encuentra la faringe, órgano común para el aparato digestivo y el sistema respiratorio.

La cavidad bucal desemboca en la faringe por medio del istmo de las fauces que está formado por un conjunto de músculos que integran el paladar blando y la úvula por arriba, las amígdalas y los pilares anteriores y posteriores de estas a los lados.

La laringe es el órgano que se encuentra debajo de la faringe, y es la porción que sigue del aparato respiratorio. Este órgano tiene una doble función: la de dar paso al aire y proteger a la tráquea, y la de fonación o modulación de los sonidos.

La laringe consta de dos partes, la epiglotis y la glotis. La primera es un cartilago en forma de hoja que cierra durante la deglución la entrada a la glotis, la cual se encuentra formada por los cartilagos cricoides y aritenoides.

El cartilago cricoides es de forma cilindrica y en su interior tiene las cuerdas vocales -dos superiores y dos inferiores-. La diferente abertura y tension de las cuerdas vocales regula la salida del aire produciendo los sonidos de la voz.

Por delante de la laringe se encuentra un cartilago, el tiroideo, que le sirve de proteccion.

Despues de la laringe, que es el ultimo organo de las vias respiratorias superiores, sigue la traquea, primera porcion de las vias respiratorias inferiores, las cuales son una serie de ductos ramificados a manera de arbol. La traquea es un tubo membranoso y cartilaginoso, que se extiende desde la laringe hasta el borde carinal, donde se divide en dos bronquios, para empezar a formar las ramificaciones del llamado arbol bronquial.

La traquea, de forma casi cilindrica, esta constituida por la superposicion de varios anillos fibrocartilaginosos, unidos entre si por tejido conjuntivo, dandole cierta elasticidad durante los movimientos de la cabeza, al mismo tiempo que cierta rigidez para impedir que sus paredes se peguen.

En la ultima parte de la traquea, el fibrocartilago forma la division de este organo; al fondo de dicha division se le da el nombre de carina, cuya funcion es dividir a la traquea en los bronquios derecho e izquierdo.

FIGURA 2.2.- LARINGE

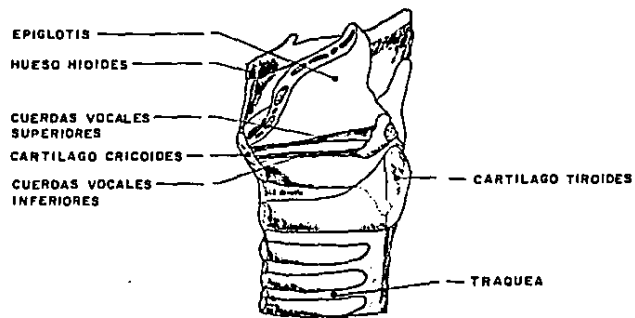
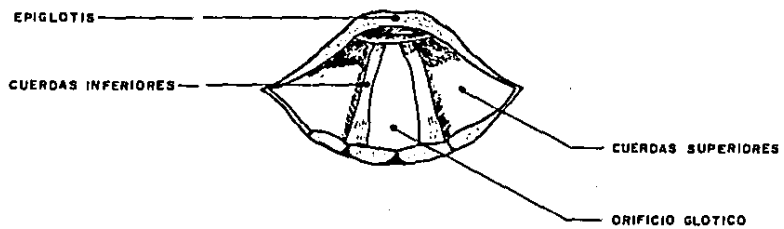


FIGURA 2.3.- VISTA SUPERIOR DE LA GLOTIS



El bronquio derecho es más ancho, más corto y menos abrupto en su divergencia a la tráquea que el izquierdo. Es un tubo fibrocartilaginoso que da origen a los tres bronquios subsiguientes, uno para cada uno de los lóbulos del pulmón correspondiente. El bronquio del lóbulo superior nace sobre la arteria pulmonar, por lo que también se le llama bronquio eparterial. Los bronquios de los lóbulos medio e inferior se separan por debajo de la arteria pulmonar. El bronquio eparterial se divide a su vez en tres ramas, el bronquio del lóbulo medio en dos y el bronquio del lóbulo inferior da origen al bronquio para el segmento superior y luego se divide en cuatro bronquios.

El bronquio izquierdo pasa por debajo del arco aórtico y cruza ventralmente al esófago, al ducto torácico y a laorta descendente, y se divide en dos bronquios, uno para cada lóbulo, por debajo de la arteria pulmonar. El bronquio del lóbulo superior se divide en dos ramas, al igual que el bronquio de división inferior.

Los bronquios intrapulmonares se dividen y subdividen a través de todo el pulmón, formando una vasta red de aeroductos conductores, siendo los bronquios terminales los ductos más pequeños de los comprendidos en esta zona de conducción. El interior de los bronquiolos está formado por una membrana mucosa de carácter ciliado.

A continuación de la zona de conducción, sigue la zona de respiración, precedida de una zona de transición formada por los bronquiolos respiratorios, que es la zona donde realmente se efectúa el intercambio gaseoso. Esta zona está formada por los

ductos alveolares y los sacos alveolares, que son pequeños sacos formados por una capa delgada rodeada por los vasos capilares de la circulación pulmonar. El conjunto de los alveolos pulmonares integran los pulmones.

Los pulmones son los órganos esenciales de la respiración, están colocados a ambos lados de la caja torácica, separados mutuamente por el corazón. La superficie de los pulmones es lisa, brillante y marcada por numerosas áreas poliedrales, indicando los lóbulos del órgano. El pulmón derecho está dividido en tres grandes lóbulos, mientras que el izquierdo solo en dos, presentando éste una excavación en su cara interna que da cavida al corazón.

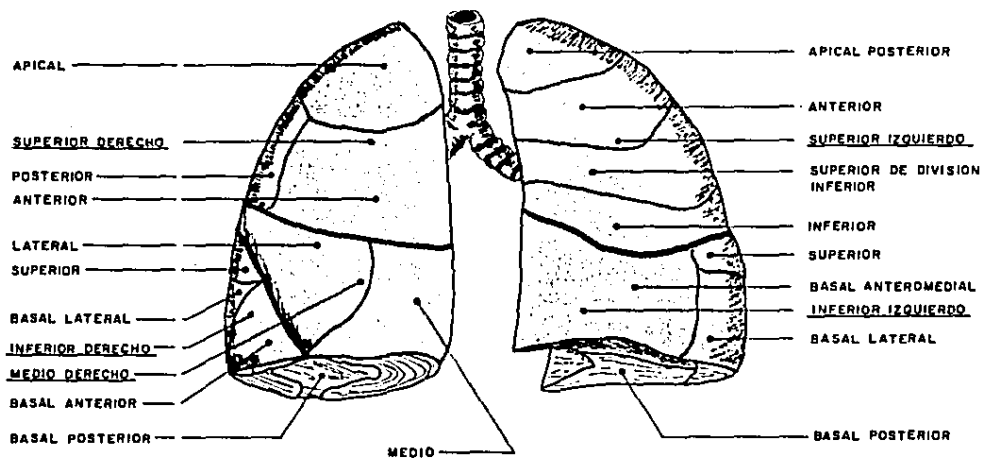
Los pulmones se encuentran envueltos en su totalidad por una membrana serosa llamada pleura. A la porción de esta membrana que entra a las fisuras entre sus lóbulos se le llama pleura pulmonar u hoja visceral.

Por debajo de los pulmones se encuentra el diafragma, que es un músculo en forma de bóveda que asciende o desciende en relación con los movimientos respiratorios, siendo parte de la mecánica funcional encaminada a lograr la ventilación pulmonar.

Los pulmones pueden dilatarse o contraerse por el movimiento hacia arriba y hacia abajo del diafragma, y por elevación y depresión de las costillas, cuyo movimiento aumenta o disminuye el diámetro anteroposterior de la misma cavidad.

Los músculos respiratorios logran la respiración por compresión o distensión de los pulmones, lo cual a su vez hace que la presión de los alveolos aumente o disminuya. Durante la inspiración, la presión intralveolar se hace ligeramente menor

FIGURA 2.4.- PARTES DEL PULMON HUMANO



que la atmosférica, generando un gradiente de presión, el cual hace al aire entrar por las vías respiratorias; durante la espiración se presenta la situación inversa, es decir, la presión intraalveolar es mayor que la atmosférica obligando al aire a salir hacia el exterior. El gradiente alveolar requerido es de 1mmHg, aunque durante un esfuerzo expiratorio máximo con la glotis cerrada, la presión intraalveolar puede ser de más de 100 mmHg manométricos.

2.2 RESPIRACION INTERNA

Después que los alveolos se han ventilado con aire fresco, el siguiente paso en el proceso respiratorio es el intercambio de gas, es decir, la difusión de oxígeno desde los alveolos hacia la sangre pulmonar, y el paso del bióxido de carbono en dirección opuesta: de la sangre pulmonar hacia los alveolos.

Los alveolos, considerados como la unidad de intercambio gaseoso del pulmón, forman parte de la unidad respiratoria, que incluye además, un bronquiolo respiratorio, ductos alveolares y atrios o vestíbulos.

En ambos pulmones existen alrededor de 300 millones de alveolos, con un diámetro medio de 0.25 mm cada uno.

Las paredes alveolares son muy delgadas, y están constituidas por una red casi sólida de capilares intercomunicados, por lo que el riego de sangre alveolar semeja un flujo laminar.

Así, los gases alveolares se hallan en estrecha proximidad con la sangre de los capilares, lo que trae como consecuencia que el intercambio gaseoso entre el alveolo y la sangre pulmonar se

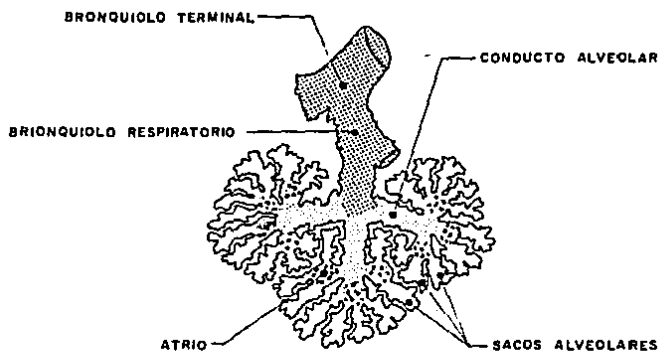


FIGURA 2.5.- LA UNIDAD RESPIRATORIA

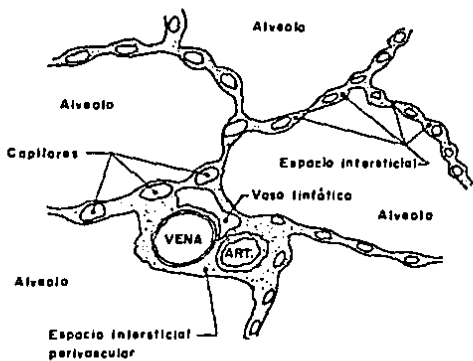


FIGURA 2.6.- CORTE ESQUEMATICO DE LAS PAREDES ALVEOLARES

produzca a través de las membranas de todas éstas porciones terminales de los pulmones. Estas membranas en conjunto se denominan "Membrana Respiratoria" o "Membrana Pulmonar".

La membrana respiratoria tiene un espesor global promedio de 0.5 micras, y consta de seis etapas funcionales:

- 1.- Capa de Líquido.- Reviste al alveolo y contiene una mezcla de fosfolípidos principalmente, que disminuyen la tensión superficial del líquido alveolar.
- 2.- Capa de Células Epiteliales.- Constituye el epitelio alveolar.
- 3.- Membrana Basal Epitelial
- 4.- Espacio Intersticial.- Entre el epitelio alveolar y la membrana capilar.
- 5.- Membrana Basal Capilar.- En ciertos puntos se encuentra fusionada con la membrana basal epitelial.
- 6.- Membrana Endotelial Capilar

La superficie total de la membrana es aproximadamente 70 metros cuadrados en el adulto normal, mientras que la cantidad total de sangre de los capilares pulmonares oscila entre 60 y 140 mililitros.

Difusión

Se llama difusión al desplazamiento de las moléculas de soluto provocado por un gradiente de concentración.

Esto es, si una solución es totalmente uniforme en cuanto a la concentración de sus constituyentes, no ocurren alteraciones, pero tan pronto como ésta no es uniforme, la solución vuelve al equilibrio por difusión, es decir, las moléculas se mueven de un

lugar de alta concentración a uno de menor concentración.

El límite al cual un soluto se mueve hacia cualquier punto y en cualquier dirección depende por lo tanto, del gradiente de concentración en dicho punto y en esa dirección.

Cada gas ejerce una presión parcial en proporción de la concentración de sus moléculas, es decir, cuando se disuelve en un líquido una mezcla de gases, y se establece el equilibrio con la fase gaseosa de la mezcla, la concentración de cada gas disuelto es proporcional a su presión parcial en la mezcla. Por lo tanto, cada gas es independiente de los demás por lo que a su disolución se refiere, evidentemente, este principio también se aplica a la solución de gases en la sangre.

De este modo, la presión parcial del gas es la que rige la fuerza ejercida por dicho gas intentando difundir a través de la membrana pulmonar.

Por lo tanto, al existir un gradiente de concentración en un sistema, también se presenta un gradiente de presión, el cual es cada vez menor a medida que la difusión avanza.

La velocidad de difusión está dada por la la. Ley de Fick 1/: "La cantidad de moléculas (ds) que se difunden a través del área (A) en un período de tiempo (dt) es proporcional al gradiente de concentración (dc/dx) en un punto dado", y se describe por la ecuación:

$$ds/dt = -DA dc/dx$$

Donde la constante de proporcionalidad (D) se denomina

1/ A. Fick, Ann. Physik, 94,59 (1855).

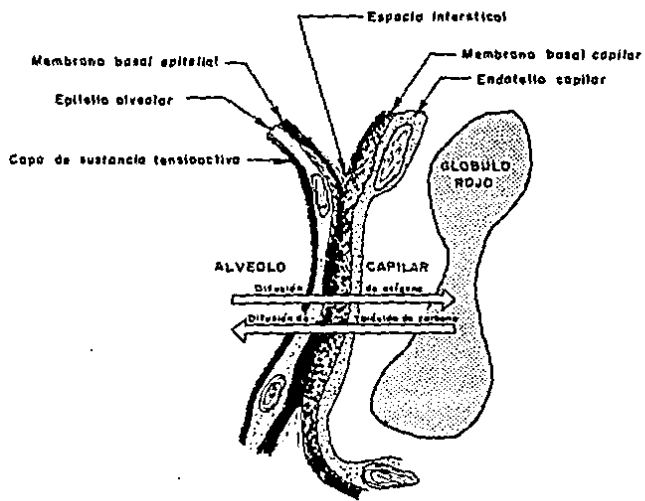


FIGURA 2.7.- DIFUSION DE GASES A TRAVES DE LA MEMBRANA RESPIRATORIA

coeficiente de difusión, y se define como la cantidad de soluto que se difunde por segundo a través de una unidad de superficie cuando existe un gradiente de concentración del sistema.

Puesto que la resultante de la difusión se encuentra en la dirección de la concentración más baja, el signo de la expresión es negativo.

Los parámetros de los cuales depende el coeficiente de difusión se tratarán más adelante.

Factores que Afectan la Difusión a Través de la Membrana

La rapidez con la cual un gas atraviesa la membrana dependerá de cuatro factores fundamentalmente:

- 1.- **Espesor de la Membrana.**- La rapidez de difusión a través de la membrana es inversamente proporcional al espesor de la misma, es decir, cualquier factor que aumente dicho espesor a más del doble o triple del normal puede dificultar considerablemente el intercambio de gases.
- 2.- **Permeabilidad de la Membrana.**- Este factor está en función de la solubilidad de los gases en los componentes de la membrana. Debido a que los gases de importancia respiratoria (oxígeno y bióxido de carbono) son muy solubles en los lípidos de la membrana pulmonar, su dificultad para difundir a través de ella es mínima. Es importante señalar que la solubilidad del nitrógeno en lípidos es despreciable, por lo que este gas no difunde de los alveolos a la sangre.

3.- Coeficiente de Difusión.- Este coeficiente depende de la solubilidad del gas en la membrana respiratoria principalmente, ya que además otros parámetros tienen cierta influencia, tales como: el gradiente de presión entre los extremos de la cavidad, el área transversal de contacto, la distancia a través de la cual difunde y el peso molecular del gas.

4.- Diferencia de Presión.- Se determina como la diferencia existente entre la presión parcial del gas en los alveolos y la presión parcial del mismo en la sangre, mide la tendencia neta que tiene el gas a atravesar la membrana. Evidentemente, la presión parcial del oxígeno en la sangre es menor que en los alveolos, ya que la difusión de oxígeno se realiza de los alveolos hacia la sangre; y la presión de bióxido de carbono en la sangre es mayor que en los alveolos, por ello la difusión de este gas tiene lugar desde la sangre hacia los alveolos.

Por otro lado, es importante señalar que tanto el oxígeno como el bióxido de carbono son muy solubles en las sustancias lípidas de la membrana respiratoria, por lo que es obvio que pueden difundir fácilmente a través de ella.

Capacidad de Difusión de la Membrana Respiratoria

Se define como capacidad de difusión al volumen de gas que difundirá desde una membrana en un minuto para un gradiente de presión de 1 mmHg.

En lo que respecta al oxígeno, se ha determinado su capacidad de difusión en 40 ml/min mmHg, para un adulto en reposo.

El bióxido de carbono difunde a través de la membrana tan rápidamente, que la diferencia de presión parcial de bióxido de carbono entre la sangre y los alveolos es menor a 1 mmHg, y con las técnicas disponibles no ha sido posible calcular la capacidad de difusión para este gas. Sin embargo, métodos indirectos -que utilizan el coeficiente de difusión del bióxido de carbono-, permiten admitir una capacidad de difusión en reposo, para un adulto, de aproximadamente 800-850 ml de bióxido de carbono por minuto, es decir, veinte veces mayor que para el oxígeno.

Transporte de oxígeno

El sistema de oferta de oxígeno en el cuerpo lo componen los pulmones y el sistema circulatorio. La entrega de oxígeno a un tejido particular depende de la cantidad de oxígeno que entra a los pulmones, de lo adecuado del intercambio gaseoso pulmonar, de la irrigación sanguínea del tejido y de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. La cantidad de oxígeno en la sangre está determinada por la cantidad de oxígeno disuelto, por la cantidad de hemoglobina de la sangre y por la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno.

La cinética de la reacción de la hemoglobina con el oxígeno la hace un transportador de oxígeno particularmente adecuado. La hemoglobina es una proteína constituida por cuatro subunidades, cada una conteniendo una porción de "hem" unida a una cadena

polipeptídica. El hem es un complejo compuesto de una porfirina y un átomo de hierro divalente.

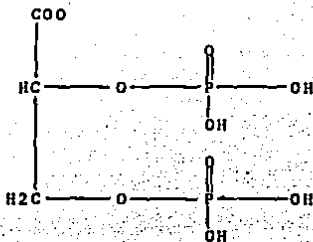
Cada uno de los cuatro átomos de hierro de la hemoglobina (Hb₄) puede combinarse, reversiblemente, con una molécula de oxígeno; el hierro permanece en estado ferroso, por lo que la reacción es una oxigenación y no una oxidación:



Ambas reacciones, es decir, tanto la oxigenación como la desoxigenación son rápidas, requiriendo cada una, menos de 0.01 segundos para llevarse a cabo.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina determina su afinidad por el oxígeno; cambiando la relación de sus cuatro cadenas peptídicas componentes, la molécula refuerza la captación de oxígeno o la oferta del mismo. El movimiento de las cadenas está asociado con un cambio en la posición de los residuos hem, lo cual supone un estado de relajamiento o estado R, el cual favorece el enlace adicional; o un estado tenso o estado T que disminuye el enlace de oxígeno.

Tres factores importantes afectan la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno: el pH, la temperatura y la concentración de 2,3-Difosfoglicerato (2,3 DPG):



Cuando la temperatura aumenta o el pH disminuye, se requiere de una presión parcial de oxígeno mayor para que la hemoglobina fije una cantidad dada de oxígeno. Por el contrario, cuando existe una caída de temperatura y una elevación de pH, se necesita una presión parcial más baja para fijar una cantidad dada de oxígeno. Un índice conveniente para dichos comportamientos es el llamado P50, es decir, la presión parcial de oxígeno en la cual la hemoglobina está semisaturada con oxígeno; mientras mayor sea la P50, menor es la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno.

La disminución en la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno cuando cae el pH de la sangre se llama "Efecto de Bohr", el cual está íntimamente relacionado con el hecho de que la hemoglobina desoxigenada fija protones (H⁺) más activamente que la oxihemoglobina. El pH de la sangre disminuye cuando aumenta su contenido de bióxido de carbono, de manera que cuando sube la presión parcial de bióxido de carbono, la P50 se eleva.

El 2,3-DPG es muy abundante en los eritrocitos, es un anión sitamente cargado que se une a las cadenas beta de la hemoglobina desoxigenada, pero no a las de la oxihemoglobina. Un mol de

hemoglobina desoxigenada se combina con un mol de 2,3-DPG:



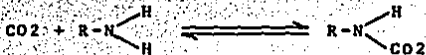
En este punto de equilibrio, un incremento en la concentración de 2,3-DPG desplaza la reacción hacia la derecha, haciendo que libere más oxígeno.

Transporte de bióxido de carbono

Como ya se ha mencionado, la solubilidad del bióxido de carbono en la sangre es cerca de veinte veces mayor que la del oxígeno, de manera que hay considerablemente mayor cantidad de bióxido de carbono disuelto que de oxígeno.

Debido a la presencia de anhidrasa carbónica, el bióxido de carbono que difunde a los eritrocitos es rápidamente hidratado a ácido carbónico (H_2CO_3), el cual se disocia en H^+ y HCO_3^- , donde el H^+ es amortiguado por la hemoglobina, mientras que el HCO_3^- difunde del plasma.

Parte del bióxido de carbono de los eritrocitos reacciona con los grupos amino de las proteínas, principalmente con la hemoglobina para formar compuestos carbamínicos.



La hemoglobina desoxigenada forma compuestos carbamínicos mucho más fácilmente que la hemoglobina oxigenada por lo que el transporte de bióxido de carbono se facilita en la sangre venosa.

En el plasma, el bióxido de carbono reacciona con las proteínas plasmáticas para formar pequeñas cantidades de compuestos carbamínicos y pequeñas porciones de bióxido de carbono son hidratadas, pero la reacción hidratante es lenta debido a la ausencia de anhidrasa carbónica.

C A P I T U L O 3

MÉTODOS NUMÉRICOS

Antes de definir y explicar lo que son los métodos numéricos, conviene presentar brevemente lo que son los modelos matemáticos, ya que éstos son los que originan la necesidad de desarrollar métodos numéricos capaces de resolverlos.

3.1 CONCEPTO DE MODELO MATEMÁTICO

Las representaciones matemáticas de los fenómenos naturales son los que se conocen como Modelos Matemáticos, y se caracterizan por mostrar los efectos de los factores que son significativos para el investigador.

Un modelo matemático siempre contiene menor información que el proceso que pretende representar. Por ello, para elaborar el modelo el investigador debe seleccionar cuáles características del proceso son de mayor relevancia y capaces de ser representadas. El hecho de que el modelo maneje información y de manera diferente que el proceso real, permite al analista la fácil comprensión del fenómeno en estudio.

Para elegir un modelo, se debe sopesar la complejidad del modelo con el grado de dificultad de su solución.

Es preciso, para ello, considerar tres factores fundamentales, que son los siguientes:

- a) El "orden" del modelo, o sea, el número de funciones independientes requeridas para describir el proceso.
- b) El número de parámetros involucrados en el modelo.
- c) El número de variables independientes.

Dado que los modelos son aproximados, éstos deben mejorarse con la verificación experimental, pero nunca podrán verificarse exactamente por el alto costo y dificultad de la experimentación.

3.2 ¿QUE SON LOS METODOS NUMERICOS?

Una vez que se ha formulado el problema y se ha hecho el análisis matemático, se procede a la construcción de un algoritmo adecuado de solución.

El método numérico solo se emplea cuando las variables dependientes cambian con respecto al tiempo.

Para facilitar el cálculo que dé solución a los problemas propuestos por medio de métodos numéricos de una manera confiable y rápida, es imprescindible que esos métodos sean ejecutados en una computadora. Es por esta razón que los métodos numéricos siempre están enfocados hacia su manejo por medio de la informática.

Los modelos matemáticos de procesos físicos o naturales contienen inevitablemente algunos errores inherentes. Estos errores son el resultado del entendimiento incompleto del fenómeno natural, la naturaleza aleatoria de muchos procesos e incertidumbres en las mediciones experimentales. Este es el motivo por el cual es indispensable aproximar. Con frecuencia, un modelo incluye sólo las características más pertinentes del proceso físico y los efectos de segundo nivel son considerados deliberadamente como detalles superfluos.

Aunque se pudiera desarrollar un modelo matemático libre de errores, en general, no se puede resolver exactamente en una

computadora digital. Una computadora puede manejar sólo un número limitado de operaciones aritméticas sencillas (adición, sustracción, multiplicación y división) con números racionales finitos. Operaciones matemáticas mas complejas, tales como diferenciación, integración y evaluación de series infinitas no pueden ser implementadas directamente en una computadora. Todas estas computadoras tienen memorias finitas y registros computacionales; sólo una serie discreta de números reales racionales pueden ser generados, manipulados y almacenados. Por lo tanto, es imposible representar cantidades infinitesimalmente pequeñas o infinitamente grandes.

Los métodos numéricos son, por lo tanto, algoritmos que utilizan sólo operaciones aritméticas y ciertas operaciones lógicas tales como comparación algebraica.

El error introducido al aproximar la solución de un problema matemático por un método numérico es usualmente conocido como Erros de Truncación del Método.

Cuando un método numérico está corriendo o siendo ejecutado en una computadora, después de la transcripción a la forma de un programa de computadora se introduce otra clase de error, conocido como Error de Redondeo. Estos errores son causados por el redondeo de resultados de operaciones aritméticas individuales, debido a que sólo un número finito de dígitos pueden ser retenidos después de cada operación, y difieren de computadora a computadora, aún cuando se esté usando el mismo método numérico.

El comportamiento de muchos procesos físicos, especialmente aquellos sistemas que presentan cambios que dependen del tiempo,

pueden ser descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias. Es por ello que los métodos de solución para este tipo de ecuaciones son de gran importancia para los ingenieros y científicos.

A pesar de que muchas ecuaciones diferenciales importantes pueden ser resueltas por técnicas analíticas bien conocidas, un gran número de ecuaciones diferenciales que tienen significado físicamente no se pueden resolver. Afortunadamente, las soluciones de tales ecuaciones pueden ser generadas numéricamente sin dificultad.

Dado que la fisiología pulmonar se puede representar por medio de ecuaciones que presentan los cambios de concentración en función del tiempo, es posible describir matemáticamente este proceso mediante ecuaciones diferenciales. Es por ello, que se enfocará hacia el estudio de métodos numéricos aplicados a la solución de ecuaciones diferenciales ordinarias.

3.3 ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS DE ORDEN N

Considérese la solución de ecuaciones diferenciales ordinarias de orden n de la forma:

$$F(x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \frac{d^3y}{dx^3}, \dots, \frac{d^ny}{dx^n}) = 0$$

Una ecuación de este tipo se conoce como ecuación de orden n debido a que la derivada más alta es de orden n , y ordinaria porque sólo aparecen derivadas totales; no aparecen derivadas parciales, es decir, sólo hay una variable independiente, x .

Una función $y(x)$ que satisface esta ecuación, implica que es al menos, diferenciable n veces, se dice que es una solución de la ecuación. Para obtener una solución única es necesario

proporcionar información adicional, tal como valores de $y(x)$ y/o sus derivadas para algunos valores específicos de x . Para una ecuación de orden n , normalmente son suficientes n condiciones dadas para determinar una solución única $y(x)$. Si todas las n condiciones se especifican al mismo valor de x (x_0 por ejemplo), entonces el problema se designa como problema con valores iniciales. Cuando más de un valor de x está involucrado, el problema se conoce como problema con valores a la frontera.

Una ecuación diferencial ordinaria de orden n se puede escribir como un sistema de n ecuaciones de primer orden definiendo $n-1$ variables nuevas.

En vista de que ecuaciones de segundo o mayor orden se pueden manejar como ecuaciones de primer orden mediante una reformulación, el objeto de estudio será la solución numérica de ecuaciones de primer orden.

3.4 SOLUCION DE ECUACIONES DIFERENCIALES ORDINARIAS DE PRIMER ORDEN

Una ecuación de primer orden es, por definición, de la forma:

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

Se va a buscar una solución $y(x)$ que satisfaga esta ecuación así como una condición específica inicial. En general, es imposible determinar $y(x)$ en forma analítica; en vez de eso, el intervalo en la variable independiente x donde se desea conocer una solución, $[a, b]$, se divide en subintervalos o etapas. El valor de la solución verdadera $y(x)$ se aproxima a $n+1$ valores espaciados de $x(x_0, x_1, \dots, x_n)$, de tal manera que el

tamaño del segmento o etapa h , queda determinado por:

$$h = (b-a) / n$$

y

$$X_i = X_0 + ih$$

donde:

$$i = 0, 1, 2, \dots, n$$

De esta manera, la solución está dada en forma tabular para los $n+1$ valores discretos de x solamente.

Llámesse a los valores verdaderos de $y(x)$ como $y(X_i)$ y a los valores calculados mediante aproximación, como Y_i para los mismos puntos, así que:

$$Y_i = y(X_i)$$

La verdadera derivada, dy/dx en los puntos base será aproximada por $f(X_i, Y_i)$, abreviada como f_i , tal que:

$$f_i = f(X_i, Y_i) = f(X_i, y(X_i))$$

Cuando se han efectuado los cambios numéricos con exactitud, es decir, sin error de redondeo, la diferencia entre el valor calculado Y_i y el valor verdadero $y(X_i)$, es el error originado por utilizar intervalos o etapas discretas en vez de intervalos diferenciales. Tal error se denomina Error de Truncación (\mathcal{E}) y se define como:

$$\mathcal{E}_i = Y_i - y(X_i)$$

El error de truncación encontrado al integrar una ecuación diferencial a lo largo de una etapa se conoce como Error de Truncación Local. El error de truncación se determina únicamente por el procedimiento numérico de solución particular seleccionado, esto es, por la naturaleza de la aproximación presente en el método. Este tipo de error es independiente de las

características de la computadora que se utilice.

Por otra parte, existen errores de diferente tipo que tienen que ver con el equipo de computación con que se opere. Las computadoras tienen la memoria finita, y en consecuencia una cantidad finita de dígitos para cada número (usualmente de 7 a 12 dígitos significativos). Por lo tanto, cualquier número racional o algún número con mas dígitos significativos de los que se pueden retener, que estén presentes en una secuencia de cálculo, se han de aproximar mediante valores redondeados. El error involucrado se conoce como error de redondeo y está determinado por las características computacionales de la máquina que realiza los cálculos.

Los procedimientos numéricos para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden se pueden clasificar a grandes rasgos en dos grupos, los llamados de un paso (etapa) y los métodos multietapas.

Los métodos de una etapa permiten el cálculo de Y_{i+1} dada la ecuación diferencial e información de X_i solamente, esto es, un valor Y_i . Los métodos multietapas requieren, además, valores de Y_j y/o X_j a otros valores X_j fuera del intervalo de integración bajo consideración $[X_i, X_{i+1}]$.

Una desventaja de los métodos multietapas, es que se requiere mayor información para iniciar el procedimiento, que no está normalmente disponible. Usualmente está dada una condición inicial $y(X_0)$ y los subsecuentes valores $y(X_1)$, $y(X_2)$, etc. son desconocidos. Para iniciarlo, se requiere de algún otro método, como el de una etapa. Otra dificultad que presenta este tipo de método es que no se puede cambiar el tamaño de la etapa h sin

alterar el cálculo, mientras que en métodos de una etapa sí es posible hacerlo. Los métodos multietapas requieren, sin embargo, menos computación que los métodos de una etapa para producir resultados de comparable exactitud.

Dado que el objetivo principal es desarrollar un programa de computadora que simule la fisiología pulmonar con exactitud y rapidez, el trabajo se enfocará especialmente a métodos numéricos de una etapa, ya que estos cumplen con tales requerimientos. Con base en los datos elegidos para iniciar el cálculo (tabla 5.1), si se deseara utilizar el método de multietapa se tendría que iniciar el cálculo con un método de una etapa, lo cual implicaría hacer el modelo matemático más complejo y por consiguiente, sería menos ágil su respuesta.

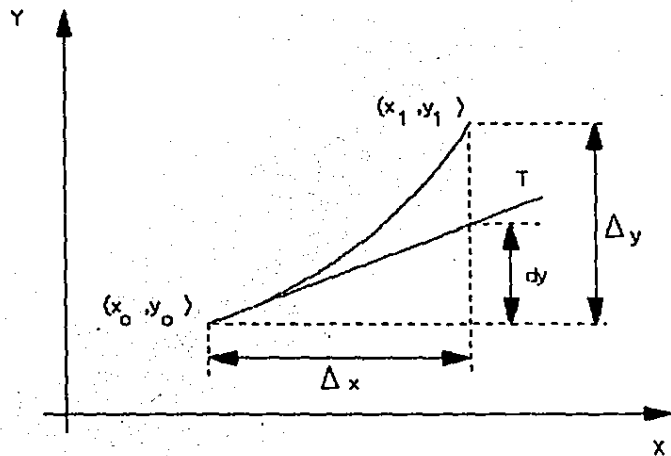
Es así, que se buscará rapidez y exactitud en la respuesta de la simulación, optimizando el manejo de los métodos de una etapa.

3.5 METODO DE EULER

Se empezará describiendo el método numérico llamado "Método de Euler", por ser el más sencillo de todos y más fácil de analizar. Sin embargo, por la sencillez del método, tiene la limitación de dar poca exactitud, lo que muchas veces impide su uso en la mayoría de las aplicaciones prácticas.

Considérese una función como la que se presenta en la figura 3.1.

Al hacer el traslado del punto inicial (X_0 , Y_0) al punto nuevo (X_1 , Y_1), se inducen cambios en las coordenadas que se denotan como ΔX y ΔY donde:



3.1 .- ESQUEMA DE LA FUNCION $dy/dx = f(x, y)$
PARA LOS PUNTOS 0, 1

$$\Delta x = x_1 - x_0$$

$$\Delta y = y_1 - y_0$$

De la misma manera se puede escribir:

$$x_1 = x_0 + \Delta x$$

$$y_1 = y_0 + \Delta y$$

Entonces, se puede aproximar y_1 sabiendo Δy . Evidentemente, primero se considera x_1 y luego se puede conocer Δx con exactitud. El método de Euler sirve para aproximar Δy mediante la diferencial dy , donde:

$$dy = (dy/dx) dx = f(x,y) dx = f(x,y) \Delta x$$

Claro que para que esta aproximación sea razonablemente exacta, Δx debe ser bastante pequeña.

Si se conoce la función:

$$y' = dy/dx = f(x,y)$$

sabiendo que:

$$y(x_0) = y_0$$

y un valor específico de x como x_1 por ejemplo, entonces y_1 se puede calcular con el método de Euler como:

$$y_1 = y_0 + f(x_0, y_0) \Delta x$$

donde:

$$\Delta x = (x_1 - x_0)$$

Una vez calculado el dato y_1 , se puede usar el punto (x_1, y_1) para aproximar y_2 para un valor dado de x_2 , en cuyo caso:

$$y_2 = y_1 + f(x_1, y_1) \Delta x$$

donde:

$$\Delta x = (x_2 - x_1)$$

Estas operaciones se pueden repetir para obtener puntos adicionales. Comúnmente, este proceso es efectuado en un

intervalo específico con un espaciamento prescrito entre la coordenada x . Normalmente se trabaja con un espaciamento uniforme al que se conoce como intervalo o etapa y se denota como h . Si se desean obtener n puntos además del punto inicial, entonces h se calcula como:

$$h = (b - x_0) / n$$

donde b es el valor extremo en las abscisas.

La secuencia de puntos $\{(X_i, Y_i)\}$ (desde $i=0$ hasta n), ubicados en una gráfica, generan una curva muy aproximada a la curva de función real.

El método de Euler se puede resumir en las siguientes fórmulas para las coordenadas de los puntos (X_i, Y_i) :

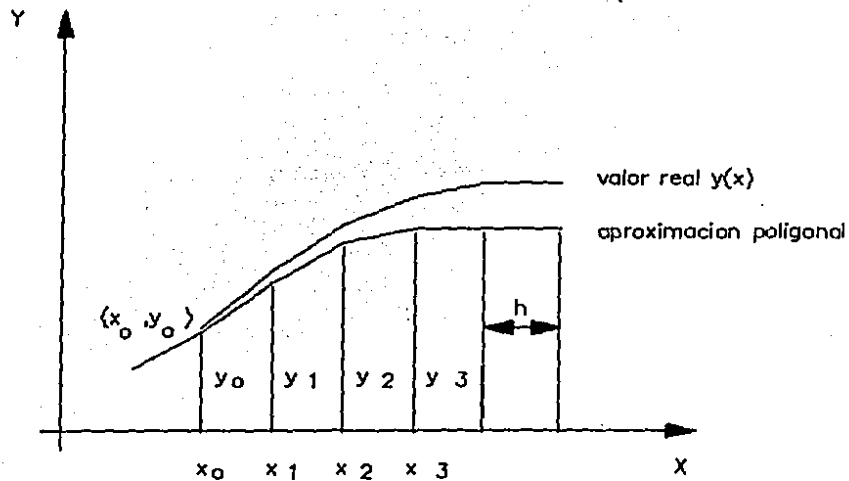
- a) $X_i = X_{i-1} + h, \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$
- b) $Y_i = Y_{i-1} + f(X_{i-1}, Y_{i-1}) h, \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$

La solución de la ecuación diferencial es la secuencia de puntos $\{(X_i, Y_i)\}$ (desde $i=0$ hasta n). Esta solución comúnmente se presenta en forma tabular, pero también se puede representar geoméricamente mediante una gráfica, como se muestra en la figura 3.2.

3.6 MÉTODOS DE RUNGE-KUTTA

Las series de Taylor junto con el método de Euler es el precursor de los métodos de Runge-Kutta es el método de las series de Taylor.

Las series de Taylor pueden usarse para generar representaciones de series de soluciones de ecuaciones diferenciales. En algunos casos, es posible generar series



**3.2 .- GRAFICA DE LA FUNCION REAL COMPARADA
CON LA APROXIMACION POLIGONAL.**

completas, pero en otros no. Las series de Taylor pueden usarse, de otra manera, para obtener una aproximación del valor de la solución de una ecuación diferencial dada. El método de Euler se puede pensar como una aproximación de la serie de Taylor que retiene sólo los dos primeros términos de esta serie.

En general, si la serie de Taylor es aproximada por:

$$y(X_1) = y(X_0) + y'(X_0)h + \frac{y''(X_0)h^2}{2!} + \dots + \frac{y^{(n)}(X_0)h^n}{n!}$$

se dice entonces que tal expresión es una aproximación de Taylor de orden n .

Conociendo los resultados que arrojan los cálculos de la serie de Taylor, se sabe que la exactitud de la aproximación aumenta con el número de términos retenidos. Por otra parte, la descripción de términos de orden más alto se hace cada vez más complicada y los cálculos respectivos más profundos.

La idea fundamental de los métodos de Runge-Kutta es mantener el orden de una aproximación de Taylor (en el sentido del error involucrado), mientras que se elimina la necesidad de calcular las diversas derivadas parciales de f que están presentes.

Las alternativas propuestas por estos métodos consisten en evaluar la función f a ciertos puntos seleccionados, en vez de evaluar las derivadas parciales específicas. A continuación se presentan las fórmulas de los métodos Runge-Kutta de tercero y cuarto orden.

La aproximación de Runge-Kutta de orden 3 está definida por la siguiente serie de fórmulas:

$$K_1 = h f(X_1, Y_1)$$

$$K2 = h f(X_i + 1/2 h, Y_i + 1/2 K1)$$

$$K3 = h f(X_i + h, Y_i + 2 * K2 - K1)$$

$$Y_{i+1} = Y_i + 1/6 (K1 + 4 * K2 + K3)$$

El método consiste en obtener Y_i de la secuencia de fórmulas partiendo de $i=0$. Con este valor de Y_i y con X_i , se obtiene Y_2 de la secuencia de fórmulas dada, haciendo $i=1$. Este proceso se repite hasta obtener el número deseado de puntos.

La aproximación de Runge-Kutta de orden 4 se especifica mediante las siguientes fórmulas:

$$L1 = h f(X_i, Y_i)$$

$$L2 = h f(X_i + 1/2 h, Y_i + 1/2 L1)$$

$$L3 = h f(X_i + 1/2 h, Y_i + 1/2 L2)$$

$$L4 = h f(X_i + h, Y_i + L3)$$

$$Y_{i+1} = Y_i + 1/6 (L1 + 2 * L2 + 2 * L3 + L4)$$

Para obtener los valores de $Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_n$, se emplean estas fórmulas exactamente de la misma manera que como se emplean en el método de Runge-Kutta de orden 3.

3.7 SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES DE PRIMER ORDEN

Los métodos descritos con anterioridad se han referido a sistemas con dos funciones desconocidas, pero dichos métodos también se aplican para resolver sistemas con cualquier número de funciones desconocidas como se verá a continuación.

Considerando el problema con valores iniciales:

$$X' = F1(t, x, y)$$

$$Y' = F2(t, x, y)$$

donde:

$$x(t_0) = X_0$$

$$y(t_0) = Y_0$$

En este sistema, x, y son las funciones desconocidas y t es la variable independiente.

Mediante un método numérico del problema con valores iniciales en el intervalo $t_0 \leq t \leq b$, se obtiene una serie de puntos $\{(t_i, X_i, Y_i)\}$ (desde $i=0$ hasta n), donde $t_n = b$ y X_i, Y_i son aproximaciones a la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (X' y Y') cuando $t = t_i$. Se asume que Δt_i es la misma para todas las i ; por lo que:

$$\Delta t_i = h = (b - t_0) / n$$

Para el problema con valores iniciales Y_0 , x y y , las fórmulas de Euler se expresan como sigue:

$$X_i = X_{i-1} + F_1(t_{i-1}, X_{i-1}, Y_{i-1}) h \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

$$Y_i = Y_{i-1} + F_2(t_{i-1}, X_{i-1}, Y_{i-1}) h \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

Para los métodos Runge-Kutta, la generalización para sistemas de ecuaciones diferenciales es de manera directa. Así, por ejemplo, la aproximación de Runge-Kutta de tercer orden deberá ser como sigue:

$$\rho_1 = h F_1(t_i, X_i, Y_i)$$

$$\alpha_1 = h F_2(t_i, X_i, Y_i)$$

$$\rho_2 = h F_1(t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \rho_1, Y_i + 1/2 \alpha_1)$$

$$\alpha_2 = h F_2(t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \rho_1, Y_i + 1/2 \alpha_1)$$

$$\rho_3 = h F_1(t_i + h, X_i + 2 * \rho_2 - \rho_1, Y_i + 2 * \alpha_2 - \alpha_1)$$

$$\alpha_3 = h F_2(t_i + h, X_i + 2 * \rho_2 - \rho_1, Y_i + 2 * \alpha_2 - \alpha_1)$$

$$X_{i+1} = X_i + 1/6 (\rho_1 + 4 * \rho_2 + \rho_3)$$

$$Y_{i+1} = Y_i + 1/6 (\alpha_1 + 4 * \alpha_2 + \alpha_3)$$

De la misma manera, es posible desarrollar el método de

Runge-Kutta de cuarto orden para el sistema de ecuaciones ya planteado. Dicho método se describe a continuación.

$$\phi_1 = h F_1 (t_i, X_i, Y_i)$$

$$\mu_1 = h F_2 (t_i, X_i, Y_i)$$

$$\phi_2 = h F_1 (t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \phi_1, Y_i + 1/2 \mu_1)$$

$$\mu_2 = h F_2 (t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \phi_1, Y_i + 1/2 \mu_1)$$

$$\phi_3 = h F_1 (t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \phi_2, Y_i + 1/2 \mu_2)$$

$$\mu_3 = h F_2 (t_i + 1/2 h, X_i + 1/2 \phi_2, Y_i + 1/2 \mu_2)$$

$$\phi_4 = h F_1 (t_i + h, X_i + \phi_3, Y_i + \mu_3)$$

$$\mu_4 = h F_2 (t_i + h, X_i + \phi_3, Y_i + \mu_3)$$

$$X_{i+1} = X_i + 1/6 (\phi_1 + 2 * \phi_2 + 2 * \phi_3 + \phi_4)$$

$$Y_{i+1} = Y_i + 1/6 (\mu_1 + 2 * \mu_2 + 2 * \mu_3 + \mu_4)$$

C A P I T U L O 4

PLANTEAMIENTO DEL MODELO

En este capítulo se tratarán de representar las reacciones químicas que se realizan en la sangre de la forma más representativa posible mediante un modelo matemático que incluya también las interacciones del Oxígeno, del Dióxido de Carbono y de los Iones Hidrógeno (H^+), así como los procesos de intercambio gaseoso.

Para llegar a dicho modelo es necesario tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

1.- La pared capilar pulmonar puede representarse en su totalidad como una sola unidad conteniendo gas alveolar, plasma y glóbulos rojos (Figura 4.1).

Las líneas discontinuas de la figura representan la resistencia a la difusión. Las flechas delgadas indican el movimiento de iones o moléculas, mientras que las flechas gruesas señalan la presencia de reacciones químicas; ambos procesos son determinantes en los cambios de concentración. Además, dentro de las figuras de fondo punteado se muestran las concentraciones netas resultantes.

En la misma figura se consideran las tres formas en las que puede encontrarse el dióxido de carbono:

- a) Dióxido de carbono disuelto (CO_2)
- b) Iones bicarbonato (HCO_3^-)
- c) Compuestos carbanino-hemoglobina ($Hb-CO_2$)

Asimismo, se ilustran tanto el oxígeno disuelto (O_2) como la oxihemoglobina (O_2Hb).

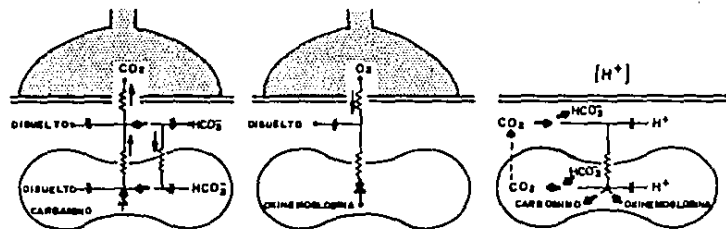


FIGURA 4.1.- PROCESO DE TRANSFERENCIA DE BIXIDO DE CARBONO Y OXIGENO ASOCIADOS CON LOS CAMBIOS DE pH.

De este modo, es posible considerar que los cambios de pH son ocasionados por la O₂Hb, la deshidratación del HCO₃⁻ y los compuestos carbamino.

Por otro lado, se considera también posible la difusión directa de H⁺ por medio de su consumo durante la deshidratación intracelular del HCO₃⁻ y por su producción en el plasma al hidratarse el CO₂.

También se toman en cuenta los efectos buffer de la hemoglobina y de las proteínas del plasma.

2.- Las velocidades de difusión tanto del oxígeno como del bióxido de carbono a través de la barrera alveolo-capilar se representan por medio de ecuaciones diferenciales de primer orden. Este mismo tipo de ecuaciones son útiles para representar las velocidades de reacción de los elementos sanguíneos moviéndose por el capilar.

3.- El flujo sanguíneo se considera constante, de manera que la distancia lineal a lo largo del capilar es proporcional al tiempo gastado por la sangre dentro del mismo.

Así, el tiempo normal de tránsito para la sangre en los capilares es de 0.75 seg., el cual se considera igual para el plasma y los glóbulos rojos.

4.- La difusión de oxígeno y bióxido de carbono ocurre únicamente en una dirección perpendicular a la membrana alveolo-capilar. Esto permite simplificar las ecuaciones de difusión que se presentarán más adelante.

5.- Mientras la sangre se mueve a través del capilar, no existen gradientes de concentración en el alveolo, en el glóbulo rojo o en el plasma.

En lo referente a la difusión, tanto la membrana del glóbulo rojo como la alveolo-capilar son consideradas barreras.

La 1a. Ley de Fick se aplica para describir las velocidades de transferencia de oxígeno y bióxido de carbono en función de las diferencias de presión parcial a través de las barreras. Sin embargo, durante el cambio de concentraciones con respecto al tiempo, existe un estado de régimen permanente o continuo en la sangre en cualquier punto a lo largo del capilar; de esta forma, las presiones parciales en la sangre y en el alveolo se consideran constantes en ese punto, ya que los cambios que se pueden presentar son tan pequeños que es posible ignorarlos cuando se comparan con las velocidades de reacción.

6.- Las ecuaciones para las velocidades de reacción se describen en función de la ley de acción de masas. Dichas ecuaciones, junto con las ya descritas en el punto anterior permitirán representar la transferencia de gases que se realiza a nivel pulmonar.

La serie de ecuaciones diferenciales puede escribirse para expresar las velocidades de cambio de cada una de las variables, es decir, para cada una de las corrientes que se muestran en la Figura 4.1, estableciéndose de este modo que la velocidad con que cambia la concentración en cada compartimiento debe igualar la suma algebraica de las contribuciones de cada corriente entrando al mismo.

4.1 ECUACIONES PARA EL BIOXIDO DE CARBONO

A) Cambios en la Concentración del Bióxido de Carbono Disuelto (CO₂).

En base a la 1ª Ley de Fick, la velocidad del bióxido de carbono al atravesar la barrera alveolo-capilar está dada por:

$$I = DCO_2a (PCO_2p1 - PCO_2a) \quad (1)$$

donde:

I.- Flujo de CO₂ que causa un descenso en la concentración de CO₂ del plasma.

DCO_{2a}.- Capacidad de la membrana alveolar para difundir CO₂ expresada en milimoles/(seg. * mmHg).

PCO_{2p1}.- Presión parcial de CO₂ en el plasma.

PCO_{2a}.- Presión parcial de CO₂ en el alveolo.

La velocidad a la cual cambia la concentración de CO₂ en el plasma ($d[CO_2]_{p1} / dt$), ocasionada por la corriente I es proporcional al número de moles de CO₂ que salen del plasma en un segundo:

$$\frac{d[CO_2]_{p1}}{dt} = \frac{-I}{V_{p1}} = \frac{-DCO_2a (PCO_2p1 - PCO_2a)}{V_{p1}} \quad (2)$$

donde:

V_{p1}.- Volumen de plasma

Una expresión análoga a la anterior es la que representa el aumento en la concentración de CO₂ causado por la transferencia de éste de los glóbulos rojos al plasma:

$$\frac{d[CO_2]_{p1}}{dt} = \frac{DCO_2gr (PCO_2gr - PCO_2p1)}{V_{p1}} \quad (3)$$

donde:

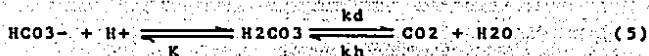
DCO_{2gr}.- Capacidad de la membrana del glóbulo rojo para difundir CO₂.

PCO_{2gr}.- Presión parcial de CO₂ en el glóbulo rojo.

La DCO_{2gr} se determina en base al tiempo medio de difusión de CO₂ a través de la membrana del glóbulo rojo (t 1/2), estimado por Foster [14]:

$$DCO_{2gr} = 0.693 / t \cdot 1/2 \text{ gr} / (1/V_{gr} + 1/V_{p1}) \quad (4)$$

El tercer factor que afecta la concentración de CO₂ en el plasma es la deshidratación del bicarbonato de acuerdo a la reacción:



donde:

K.- Constante de equilibrio para la disociación del ácido carbónico.

kh.- Constante de hidratación del CO₂.

kd.- Constante de deshidratación del CO₂.

Por ello se deduce que la concentración real de CO₂ es igual a la cantidad de CO₂ que se deshidrata menos la que se hidrata:

$$[CO_2]_{real} = [CO_2]_{deshidrata} - [CO_2]_{hidrata} \quad (6)$$

De modo que:

$$\frac{d[CO_2]}{dt} = kd [H_2CO_3] - kh [CO_2] \quad (7)$$

Según la ley de acción de masas:

$$K = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[H_2CO_3]} \quad (8)$$

Por lo tanto, la ecuación (7) se puede escribir de la siguiente manera:

$$\frac{d[CO_2]}{dt} = \frac{kd}{K} [HCO_3^-][H^+] - kh [CO_2] \quad (9)$$

donde:

[CO₂].- Concentración de CO₂.

[H₂CO₃].- Concentración de ácido carbónico.

[HCO₃^-].- Concentración de iones bicarbonato.

[H⁺].- Concentración de iones hidrógeno.

La velocidad a la cual cambia la concentración de CO₂ del plasma está determinada por las ecuaciones (2), (3) y (9), que representan respectivamente la difusión de CO₂ del plasma hacia el alveolo, de los glóbulos rojos al plasma y la reacción de deshidratación del bicarbonato en el plasma:

Por lo tanto, la velocidad neta de cambio de concentración de CO₂ en el plasma ($d[CO_2]_{pl} / dt$) está dada por la suma algebraica de dichas contribuciones:

$$\frac{d[CO_2]_{pl}}{dt} = \frac{1}{V_{pl}} \{ -DCO_2a * (PCO_2pl - PCO_2a) + (DCO_2gr * (PCO_2gr - PCO_2pl)) + \frac{k_d}{K} [HCO_3^-]_{pl} [H^+]_{pl} - k_h [CO_2]_{pl} \} \quad (10)$$

La concentración de CO₂ en el plasma puede transformarse a presiones parciales por medio de la relación:

$$PCO_2 = \frac{[CO_2]}{\alpha_{CO_2}} \quad (11)$$

donde:

α_{CO_2} .- Solubilidad del CO₂ en mM/mmHg.

En lo que se refiere a los cambios en la concentración de CO₂ en los glóbulos rojos, el término de difusión es análogo a la ecuación 3, presentando, lógicamente, el factor de volumen de glóbulos rojos (V_{gr}) en lugar del volumen de plasma.

En los glóbulos rojos, la reacción de deshidratación del bicarbonato es catalizada por la enzima llamada anhidrasa carbónica. En consecuencia, las constantes de reacción se encuentran afectadas directamente por el factor de catálisis (CAT).

El último responsable de los cambios en la concentración de CO₂ en los glóbulos rojos es la concentración de carbamino ([Carb]), de la cual se hablará con detalle mas adelante al deducir la ecuación 13.

De todo ello se resume que el cambio total de concentración de CO₂ en los glóbulos rojos es:

$$\begin{aligned} \frac{d[CO_2]_{gr}}{dt} = & \frac{-DCO_2_{gr}}{V_{gr}} * (PCO_2_{gr} - PCO_2_{pl}) & (12) \\ & + CAT \left(\frac{k_d}{K} [HCO_3^-]_{gr} [H^+]_{gr} - k_h [CO_2]_{gr} \right) \\ & - \frac{d[Carb]}{dt} \end{aligned}$$

B) Cambios en la Concentración de Iones Bicarbonato (HCO₃⁻)

Los cambios en la concentración de iones bicarbonato se calculen en términos de velocidad en base a la deshidratación del mismo, así como a la del recambio bicarbonato-cloruro. La velocidad de aparición de bicarbonato a partir de la deshidratación es igual a la expresada en la ecuación (9), por lo que:

$$\frac{d[HCO_3^-]}{dt} = \frac{-d[CO_2]}{dt} \quad (13)$$

El recambio bicarbonato-cloruro se calcula en base a la difusión, ya que éste es proporcional a las diferencias de concentración entre el plasma y los glóbulos rojos.

En este aspecto, el problema principal es el hecho de que las concentraciones de bicarbonato en los glóbulos rojos y en el plasma no son iguales en el equilibrio; sin embargo, están distribuidas de acuerdo a las condiciones de equilibrio de Gibbs-Donnan:

$$r = \frac{[\text{HCO}_3^-]_{gr}}{[\text{HCO}_3^-]_{pl}} \quad (14)$$

donde:

r.- Relación de Gibbs-Donnan.

Esta relación depende de factores tales como la presencia de otros iones, fuerzas iónicas y cargas o mezclas de proteínas.

Fitzsimons y Sendroy [12] midieron experimentalmente esta relación y determinaron las relaciones empíricas:

CONCEPTO	r
Sangre oxigenada	4.163 - 0.471 pH
Sangre desoxigenada	4.600 - 0.529 pH

Con estas expresiones y asumiendo una relación lineal para la saturación de oxígeno, se tiene:

$$r = (0.058 \text{ pH} - 0.437) \frac{S}{100} - 0.529 \text{ pH} + 4.6 \quad (15)$$

donde:

S.- Porcentaje de saturación de hemoglobina.

pH.- pH del plasma en el equilibrio.

Al considerar la cinética de la reacción, surge una situación más complicada, ya que dentro de los glóbulos rojos, la relación de Gibbs-Donnan es más dependiente del pH que en el plasma, puesto que la hemoglobina influye en la distribución iónica.

Debido a que el pH del plasma cambia lentamente durante la transferencia de bióxido de carbono, el uso de valores de pH del plasma en el equilibrio no es factible para calcular los efectos del pH de los glóbulos rojos en cuanto al balance electroquímico de Gibbs-Donnan.

Por ello, se prefiere usar el valor de un pH "virtual" del plasma, que se define como el valor de pH que podría estar en equilibrio con el de los glóbulos rojos:

$$\text{pH "virtual"} = -\log (r [\text{H}^+]_{gr}) \quad (16)$$

Es importante destacar que este pH "virtual" también es útil en el cálculo de la presión parcial de oxígeno en la saturación de oxihemoglobina.

Las ecuaciones (15) y (16) también se usan para determinar la relación instantánea Gibbs-Donnan cuando los iones bicarbonato atraviesan la membrana del glóbulo rojo.

Además, se considera que la velocidad de recambio bicarbonato-cloruro es proporcional a la diferencia entre la concentración de bicarbonato del plasma y la que podría existir en el equilibrio ($[\text{HCO}_3^-]_{gr} / r$).

Así, las velocidades netas de cambio en la concentración de bicarbonato en el plasma y en los glóbulos rojos en base al recambio bicarbonato-cloruro y a las reacciones de deshidratación son:

$$\frac{d[\text{HCO}_3^-]_{pl}}{dt} = \frac{-\text{DHCO}_3^-}{v_{pl}} ([\text{HCO}_3^-]_{pl} - \frac{[\text{HCO}_3^-]_{gr}}{r}) \quad (17)$$

$$+ k_h [\text{CO}_2]_{pl} - \frac{k_d}{K} [\text{H}^+]_{pl} [\text{HCO}_3^-]_{pl}$$

$$\frac{d[\text{HCO}_3^-]_{gr}}{dt} = \frac{D\text{HCO}_3^-}{V_{gr}} ([\text{HCO}_3^-]_{pl} - \frac{[\text{HCO}_3^-]_{gr}}{r}) \quad (18)$$

$$+ \text{CAT} (k_h [\text{CO}_2]_{gr} - \frac{k_d}{K} [\text{H}^+]_{gr} [\text{HCO}_3^-]_{gr})$$

donde:

DHCO₃⁻.- Capacidad de difusión para el bicarbonato.

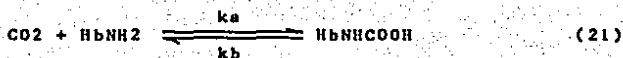
La capacidad de difusión para el bicarbonato se calcula en base al t 1/2 para difusión:

$$D\text{HCO}_3^- = 0.693 / t \cdot 1/2 \cdot \text{HCO}_3^- / (1 / V_{gr} + 1 / V_{pl}) \quad (19)$$

C) Cambios en la Concentración de los Compuestos Carbamino (Hb-CO₂)

Los compuestos carbamino se forman de la combinación directa del bióxido de carbono con los grupos amino terminales de la hemoglobina.

Esta reacción sólo ocurre con grupos amino no cargados, sin embargo, se toman en cuenta las siguientes reacciones:



donde:

HbNH₃⁺.- Grupo amino ionizado del enlace Hb-CO₂.

HbNH₂.- Grupo amino no ionizado del enlace Hb-CO₂.

Aplicando la ley de acción de masas para la reacción (21), se deduce la siguiente ecuación:

$$\frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = k_a [\text{CO}_2] [\text{HbNH}_2] - k_b [\text{HbNHCOOH}] \quad (23)$$

Usando las constantes de equilibrio para las reacciones de ionización (20) y (22):

$$K_z = \frac{[\text{HbNH}_2][\text{H}^+]}{[\text{HbNH}_3^+]} \quad [\text{HbNH}_2] = \frac{K_z [\text{HbNH}_3^+]}{[\text{H}^+]} \quad (24)$$

$$K_y = \frac{[\text{HbNHCOO}^-][\text{H}^+]}{[\text{HbNHCOOH}]} \quad [\text{HbNHCOOH}] = \frac{[\text{HbNHCOO}^-][\text{H}^+]}{K_y} \quad (25)$$

Si la concentración total de hemoglobina esta dada por:

$$[\text{Hb}] = [\text{HbNH}_2] + [\text{HbNH}_3^+] + [\text{HbNHCOO}^-] + [\text{HbNHCOOH}] \quad (26)$$

sustituyendo las ecuaciones (24) y (25) en la (26), se obtiene la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} [\text{Hb}] &= \frac{K_z [\text{HbNH}_3^+]}{[\text{H}^+]} + [\text{HbNH}_3^+] + [\text{HbNHCOO}^-] + \frac{[\text{HbNHCOO}^-][\text{H}^+]}{K_y} \\ &= [\text{HbNH}_3^+] \left(1 + \frac{K_z}{[\text{H}^+]} \right) + [\text{HbNHCOO}^-] \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_y} \right) \end{aligned} \quad (27)$$

de modo que:

$$[\text{HbNH}_3^+] = \frac{[\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO}^-] \left(1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_y} \right)}{1 + \frac{K_z}{[\text{H}^+]}} \quad (28)$$

Según los experimentos de Foster [13], a valores de K_y menores a 10^{-6} M y de $[\text{H}^+]$ del orden de 40 nM, el valor de $[\text{H}^+]/K_y$ es menor a 0.04, por lo cual puede omitirse.

De este modo, al simplificar la ecuación (28) y sustituirla en la (24) se tiene:

$$[\text{HbNH}_2] = \frac{K_z ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO}^-])}{[\text{H}^+] + K_z} \quad (29)$$

Además, sustituyendo las ecuaciones (29) y (25) en la ecuación (23) se obtiene:

$$\frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = k_a [\text{CO}_2] \frac{K_z ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO}^-])}{[\text{H}^+] + K_z} \quad (30)$$

$$- \frac{kb [\text{HbNHCOO}^-][\text{H}^+]}{K_y}$$

$$\frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = \frac{k_a [\text{CO}_2] ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO-}])}{1 + [\text{H}^+] / K_z} \quad (31)$$

$$- \frac{k_b [\text{HbNHCOO-}] [\text{H}^+]}{K_y}$$

Foster [14] demostró que la relación k_b/K_y es igual a k_a/K_c , donde K_c es la constante de equilibrio para la combinación de las reacciones (21) y (22), con lo que se obtiene la expresión:

$$\frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = \frac{k_a [\text{CO}_2] ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO-}])}{1 + [\text{H}^+] / K_z} \quad (32)$$

$$- \frac{k_a [\text{HbNHCOO-}] [\text{H}^+]}{K_c}$$

De este modo, también debe considerarse el efecto que tiene la oxigenación sobre las reacciones carbamino, haciendo notar que K_z y K_c aparentemente tienen valores diferentes para sangre oxigenada y desoxigenada.

Considerando que, tanto para los compuestos carbamino como para la hemoglobina sola, existe el mismo porcentaje de oxigenación, los términos de la ecuación que contienen K_z y K_c se evalúan en base al porciento de saturación de la hemoglobina (S):

$$\frac{d[\text{Carb}]}{dt} = \frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = \left(\frac{k_a [\text{CO}_2]_{gr} ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO-}])}{100} \right)$$

$$* \left(\frac{S}{1 + \frac{[\text{H}^+]_{gr}}{K_{zo}}} + \frac{100 - S}{1 + \frac{[\text{H}^+]_{gr}}{K_{zd}}} \right)$$

$$\left(\frac{-k_a [\text{HbNHCOO-}] [\text{H}^+]_{gr}}{100} * \left(\frac{S}{K_{co}} + \frac{100 - S}{K_{cd}} \right) \right) \quad (33)$$

donde:

K_{zo} .- K_z para hemoglobina oxigenada.

K_{zd} .- K_z para hemoglobina desoxigenada.

K_{co} .- K_c para hemoglobina oxigenada.

K_{cd} .- K_c para hemoglobina desoxigenada.

Los experimentos de Roughton [42] determinaron que la oxigenación únicamente afectaba a K_z , por lo tanto si:

$$K_{co} = K_{cd}$$

obtenemos:

$$\frac{d[\text{Carb}]}{dt} = \frac{d[\text{HbNHCOOH}]}{dt} = \left(\frac{k_a [\text{CO}_2]_{gr} ([\text{Hb}] - [\text{HbNHCOO-}])}{100} \right) \cdot \left(\frac{S}{1 + \frac{[H+]_{gr}}{K_{zo}}} + \frac{100 - S}{1 + \frac{[H+]_{gr}}{K_{zd}}} \right) - \frac{k_a [\text{HbNHCOO-}] [\text{H+}]_{gr}}{K_e} \quad (34)$$

donde:

K_e .- K_c para hemoglobina oxigenada y desoxigenada.

4.2 ECUACIONES PARA EL OXIGENO (O₂)

Como ya se dijo en el capítulo anterior, el oxígeno se combina con la hemoglobina en una serie de 4 reacciones, cuyas constantes de reacción aún no se han determinado satisfactoriamente.

Staub, Bishop y Foster [45] calcularon el valor de la constante Θ , la cual representa la porción total de O₂ combinado con la sangre, incluyendo la difusión a través de la membrana de los glóbulos rojos y la cantidad contenida en el interior de la célula, así como las reacciones químicas con la hemoglobina.

Al multiplicar Θ por el volumen de sangre es posible obtener la capacidad de difusión neta debido a que:

$$\Theta [-] \text{ ml O}_2 / (\text{min mmHg ml sangre})$$

Esto da lugar a que el cambio en la concentración de O₂ en el plasma está dado por una ecuación análoga a la ecuación (10), escrita como la diferencia entre la velocidad de difusión de O₂ a

través de la barrera alveolo-capilar y la velocidad de captación de O2 por los glóbulos rojos:

$$\frac{d[O_2]_{pl}}{dt} = \frac{DO_2a}{Vt} (PO_2a - PO_2pl) - \theta (PO_2pl - PO_2gr) \quad (35)$$

donde:

[O2]pl.- Concentración de O2 en el plasma.

DO2a.- Capacidad de la membrana alveolo-capilar para difundir O2 expresada en milimoles/(seg mmHg).

Vt.- Volumen de sangre total en el capilar pulmonar.

θ .- Relación de Staub, Bishop y Foster en moles/(lt seg mmHg)

En este caso, a diferencia del cálculo anterior, se utiliza el volumen de sangre total para ser consistente en el uso de θ y evitar el cálculo explícito del O2 disuelto dentro de los glóbulos rojos.

Ya que el aumento en el contenido de O2 en los glóbulos rojos es producto únicamente del O2 que difunde del plasma, se tiene:

$$\frac{d[O_2]_{gr}}{dt} = \theta (PO_2pl - PO_2gr) \quad (36)$$

donde:

[O2]gr.- Concentración de O2 en forma combinada con la hemoglobina y, por lo tanto no proporcional a la presión parcial.

Esta concentración de O2 combinado generalmente se expresa en términos de porcentaje de saturación:

$$S = \frac{100 [O_2]}{CAP}$$

donde:

CAP.- Capacidad de la sangre para captar O₂ que es función de la concentración de hemoglobina.

Para la conversión de S a términos de PO₂gr es útil usar las ecuaciones de Kelman [29]. Además, una técnica interactiva de Newton-Rapson es útil para este mismo fin en las siguientes ecuaciones:

$$X = PO_2gr \cdot 10^{(0.4)(pH \text{ "virtual" } - 7.4) + 0.06 \log (40/PCO_2gr)} \quad (37)$$

$$S = \frac{100 (a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 + x^4)}{a_4 + a_5x + a_6x^2 + a_7x^3 + x^4} \quad (38)$$

Las constantes de la ecuación (38) corresponden a los siguientes valores:

CONSTANTE	VALOR
a1	-8.532 X 10 ⁻³
a2	2.121 X 10 ⁻³
a3	67.10
a4	9.360 X 10 ⁻⁵
a5	-3.135 X 10 ⁻⁴
a6	2.396 X 10 ⁻³
a7	67.10

De este modo, a partir de una curva empírica de Staub, Bishop y Foster [45] se obtiene:

$$-\theta = [3.287 \{1 - \exp(-0.1117 (100-S))\} + 7.05 \times 10^{-3} S - 0.8143] \cdot CAP / 20.1 \quad (39)$$

4.3 ECUACIONES PARA EL pH

El intercambio gaseoso del sistema depende del pH que pueda existir en éste a lo largo del tiempo.

De esta manera, las principales contribuciones al cambio del

pH con respecto al tiempo vienen, principalmente, de las ecuaciones (5), (20) y (22) así como de la liberación creciente de iones hidrógeno de la hemoglobina durante la oxigenación. Así, durante la reacción de deshidratación del bicarbonato, una mol de ácido (H+) se consume por cada mol de CO2 que se forma, por lo tanto:

$$\frac{d[\text{ácido}]}{dt} = -\frac{d[\text{CO}_2]}{dt} = k_h [\text{CO}_2] - \frac{k_d}{K} [\text{HCO}_3^-] [\text{H}^+] \quad (40)$$

donde:

[ácido] = Concentración de H+ reaccionando.

Esta concentración de ácido está relacionada con el cambio en la concentración de iones hidrógeno libres que se ve afectada por un factor buffer.

La capacidad buffer (β), es la cantidad de base adicionada (o de ácido removido) por unidad de pH desplazada:

$$\beta = \frac{-d[\text{ácido}]}{dpH} \quad (41)$$

Recordando la definición de pH, se calcula la relación de cambio en la concentración de iones hidrógeno libres con respecto a la variación en la acidez:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{H}^+]}{dt} &= \frac{d[\text{H}^+]}{dpH} \frac{dpH}{d[\text{ácido}]} \frac{d[\text{ácido}]}{dt} \\ &= \frac{-[\text{H}^+]}{\log e} \frac{(-1)}{\beta} \frac{d[\text{ácido}]}{dt} \\ &= \frac{2.303}{\beta} [\text{H}^+] \frac{d[\text{ácido}]}{dt} \quad (42) \end{aligned}$$

De acuerdo a experimentos realizados por Rossi-Bernardi y Roughton [40], β es aproximadamente igual a 23 mEq de base por unidad de pH en una solución de 8.8 mEq de hemoglobina (aplicando un factor para calcular la concentración de hemoglobina

intracelular).

Es importante señalar que los efectos de la PCO_2 y del pH sobre β se incluyen en las reacciones (5), (20) y (22).

Para los cambios de pH en el plasma, se considera un valor de buffer de 1/10 con respecto al de la hemoglobina.

El efecto del movimiento de los iones hidrógeno a través de la membrana de los glóbulos rojos se calcula con ecuaciones análogas a las del recambio bicarbonato-cloruro. Sin embargo, se ha demostrado que dicho movimiento no afecta el pH del plasma o de los glóbulos rojos durante la transferencia normal de gas, ya que aunque los iones hidrógeno cruzan la membrana, la capacidad buffer tanto del plasma como de los glóbulos rojos, es tan grande que la variación que pudiera existir en el pH no es significativa.

Por esta razón, es posible omitir los términos que describan el movimiento de los iones hidrógeno de una ecuación.

En lo que se refiere al plasma, la única reacción que contribuye al cambio de pH es la deshidratación de bicarbonato (ecuaciones (5) y (9)), por lo tanto:

$$\frac{d[H^+]_{pl}}{dt} = \frac{2.303}{\beta_{pl}} [H^+]_{pl} (k_h [CO_2]_{pl} - \frac{k_d}{K} [H^+]_{pl} [HCO_3^-]_{pl}) \quad (43)$$

En los glóbulos rojos, las reacciones que contribuyen al cambio de pH son: la deshidratación del bicarbonato, las reacciones carbamino y la oxigenación de hemoglobina.

Finalmente, considerando que se consumen 1.5 moles de H^+ por cada mol de CO_2 formada en la reacción del carbamato y 0.6 moles de H^+ son producidas por cada mol de O_2 reaccionando con la

hemoglobina. además de una mol de H+ por cada mol de CO2 en la reacción de deshidratación. se tiene:

$$\frac{d[H^+]_{gr}}{dt} = \frac{2.303}{\beta_{gr}} [H^+]_{gr} \left(\text{CAT} (k_h [CO_2]_{gr} - \frac{k_d}{K} [H^+]_{gr} [HCO_3^-]_{gr}) + 1.5 \frac{d[Carb]}{dt} + 0.6 \frac{d[O_2]}{dt} \right) \quad (44)$$

C A P I T U L O 5

RESULTADOS

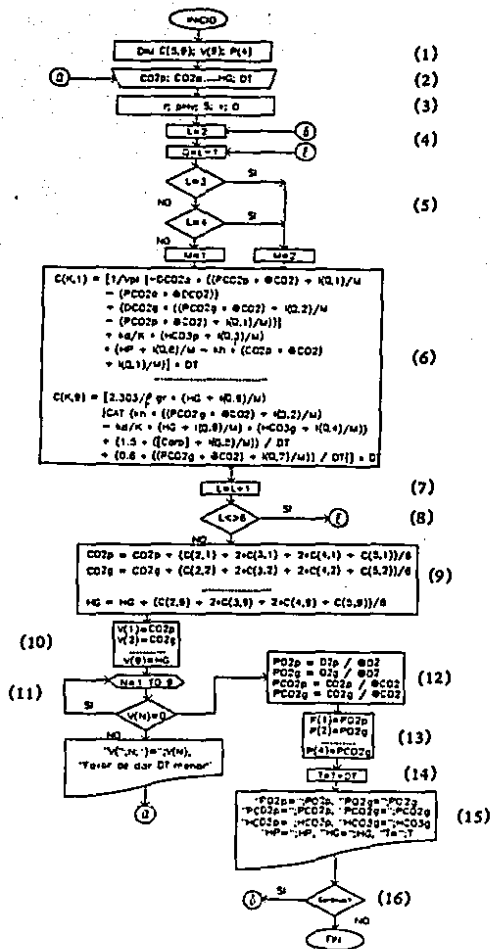
Las ecuaciones 10, 12, 17, 18, 34, 35, 36, 43 y 44 (Apéndice I), forman un grupo de ecuaciones diferenciales simultáneas no lineales, mientras que las ecuaciones 15, 16, 37, 38 y 39 (Apéndice II) son ecuaciones auxiliares.

Las ecuaciones diferenciales fueron resueltas en una computadora usando la técnica de integración numérica de cuarto orden de Runge-Kutta, ya que es posible obtener resultados más exactos usando mayor diferencial de tiempo para la integración, con lo que coloca en desventaja al método de Euler.

Por otro lado, se empleó una computadora Televideo 2605H, y se decidió utilizar el lenguaje de programación BASIC, de tal forma que el diagrama de flujo del programa se muestra en la figura 5.1 y se describe a continuación:

- (1) Dimensionamiento de variables C, V, P.
- (2) Entrada de datos iniciales.
- (3) Cálculo de las variables auxiliares r, pHv, S, x, O.
- (4) Asignación de valores numéricos para las variables auxiliares L y Q.
- (5) Decisión de dar valor de 1 ó 2 a la variable auxiliar M.
- (6) Cálculo de las diferenciales en las diferentes partes del sistema, por otra parte, el valor de los Π están divididos entre 2 para los cálculos 2o. y 3o. y permanezcan intactas para los cálculos 1o. y 4o., siguiendo así el método de Runge-Kutta de cuarto orden.
- (7) Incremento en el valor de L para el siguiente cálculo.

FIGURA 5.1.- DIAGRAMA DE FLUJO



- (8) Función que permite hacer 4 cálculos consecutivos con las I_i para obtener así las 4 constantes de Runge-Kutta y con ellas los nuevos valores de concentración de los compuestos.
- (9) Cálculo de las nuevas concentraciones a partir de los valores anteriores y de las constantes de Runge-Kutta calculadas para cada uno de ellos.
- (10) Asignación de los valores numéricos de concentración a la variable $V(N)$.
- (11) Función de validación que detecta si existe algún compuesto cuyo valor de concentración sea igual a cero; si así fuera, vuelve a iniciar el programa con un valor menor a DT .
- (12) Cálculo de las presiones parciales a partir de las nuevas concentraciones.
- (13) Asignación de valores numéricos de presión a la variable $P(N)$.
- (14) Cálculo del tiempo efectivo o acumulado de transferencia.
- (15) Impresión de resultados.
- (16) Decisión de proseguir o terminar el cálculo, mismo que termina cuando el tiempo acumulado es igual al tiempo de tránsito en el capilar, al cual se calculó en base a la velocidad con que fluye la sangre pulmonar y al volumen del capilar, de manera que si la velocidad de flujo es de 5.6 lt/min y el volumen del capilar es de 70 ml., el tiempo de tránsito capilar normalmente es de 0.75 seg.

En la tabla 5.1 se encuentran los valores elegidos para cada una de las constantes, así como los valores iniciales para las variables. Tanto como sea posible, estos valores representan los normales para seres humanos en reposo; los valores iniciales son aquellos que representan la entrada de la sangre a los capilares pulmonares.

La integración numérica, por lo tanto, calcula los cambios en la concentración de oxígeno, dióxido de carbono, iones hidrógeno y compuestos carbamino que ocurren en el plasma y en el glóbulo rojo mientras la sangre fluye a través del capilar pulmonar.

Es importante señalar que debido a que las reacciones no tienen el tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio químico, estas continúan aún después de que la sangre sale del área de intercambio, y se pueden simular extendiendo la integración mientras no se permita más intercambio de oxígeno y dióxido de carbono con el aire alveolar, sin embargo, la extensión de la integración no se presenta en este trabajo.

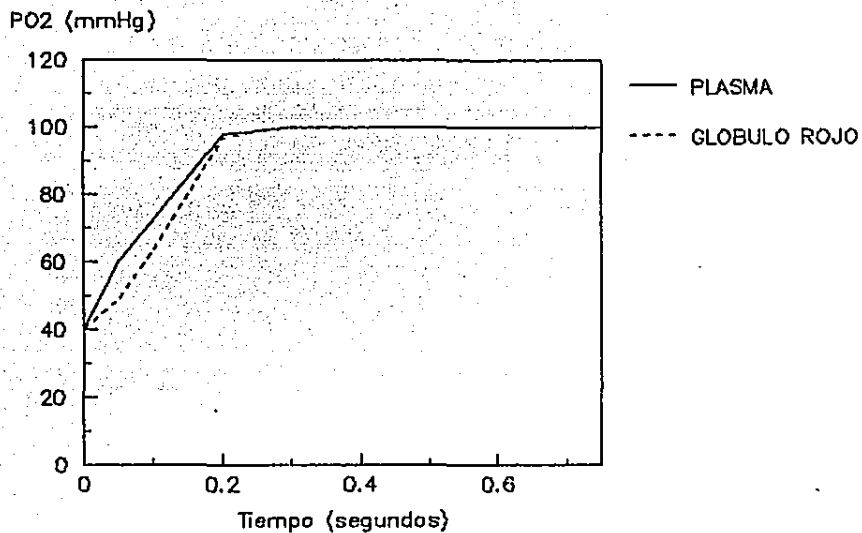
5.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Con el objeto de facilitar el análisis de los datos obtenidos de la ejecución del programa, estos se presentarán por medio de gráficas elaboradas por medio del paquete de graficación Freelance e impresas en una impresora Esteia 220 con facilidades de graficación.

La figura 5.2 muestra las variaciones en la presión parcial de oxígeno tanto en el plasma como en el glóbulo rojo durante el tránsito de la sangre a través de los capilares pulmonares, de

TAOLA 1.1.- VALORES ELEUIDOS PARA LAS CONSTANTES Y VALORES INICIALES DE LAS VARIABLES

SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN	VALOR	UNIDADES.
CONSTANTES			
PO _{2a}	Presión parcial de oxígeno en el alveolo	100	mmHg
PCO _{2a}	Presión parcial de bixido de carbono en el alveolo	40	mmHg
H	Hematocrito	0.45	
[Hb]	Concentración de hemoglobina (por lt. de glóbulos rojos)	10.58	g/l
Vt	Volumen de sangre total en el capilar	70	ml
Vp1	Volumen de plasma = (1 - H) * Vt	38.3	ml
Vgr	Volumen de glóbulos rojos	31.5	ml
SCO ₂	Solubilidad del bixido de carbono	0.01	ml/mmHg
SO ₂	Solubilidad del oxígeno	0.0013	ml/mmHg
DO _{2a}	Capacidad de la membrana alveolar para difundir oxígeno	40	ml/(min mmHg)
DCO _{2a}	Capacidad de la membrana alveolar para difundir bixido de carbono	800	ml/(min mmHg)
t 1/2 gr	Tiempo medio de difusión de bixido de carbono por la membrana del glóbulo rojo	0.001	seg.
t 1/2 HCO ₃	Tiempo medio de intercambio de bicarbonato-cloruro por la membrana del glóbulo rojo	0.2	seg.
Q	Velocidad de flujo de la sangre por el capilar	5.6	lit/min
T	Tiempo de tráfico capilar	0.75	seg
Ap1	Capacidad buffer del plasma	4	uEq./unidad pH
ASH	Capacidad buffer de la hemoglobina	57.7	uEq./unidad pH
CAT	Factor de catalisis de la anhidrasa carbónica	10000	
CAP	Capacidad de la hemoglobina para captar oxígeno (por 100 ml. de sangre total)	20.1	ml
kh	Constante de la reacción de hidratación del CO ₂	0.12	seg ⁻¹
kg	Constante de la reacción de deshidratación del CO ₂	89	seg ⁻¹
K	Constante de equilibrio para la disociación del ácido carbónico	0.35	uM
ka	Constante de reacción para la formación de compuestos carbonílicos	5	seg ⁻¹
kv	Constante de ionización del carbonato, para hemoglobina oxigenada y desoxigenada	0.024	uM
Kco	Constante de ionización para hemoglobina oxigenada	8.4 * 10 ⁻⁶	uM
Kcd	Constante de ionización para hemoglobina desoxigenada	7.2 * 10 ⁻⁵	uM
VARIABLES			
PO _{2p}	Presión parcial de oxígeno en los glóbulos rojos	40	mmHg
PO _{2pl}	Presión parcial de oxígeno en el plasma	100	mmHg
PCO _{2gr}	Presión parcial de bixido de carbono en los glóbulos rojos	100	mmHg
PCO _{2pl}	Presión parcial de bixido de carbono en el plasma	100	mmHg
s	Porcentaje de saturación de la hemoglobina	72.3	%
ppl	pH del plasma	7.37	
pgr	pH de los glóbulos rojos	7.21	
pHv	pH virtual	7.37	
[H ⁺]pl	Concentración de iones hidrógeno en el plasma	42.3	nM
[H ⁺]gr	Concentración de iones hidrógeno en los glóbulos rojos	23.8	nM
[HCO ₃] _{pl}	Concentración de iones bicarbonato en el plasma	23.8	nM
[HCO ₃] _{gr}	Concentración de iones bicarbonato en los glóbulos rojos	18.2	nM
[carb]	Concentración de compuestos carbonílicos en los glóbulos rojos	2.35	nM
→	Presión total de oxígeno combinado con la sangre	2.85	ml/(min mmHg)
τ	Radio de Gibbs-Donnan	0.89	
t	Tiempo	0.0	seg



5.2 VARIACIONES EN LA PRESION PARCIAL DE OXIGENO EN EL PLASMA Y LOS GLOBULOS ROJOS.

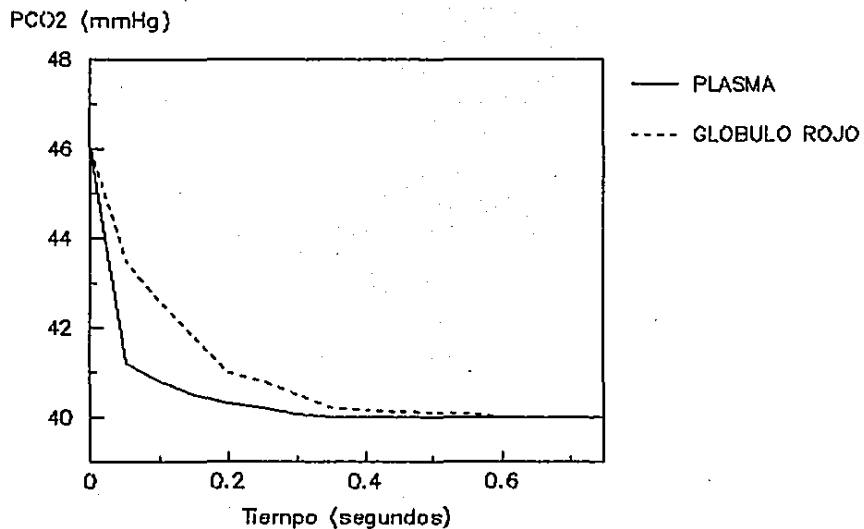
manera que se puede observar cómo la sangre al oxigenarse iguala la presión parcial de oxígeno del gas alveolar. Es importante señalar que bajo las condiciones que se eligieron como normales, dicha presión alcanza el 99% del equilibrio en 0.25 seg. o 1/3 parte del tiempo de tránsito capilar. Esta conclusión concuerda con la obtenida por autores como Staub, Bishop y Foster [36], Hlastala [37] y Wagner y West [21].

Los cambios de presión parcial de bióxido de carbono se muestran en la figura 5.3 y se observa que durante el intercambio gaseoso capilar la concentración del gas en el plasma decrece rápidamente puesto que se mueve hacia el interior del alveolo. En lo que toca al glóbulo rojo, la presión parcial cae conforme al bióxido de carbono se mueve hacia el plasma.

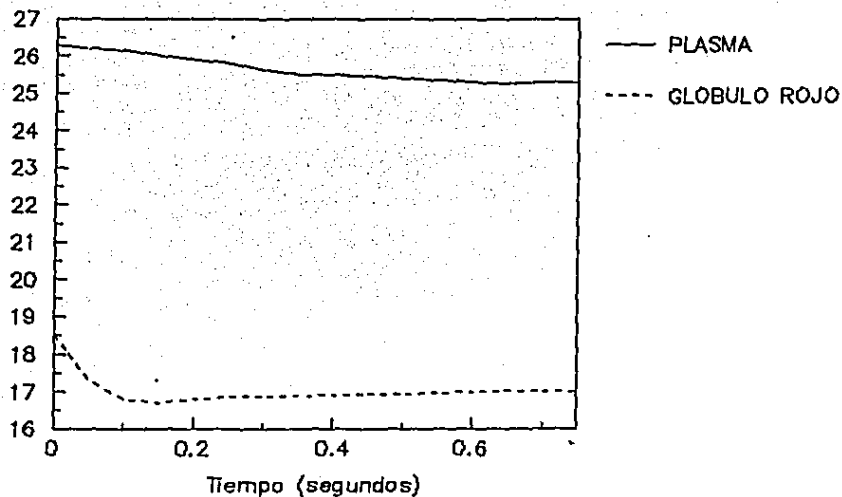
Aquí se puede mencionar que estos rápidos cambios ocasionan distorsiones en el equilibrio químico de la sangre entre las formas del bióxido de carbono (disuelta y de iones bicarbonato).

Los iones bicarbonato se combinan con los iones hidrógeno para formar ácido carbónico, que se deshidrata para producir más bióxido de carbono, el cual puede entonces difundir fuera de la sangre.

Como ya se dijo en el capítulo anterior, la reacción de deshidratación sólo es catalizada dentro de los glóbulos rojos por la presencia de la anhidrasa carbónica. Por lo tanto, en el plasma la reacción de deshidratación no catalizada ocasiona que las concentraciones de bicarbonato y de iones hidrógeno cambien más lentamente que para los glóbulos rojos (figura 5.4).



5.3 VARIACIONES EN LA PRESION PARCIAL DE BIOXIDO DE CARBONO EN EL PLASMA Y EN LOS GLOBULOS ROJOS.

$[\text{HCO}_3^-]$ (mMolar)

5.4 VARIACIONES EN LA CONCENTRACION DE IONES BICARBONATO EN EL PLASMA Y LOS GLOBULOS ROJOS.

Esto altera la proporción de iones bicarbonato del plasma con respecto al glóbulo rojo, causando que los primeros se intercambien por iones cloruro de los glóbulos rojos.

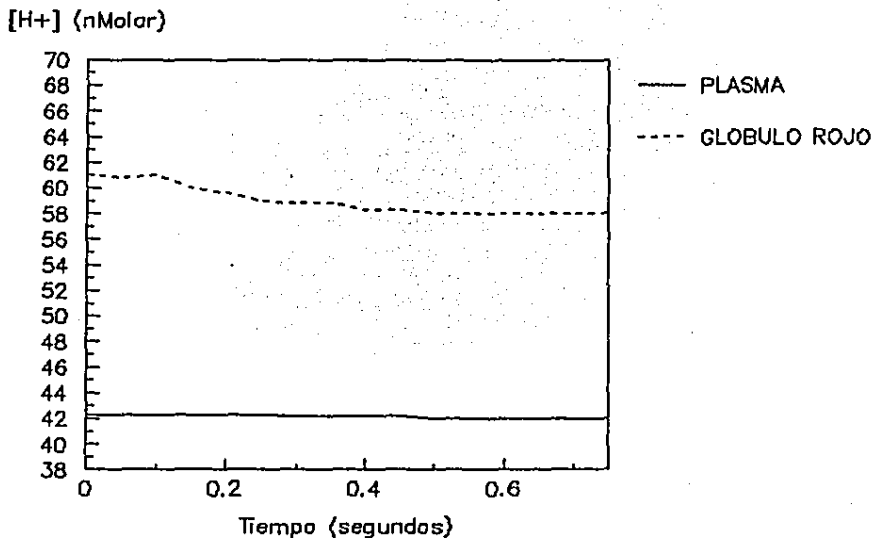
La figura mencionada anteriormente, muestra los cambios en la concentración de iones bicarbonato en los componentes de la sangre, de manera que después de los rápidos cambios iniciales, la concentración de iones bicarbonato en los glóbulos rojos aumenta ligeramente, mientras que la del plasma continúa decreciendo.

Así, el ligero incremento que se da en los glóbulos rojos puede deberse a la diferencia existente entre las velocidades de las reacciones, ya que la reacción de deshidratación es rápida en relación con el recambio bicarbonato-cloruro.

La figura 5.5 ilustra los cambios en la concentración de iones hidrógeno en los glóbulos rojos y en el plasma. Las variaciones en los glóbulos rojos se producen por la presencia de las reacciones de deshidratación, carbamino y oxihemoglobina (figura 4.1). De nuevo las diferencias en las velocidades de las reacciones dan lugar a una curva irregular.

La oxigenación de la hemoglobina produce suficientes iones hidrógeno para substituir la mayoría de los que fueron renovados por las reacciones de hidratación y carbamino, reduciendo así los cambios netos en la concentración de iones hidrógeno, lo cual ocurriría sin oxigenación simultánea.

Por otro lado, el cambio en la concentración de iones hidrógeno del plasma es resultado de la lenta deshidratación de los iones bicarbonato.



**5.5 VARIACIONES EN LA CONCENTRACION DE IONES
HIDROGENO EN EL PLASMA Y LOS GLOBULOS
ROJOS.**

De esta manera, durante el tránsito capilar el pH de los glóbulos rojos cambia rápidamente, por lo que puede suponerse que los siguientes cambios de pH deben ser mas lentos. en contraste, el pH del plasma cambia muy despacio debido a la deshidratación no catalizada del bicarbonato.

5.2 CONCLUSIONES

En lo que se refiere a la concentración de iones bicarbonato, se puede decir que en los glóbulos rojos decae rápidamente ya que esta se está transformando a bióxido de carbono en presencia de la anhídrida carbónica, mientras que en el plasma decrece mas lentamente debido a que dicha transformación no está catalizada, y la mayor parte de la disminución en la concentración se debe al recambio cloruro.

Dentro de los glóbulos rojos, el bióxido de carbono, los iones bicarbonato y los iones hidrógeno permanecen esencialmente en equilibrio debido a la reacción rápidamente catalizada.

Sin embargo, la reacción no catalizada ocurre tan lentamente que la concentración de iones hidrógeno del plasma permanece esencialmente sin cambio mientras las concentraciones de bióxido de carbono y de iones bicarbonato decrecen.

Por otro lado, las concentraciones de oxígeno, iones bicarbonato e iones hidrógeno en el plasma no tienen suficiente tiempo durante el tránsito capilar para llegar al equilibrio, por lo que las reacciones continúan en la sangre después de que esta deja el área de intercambio.

En esta parte, debido a que el bióxido de carbono ya no puede moverse de la sangre al alveolo, se puede suponer que el

gas que se forma por la reacción no catalizada en el plasma se mueve hacia los eritrocitos. Así, En presencia de la anhidrasa carbónica, el bióxido de carbono puede convertirse en iones bicarbonato, los cuales difunden al plasma y se combinan con los iones hidrógeno.

El resultado neto es que la reacción de deshidratación intracelular, el cambio del cloruro y el movimiento de bióxido de carbono fuera de los glóbulos rojo son todos reversibles.

Por otra parte, el cambio en la concentración de iones hidrógeno en el plasma es mayor que el de los glóbulos rojos debido a que la capacidad buffer del plasma es menor que la de la hemoglobina.

C A P I T U L O 6

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A partir de los resultados arrojados por el programa, se puede apreciar en la figura 6.1 la variación en el contenido total de oxígeno y bióxido de carbono durante el tránsito capilar, cabe mencionar que las concentraciones de bióxido de carbono se graficaron en una escala expandida e invertida del lado derecho de la figura para ayudar a la comparación con la curva de oxígeno. Siendo este el contraste de los cambios mostrados en las figuras 5.2 y 5.3.

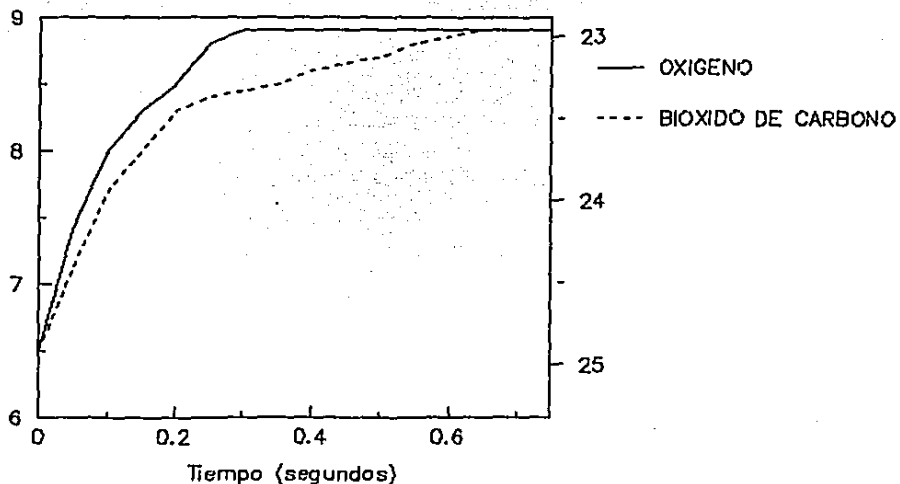
La curva referente al contenido de oxígeno muestra un seguimiento diferente a la curva de la de la presión parcial de oxígeno en los glóbulos rojos debido a la relación no lineal entre la presión parcial de oxígeno y la saturación o concentración de oxihemoglobina.

La diferencia entre las curvas del contenido y la presión parcial de bióxido de carbono es aún mayor (figura 5.3).

La difusión del bióxido de carbono disuelto hacia el alveolo reduce la presión parcial de oxígeno rápidamente, este cambio de presión parcial de bióxido de carbono en el plasma contribuye al cambio en el contenido total del mismo.

Como las reacciones de los iones bicarbonato y de los compuestos carbamino producen más bióxido de carbono, una pequeña diferencia de presión parcial de bióxido de carbono entre la sangre y el gas alveolar permanece para enviar más bióxido de carbono al alveolo, mientras que el contenido del gas en la

Concentracion (mMolar)



6.1 VARIACIONES EN LAS CONCENTRACIONES TOTALES DE OXIGENO Y BIOXIDO DE CARBONO EN SANGRE COMPLETA.

sangre continúa decreciendo, por lo tanto, el intercambio continúa a través del tránsito capilar total.

Así, si el tiempo de tránsito se redujera, el intercambio de bióxido de carbono se vería afectado más que el de oxígeno. Lo que en el cuerpo significa una reducción permanente en la salida de bióxido de carbono, ya que después de la circulación a través del cuerpo, la presión parcial de bióxido de carbono de la sangre venosa entrando a los pulmones crece desde que la velocidad de la eliminación de nuevo iguala la velocidad de producción del cuerpo.

Frecuentemente se ha establecido que debido a que el bióxido de carbono es aproximadamente 25 veces más soluble que el oxígeno, la capacidad de difusión de este sería 20 veces mayor que para el oxígeno, y por lo tanto no existiría ninguna limitante para su difusión.

Con todo ello, se puede concluir que todos estos resultados se apegan a la realidad, ya que el comportamiento de las nuevas curvas se antoja lógico de acuerdo a lo esperado.

Es importante señalar que de ninguna manera es posible obtener resultados experimentales, debido a que en la actualidad no existe ninguna técnica que pueda tomar muestras de sangre del capilar pulmonar directamente.

Para cada uno de los valores tomados para inicializar el programa, las medidas fueron realizadas a partir de suspensiones diluidas de glóbulos rojos o soluciones de hemoglobinas y no en sangre total. Así, mientras las velocidades de reacción individuales involucradas en la transferencia de oxígeno y bióxido de carbono ya se estudiaron, en algunos casos debido a lo

extenso de la cinética de todas las reacciones ocurriendo al mismo tiempo en sangre total, ha recibido poca atención.

Otra limitante para la obtención de datos experimentales es el lapso de tiempo al cual se deberían tomar las muestras, ya que el tiempo de tránsito por el capilar es demasiado corto (menos de un segundo).

Con ello, la actualización del modelo es deseable en cuanto aparezcan nuevos datos experimentales.

Por otro lado, los resultados obtenidos no representan la situación después del intercambio gaseoso en los pulmones y los niveles de oxígeno, bióxido de carbono y pH continúan cambiando mientras la sangre circule por las venas del cuerpo.

Por ello, es importante remarcar el hecho de que la integración puede continuar aún después de que la sangre abandonó el capilar, siempre y cuando no se permita el intercambio de gases con el aire alveolar, de tal manera que únicamente se considere la continuación de las reacciones químicas hasta alcanzar su equilibrio.

También se debe enfatizar en el hecho de que trabajos como este son de gran importancia en el campo de la medicina, ya que para los especialistas del ramo resultaría tedioso incorporarse de lleno al estudio de las matemáticas, de la química y de la computación.

Es interesante decir además que este trabajo difícilmente se hubiese podido desarrollar sin la ayuda de las técnicas de computación.

De tal forma que para futuros estudios de este tema o de cualquiera otro sistema fisiológico, es indispensable hacer uso de la simulación por computadora, dado que se ha demostrado una vez mas que se trata de un sistema confiable y que empieza a substituir a los métodos convencionales en algunas áreas (como los sintéticos en bioquímica), que hasta la fecha no ha sido muy exitoso.

Ciertamente, los resultados aquí expuestos fueron obtenidos bajo las pautas de que se trataba de un ser humano bajo condiciones normales de reposo y al nivel del mar, por lo que se consideraría interesante comparar dichos resultados con los que pudieran obtenerse durante el ejercicio, a grandes alturas o aún con los de un recién nacido.

Así, se puede concluir que el investigador del tema es capaz de obtener información muy cercana a la realidad gracias a los modelos matemáticos con el uso de una computadora, sin necesidad de efectuar experimentos complicados, siendo estos además, trabajos de verdadero interés en este campo.

A P E N D I C E 1

ECUACIONES DIFERENCIALES

$$\frac{d[CO_2]_{p1}}{dt} = \frac{1}{V_{p1}} \{ -DCO_2a * (PCO_2p1 - PCO_2a) \quad (10)$$

$$+ (DCO_2gr * (PCO_2gr - PCO_2p1))$$

$$+ \frac{k_d}{K} [HCO_3^-]_{p1} [H^+]_{p1} - kh [CO_2]_{p1}$$

$$\frac{d[CO_2]_{gr}}{dt} = \frac{-DCO_2gr}{V_{gr}} * (PCO_2gr - PCO_2p1) \quad (12)$$

$$+ CAT \left(\frac{k_d}{K} [HCO_3^-]_{gr} [H^+]_{gr} - kh [CO_2]_{gr} \right)$$

$$- \frac{d[Carb]}{dt}$$

$$\frac{d[HCO_3^-]_{p1}}{dt} = \frac{-DHCO_3}{V_{p1}} - \left([HCO_3^-]_{p1} - \frac{[HCO_3^-]_{gr}}{r} \right) \quad (17)$$

$$+ kh [CO_2]_{p1} - \frac{k_d}{K} [H^+]_{p1} [HCO_3^-]_{p1}$$

$$\frac{d[HCO_3^-]_{gr}}{dt} = \frac{DHCO_3}{V_{gr}} - \left([HCO_3^-]_{p1} - \frac{[HCO_3^-]_{gr}}{r} \right) \quad (18)$$

$$+ CAT \left(kh [CO_2]_{gr} - \frac{k_d}{K} [H^+]_{gr} [HCO_3^-]_{gr} \right)$$

$$\frac{d[Carb]}{dt} = \frac{d[H_2NHCOOH]}{dt} = \frac{k_a [CO_2]_{gr} ([Hb] - [H_2NHCOO^-])}{100} \quad (34)$$

$$* \left(\frac{S}{1 + \frac{[H^+]_{gr}}{K_{zo}}} + \frac{100 - S}{1 + \frac{[H^+]_{gr}}{K_{zd}}} \right)$$

$$- \frac{k_a [H_2NHCOO^-] [H^+]_{gr}}{K_e}$$

$$\frac{d[O_2]_{p1}}{dt} = \frac{DO_2a}{V_{t}} (PO_2a - PO_2p1) - \phi (PO_2p1 - PO_2gr) \quad (35)$$

$$\frac{d[O_2]_{gr}}{dt} = -\theta (PO_{2pl} - PO_{2gr}) \quad (36)$$

$$\frac{d[H^+]_{pl}}{dt} = \frac{2.303}{\beta_{pl}} [H^+]_{pl} (kh [CO_2]_{pl} - \frac{kd}{K} [H^+]_{pl} [HCO_3^-]_{pl}) \quad (43)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[H^+]_{gr}}{dt} = \frac{2.303}{\beta_{gr}} [H^+]_{gr} & \left(CAT (kh [CO_2]_{gr}) \right. \\ & - \frac{kd}{K} [H^+]_{gr} [HCO_3^-]_{gr} \\ & \left. + 1.5 \frac{d[Carb]}{dt} + 0.6 \frac{d[O_2]}{dt} \right) \quad (44) \end{aligned}$$

A P E N D I C E I I

ECUACIONES AUXILIARES

$$r = (0.058 \text{ pH} - 0.437) \frac{s}{100} - 0.529 \text{ pH} + 4.6 \quad (15)$$

$$\text{pH "virtual"} = -\log (r \cdot [\text{H}^+]_{\text{gr}}) \quad (16)$$

$$X = \text{PO}_2 \text{gr } 10^{(0.4) (\text{pH "virtual"} - 7.4) + 0.06 \log (40/\text{PCO}_2 \text{gr})} \quad (37)$$

$$S = \frac{100 (a_1 x + a_2 x^2 + a_3 x^3 + x^4)}{a_4 + a_5 x + a_6 x^2 + a_7 x^3 + x^4} \quad (38)$$

Las constantes de la ecuación (38) corresponden a los siguientes valores:

CONSTANTE	VALOR
a1	-8.532 X 10 ⁻³
a2	2.121 X 10 ⁻³
a3	67.10
a4	9.360 X 10 ⁻⁵
a5	-3.135 X 10 ⁻⁴
a6	2.396 X 10 ⁻³
a7	67.10

$$\phi = [3.287 \{1 - \exp(-0.1117 (100-S))\} + 7.05 \times 10^{-3} S - 0.8143] \cdot \text{CAP} / 20.1 \quad (39)$$

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Berger, A.G., R.A. Mitchell, and J.W. Severinghaus. 1977. REGULATION OF RESPIRATION. N. Engl. J. Med. 297:92.
- 2.- Bryant, C. 1979. THE BIOLOGY OF RESPIRATION. University Park Press: Baltimore, U.S.A.
- 3.- Bunn, F., B.G. Forget and H.M. Ranney. 1977. HUMAN HEMOGLOBINS. Ed. Saunders: U.S.A.
- 4.- Cohen, M.I. 1979. NEUROGENESIS OF RESPIRATORY RHYTHM IN THE MAMMAL. Physiol. Rev. 59:115.
- 5.- Cherniack, R.M. 1977. VENTILATION, PERFUSION AND GAS EXCHANGE. 2nd. ed. J.B. Lippincott Co.: Philadelphia, U.S.A.
- 6.- Chien, S., G.W. Schmid-Schonbein, K.-L.P. Sung, E.A. Schmalzer and R. Skalak. 1984. WHITE CELL MECHANICS: BASIC SCIENCE AND CLINICAL ASPECTS. H.J. Meiselman, P.L. Lichtman, P.L. La Celle, eds. New York, U.S.A.
- 7.- Committee on the Interplay of Engineering with Biology and Medicine. 1977. AN ASSESSMENT OF INDUSTRIAL ACTIVITY IN THE FIELD OF BIOMEDICAL ENGINEERING. National Academy of Engineering: U.S.A.
- 8.- Daneko, S.M. and B.L. Fongburg. 1980. NORMOBARIC OXYGEN TOXICITY OF THE LUNG. N. Engl. J. Med. 303:76
- 9.- Dohnal, M. 1985. FUZZY BIOENGINEERING MODELS. Biotechnol. Bioeng. 8:1146
- 10.- Engel, L.A. and P.T. Macklem. 1977. GAS MIXING AND DISTRIBUTION IN THE LUNG. Int. Rev. Physiol. 14:37
- 11.- Evans, E.A. and R. Skalak. 1980. MECHANICS AND THERMODYNAMICS OF BIOMEMBRANES. CRC Press, Inc.: Boca Raton, Florida, U.S.A.
- 12.- Fitzmons, E.J. and J. Sendroy. 1961. DISTRIBUTION OF ELECTROLYTES IN HUMAN BLOOD. J. Biol. Chem. 236:1595.
- 13.- Forster, R.E., H.P. Constantine, M.R. Craw, H.H. Rotman, and R.A. Klocke. 1968. REACTION OF CO₂ WITH HUMAN HEMOGLOBIN SOLUTION. J. Biol. Chem. 243:3317.
- 14.- Forster, R.E. 1969. CO₂: CHEMICAL, BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGIC ASPECTS. R.E. Forster, J.T. Edsall, A.T. Otis, and F.J.W. Roughton, Washington, D.C.: NASA SP-188, U.S.A.
- 15.- Forster, R.E. 1978. PULMONARY VENTILATION AND BLOOD GAS EXCHANGE. 5th. ed. W.B. Saunders Co.: Philadelphia, U.S.A.

- 16.- Fung, Y.C. 1981. BIOMECHANICS: CIRCULATION. Springer-Verlag: New York, U.S.A.
- 17.- Fung, Y.C. 1982. BIOMECHANICS: MECHANICAL PROPERTIES OF LIVING TISSUES. Springer-Verlag: New York, U.S.A.
- 18.- Fung, Y.C., S.S. Sobin, H. Tremer, R.T. Yen and H.H. Ho. 1983. J. APPL. PHYSIOLOGY: RESPIRATION ENVIRONMENTAL EXERCISES. Exercise Physiology, 54:1538
- 19.- Fechheimer, M. and S.H. Zigmoid. 1983. CELL MOTILITY. J. Clin. Invest. 3:349
- 20.- Ganon, W.F. 1982. FISILOGIA MEDICA. Ed. El Manual Moderno. S.A. de C.V.: Mexico, D.F.
- 21.- Guyton, A.C. 1984. TRATADO DE FISILOGIA MEDICA. 6a. ed. Ed. Interamericana: Mexico, D.F.
- 22.- Heinemann, H.O. and A.P. Fishman. 1979. NONRESPIRATORY FUNCTIONS OF MAMMALIAN LUNG. Physiol. Rev. 49:1
- 23.- Hoffman, B.F. (editor). 1978. BRIEF REVIEWS FROM CIRCULATION RESEARCH. American Heart Association: U.S.A.
- 24.- Housney, B.A. 1978. FISILOGIA HUMANA. Ed. El Ateneo: Mexico, D.F.
- 25.- Hyatt, R.E. and L.F. Black. 1980. THE FLOW-VOLUME CURVE. A CURRENT PERSPECTIVE. Am. Rev. Resp. Dis. 107:191
- 26.- Johansson, B. and A.P. Somlyo. 1980. HANDBOOK OF PHYSIOLOGY. American Physiology Society: Bethesda, Maryland, U.S.A.
- 27.- Kao, F.F. 1982. AN INTRODUCTION TO RESPIRATORY PHYSIOLOGY. American Elsevier Publishing Co.: New York, U.S.A.
- 28.- Kellog, R.H. 1977. OXYGEN AND CARBON DIOXIDE IN THE REGULATION OF RESPIRATION. Fed. Proc. 36:1658
- 29.- Kalman, G.R. 1976. DIGITAL COMPUTER SUBROUTINE FOR THE CONVERSION OF OXYGEN TENSION INTO SATURATION. J. Appl. Physiol. 21:1375
- 30.- Lee, J.D. and T.D. Lee. 1982. STATISTICS AND NUMERICAL METHODS IN BASIC FOR BIOLOGISTS. Van Nostrand-Reinhold: New York, U.S.A.
- 31.- Mainland, D. 1978. ESTADISTICA MEDICA. 2a. ed. Ed. Interamericana, S.A. de C.V.: Mexico, D.F.
- 32.- Marklem, P.T. 1978. RESPIRATORY MECHANICS. Annual Rev. Physiol. 40:157

- 33.- Miles, J.W. 1980. ANNUAL REVIEW OF FLUID MECHANICS. Annual Reviews Incorporation. Palo Alto, California, U.S.A.
- 34.- Millic-Emili, J. 1980. PULMONARY STATICS. Vol. 2. University Park Press: Baltimore, U.S.A.
- 35.- Mohan, D. and R. Mohan. 1978. PROCEEDINGS OF THE ALLIANCE FOR ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY. National Academy of Engineering. U.S.A.
- 36.- Murray, J.P. 1977. THE NORMAL LUNG: THE BASIS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY DISEASE. Saunders: New York, U.S.A.
- 37.- Nagaishi, C. 1979. FUNCTIONAL ANATOMY AND HISTOLOGY OF THE LUNG. University Park Press: Baltimore, U.S.A.
- 38.- Perutz, F.H. 1978. HEMOGLOBIN STRUCTURE AND RESPIRATORY TRANSPORT. American Science. 239:92
- 39.- Ritman, E.L. et al. 1980. THREE-DIMENSIONAL IMAGE OF HEART, LUNGS AND CIRCULATION. Science. 210:273
- 40.- Rossi-Bernardi, L. and F.J.W. Roughton. 1977. THE SPECIFIC INFLUENCE OF CARBON DIOXIDE AND CARBAMATE COMPOUNDS ON THE BUFFER POWER AND BOHR EFFECTS IN HUMAN HAEMOGLOBIN SOLUTIONS. J. Physiol., London. 198:1
- 41.- Rushmer, R.F. 1982. MEDICAL ENGINEERING: PROJECTIONS FOR HEALTH CARE DELIVERY. Academic Press: U.S.A.
- 42.- Roughton, F.J.W., A.B. Otis, and R.L.J. Lyster. 1965. THE DETERMINATION OF THE INDIVIDUAL EQUILIBRIUM CONSTANTS OF THE FOUR INTERMEDIATE REACTIONS BETWEEN OXYGEN AND SHEEP HAEMOGLOBIN. Proc. R. Soc. London, Ser. B. 144:29
- 43.- Schmid-Schonbein, C.W. 1985. HANDBOOK OF BIOENGINEERING. R. Skalak and S. Chien eds. McGraw-Hill: New York, U.S.A.
- 44.- Seguchi, Y., Y.C. Fung and H. Maki. 1984. BIOMECHANICS IN CHINA, JAPAN AND NORTHAMERICA. Science Press: Beijing, Japan.
- 45.- Staub, H.C., J.J. Bishop, and R.E. Forster. 1961. VELOCITY OF O₂ UPTAKE BY HUMAN RED BLOOD CELLS. J. Appl. Physiol. 16:511
- 46.- Tortora, G.J. y N.P. Anagnostakos. 1981. PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISIOLOGIA. 3a. ed. Ed. Harper & Row Latinoamericana: Mexico, D.F.
- 47.- Thurlbeck, W.M. 1977. STRUCTURE OF THE LUNGS. Int. Rev. Physiol: U.S.A.

48.- Thurlbeck. W.M. and N.S. Wang. 1978. THE STRUCTURE OF THE LUNGS. Vol. 2. University Park Press: Baltimore. U.S.A.

49.- Villadsen. J. and M.L. Michelsen. 1978. SOLUTIONS OF DIFFERENTIAL EQUATION MODELS BY POLYNOMIAL APPROXIMATION. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, New Jersey, U.S.A.

49.- Wagner. P.D. 1977. DIFFUSION AND CHEMICAL REACTION IN PULMONARY GAS EXCHANGE. *Physiol. Rev.* 57:257

50.- West. J.B. 1979. RESPIRATORY PHYSIOLOGY: THE ESSENTIALS. 2nd. ed. Williams and Wilkins, Co: U.S.A.

51.- Wasserman. K. 1978. BREATHING DURING EXERCISE. *N. Engl. J. Med.* 298:780

52.- Widdicombe. J.G. (ed/for). 1977. RESPIRATORY PHYSIOLOGY II. University Park Press: U.S.A.

53.- Weibel. E.R. and J. Gil. 1977. BIOENGINEERING ASPECTS OF THE LUNG. Marcel Dekker: New York, U.S.A.