

MODELOS MATEMÁTICOS DE LA FISIOLÓGIA RESPIRATORIA. REVISIÓN COMENTADA.

Dr. Héctor Quiñones Acosta
Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina (CECAM)
CECAM. Ave. 146 esq. 31 Cubanacán Playa. Telf. 211354

Dr. Antonio Barber Gutiérrez
Profesor Titular
Instituto Superior de Ciencias Medicas. Telf. 219511

Dr. Roberto Douglas Pedroso
Profesor Titular
Calle 34 no. 310 e/ 3ra. y 5ta. Miramar. Telf. 223316

Resumen

Se hace un análisis de los principales modelos matemáticos que aparecen en la literatura, en el área de la fisiología respiratoria, con vistas a seleccionar algunos que sean más factibles de ser aplicados en la práctica clínica, no requieran de mucho equipamiento para tomar datos de pacientes y permitan incorporar patrones de respiración Yoga como una posible opción en el tratamiento. Específicamente para evaluar y tratar a personas que padecen de enfermedades respiratorias obstructivas, los modelos de dos compartimentos alveolares y corto circuito son nuestra propuesta. Estos modelos parecen ser más adecuados a los objetivos mencionados, es decir, para la evaluación del paciente y la posible terapia natural con técnicas respiratorias.

Palabras claves: Modelos matemáticos, intercambio de gases, sistema respiratorio humano. Respiración Yoga.

Mathematical models of the respiratory physiology. Commented revision.

Abstract

We analyzed the main mathematical models that appeared in the literature in the area of the respiratory physiology, in order to select some of them for applying into clinical practice, with no much requirement to obtain patient data and at the same time give the possibility to add pattern of Yoga breathing as a possible option for the treatment. Specifically to evaluate and treat patients with obstructive pulmonary disease, models of two alveolar compartments and shunt are our proposal. These models seem to be more adequate for the purpose mentioned above, that is, for the evaluation of patients and the possible natural therapy with respiratory techniques.

Keywords: Mathematical models, gas exchange, human respiratory system, Yoga breathing.

Introducción

La modelación matemática penetra en el campo de la fisiología respiratoria con el modelo de Milhorn, Benton, Ross y Guyton [1]. Este es uno de los primeros modelos pulmonares, con deducciones matemáticas completas. Aquí se consideran tres reservorios: cerebro, pulmones y tejidos corporales, en cada uno de los cuales se definen los volúmenes de oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2). Por su parte, los trabajos de West [2-5] tratan el complejo y todavía no completamente explorado camino en la modelación de la ventilación alveolar y del flujo sanguíneo capilar, así como del intercambio de gases. Específicamente, el análisis cuantitativo en las desigualdades de la razón ventilación/perfusión (VA/Q), puede ayudar a predecir índices en las enfermedades obstructivas crónicas del pulmón.

Muchos años transcurren con publicaciones sobre esta temática, abordada por West, de la distribución (VA/Q). Citemos, por ejemplo, los trabajos con referencia [6-19]. Ya, Vidal Melo et al. Ver [20,21], en 1990 y 1993, comienzan una modelación matemática más avanzada y complicada. Modelos de dos compartimentos de intercambio de gases en el pulmón, teniendo en cuenta corto circuito (shunt), heterogeneidad de (VA/Q) y capacidad de difusión dañada, consideradas simultáneamente. Además, el modelo contiene el sistema dinámico que describe la variación del contenido de los gases en sangre arterial (para cada compartimento) y las presiones alveolares que pueden obtenerse, las cuales dependen de ciertos parámetros (fracción de ventilación y perfusión). Estos parámetros se estiman usando técnicas matemáticas de optimización (GUESS). Concretamente en el trabajo [21], se presentan dos aplicaciones, una es un método que considera los gradientes arterial-alveolar de CO_2 y O_2 en dos componentes D y (VA/Q). Esta técnica es evaluada en datos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y permite un método general de diagnóstico del estado del sistema respiratorio. La posibilidad de integrar a esta idea diferentes patrones de respiración (inhalación y exhalación), con frecuencias respiratorias variables, ayudaría en el tratamiento y prevención en caso de que el problema sea reversible.

Modelos de un compartimento

1. Modelo del Sistema de Control Respiratorio.

En el modelo de Milhorn et al. Ver [1] las ecuaciones diferenciales que expresan las variaciones en la dinámica del pulmón son:

$$dVA_{O_2}/dt = Q(C_{vO_2} - C_{aO_2}) + VA (C_{IO_2} - C_{AO_2}) \quad (1)$$

$$dVACO_2/dt = Q(C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + VA (C_{ICO_2} - C_{ACO_2}) \quad (2)$$

Estas ecuaciones describen los cambios de los volúmenes de O_2 y CO_2 (VA_{O_2} y $VACO_2$) en el pulmón. Aquí Q es el gasto cardiaco. C_{vO_2} , C_{vCO_2} , C_{aO_2} , C_{aCO_2} , C_{AO_2} y C_{ACO_2} son las concentraciones venosas, arteriales y alveolares de O_2 y

CO₂ respectivamente. VA es la ventilación alveolar. Las concentraciones inspiradas de O₂ y CO₂ se denotan por CIO₂ y CICO₂. Los dos sumandos de las partes derechas de las ecuaciones (1) y (2) representan la velocidad de cambio de los volúmenes de los gases en la sangre y en el aire, respectivamente, algunas funciones vienen dadas por relaciones fisiológicas no lineales (ver [1]). En forma análoga se escriben las ecuaciones para los demás reservorios.

A continuación, todas las ecuaciones se expresan en términos de las concentraciones de los gases. Las soluciones correspondientes a los estados transitorio y estacionario fueron obtenidas para diferentes perturbaciones de la entrada de O₂ y CO₂ utilizando una computadora, y fueron comparadas con resultados experimentales. Esta idea es la base para la estimación de parámetros, en modelos pulmonares más complejos, que se realiza en la actualidad.

En este trabajo se investiga además, la efectividad del sistema respiratorio como un regulador biológico. Se asume desde el punto de vista matemático que el sistema de control respiratorio humano es normal (lo cual simplifica el modelo), pero entonces para el análisis o estudio de personas enfermas o con problemas respiratorios el modelo no es adecuado.

2. Modelo de Mecánica Pulmonar.

En el trabajo [22], Marini presenta un enfoque de la dinámica pulmonar, en el cual describe la variación del volumen circulante en el intervalo de inspiración y expiración. Se da la posibilidad de introducir las formas de ondas en cada fase, así como la frecuencia respiratoria. Tomando esta idea como base, se podría analizar la influencia de la respiración lenta y profunda de una persona en estudio para mejorar su función pulmonar.

Veamos una pequeña descripción. En el modelo se plantea un balance de presiones, con las ecuaciones diferenciales:

$$R_i \frac{dV_i}{dt} + V_i/C + P_{ex} = P(t) \quad 0 < t < t_i \quad (3)$$

$$R_x \frac{dV_x}{dt} + V_x/C + P_{ex} = 0 \quad t_i < t < t_{tot} \quad (4)$$

Se consideran dos fases. Inspiratoria y Espiratoria. R_i denota la resistencia inspiratoria, V_i el volumen inspiratorio, C la complianza, P_{ex} la presión alveolar espiratoria final, R_x la resistencia espiratoria, V_x el volumen espiratorio, t_i el tiempo de inspiración y t_{tot} el tiempo total.

P(t) es la función excitatoria (función de entrada), la cual se supone en el trabajo que es de tipo lineal o de forma sinusoidal; pero teóricamente puede ser cualquier función integrable. Con este enfoque se pueden introducir diferentes frecuencias y patrones respiratorios.

En el modelo se considera que el sistema respiratorio se infla y se desinfla como un compartimiento simple. Dentro de ciertos límites esta consideración es aproximadamente correcta para sujetos saludables normales. Sin embargo, como reconoce el propio autor en la crítica del modelo, esta premisa puede no ser válida para una variedad de implementaciones clínicas. Un ejemplo específico es que son necesarias dos funciones exponenciales para caracterizar la fase de espiración en pacientes con obstrucciones del flujo aéreo severa. Si nuestro objetivo es estudiar personas con posibles problemas respiratorios obstructivos, este modelo de mecánica pulmonar no es adecuado. Siguen en esta línea de investigación los artículos con referencia[23-26].

Modelos de dos compartimentos

1. Aplicaciones clínicas.

En el trabajo de Melo [27] se demuestra que la disparidad ventilación-perfusión y la capacidad de difusión pulmonar limitada producen un efecto del gasto cardíaco (Q) sobre el intercambio de gases. Concretamente, un máximo en la curva PaO₂ vs Q puede ser alcanzado. Es decir, ambos problemas respiratorios unidos pueden llevar al corazón a trabajar en hipoxia. De aquí se desprende lo importante que podría ser la práctica de una respiración correcta. Mostremos algunos aspectos del contenido del modelo.

La ley de Fick es la que permite expresar las velocidades de cambio de los contenidos arteriales de los gases; en este caso queda como sigue.

$$dCa(t)/dt = 0.1 (D/Vc) (PA - Pa(t))$$

donde Ca(t) denota el contenido en sangre arterial del gas correspondiente, D la difusión, PA, Pa(t) presiones parciales alveolares y arteriales del gas.

Para el O₂ y CO₂ tenemos las ecuaciones siguientes:

$$dCaO_2/dt = 0.1 (D/Vc) (PAO_2 - PaO_2) \quad (5)$$

$$dCaCO_2/dt = 0.1 (20 D/Vc) (PACO_2 - PaCO_2) \quad (6)$$

Las ecuaciones (5) y (6) se plantean para cada uno de los dos compartimentos, de acuerdo a las fracciones de ventilación y perfusión respectivamente. Las respuestas a las desigualdades ventilación perfusión pueden predecir los efectos de problemas pulmonares de carácter obstructivo. El empleo de modelos de dos compartimentos y shunt se sigue con las aplicaciones de Whiteley JP [28-30]. Además, considerando el intercambio de gases, los trabajos [31,32] son de interés.

2. Terapia con respiración Yoga.

Las técnicas respiratorias del Yoga como vía para mejorar la salud son milenarias y continúan aplicándose en el mundo moderno. En el libro de Hermógenes [33] se explican los beneficios de esta terapia.

Ya en el año 1998, referencia [34] se relata un experimento realizado a un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, basado en patrones de respiración Yoga. Específicamente muestran beneficios en la reducción de la frecuencia respiratoria, para mejorar ciertos índices. Últimamente Spicuzza et al. [35] concluyen en su trabajo sobre esta temática que la práctica de la respiración Yoga puede tener relevancia clínica en condiciones tales como la enfermedad cardíaca crónica.

Este enfoque descrito anteriormente podría complementarse con el modelo de Marini [22], ya expuesto.

Conclusiones

Los modelos de dos compartimentos incluyendo la mecánica pulmonar, el intercambio de gases y el corto circuito, parece que puedan reflejar con una buena aproximación el estado del sistema respiratorio de las personas que sufren de problemas de tipo obstructivo. Además, se hace posible la integración del patrón respiratorio deseado al modelo matemático. Esto ayudaría en la valoración del estado del paciente y su tratamiento.

Bibliografía

1. Milhorn HT, Benton R, Ross R, Guyton AC. A Mathematical Model of the Human Respiratory Control System. *Biophysical Journal* 1965 Volume 5, pag. 27-44
2. West, JB ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung
3. *Resp. Physiol.* 1969. 7:88-110
4. West, J. B. *Respiration. Annual Review of Physiology*, 1972; vol 34, pag.91
5. West, J. B. Blood flow to the lung and gas exchange. *Anesthesiology*, 1974; 41, 124-138.
6. West JB New advances in pulmonary gas exchange. *Anesth Analg* 1975 Jul-Aug;54(4):409-18
7. Zwart A, van Dieren A A simple and non-invasive method to determine the ventilation-perfusion ratio of the lung and the effective lung perfusion. *Acta Anaesthesiol Belg* 1975;23 Suppl:53-63
8. West JB Wagner PD Pulmonary Gas Exchange in *Bioengineering Aspects of the Lung*. ed J.B. West; Lung Biology in Health and Disease, vol 3, Marcel Dekker Inc. 1977 pp. 361-454
9. Scrimshire DA Theoretical analysis of independent VA and Q inequalities upon pulmonary gas exchange. *Respir Physiol* 1977 Apr;29(2):163-78

10. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978 Sep;118(3):511-24
11. Beroff MJ, Lelong F, Cherruault Y [Pulmonary gas exchange model: influence of the heterogeneity of distribution on the ventilation-perfusion and diffusion-perfusion ratios of oxygen transfer]. *Int J Biomed Comput* 1978 Jul;9(4):287-300
12. Fortune JB, Wagner PD Effects of common dead space on inert gas exchange in mathematical models of the lung. *J Appl Physiol* 1979 Oct;47(4):896-906
13. Teplick R, Snider MT, Gilbert JP A comparison of continuous and discrete foreign gas VA/Q distributions. *J Appl Physiol* 1980 Oct;49(4):684-92
14. Haab P A model for the study of diffusion and perfusion limitation. *Fed Proc* 1982 Apr;41(6):2119-21
15. Stewart WE, Mastenbrook SM Jr Parametric estimation of ventilation-perfusion ratio distributions. *J Appl Physiol* 1983 Jul;55(1 Pt 1):37-51
16. Mertens P. A simple model of VA/Q distribution for analysis of inert gas elimination data. *J Appl Physiol* 1983 Aug;55(2):562-8
17. Kapitan KS, Wagner PD Linear programming analysis of VA/Q distributions: limits on central moments. *J Appl Physiol* 1986 May;60(5):1772-81
18. Kapitan KS, Wagner PD Linear programming analysis of VA/Q distributions: average distribution. *J Appl Physiol* 1987 Apr;62(4):1356-62
19. Jenkins JS, Valcke CP, Ward DS An extended soluble gas exchange model for estimating pulmonary perfusion--II: Simulation results. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989 Nov;36(11):1105-12
20. Lim LL A statistical model of the VA/Q distribution. *J Appl Physiol* 1990 Jul;69(1):281-92
21. Vidal Melo MF, Caprihan , A., Luft, UC, Loeppky JA A Distribution of ventilation and diffusion with perfusion in a two-compartment model of gas exchange.. In "Oxygen Transport to Tissue" (J. Piiper, M. Meyer, and T.K. Gold. Eds.). Vol.XII. pp. 653-664. Plenum, Ney York, 1990.
22. Vidal Melo MF, Loeppky JA, Caprihan A, Luft UC Alveolar ventilation to perfusion heterogeneity and diffusion impairment in a mathematical model of gas exchange. *Comput Biomed Res* 1993 Apr;26(2):103-120
23. Marini JJ, Crooke PS A General mathe matical model for Respiratory Dynamics Relevant to the Clinical Setting. *Am Rev Respir Dis* 1993; Vol 147: 14-24
24. Gavaghan DJ, Hahn CE A tidal breathing model of the forced inspired inert gas sinewave technique. *Respir Physiol* 1996 Nov;106(2):209-21
25. Sainsbury MC, Lorenzi A, Williams EM, Hahn CE A reconciliation of continuous and tidal ventilation gas exchange models. *Respir Physiol* 1997 Aug;109(2):195
26. Busso T, Robbins PA Evaluation of estimates of alveolar gas exchange by using a tidally ventilated nonhomogenous lung model. *J Appl Physiol* 1997 Jun;82(6):1963-71
27. Liu CH, Niranjana SC, Clark JW Jr, San KY, Zwischenberger JB, Bidani A Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung. *J Appl Physiol* 1998 Apr;84(4):1447-69

28. Vidal Melo MF Effect of cardiac output on pulmonary gas exchange: role of diffusion limitation with VA/Q mismatch. *Respir Physiol* 1998 Jul;113(1):23-32
29. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CEW A mathematical evaluation of the multiple breath nitrogen washout(MBNW) technique and the multiple inert gas elimination technique(MIGET). *J Theor Biol* 1998 Oct 21;194(4):517-39
30. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CE. A tidal breathing model for the multiple inert gas elimination technique. *J Appl Physiol* 1999 Jul;87(1):161-9
31. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CE The effect of inspired oxygen concentration on the ventilation-perfusion distribution in inhomogeneous lungs. *J Theor Biol* 2000 Jun 21;204(4):575-85
32. Crooke, P.S Hota, S., Marini, J.J. Hotchkiss, J.R. A Mathematical Model for Carbon Dioxide Exchange during Mechanical Ventilation with Tracheal Gas Insufflation (TGI) by Mathematical and Computer Modelling, 29(1999), pp. 45-61.
33. Niranjana SC, Bidani A, Ghorbel F, Zwischenberger JB, Clark JW Jr. Theoretical Study of inspiratory flow waveforms during mechanical ventilation on pulmonary blood flow and gas exchange. *Comput Biomed Res* 1999 Aug; 32(4):355-90
34. Hermógenes de Andrade José. Auto perfección con Hatha Yoga Buenos Aires, Editorial Kier 1992
35. Andrews. Deep Breathing Can Improve Fitness. *The Lancet* 1998 May, Volumen 351, number 9112
36. Lucia Spicuzza, Alessandra Gabutti, Cesare Porta, Nicola Montano, Luciano Bernardi. Yoga and chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia *The Lancet* 2000 October 28, Volumen 356.