



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Modelo dinámico del proceso respiratorio de un adulto sano

Daniela López Laverde

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Minas, Departamento de Procesos y Energía
Medellín, Colombia
2019

Modelado dinámico del proceso respiratorio en un adulto sano

Daniela López Laverde

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Ingeniería – Ingeniería Química

Directora:

Ph.D. Lina María Gómez E.

Codirectora:

Ph.D. Catalina Valencia Peroni

Línea de Investigación:

Modelación, Optimización y Simulación de procesos

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Procesos Dinámicos-KALMAN

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Minas, Departamento de Procesos y Energía

Medellín, Colombia

2019

*“Es extraño que sólo las personas extraordinarias
hagan descubrimientos que luego aparecen de
manera fácil y sencilla”*

Georg Lichtenberg

*“No se puede enseñar nada a un hombre, sólo se le
puede ayudar a descubrirse a sí mismo”*

Galileo Galilei

*“Cuando un recién nacido aprieta con su pequeño
puño, por primera vez, el dedo de su padre, lo tiene
atrapado para siempre”*

Gabriel García Márquez

A mis papás y a mis hermanos....

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas las personas que hicieron parte de este proceso, comenzado por todos los integrantes del grupo de investigación KALMAN, por todo el apoyo, recomendaciones, consejos y conocimientos que fueron brindados en todo este proceso, en especial a Hernán Álvarez y mis directores Lina María Gómez y Catalina Valencia, por tener la paciencia y el tiempo para ayudarme a llevar a cabo este trabajo. Además, a la Facultad de Minas, por la beca de Facultad que me fue otorgada.

También quiero agradecer a mi familia, los cuales me apoyaron día a día y siempre han sido mi motivación, quienes han confiado en mí en cada meta que me propongo en mi vida. En especial a mi padre, por su confianza infinita y a mi hermano mayor, por ser ese ejemplo.

Por último, vale la pena resaltar aquellas personas que han hecho parte del proceso, como amigos, tíos, compañeros de trabajo. Y a ti mi amor.

Resumen

La respiración es un proceso fisiológico mediante el cual el organismo obtiene el oxígeno del medio ambiente y a su vez, expulsa el dióxido de carbono con el fin de evitar envenenamiento de los tejidos. En este trabajo se construye un modelo dinámico del proceso respiratorio en humanos adultos sanos, el cual da cuenta de la concentración de oxígeno y dióxido de carbono en el proceso respiratorio. Se propone un modelo semifísico de base fenomenológica realizado bajo la metodología propuesta por Alvarez et al., (2009). Para desarrollar el modelo del proceso respiratorio desde el punto de vista de la ingeniería se abstrae la información reportada en la bibliografía. La validación del modelo se realiza según los datos encontrados en la literatura. Los resultados sugieren que los patrones respiratorios cambian las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones.

Palabras clave: Modelado dinámico, Respiración, patrones respiratorios, transferencia de masa, capilar pulmonar, alvéolos, oxígeno, dióxido de carbono.

Abstract

Respiration is a physiological process which allows the body obtaining oxygen from the environment, and in turns to expelling carbon dioxide, in order to avoid tissue poisoning. This work describes the construction of a dynamic model of the respiratory process in healthy adult human beings. Such model describes the oxygen and carbon dioxide concentration. A phenomenological-based semi-physical model was developed as proposed by Alvarez et al.,(2009). To developing the model of the respiratory process from an engineering point of view, revisited bibliography information is used. Model validation is performed by using information found in literature. Results suggest that respiratory patterns modify the oxygen and carbon dioxide concentration in the lungs.

Keywords: Dynamic model Respiration, respiratory patterns, mass transfer, pulmonary capillaries, alveoli, oxygen, carbon dioxide.

Contenido

1. Sobre el modelado dinámico del proceso respiratorio	3
1.1 Definiciones.....	3
1.1.1 Proceso	3
1.1.2 Sistema	4
1.1.3 Modelo.....	5
1.1.4 Proceso fisiológico.....	5
1.1.5 Anatomía	6
1.2 Modelos matemáticos	6
1.3 Metodología de modelado semifísico de base fenomenológica (MSBF).....	9
1.3.1 Preconstrucción del modelo.....	10
1.3.2 Construcción del modelo	11
1.3.3 Posconstrucción del modelo	13
1.4 Modelado de procesos fisiológicos y anatómicos	14
2. Preconstrucción del modelo	23
2.1 Paso 1: Elaborar una Descripción Verbal y un diagrama de Flujo de proceso que se complementen	23
2.1.1 Inhalación y exhalación.....	24
2.1.2 Intercambio de CO_2 Y O_2 entre sangre y pulmones	29
2.1.3 Circulación pulmonar	33
2.1.4 Transporte de O_2 y CO_2	35
2.1.5 Consumo de O_2 y producción de CO_2 en tejidos.....	40
2.2 Paso 2: Nivel de detalle e hipótesis de modelado	41
2.2.1 Hipótesis del modelo	41
2.2.2 Consideraciones del modelo.....	45
2.2.3 Diagrama de flujo del proceso	47
2.3 Paso 3: Definición de los sistemas de proceso.....	47
3. Capítulo 3. Construcción del modelo matemático	51
3.1 Paso 4. Aplicar el principio de conservación sobre cada uno de los sistemas de proceso.....	51
3.1.1 Balance de masa en el SPI. Aire no alveolar	52
3.1.2 Balance de masa en SPII. Aire alveolar	52
3.1.3 Balance de masa en el SPIII. Sangre en capilares pulmonares	53
3.1.4 Balance de masa en el SPIV. Sangre en vena pulmonar	54
3.1.5 Balance de masa en el SPV. Sangre en corazón (izquierdo)	55
3.1.6 Balance de masa en el SPVI. Sangre en arterias	55
3.1.7 Balance de masa en el SPVII. Capilares periféricos	56
3.1.8 Balance de masa en el SPVIII. Consumo y producción de gases (tejidos).....	57
3.1.9 Balance de masa en el SPIX. Sangre en venas.....	57
3.1.10 Balance de masa en el SPX Sangre en corazón. (Derecho).....	58

3.1.11	Balace de masa en el SPXI Sangre en arteria pulmonar	59
3.2	Paso 5. Definición de ecuaciones con información relevante para cumplir el objetivo del modelo.....	59
3.3	Paso 6. Definición para las ecuaciones dinámicas de balance esenciales, los parámetros, las variables de entrada y las constantes conocidas en cada sistema de proceso	62
3.4	Paso 7. Hallar ecuaciones constitutivas que permitan calcular el mayor número de parámetros en cada sistema de proceso (Estructura extendida)	63
3.4.1	Ecuaciones que se obtiene de igualar balances de masa a cero (Ecuaciones de valoración)	64
3.4.2	Ecuaciones constitutivas para flujos de masa entre sistema de proceso Alvéolo-Sangre	64
3.4.3	Ecuaciones constitutivas para los flujos compensatorios.....	69
3.4.4	Ecuaciones para el consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono.	70
4.	Ajuste y simulación del modelo.....	75
4.1	Conteo de grados de libertad e identificación de parámetros (Paso 8).....	75
4.2	Modelo computacional (Paso 9).....	76
4.3	Validación del modelo (Paso 10).....	78
4.3.1	Calidad de los datos encontrados en la literatura	78
4.3.2	Ventilación pulmonar (Inhalación-Exhalación)	79
4.3.3	Intercambio de CO ₂ Y O ₂ entre sangre y pulmones.....	80
4.3.4	Consumo en tejidos.....	83
4.4	Uso del modelo.....	84
4.4.1	Efecto de los patrones respiratorios en las variables relevantes.....	85
4.4.2	Efecto del cambio de la concentración inicial de oxígeno	96
5.	Conclusiones y recomendaciones	107
5.1	Conclusiones	107
5.2	Recomendaciones para futuras investigaciones	108
Bibliografía		109

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Nivel de interpretabilidad en modelos caja negra, blanca y gris (Van Lith, 2002)	8
Figura 1-2: Estado del arte de modelos en el proceso respiratorio en un humano adulto sano	19
Figura 1-3: Estado del arte de modelos dinámicos del proceso respiratorio en un humano adulto sano	20
Figura 2-1: Inhalación del sistema respiratorio (Diagram group, 2005).	25
Figura 2-2: Exhalación del sistema respiratorio (Diagram group, 2005)	25
Figura 2-3: Espirómetro básico (John E. Hall & Guyton, 2011)	26
Figura 2-4: Volúmenes y capacidad pulmonar (Volker, 2018)	27
Figura 2-5: Representación del árbol bronquial (John E. Hall & Guyton, 2011)	30
Figura 2-6: Unidad respiratoria o membrana respiratoria (John E. Hall & Guyton, 2011).	31
Figura 2-7: Estructura de la membrana respiratoria	32
Figura 2-8: Circulación mayor y menor en el organismo	34
Figura 2-9: Estructura molecular de la Hemoglobina (<i>Chhabra, 2013</i>)	36
Figura 2-10: Reacción de O ₂ y CO ₂ en la hemoglobina (Higgins, 2008)	37
Figura 2-11: Curva de disociación de O ₂ . (John E. Hall & Guyton, 2011)	38
Figura 2-12: Curva de saturación de O ₂ en la hemoglobina (John E. Hall & Guyton, 2011)	38
Figura 2-13: Curva de disociación de CO ₂ (John E. Hall & Guyton, 2011)	40
Figura 2-14: Analogía entre la descripción de la exhalación y la inhalación del sistema respiratorio con el diagrama de flujo del proceso	42
Figura 2-15: Analogía entre la descripción de transferencia de gases del sistema respiratorio con el diagrama de flujo del proceso	43
Figura 2-16: Analogía entre la descripción sistema con el diagrama de flujo del proceso.	45
Figura 2-17: Diagrama de flujo de proceso del sistema respiratorio	47
Figura 2-18: Sistemas de proceso para el proceso de la respiración.	49
Figura 3-1: Transferencia de un compuesto entre dos fases (Alvaréz, 2018)	66
Figura 3-1: Difusión másica cocorriente entre el alvéolo y sangre	66
Figura 3-3: Aproximación de alvéolo a una esfera	68

Figura 4-1: Comparación entre las variables de estado del Sistema de aire no alveolar (SPI) obtenidas con el modelo y valores de literatura.....	80
Figura 4-2: Comparación entre las variables de estado del sistema de aire alveolar (SPII) obtenidas con el modelo y valores de literatura.....	81
Figura 4-3: Comparación entre las variables de estado del sistema capilar pulmonar (SPIII) obtenidas con el modelo y valores de literatura.....	82
Figura 4-4: Comparación entre los flujos máxicos obtenidos con el modelo y valores de literatura.....	83
Figura 4-5: Comparación entre las variables de estado del sistema Capilar periférico (SPVII) obtenidas con el modelo y valores de literatura.	84
Figura 4-6: Cambio de la masa del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.	86
Figura 4-7: Cambio de la concentración de oxígeno del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.....	87
Figura 4-8: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.....	87
Figura 4-9: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPII ante cambios en la frecuencia respiratoria.....	88
Figura 4-10: Cambio de la concentración de oxígeno del SPIII ante cambios en la frecuencia respiratoria.....	89
Figura 4-11: Cambio de la concentración de oxígeno del SPVII ante cambios en la frecuencia respiratoria.....	89
Figura 4-12: Cambio del flujo máxico m ³ ante cambios en la frecuencia respiratoria....	90
Figura 4-13: Cambio de la masa del SPI ante cambios de la amplitud respiratoria.	91
Figura 4-14: Cambio de la concentración de oxígeno del SPI ante cambios en la amplitud respiratoria.....	92
Figura 4-15: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPI ante cambios en la amplitud respiratoria.....	92
Figura 4-16: Cambio de la concentración de oxígeno del SPII ante cambios en la amplitud respiratoria.....	93
Figura 4-17: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPII ante cambios en la amplitud respiratoria.....	94
Figura 4-18: Cambio de la concentración de oxígeno del SPIII ante cambios en la amplitud respiratoria.....	95
Figura 4-19: Cambio de la concentración de oxígeno del SPVII ante cambios en la amplitud respiratoria.....	95
Figura 4-20: Cambio del flujo máxico de oxígeno m ³ ante cambios de la amplitud respiratoria.....	96
Figura 4-21: Cambio de la masa del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	97
Figura 4-22: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.....	98
Figura 4-23: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.....	98

Figura 4-24: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	99
Figura 4-25: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	100
Figura 4-26: Cambio de la masa del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	100
Figura 4-27: Cambio de la masa del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	101
Figura 4-28: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	102
Figura 4-29: Cambio de la masa del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	102
Figura 4-30: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	103
Figura 4-31: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SP11 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	104
Figura 4-32: Flujo de transferencia m3 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	105
Figura 4-33: Flujo de transferencia m14 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.	105

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Composición gases en el proceso respiratorio. (John E. Hall & Guyton, 2011)	28
Tabla 2-2: Árbol bronquial. (Levitzky, 2007).....	29
Tabla 2-3: Valores de Consumo de O ₂ y producción de CO ₂ (John E. Hall & Guyton, 2011)	40
Tabla 3-1: Ecuaciones que conforman la estructura básica del modelo matemático...	61
Tabla 3-2: Variables, parámetros y constantes estructurales del modelo matemático	62
Tabla 3-3: Parámetros del modelo matemático.....	63
Tabla 3-4: Ecuaciones constitutivas o primer nivel de especificación.....	71
Tabla 3-5: Ecuaciones constitutivas del segundo nivel de especificación	72
Tabla 3-6: Parámetros funciones del modelo matemático.....	72
Tabla 4-1: Condiciones iniciales del modelo matemático	77

Lista de Símbolos

Nomenclatura de compuestos considerados en el modelo

Símbolo	Compuesto	Fórmula Molecular	Masa molar [g·mol ⁻¹]
O ₂	Oxígeno	O ₂	31,99
CO ₂	Dióxido de Carbono	CO ₂	43,99
Air	Aire	-	28,782
Sangre	Sangre	-	-

Nomenclatura para la estructura matemática del modelo

Símbolo	Significado Físico	Unidades
ρ	Densidad	$\frac{g}{ml}$
$w_{m,i}$	Fracción másica del componente m en el sistema de proceso i	$\frac{g_m}{g_i}$
$w_{m,j}$	Fracción másica del componente m en la corriente j	$\frac{g_m}{g_j}$
x	Estado del modelo	Según el caso
$M_{m,i}$	Masa del sistema de componente en el sistema de proceso i	g
\dot{m}_j	Flujo másico en la corriente j	$\frac{g}{s}$
\dot{m}'_j	Flujo másico aparente en la corriente j	$\frac{g_{app}}{s}$
$N_{m,j}$	Flux másico del compuesto m en la corriente j	$\frac{g_m}{cm^2 \cdot s}$
$D_{m,i}$	Difusión del compuesto m en el sistema de proceso j	$\frac{cm^2}{s}$
z	Espesor de la membrana	cm

q	Cantidad de alvéolos	<i>Alvéolo</i>
A_a	Área alvéolo	$\frac{cm^2}{Alveolo}$
k	Rugosidad de alvéolo	Adimensional
r	Radio alvéolo	<i>cm</i>

Nomenclatura de subíndices

Tipo	Símbolo	Significado
Subíndice	<i>m</i>	Componente
Subíndice	<i>i</i>	Sistema de proceso
Subíndice	<i>j</i>	Número de corriente
Subíndice	int	Interfase

Introducción

Un hombre adulto sano, se describe como aquel que se encuentra entre los 18 y 40 años, el cual tiene un óptimo bienestar físico, mental y social, el cual experimenta la salud como un recurso para todos los días (Beirates, Beckett, & Kingdom, 2015). Además, el hombre adulto sano, no posee problemas de obesidad, cardiacos, de tiroides, problemas respiratorios, entre otros.

La respiración es el proceso por el cual el organismo obtiene el oxígeno para llevar a cabo las rutas metabólicas en las células, y a su vez expulsar el dióxido de carbono del organismo, el cual es producto de las rutas metabólicas. La respiración está compuesta por varias etapas. La primera etapa es la inspiración, en la cual se conduce el aire del medio ambiente hacia los pulmones; para dar paso al intercambio gaseoso entre los alvéolos y la sangre. Luego, se transportan los gases por medio de la sangre a los tejidos y órganos, para realizar la respiración celular. Posteriormente, la sangre transporta el dióxido de carbono hasta los pulmones, y el aire es exhalado desde los pulmones hasta el exterior (Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., silverthorn, A. C., & Johnson, 2008).

Por tanto el proceso respiratorio en humanos constituye uno de los procesos más importantes de la fisiología, debido a que el producto de dicho proceso es sangre oxigenada y libre de dióxido de carbono (John E. Hall & Guyton, 2011) la cual es transportada por todos los tejidos y órganos por medio del sistema circulatorio.

Aunque el sistema respiratorio se encuentre muy estudiado en cuanto a la fisiología y la anatomía del sistema, existen limitaciones en los modelos matemáticos planteados, debido a que estos presentan complejidad, dificultad en la obtención de parámetros y validación de los resultados debido a la dificultad de tomar mediciones directas en los diferentes procesos en la respiración.

Existen actualmente muchos modelos que describen diversos fenómenos en el proceso respiratorio, pero estos se encuentran dispersos, es decir no existe un modelo, que

englobe varios fenómenos del proceso y evidencie los cambios de las variables del proceso respiratorio ante diferentes patrones respiratorios.

Problemas de investigación:

Existen muchos modelos sobre el proceso respiratorio, pero estos realizan muchas simplificaciones y; además en estos se encuentran dispersos ya sea los fenómenos mecánicos como de transporte. Además, se evidencia que los modelos reportados no analizan el intercambio másico y las variables que afectan el mismo. Por último, tampoco se ha estudiado mediante un modelo matemático, en este caso semifísico de base fenomenológica la respuesta de las variables relevantes del proceso respiratorio ante diferentes patrones respiratorios.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un Modelo Semifísico de base Fenomenológica (MSBF) del proceso respiratorio en humanos adultos sanos, que incluya las variables relevantes del proceso, con el fin de evidenciar el efecto de algunos patrones respiratorios en las variables relevantes de ese proceso.

Objetivos específicos

- Describir el proceso del sistema respiratorio en adultos humanos sanos, desde la anatomía y la fisiología.
- Describir los fenómenos de transporte y mecánicos presentes en el proceso del sistema respiratorio.
- Definir las variables relevantes del proceso relacionadas con los fenómenos mecánicos y de transporte del sistema respiratorio
- Implementar la metodología existente para el desarrollo de un MSBF del proceso respiratorio.
- Simular el modelo matemático propuesto un software especializado (Matlab).
- Establecer las relaciones de algunos patrones respiratorios con las variables relevantes establecidas
- Validar el MSBF del proceso respiratorio en adultos.

1. Sobre el modelado dinámico del proceso respiratorio

En este capítulo se introduce al lector en el modelado de procesos y los modelos usados en la actualidad, en relación con el sistema respiratorio. Se inicia con las definiciones generales que existen en el modelado de procesos. En segundo lugar, se enuncian las características existentes y estructuras en los modelos matemáticos y se describen los diferentes tipos de modelos, mostrando ventajas, desventajas y diferentes aplicaciones de cada clase de modelo. En tercer lugar, se explica la metodología del modelado semifísico de base fenomenológica (MSBF), la cual es usada para llevar a cabo los objetivos del presente trabajo. En cuarto lugar y, por último, se detalla el modelado en procesos fisiológicos y en el caso en particular en la respiración de humanos, bajo diferentes clases de modelos y objetivos de investigación.

1.1 Definiciones

1.1.1 Proceso

Según (H. Alvarez et al., 2009) un proceso se define como el conjunto de operaciones, transformaciones y tratamientos de materia, energía o información que se realizan de una manera natural o por medio de operaciones, las cuales se realizan con un orden específico, para alcanzar un producto deseado sea tangible o intangible. De los procesos se pueden realizar analogías con el fin de poder representar los mismos, de manera verbal, gráfica o matemática (H. Alvarez et al., 2009).

1.1.2 Sistema

El término sistema puede definirse de diferentes maneras, según la RAE el concepto sistema tiene las siguientes definiciones (RAE, 2018):

- Conjunto de reglas o principios sobre una materia racionalmente enlazados entre sí.
- Conjunto de cosas que relacionadas entre sí ordenadamente contribuyen a un determinado objetivo.

Ambas definiciones tienen un mismo propósito el cual es llevar a cabo un objetivo, según Ljung & Glad (1994) la palabra sistema describe un objeto o colección de objetos que tienen propiedades que se quieren estudiar y poseen límites físicos. A manera de definición general un sistema es un conjunto de reglas, principios, técnicas, cosas ordenadas con una estructura para alcanzar un objetivo, en el cual se interrelacionan varios elementos (H. Alvarez et al., 2009).

Un **sistema de proceso**, es la abstracción que se realiza de un proceso y se representa en forma de sistema con el fin de organizar la información y poder visibilizar las variables de entrada, salida, perturbaciones de los procesos como lo indica (Hangos & Cameron, 2001), con el fin de aplicar en el proceso las herramientas de representación existentes y plantear alguno de las diferentes clases de modelos existentes.

En la metodología MSBF, la cual se detallará más adelante, se mostrará la importancia de la correcta elección de los sistemas del proceso al momento de realizar el modelamiento. Debido a que la correcta elección de los sistemas de procesos, permiten obtener información válida según el objeto del modelado mediante las ecuaciones de balance y las ecuaciones constitutivas de los sistemas.

Un **sistema dinámico** es aquel cuyas variables relevantes varían con el tiempo, en esta tesis se utiliza el paradigma de espacio de estados para la descripción matemática (Ljung & Glad, 1994), ver ecuación 1.1.

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \tag{1.1}$$

Donde las variables x son las variables de estado que describen el comportamiento del sistema dinámico y son tales que $x \in X \in \mathbb{R}^n$, son, por tanto, las variables relevantes del proceso. En caso de considerarse un sistema dinámico forzado, se tiene la representación:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \quad (1.2)$$

Donde $u(t)$ es la variable de entrada exógena que afecta la dinámica del sistema y que puede ser manipulada de alguna manera o no manipulada. La variable $u \in U \in \mathbb{R}^m$.

1.1.3 Modelo

Un modelo es una abstracción de la realidad que se realiza con el fin de interpretar y entender mejor el objeto o proceso a analizar, dicha abstracción se puede representar de forma matemática, verbal o gráfica y se encuentra delimitado por medio de sistemas y fronteras físicas del objeto a estudiar. Según lo define Alvarez (2009) y Hangos & Cameron (2001) en el campo ingenieril un modelo es la representación de un proceso, que se realiza por medio de diferentes sistemas, en los cuales se realiza una representación matemática usando relaciones matemáticas, que expresan los fenómenos, transformaciones energéticas y másicas.

1.1.4 Proceso fisiológico

El termino fisiología hace referencia al estudio de los mecanismos del cuerpo, es decir, sus relaciones causas y efecto (Fox, 2017). Su definición etimológica viene del griego *physis* que significa naturaleza y *logos* significa estudio. Por tal motivo la fisiología se encarga de estudiar los mecanismos de funcionamiento dentro del organismo a diferentes niveles, desde los mecanismos que ocurren a nivel molecular, nivel celular, en los tejidos, órganos hasta el estudio y comprensión de los sistemas de una forma general (Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008). La fisiología se ha encargado de resolver dudas sobre cómo se llevan a cabo los mecanismos y cuáles de estos debe realizar el organismo, para poder efectuar los diferentes procesos como respiración, nutrición, transporte de nutrientes, energía, entre otros. Todas las actividades fisiológicas del organismo se ejecutan mediante un proceso, debido a que son rutas secuenciales que se van generando para poder alcanzar un fin. Es importante, recordar

que los conocimientos fisiológicos obtenidos del organismo humano se han adquirido por medio de la observación empírica, con evidencias experimentales y por medio del método científico (Fox, 2017).

1.1.5 Anatomía

Es la ciencia que se encarga de estudiar la estructura y composición de los seres vivos desde su forma, ubicación, composición entre los órganos y los huesos se denomina anatomía. Esta palabra proviene del griego *ana* que significa arriba y *tomos* que significa cortar. Cuando se unen ambas palabras se obtiene el término de diseccionar, de hecho todos los descubrimientos anatómicos obtenidos se han obtenido por medio de la disección de cadáveres (Enciclopedia de Conceptos, 2018).

1.2 Modelos matemáticos

El ser humano siempre ha sentido la necesidad de tener conocimiento sobre las cosas o procesos para poder saber cuáles son las decisiones más adecuadas ante diferentes escenarios. Por tal motivo, se establece la necesidad de realizar modelos puesto que estos constituyen una representación de los aspectos esenciales y del conocimiento existente de los sistemas, procesos u objetos que se deseen estudiar. Existen gran cantidad de aplicaciones en las cuales se usan los modelos en ingeniería: investigación y desarrollo, diseño, control, optimización, entre otros. Para esta tesis los modelos que son de interés son los modelos matemáticos.

Los modelos matemáticos son una representación del comportamiento del proceso que se desea estudiar y con dicha representación se obtiene una predicción de las variables de interés. Puede implementarse en simulación para fines de control, de optimización, de análisis de sensibilidad y de esta manera conocer los valores posibles ante otros escenarios (Korn, 2003). El modelado de procesos tiene como objeto los sistemas, es decir el conjunto de reglas, métodos, principios y elementos relacionados, entre ellos y con su entorno (L. Gómez, Amicarelli, Alvarez, & di Sciascio, 2013).

El modelado de sistemas está dividido en clases según la cantidad de información que contenga este sobre el fenómeno a modelar en particular (L. Gómez et al., 2013):

- Modelos explicativos o caja blanca
- Modelos descriptivos o caja gris
- Modelos predictivos o caja negra

Otra taxonomía existente para los modelos es con respecto al conocimiento previo del sistema de proceso a estudiar (L. Gómez et al., 2013), (H. Alvarez et al., 2009) y se clasifican en:

- **Modelos fenomenológicos o de caja blanca:** estos modelos están basados completamente en leyes físicas y químicas y se describen mediante ecuaciones matemáticas todos los fenómenos que ocurren en el proceso a modelar. Generalmente, estos modelos están compuestos por ecuaciones diferenciales y ecuaciones algebraicas (Van Lith, 2002).
- **Modelos empíricos o de caja negra:** en este caso los modelos de esta categoría no están diseñados con alguna ley ya sea física o química. O con ecuaciones que describan fenómenos de transporte o transferencia para los sistemas de proceso presentes. Estos están creados con relaciones de la entrada y salida de las variables de interés del proceso, estos modelos no dan una explicación acerca de los fenómenos que ocurren dentro de los sistemas de proceso. Modelos autorregresivos (ARMA, ARMAX), redes neuronales son algunos tipos de modelos empíricos o caja negra (Van Lith, 2002).
- **Modelos de caja gris, en el cual hace una combinación de modelos fenomenológicos y empíricos:** en los modelos tipo caja gris, se encuentran los modelos denominados modelos semifísicos de base fenomenológica (MSBF) y los modelos semifísicos de base empírica. Los MSBF tienen una estructura de tipo fenomenológica (H. Alvarez et al., 2009). Este modelo utiliza una estructura matemática que contiene toda la mayor cantidad de información fenomenológica del sistema de proceso que se está investigando, es decir la descripción de los procesos de transporte, termodinámica, balances de masa, movimiento o calor, o ecuaciones constitutivas del proceso que se requiere analizar, por esto se dice que el modelo es de base fenomenológica (C. Gómez, Calderón, & Álvarez, 2008). La

palabra semifísico se otorga, debido a la adición de formulaciones empíricas para algunos de los parámetros presentes en las ecuaciones (H. Alvarez et al., 2009).

Por tal motivo, un MSBF permite ofrecer una mayor comprensión del fenómeno, pues se basa en los principios físicos que rigen el fenómeno para obtener los modelos, permitiendo obtener modelos descriptivos.

El modelo que se debe usar depende del nivel de interpretabilidad que se desee obtener del proceso, si el modelo solo debe responder a preguntas sobre la relación entre las salidas y entradas de las variables un modelo empírico puede usarse. Pero si el fin del modelado es conocer los fenómenos de transferencia de masa, calor o movimiento, según sea el caso, y dar respuesta de estos fenómenos como afectan las variables relevantes del proceso es importante considerar un modelo caja gris y estar lo más cercano a un modelo caja blanca. Lo anterior con el fin de usar lo mínimo las relaciones empíricas para algunos parámetros del proceso. En la figura 1-1 se enlistan algunos ejemplos acerca de los tipos de modelos que usan diferentes áreas del conocimiento.

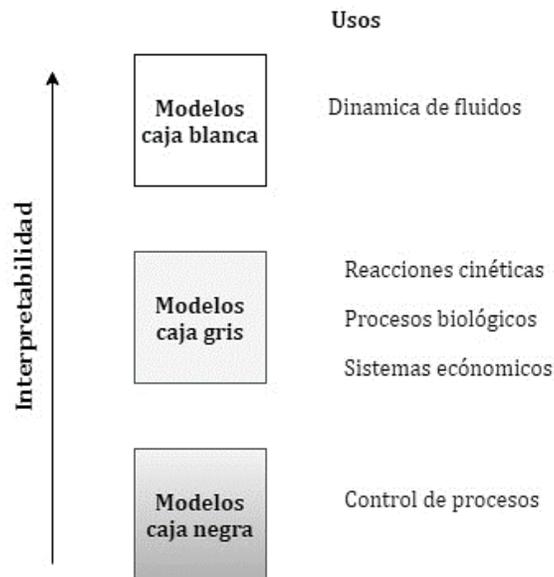


Figura 1-1: Nivel de interpretabilidad en modelos caja negra, blanca y gris (Van Lith, 2002)

Existen diferentes clases de modelos matemáticos según el objetivo del modelado y su estructura, a continuación se mencionan de manera general las diferentes maneras de clasificar un modelo (Van Lith, 2002), (Hangos & Cameron, 2001):

- Modelos lineales y no lineales
- Modelos estáticos y dinámicos
- Modelos de parámetros distribuidos y parámetros concentrados
- Modelos continuos y modelos discretos
- Modelos en el dominio de la frecuencia y en el dominio del tiempo
- Modelos estocásticos y determinísticos
- Modelos empíricos y fenomenológicos

En esta tesis se desarrolla un modelo no lineal, dinámico, de parámetros concentrados en el dominio del tiempo y determinístico de base fenomenológica.

1.3 Metodología de modelado semifísico de base fenomenológica (MSBF)

En la sección anterior se describieron diferentes tipos de modelo, para el caso de interés se trabajará con modelos semifísicos de base fenomenológica.

Los modelos semifísicos de base fenomenológica han permitido reducir la complejidad matemática de las ecuaciones que gobiernan el modelo y otorgar un buen nivel de interpretabilidad de los fenómenos que se están llevando a cabo en los procesos a estudiar. En el presente trabajo se va a hacer uso de la metodología de Modelado Semifísico de Base Fenomenológica (MSBF), desarrollada por el Grupo de Investigación en Procesos Dinámicos- KALMAN de la Universidad Nacional de Colombia de la sede Medellín.

La metodología propuesta por Alvarez (2009) consiste en una secuencia de pasos, donde se evidencia que la estructura del modelo cuenta con los principios de conservación, ecuaciones constitutivas y de formulaciones empíricas necesarias. También hace uso de analogías con el fin de realizar una aproximación de los procesos a modelar a modelos u

objetos de los cuales ya se tenga un conocimiento previo, con el fin de facilitar la abstracción del modelo.

La metodología consta de diez pasos, los pasos 1 al 3 corresponden a la etapa de preconstrucción del modelo. Los pasos 4 al 9 corresponden a la etapa de construcción del modelo y finalmente los pasos 10 y 11 son de la etapa de posconstrucción del modelo (H. Alvarez et al., 2009). A continuación se describen los pasos propuestos, además esta metodología es complemento de las metodologías presentadas por Ashby (1992), Hangos & Cameron (2001), Ljung & Glad (1994). Los cuales tienen tres grandes fases al momento de construir un modelo. Estas fases son:

1.3.1 Preconstrucción del modelo

En esta fase los objetivos son:

- Conocer la naturaleza del problema.
- Identificar y describir el problema.
- Determinar el nivel de especificación del modelo.
- Identificar los fenómenos y mecanismos relevantes de los procesos.
- Definir sistemas de procesos (subsistemas).

Los pasos detallados se describen a continuación:

1. **Elaborar una Descripción Verbal y un Diagrama de Flujo de Proceso que se complementen.** Al momento de realizar un modelo, es importante tener total claridad del proceso, y poder realizar una correcta abstracción del proceso como un sistema. Tener la capacidad de redactar un texto que describa todos los fenómenos que ocurren en el proceso y describir las características más importantes según el objetivo del modelado. Complementando, el texto es importante representar el proceso de manera gráfica y mostrar lo que se desea modelar, tanto de las separaciones físicas como las corrientes involucradas. Con este paso se pretende que el lector pueda entender de una manera correcta el proceso y sus características.

- 2. Fijar un nivel de Detalle para el Modelo, de acuerdo con su utilización: ¿Qué preguntas contestará el modelo?** Este paso depende del objetivo de modelado, alcances y el deseo que tenga el modelador. En este paso se describirá tanto las características del proceso y cuál es el resultado que se espera del modelo, es decir, se desea indagar sobre los fenómenos que ocurren en el proceso de interés a nivel microscópico o a nivel macroscópico. ¿El objetivo del modelado si amerita llegar hasta el nivel microscópico, es decir llegar hasta ese nivel de complejidad matemático? Según la necesidad del nivel de detalle se plantea la hipótesis del modelado, en la cual se describen analogías al proceso a modelar. Dichas analogías se usan con el fin de facilitar la comprensión de este, debido a que se realizan con procesos ya conocidos.
- 3. Definir tantos Sistemas de Proceso sobre el Proceso que se modelará como los exija el Nivel de Detalle y realizar una representación de la relación de todos los sistemas de proceso en un diagrama de bloques.** Es importante separar el proceso a modelar en sistemas, con el fin de facilitar el análisis de este. A estas separaciones se le denomina sistema de proceso. Los sistemas de proceso se pueden separar teniendo en cuenta: las separaciones físicas presentes en el proceso o en los equipos que se encuentren involucrados, diferentes fases en los equipos de proceso o suponer límites arbitrarios (capa límite) (H. Alvarez et al., 2009). Este paso depende del nivel de detalle que se desee obtener del modelo. Luego, se realiza el diagrama de bloques, con el fin de mostrar gráficamente los sistemas de proceso seleccionado y poder observar las interacciones existentes de materia y energía.

1.3.2 Construcción del modelo

En esta fase los objetivos son:

- Establecer las ecuaciones de balance que describen los sistemas.

- Hallar (o proponer) las ecuaciones constitutivas necesarias y relevantes (reacciones químicas, coeficientes de difusión, tasas de transferencia, flujos).
- Realizar el análisis dimensional de las ecuaciones.
- Proponer las reducciones y aproximaciones necesarias con el fin de simplificar el problema.

A continuación, se describen de forma detallada los pasos que conforman la construcción del modelo:

- 4. Aplicar el Principio de Conservación sobre cada uno de los Sistemas de Proceso.** A partir de este paso, comienza la construcción formal del modelo matemático mediante el planteamiento de balances dinámicos o ecuaciones diferenciales para todos los sistemas de proceso. Al momento de realizarse los balances se realizan unas suposiciones, las cuales deben ser razonables y lógicas para el proceso a modelar. En este paso los balances que se realizan a cada sistema de proceso corresponden a un balance total de masa, balance por componentes y balance general de energía.
- 5. Seleccionar de las Ecuaciones Dinámicas de Balance (EDB) aquellas con información valiosa para cumplir el objeto del modelo.** Del paso número 4, se pueden obtener ecuaciones que no aporten información relevante al objetivo del modelado. Por tal motivo en este paso, se debe decidir que ecuaciones dan información relevante e importante para el modelo que se desea desarrollar y de esta manera dar una construcción más exacta para la estructura del modelo matemático.
- 6. Definir para las EDB esenciales, los parámetros, las variables y las constantes conocidas en cada sistema de proceso.** En este punto de la construcción del modelo, se decide cuáles serán las variables de salida, perturbaciones o parámetros conocidos en la operación del proceso y cuáles son las variables que deberá predecir el modelo matemático. Para evitar tener confusión se recomienda tabular la información con el tipo de término, simbología, unidades y significado de

la variable. Las constantes del modelo deben ser definidas bajo una adecuada referencia bibliográfica.

- 7. Hallar ecuaciones constitutivas que permitan calcular el mayor número de parámetros en cada Sistema de Proceso.** Del paso anterior, se deduce cuáles son aquellos parámetros y variables que se desean calcular. En este paso se plantean ecuaciones que permitan calcular las variables de salida o parámetros según el nivel de detalle definido previamente. Se hace uso de todo el conocimiento de la fenomenología que ocurre en el proceso (cinéticas de reacciones químicas, fenómenos de transporte y transferencia, equilibrio de fases, termodinámica). En este paso se puede hacer uso de relaciones empíricas que puedan dar información sobre la operación del proceso. Las ecuaciones constitutivas no hacen parte de la estructura básica del modelo.

1.3.3 Posconstrucción del modelo

En esta fase los objetivos son:

- Implementar el modelo computacionalmente.
- Verificación de la información aportada en cada nivel de especificación.
- Sintonizar y validar el modelo.
- Usar el modelo (Análisis, control, diseño, entre otros).

Y los pasos detallados de esta fase se describen a continuación:

- 8. Verificar los Grados de Libertad del modelo.** En este punto, la estructura del modelo ya está realizada, pero es importante observar si el modelo ya se puede resolver. Los grados de libertad se calculan (para cada sistema de proceso) restando el número de ecuaciones con las incógnitas presentes en el modelo, se busca que esta diferencia de un valor de cero debido a que en ese punto el modelo ya se podría resolver y obtener una única solución. Si el modelo posee más incógnitas que ecuaciones, algunas de las incógnitas deben eliminarse haciendo uso nuevamente de las ecuaciones constitutivas y planteando relaciones para volverlas explícitas, es decir obtener un submodelo.

9. **Obtener el modelo computacional o solución del modelo matemático.** Por lo general, en este caso de modelos matemáticos la solución se realizará de forma numérica, debido a que está formado por ecuaciones diferenciales no lineales. Por tal motivo, se debe seleccionar un software y programar un método que permita dar solución del modelo desarrollado. En este paso es importante analizar los ajustes que se realizan los algoritmos de solución puesto que pueden dar comportamientos dinámicos diferentes a lo esperado.

10. **Validar el modelo para diferentes condiciones y evaluar su desempeño.** Este es el último paso que se realiza para la elaboración de un modelo, y consta de analizar el desempeño obtenido del modelo computacional en comparación con valores reales tomados del proceso, de la literatura o del comportamiento esperado de ese tipo de procesos. El modelo se valida bajo ciertas condiciones y estas condiciones dan su alcance o nivel de generalización.

1.4 Modelado de procesos fisiológicos y anatómicos

El modelado del proceso respiratorio ha sido ampliamente estudiado desde la fisiología y de la anatomía, los modelos desarrollados en la respiración en humanos pueden clasificarse en:

- **Modelos estocásticos:** estos modelos también son conocidos como modelos probabilísticos debido a que al menos una variable es tomada al azar y las relaciones entre variables son tomadas por medio de funciones probabilísticas, como se puede evidenciar en Busha & Banis (2017) en el cual simulan la respiración humana usando una función de probabilidad teniendo en cuenta que la respiración tiene una característica de escalamiento temporal y por tanto diseñaron un patrón aleatorio y similar a la respiración.

- **Analogías con circuitos:** los circuitos permiten visualizar la información de una manera más versátil y son usados para representar diferentes fenómenos de

resistencia de las transferencias de calor, masa y movimiento en los procesos. Los circuitos pueden representar diferentes componentes del sistema respiratorio. En el artículo Pelosi et al. (1997) hacen uso de las resistencias para elaborar un modelo de resorte y amortiguador con el fin de describir la mecánica respiratoria del flujo y las propiedades mecánicas del sistema para pacientes que se encuentran sedados y paralizado. Ben-Tal (2006) también usa los circuitos para representar el sistema respiratorio, pero describe diferentes configuraciones del sistema según las características de este, es decir, cuando los pulmones son rígidos, flexibles, con intercambio gaseoso y con intercambio de transporte. Un uso diferente, para el modelado en representación en circuitos es realizar la identificación del sistema en el dominio de la frecuencia como lo realiza Jabłoński & Mroczka (2009).

- **Modelos de optimización:** son modelos o problemas matemáticos en los cuales se tiene una función de costo y se desea encontrar un valor en el cual una función de costo obtenga su menor o mayor valor según el objetivo del modelado (Beer, 2007). Como lo realiza Serna et al., (2016) en el artículo, en el cual desean minimizar el trabajo requerido para realizar la respiración, realizando un ajuste a los parámetros del modelo. El estudio se llevó a cabo con inhalaciones de diferentes cantidades de CO_2 , y se usaron las siguientes variables: volumen de inspiración y expiración, tiempo de la ventilación.

En un modelo dinámico, se puede hacer uso de las metodologías de optimización como lo realizan en Calderonet et al., (2017), el cual hacen uso de la formulación Euler-Lagrange para hallar la mínima carga de trabajo del sistema respiratorio. Otra aplicación tanto de optimización como de respiración es el tema de buceo como lo estudia Trassinelli (2016), el cual se encarga de minimizar el costo energético al realizar las sumersiones.

- **Modelos termodinámicos:** esta clase de modelos ofrecen una explicación de los fenómenos y relaciones termodinámicas del proceso respiratorio, como lo realiza Dantzig et al., (1961). Dantzig mediante el concepto de potencial químico de Gibbs calcula el equilibrio del sistema. Teniendo en cuenta los compuestos presentes en el aire de los alvéolos, el plasma sanguíneo y en los glóbulos rojos.

También se desarrollan modelos acerca de la respiración celular que se lleva a cabo en la mitocondria, debido a que la transformación de azúcar y oxígeno en moléculas de ATP, se llevan a cabo por varias reacciones bioquímicas y la energía que se encuentra en los enlaces de la glucosa se convierte en moléculas de ATP, la cual es considerada como la moneda energética del cuerpo (Beard, 2005) (Gnaiger, Lassnig, Kuznetsov, Rieger, & Margreiter, 1998).

- **Modelos dinámicos:** esta clase de modelos son los modelos que más se han desarrollado del tema y están compuestos con y sin ecuaciones diferenciales. El autor pionero en las investigaciones acerca del proceso respiratorio en humanos Howard et al., (1965) realiza balances de materia teniendo en cuenta la cantidad de gases en el cuerpo, pulmones y cerebro, hace uso de ecuaciones empíricas para calcular el coeficiente de disociación del CO_2 , pero no tiene en cuenta la difusión. A partir, de este autor surgen muchas investigaciones en el tema de la respiración en adultos, centrándose los diferentes autores en diferentes temáticas como: almacenamiento y transporte de gases en los espacios anatómicos (Mogensen, Karbing, Steimle, Rees, & Andreassen, 2012), también en la inclusión del sistema cardiovascular debido a que este sistema es el que transporta el medio para transportar el oxígeno por todo el organismo (Calderon et al., 2017), (Kappel, Fink, & Batzel, 2007). Existen autores que proponen modelos acerca de la mecánica respiratoria según diferentes configuraciones de los pulmones, en función de la flexibilidad (Ben-Tal, 2006). En todos los modelos evidenciados dejan de lado el término de la difusión en el proceso de transferencia de masa (Whiteley, Gavaghan, & Hahn, 2003) si realiza un modelo del transporte de gas en los pulmones, en la membrana alveolar, plasma y en las células y considera una difusividad constante para el transporte. Las ecuaciones que describe el modelo son ecuaciones diferenciales parciales, las cuales representan un mayor nivel de complejidad matemática.

Las aplicaciones del modelo que se han desarrollado para estudiar son diversas y van desde analizar la respuesta del sistema cardio-respiratorio cuando hay cambios en la presión del cuerpo producidos por estrés ortostático, que es producido por la parte inferior del cuerpo (Calderon et al., 2017), hasta estudiar todos los

fenómenos que ocurren con el sistema respiratorio cuando se está realizando buceo. Otros temas que se han estudiado dentro del buceo son: las relaciones existentes entre las presiones interna y externa de los gases (Randall et al., 1999) y el modelo de la flotabilidad de un buceador (Valenko, Mezgec, Pec, & Golob, 2016).

- **Modelos computacionales:** esta clase de modelos sirven para simular, estudiar y entender el comportamiento de sistemas con altos niveles de complejidad, en los cuales existen gran cantidad de variables que dan información del sistema. Se modelan bajo el campo de acción de las matemáticas, la física y la informática. Para el tema en particular de la respiración en humanos, es importante destacar que el modelado computacional es capaz de modelar diferentes niveles de un sistema biológico, desde el nivel celular hasta el nivel de tejidos y órganos (NIBIB, 2016). En el proceso de la respiración en humanos, por medio de modelos computacionales se ha podido establecer como es la relación entre el flujo de aire, los tejidos pulmonares y las vías respiratorias (Roth, Yoshihara, Ismail, & Wall, 2017). Otro elemento del sistema respiratorio que ha sido representado por medio del modelado computacional es el diafragma, con el fin de entender los fenómenos mecánicos que ocurren en el proceso y el método usado es el de elementos finitos (Saadé et al., 2006). Para complementar la parte mecánica del proceso respiratorio Zordan et al., (2006) realiza el modelado de todo el torso, es decir incluye tanto el diafragma como los músculos que son responsables de la respiración.
- **Modelos experimentales:** también denominados caja negra, es un modelo basado en datos que son tomados bajo diferentes experimentos (Hangos & Cameron, 2001). En esta clase de modelos se obtiene una curva de ajuste de datos según las diferentes herramientas existentes. Los temas que se han estudiado bajo este enfoque son modelos de pánico y cómo reacciona la respiración ante diferentes niveles de CO₂ (Leibold et al., 2015). También se ha estudiado el buceo en temas como realizar simulación de buceo ante cambios de condiciones en la cara mediante exposición a corrientes frías (Shamsuzzaman et al., 2014), y como afecta el buceo a los hombres (Van Ooij et al., 2014). Otras aplicaciones deportivas es la implicación de diferentes niveles de volumen de oxígeno en ciclistas (Oueslati,

Boone, Tabka, & Ahmaidi, 2017) y el análisis de la saturación arterial a diferentes alturas, específicamente cuando se escalan montañas a más de 3000 m (Compte-Torrero et al., 2005). Adicionalmente, se han realizado estudios acerca de la anatomía de los alvéolos mediante el uso del gas ^{129}Xe (Stewart, Parra-Robles, & Wild, 2016). En la figura 1-2 se muestra gráficamente la clasificación de los modelos encontrados en la revisión de bibliografía realizada. Debido a que la mayoría de los modelos realizados en la literatura son modelos dinámicos, estos se terminan de enlistar en la figura 1-3.

Figura 1-2: Estado del arte de modelos en el proceso respiratorio en un humano adulto sano

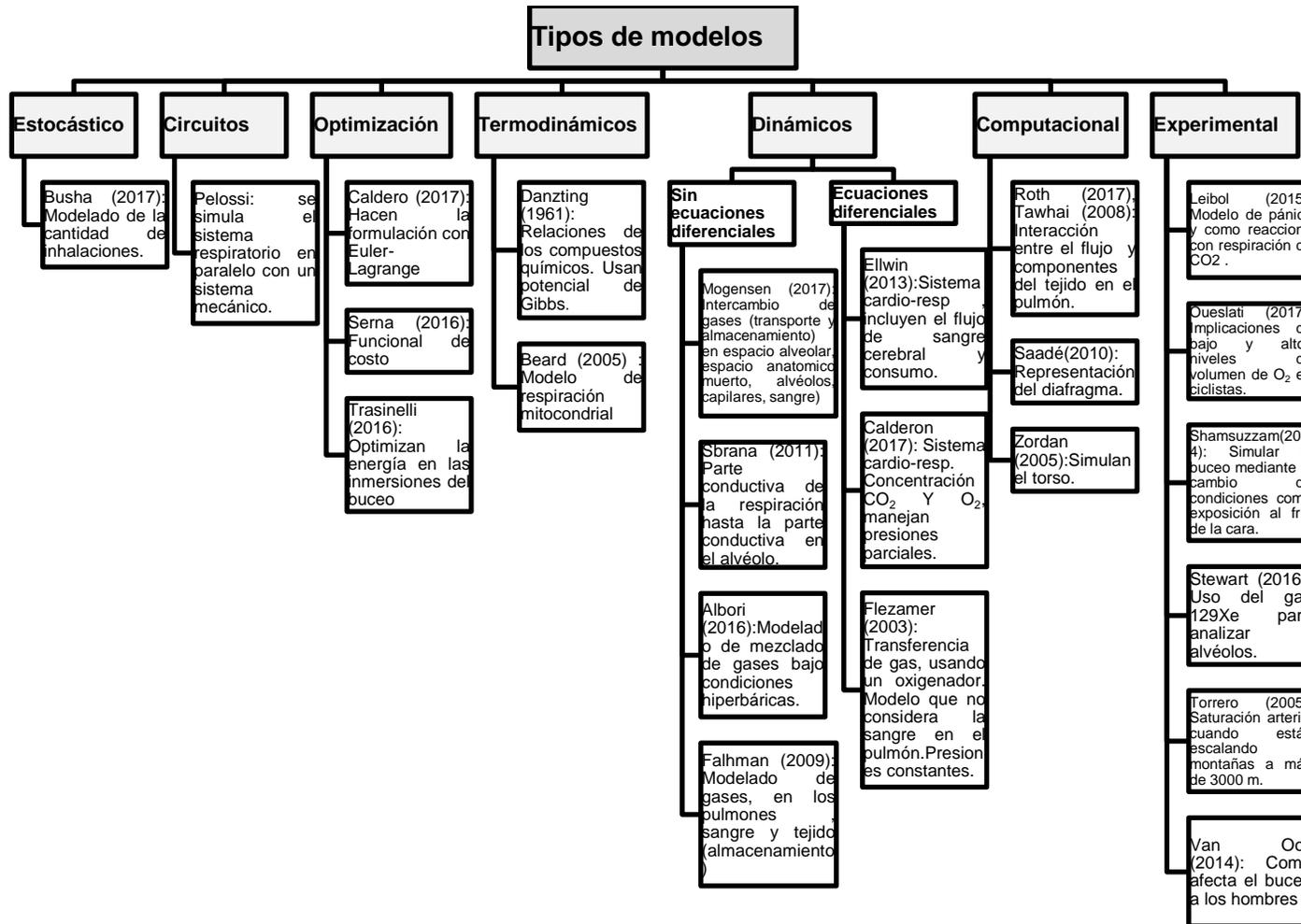
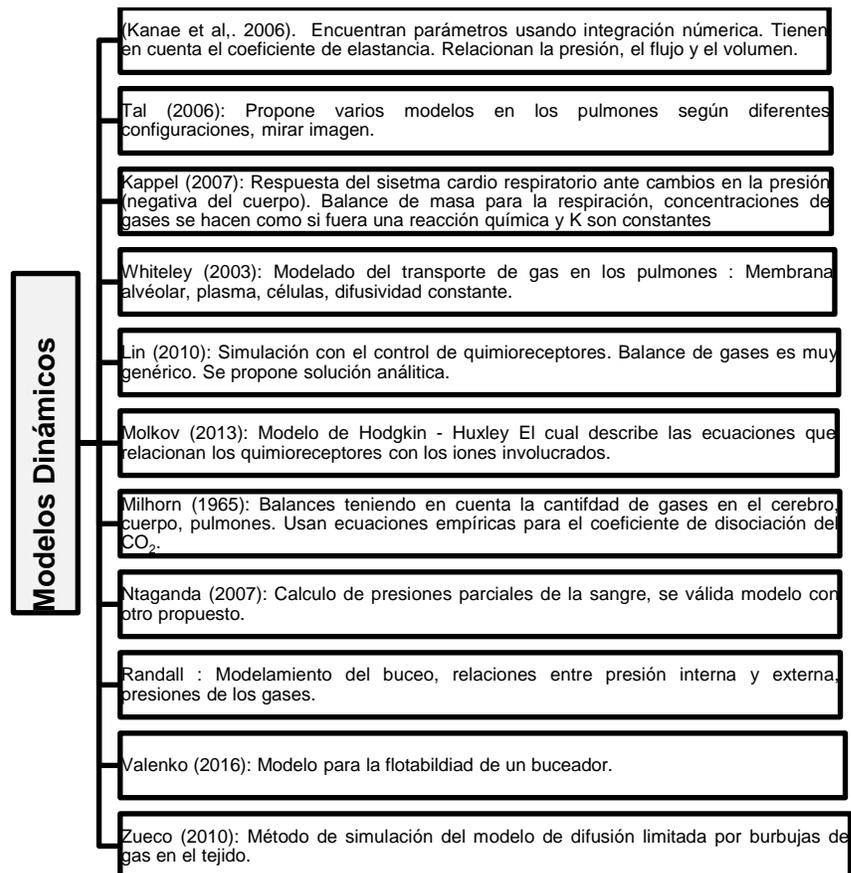


Figura 1-3: Estado del arte de modelos dinámicos del proceso respiratorio en un humano adulto sano



Lo anterior se debe a los resultados encontrados en la revisión sistemática de la literatura, esta se realizó mediante la búsqueda en bases de datos de palabras claves relacionadas con el modelamiento en el proceso respiratorio. Algunas palabras claves que se usaron fueron: “Mathematical modeling”, “respiratory”, “breathe”, “alveoli”, “lungs”. Y las preguntas planteadas para realizar la revisión fueron:

- **P1:** ¿Cómo se ha realizado la validación de los modelos?
- **P2:** ¿Cuál escala se estudia en los modelos reportados sobre la respiración?
- **P3:** ¿Cuáles son las variables que se han estudiado en el proceso de respiración en humanos?
- **P4:** ¿Por qué son importantes los patrones respiratorios?

- **P5:** ¿Cuál es el papel del modelamiento dinámico en procesos en el proceso de la respiración en humanos?

Luego de la revisión bibliográfica se observó que el modelado del proceso de respiración en humanos se concentra en dos grandes clases de fenómenos: modelos de los fenómenos mecánicos y los modelos de los fenómenos de transporte. Ambas clases de fenómenos se encuentran modelados a varias escalas y desde diferentes enfoques: experimental, estocástico, optimización, computacionales, termodinámicos y dinámico. Las clases de fenómenos que existen en el proceso respiratorio en humanos son:

- **Fenómenos mecánicos:** en los fenómenos mecánicos del proceso de la respiración se estudia la relación existente entre el volumen, la presión y el flujo de aire existente en los pulmones, como lo realiza el autor Ben-Tal (2006), el cual propone diferentes modelos en la mecánica respiratoria según una configuración determinada para los pulmones, por ejemplo, determinando los pulmones como flexibles o no flexibles (Ben-Tal, 2006); o como Kappel et al. (2007), el cual realiza un estudio del sistema respiratorio ante cambios de presión.

- **Fenómenos de transporte:** dentro de los artículos que ofrecen un acercamiento más próximo al modelamiento dinámico de fenómenos de transporte de masa del proceso respiratorio está el de Mogensen et al. (2012), el cual realiza un modelo sobre el intercambio de gases para el transporte y el almacenamiento en el espacio alveolar, espacio anatómico muerto, alvéolos, capilares, sangre. Por otro lado, Sbrana et al. (2011), desarrolla un modelo con el cual describe la conducción del aire desde que entra por la nariz hasta que llega a los alvéolos.

El primer autor que reporta un modelo del proceso respiratorio es Howard et al. (1965), el cual desarrolló balances teniendo en cuenta la cantidad de gases en el cerebro, cuerpo, pulmones. Ellos usan ecuaciones empíricas para el cálculo del coeficiente de disociación del CO_2 ; luego de este modelo se han realizado diversos modelados sobre el sistema respiratorio basados en Howard et al. (1965).

- **Otros fenómenos:** otros fenómenos que se estudian en los modelos corresponden a las características del sistema es decir la impedancia, viscoelasticidad y

heterogeneidad en los pulmones (Ionescu & Kelly, 2017) y; a variables del procesamiento de señales como lo es el dominio de la frecuencia de la respiración (Jabłoński & Mroczka, 2009). También existen diferentes modelos donde estudian el intercambio de gases durante el buceo (Andersson, Biasoletto-Tjellström, & Schagatay, 2008).

En cuanto a los patrones respiratorios en la literatura se ha establecido la relación entre patrones respiratorios y el efecto que tienen sobre las emociones (Bloch, 2007), (Rainville, Bechara, Naqvi, & Damasio, 2006). Uno de los patrones respiratorios más usados es el patrón circular, se ha establecido una relación entre el patrón circular y la disminución del stress (Buric, Farias, Jong, Mee, & Brazil, 2017).

A partir de la Revisión Sistemática de la literatura realizada, surgieron las siguientes conclusiones:

Aunque sí existen modelos respiratorios, los modelos disponibles en literatura se encuentran muy dispersos entre sí, es decir que cada uno trabaja una parte del Sistema respiratorio y no hay un modelo conjunto de los fenómenos mecánicos y de transporte. Tampoco en los modelos se ha trabajado con el fenómeno difusivo a pesar de ser el fenómeno predominante en la transferencia de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y los alvéolos, lo anterior debido a que la transferencia de masa es rápida.

Además, se evidencio que en la bibliografía no existen modelos del sistema respiratorio que estudien y expliquen el efecto de los patrones respiratorios en las variables relevantes del proceso.

2.Preconstrucción del modelo

En esta etapa inicial de la construcción del modelo se realizan diferentes formas de abstracción del proceso respiratorio en humanos con el fin de crear un sistema que permita representar adecuadamente al proceso, dado que existen procesos donde se llevan a cabo los fenómenos que ocurren durante el proceso de la respiración en humanos en un adulto sano.

Por tal motivo, el uso de la abstracción en los procesos facilita la elaboración de las ecuaciones matemáticas, que permiten entender y modelar el proceso de interés, en este caso el proceso de respiración en humanos, en esta etapa también se limita el alcance del modelado de los sistemas. En las siguientes secciones se da inicio a la metodología MSBF, comenzando con la descripción verbal del proceso, diagrama de flujo del proceso, luego se fija el nivel de detalle del modelo, la hipótesis de modelado y por último se definen los sistemas de proceso de interés según el objetivo del modelado.

2.1 Paso 1: Elaborar una Descripción Verbal y un diagrama de Flujo de proceso que se complementen

El proceso respiratorio en humanos está compuesto por varias etapas (John E. Hall & Guyton, 2016):

1. Conducción en las vías respiratorias
2. Intercambio de aire entre la atmosfera y los pulmones: Inhalación y exhalación
3. Intercambio de O_2 y CO_2 entre pulmones y sangre
4. Transporte de O_2 y CO_2 por medio de las venas y arterias
5. Intercambio de gases entre la sangre y la célula

El modelo no describe la conducción en las vías respiratorias, debido a que el objetivo en el cual se va a centrar el trabajo es el estudio del cambio de concentraciones de los gases en los pulmones. Y no los fenómenos mecánicos que se necesitan para llevar a cabo la conducción de los gases por las vías respiratorias. Por tanto, se realizará una descripción de los ítems 2 al 5 del proceso respiratorio en humanos.

El proceso de respiración en humanos está compuesto por las siguientes etapas:

2.1.1 Inhalación y exhalación

El aire que ingresa y sale de los pulmones y se transporta por medio de las vías respiratorias se debe a un proceso activo de los músculos de la caja torácica, los cuales mediante la contracción son capaces de crear gradientes de presión, generando de esta manera la salida y entrada del fluido a los pulmones. Los músculos que intervienen en el proceso respiratorio son: el diafragma y los músculos de la caja torácica (intercostales externos y escalenos)(Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008) .

El proceso de inhalación del aire se puede evidenciar de manera gráfica en la figura 2-1, y ocurre cuando los músculos del tórax y el diafragma se contraen. El diafragma logra desplazarse alrededor de 1.5 cm y pierde su forma abovedada para tomar una forma tensa en el abdomen. Los músculos intercostales externos y escalenos se contraen y tiran las costillas hacia arriba y hacia afuera. Ocasionando que la cavidad torácica aumente su tamaño y por tal motivo los pulmones logran expandirse, aumentando su volumen un 20 a 45 %, mientras la presión disminuye (de acuerdo con la ley de Boyle) a comparación de la presión ambiental, y de esta manera se logra que el aire fluya hacia el interior de los pulmones. En la Figura 2-1, el número uno (1) representa el diafragma, el dos (2) y (3) hace referencia a las costillas, el número cuatro (4) representa el aire que ingresa a los pulmones y por último el número cinco (5) representa el aire que ingresa a los pulmones por las vías respiratorias. El flujo 5 de la Figura 2-1 corresponde al flujo de masa 1 de la Figuras 2-17 y 2-18

2. Preconstrucción del modelo

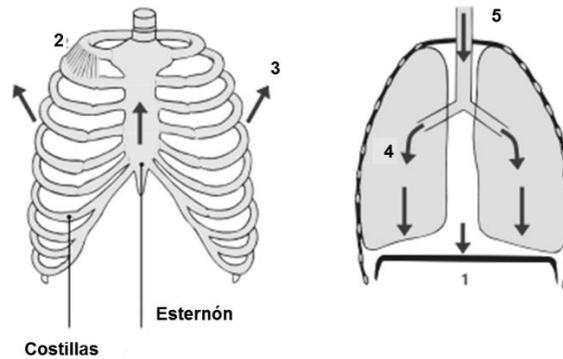


Figura 2-1: Inhalación del sistema respiratorio (Diagram group, 2005).

El proceso de exhalación sucede de manera contraria, ocurre cuando los músculos de la caja torácica y el diafragma se relajan, ocasionando un retroceso elástico en la caja torácica, el diafragma y pulmones. Ocasionando que estos vuelvan a su posición original como se puede evidenciar en la figura 2-2. A medida que los pulmones van regresando a su forma original se va disminuyendo el volumen pulmonar, ocasionando un aumento en la presión de aire en los pulmones (el máximo valor de presión que pueden alcanzar es de 1 mmHg sobre la presión atmosférica) y de esta manera se logra que el aire contenido en los pulmones fluya nuevamente al exterior.

En la Figura 2-2 el número seis (6) representa el diafragma, los números siete (7) y ocho (8) representan las costillas, el número nueve (9) el aire que sale de los pulmones y el número diez (10) el aire saliendo por las vías respiratorias. El flujo 10 de la Figura 2-2 corresponde al flujo de masa 16 de las Figuras 2-17 y 2-18.

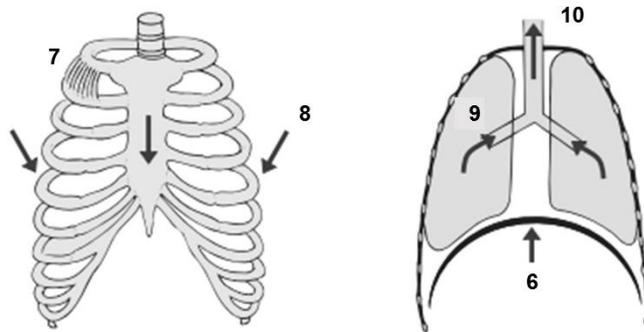


Figura 2-2: Exhalación del sistema respiratorio (Diagram group, 2005)

El movimiento de los músculos de la caja torácica y el diafragma durante el proceso de inhalación y exhalación producen un cambio en el volumen de los pulmones, como se describió anteriormente y el estudio de los diferentes volúmenes y capacidades pulmonares se le denomina ventilación pulmonar, dicho estudio se realiza registrando el movimiento del volumen del aire que entra y sale de los pulmones mediante el método denominado espirometría. El espirómetro se puede evidenciar en la Figura 2-3.

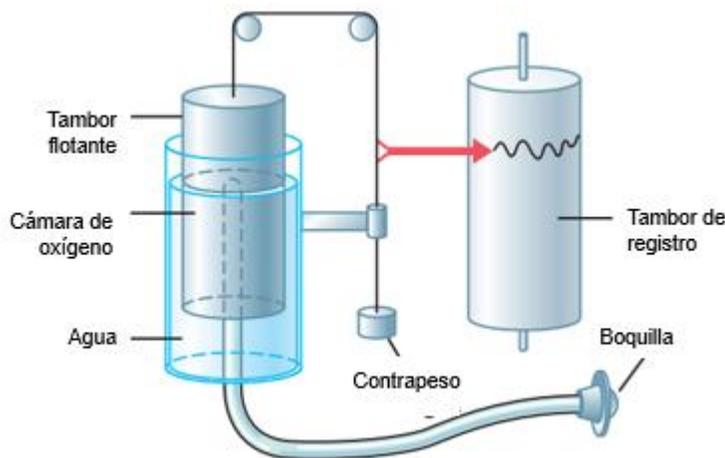


Figura 2-3: Espirómetro básico (John E. Hall & Guyton, 2016)

Existen dos conceptos asociados a la ventilación pulmonar: los volúmenes pulmonares (cuando se suman todos los volúmenes da el valor máximo de expansión de los pulmones) y las capacidades pulmonares (combinaciones de volúmenes pulmonares). A continuación, se enlistan los valores promedio para un hombre adulto sano (John E. Hall & Guyton, 2016):

- **Volumen corriente:** hace referencia al volumen de aire que se inspira o espira en cada respiración normal. Aproximadamente tiene un valor de 500 ml.
- **Volumen de reserva inspiratoria:** se refiere al volumen adicional de aire que puede ingresar a los pulmones partiendo desde el volumen corriente y se realiza con una fuerza plena. El valor aproximadamente es de 3000 ml.
- **Volumen de reserva espiratoria:** es el volumen adicional de aire que se puede espirar desde el valor final del volumen corriente, dicho volumen sale del sistema mediante una espiración forzada. Normalmente tiene un valor de 1100 ml.

2. Preconstrucción del modelo

- **Volumen residual:** este valor hace referencia al volumen de aire que queda en los pulmones luego de realizar una espiración forzada. Tiene un valor de 1200 ml.
- **Capacidad inspiratoria:** esta hace referencia a la suma del volumen corriente más el volumen de reserva inspiratoria, y dice la cantidad de aire que una persona puede inspirar desde el nivel normal hasta tener un máximo nivel de distensibilidad en los pulmones. El valor es aproximadamente de 3500 ml.
- **Capacidad residual funcional:** en esta capacidad se suma el volumen de reserva espiratoria más el volumen residual. Y es la cantidad de aire que queda en los pulmones al final de una espiración normal. Tiene un valor aproximado de 2300 ml.
- **Capacidad vital:** está capacidad tiene en cuenta el volumen de reserva inspiratorio más el volumen corriente más el volumen de reserva espiratorio. Y está capacidad da cuenta de la máxima cantidad de aire que puede expulsar una persona, después de llenar completamente los pulmones hasta realizar la máxima espiración. Aproximadamente tiene un valor de 4600 ml.
- **Capacidad pulmonar total:** esta capacidad da el valor del volumen máximo al cual se puede expandir los pulmones realizando el máximo esfuerzo posible y se obtiene sumando la capacidad vital más el volumen residual. El valor es aproximadamente de 5800ml.

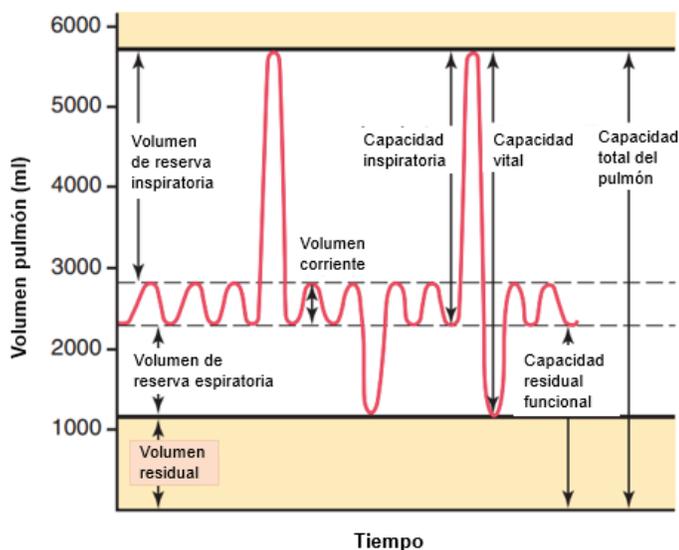


Figura 2-4: Volúmenes y capacidad pulmonar (John E. Hall & Guyton, 2016)

La función de la ventilación pulmonar es renovar el aire continuamente, para garantizar la transferencia de gases entre el aire de los alvéolos y los capilares pulmonares periféricos. La ventilación pulmonar incluye los alvéolos, los sacos alveolares, los conductos alveolares y los bronquiolos respiratorios, la velocidad a la que llega el aire a estas zonas se le denomina ventilación alveolar (John E. Hall & Guyton, 2016).

Otro término importante en la ventilación pulmonar es el espacio muerto, el cual define aquellas zonas donde queda el aire en el cual no va a existir intercambio gaseoso. Este espacio está compuesto por la nariz, faringe y la tráquea. El aire contenido en este espacio se denomina aire del espacio muerto. Cuando se realiza una inhalación, no llega a los alvéolos el aire proveniente de la atmosfera de manera inmediata. El aire que llega a estos es el resultado de una mezcla entre, el aire saliente de la espiración anterior y el espacio muerto que había antes del ciclo. Y durante la espiración, el aire que sale primero a la atmosfera es el que estaba contenido en el espacio muerto.

Debido al mezclado que existe en los pulmones por la diferencia de concentraciones entre el aire alveolar, el aire en el espacio muerto y el aire atmosférico, las concentraciones de los gases, en la tabla 2-1, se enlista las presiones parciales de los gases involucrados en la respiración durante el proceso.

Tabla 2-1: Composición gases en el proceso respiratorio. (John E. Hall & Guyton, 2016)

Gas	Aire atmosférico		Aire humidificado		Aire alveolar		Aire espirado	
	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	%
N₂	597	78.62	563.4	74.09	569	74.9	566	74.5
O₂	159	20.48	149.3	19.67	104	13.6	120	15.7
CO₂	0.3	0.04	0.3	0.04	40	5.3	27	3.6
H₂O	3.7	0.5	47	6.2	47	6.2	47	6.2
Total	760	100	760	100	760	760	760	100

En la tabla 2-1, el aire atmosférico hace referencia a la composición del aire antes de realizar la inhalación que se encuentra en la atmosfera. Luego la columna de aire

2. Preconstrucción del modelo

humidificado hace referencia a la composición del aire que ingresa al sistema respiratorio y que ha sido conducido por las vías respiratorias y humidificado completamente en estas. El aire alveolar hace referencia a la composición de aire que se encuentra en los alvéolos o unidades respiratorias del sistema respiratorio. Y, por último, en la columna del aire espirado es la composición del aire cuando sale del sistema respiratorio. Estos valores fueron tomados en un día medio fresco y claro.

2.1.2 Intercambio de CO₂ Y O₂ entre sangre y pulmones

El aire se conduce por los pulmones a través del árbol bronquial, el cual posee una vía aérea y una superficie que permite intercambio del oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y la sangre. Las dimensiones de las partes de la vía respiratoria y la superficie de intercambio se enlistan en la tabla 2-2 y la figura del árbol bronquial se puede evidenciar en la figura 2-5.

Tabla 2-2: Árbol bronquial. (Levitzky, 2007)

Etapas	Denominación	División	Diámetro (mm)	Cantidad	Área transversal (cm²)
Vía aérea	Tráquea	0	15-22	1	2.5
	Bronquios principales	1	10-15	2	100
	Bronquios más pequeños	2	1-10	4 → 1*10 ⁴	
		3			
		4			
		5			
6-11					
Superficie de intercambio	Bronquíolos	1-23	0.5-1	2*10 ⁴ → 8*10 ⁷	100 → 5*10 ³
	Alvéolos	24	0.3	3-6*10 ⁸	>1*10 ⁶

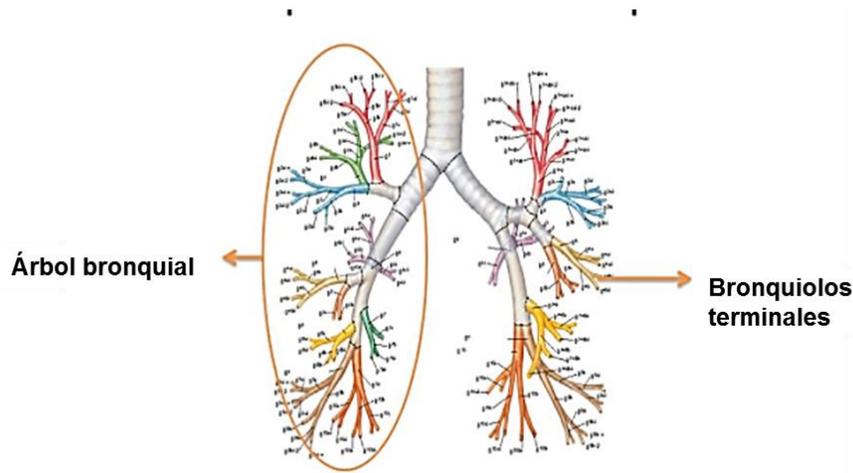


Figura 2-5: Representación del árbol bronquial (John E. Hall & Guyton, 2016).

Los alvéolos son la unidad terminal o unidad respiratoria. Tienen un diámetro aproximado de 0.2 mm y existen aproximadamente 300 millones. Las paredes alveolares son muy delgadas, y existe una red de alvéolos que se encuentran interconectados. En los alvéolos es donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso, este se realiza en forma pasiva por difusión simple a través de la fina pero extensa membrana alveolar (Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008).

Las unidades respiratorias (membrana respiratoria) o alvéolos se encuentran interconectados, y rodeados por capilares donde el flujo de sangre es laminar, logrando que los gases contenidos en los alvéolos estén muy próximos a los capilares pulmonares. El intercambio gaseoso, entre el aire alveolar y la sangre pulmonar se realiza a través de las unidades respiratorias de todas las porciones terminales del árbol bronquial. Todas las unidades respiratorias se denominan membrana respiratoria o membrana pulmonar y se pueden evidenciar en la figura 2-6 (John E. Hall & Guyton, 2016; Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008).

2. Preconstrucción del modelo

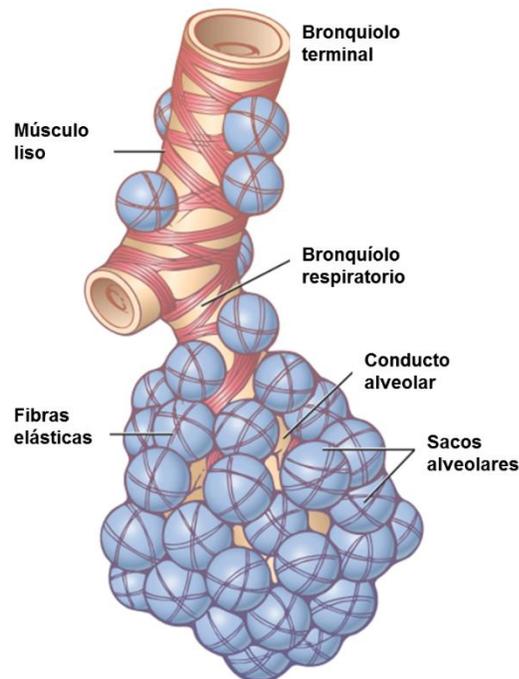


Figura 2-6: Unidad respiratoria o membrana respiratoria (John E. Hall & Guyton, 2016).

La membrana respiratoria es una superficie homogénea la cual está compuesta por varias capas por las cuales los gases deben cruzar para poder realizar el intercambio gaseoso, la primera capa de la membrana respiratoria comenzando desde el lado de los alvéolos es una fina capa de líquido que cubre los alvéolos y contiene un surfactante. Luego sigue el epitelio alveolar, membrana basal alveolar, el espacio intersticial, membrana basal capilar y por último el endotelio capilar, esta estructura de la membrana respiratoria se puede evidenciar en la figura 2-7. La membrana respiratoria tiene un espesor muy delgado de aproximadamente 0,5 micras y teniendo en cuenta los 300 millones de alvéolos que son en total, la superficie total de la membrana respiratoria es de 70 metros cuadrados (Castell & Salvador, 2014).

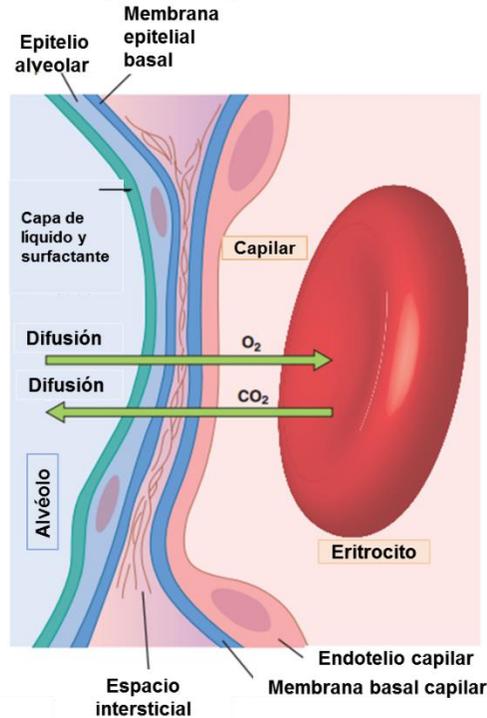


Figura 2-7: Estructura de la membrana respiratoria (John E. Hall & Guyton, 2016)

El intercambio de gases a través de la membrana respiratoria se da por la diferencia de presiones parciales para el oxígeno desde el alvéolo hacia la sangre y de CO_2 desde la sangre hacia el alvéolo, se observa de manera gráfica en la figura 2-7. Dicho intercambio de gases se encuentra regido por la ley de los gases, la cual establece que los gases fluyen de regiones que tengan alta presión parcial hacia regiones con baja presión parcial (Castell & Salvador, 2014; John E. Hall & Guyton, 2016).

La presión de oxígeno alveolar es de 100 mmHg, y la presión de oxígeno en la sangre de las venas que llega a los pulmones es de 40 mmHg, por tal motivo el oxígeno se mueve por el gradiente de presión desde el alvéolo hacia la sangre. La difusión avanza hasta que logra el equilibrio de sus presiones parciales, y la nueva presión que alcanza la sangre arterial es de 100 mmHg. Cuando la sangre arterial llega a los tejidos, el gradiente de presión se invierte, puesto que las células continuamente están demandando oxígeno para poder suplir con las funciones metabólicas, se tiene conocimiento que la presión de oxígeno intracelular es de 40 mmHg. Por tanto, el oxígeno se difunde desde la sangre hacia las células, hasta alcanzar el equilibrio, y como resultado se obtiene la sangre venosa

2. Preconstrucción del modelo

con baja presión parcial de oxígeno (Castell & Salvador, 2014; John E. Hall & Guyton, 2016).

Para el caso del dióxido de carbono la presión en la sangre es de 40 mmHg, un valor menor a los 46 mmHg del dióxido de carbono intracelular, creándose de nuevo un gradiente de presión de las células hacia los capilares que transportan la sangre. La difusión se realiza hasta alcanzar un equilibrio y la sangre venosa alcanza en promedio una presión parcial de dióxido de carbono de 46 mmHg. Cuando llega esta sangre venosa a los pulmones, se encuentra que la presión de dióxido de carbono en los alvéolos es de 40 mmHg, y en comparación a la presión con que está en la sangre venosa (46 mmHg), se genera un nuevo un gradiente de presión para el dióxido de carbono, por tal motivo se mueve este gas desde los capilares hacia los alvéolos (Castell & Salvador, 2014; John E. Hall & Guyton, 2016).

Los aspectos más relevantes que intervienen en la difusión de los gases a través de la membrana respiratorio son (John E. Hall & Guyton, 2016):

1. El grosor de la membrana
2. El área superficial de la membrana
3. El coeficiente de difusión del gas en la sustancia de la membrana
4. La diferencia de presión parcial del gas o concentración entre los dos lados de la membrana

2.1.3 Circulación pulmonar

El intercambio de gases (Oxígeno y dióxido de carbono) se realizan desde y hacia la sangre. El sistema circulatorio es el sistema que se encarga de transportar la sangre por todo el organismo y está compuesto por dos circulaciones:

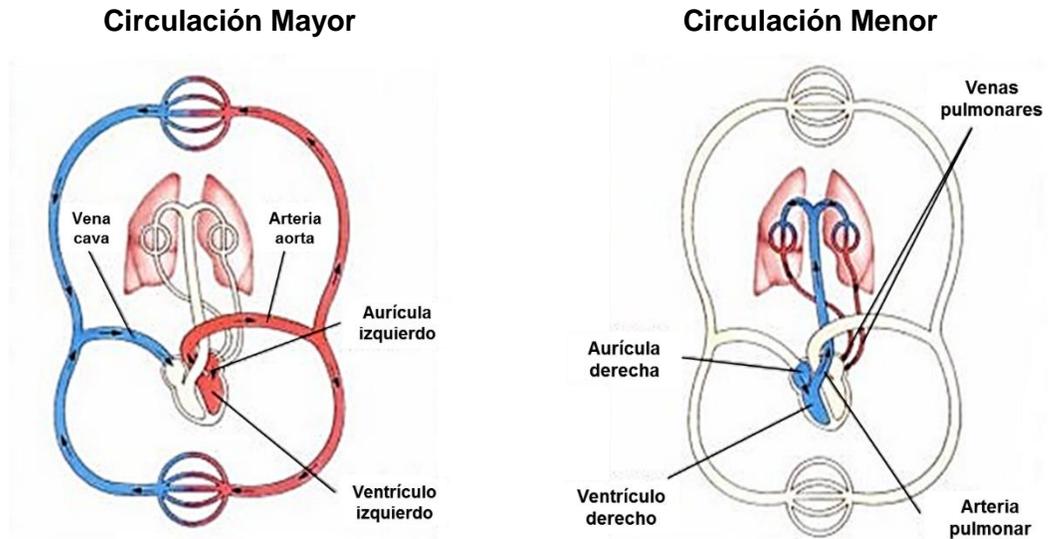


Figura 2-8: Circulación mayor y menor en el organismo

Circulación mayor: es el subsistema de arterias y venas que transporta la sangre en todo el organismo, dicha sangre lleva la sangre oxigenada a los tejidos y órganos, y a su vez se encarga de transportar el dióxido de carbono desde los tejidos y órganos a los pulmones.

Circulación menor o circulación pulmonar: es el subsistema circulatorio el cual transporta la sangre en los pulmones, a su vez este subsistema presenta un circuito especial en los pulmones la cual está compuesta por dos circulaciones:

- La primera circulación es de bajo flujo y alta presión, aporta la sangre arterial sistémica a la tráquea y a todo el árbol bronquial. Las arterias bronquiales, las cuales son ramas de la aorta torácica, irrigan la mayoría de la sangre arterial sistémica a una presión ligeramente inferior a la presión de la aorta.
- La segunda circulación es de alto flujo y baja presión, la cual suministra sangre venosa de todas las partes del organismo a la membrana respiratoria en la cual se adiciona el oxígeno y se retira el dióxido de carbono. Esta circulación comienza por el tronco de la arteria pulmonar, la cual recibe la sangre con baja concentración de

oxígeno proveniente del ventrículo derecho del corazón. La arteria pulmonar se divide en dos arterias pulmones, correspondientes a cada pulmón. Sus ramas arteriales transportan la sangre hasta las membranas respiratorias para llevar a cabo el intercambio de gases y luego realizar el intercambio. Luego de que la sangre en la arteria pulmonar se enriquece de oxígeno se convierte en vena pulmonar y devuelve la sangre a la aurícula izquierda para ser bombeada por el ventrículo izquierdo por medio de la circulación sistémica (John E. Hall & Guyton, 2016). Siempre existe al menos 0.5 litros de sangre en la circulación pulmonar, alrededor de 75 mL se encuentra en los capilares donde ocurre el intercambio gaseoso y la velocidad de flujo sanguíneo a través de los pulmones es mucho mayor que en otros tejidos (Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008).

2.1.4 Transporte de O₂ y CO₂

Luego de que el oxígeno y el dióxido de carbono se han difundido de los pulmones a la sangre por medio de los alvéolos y los capilares pulmonares (el oxígeno se difunde desde los alvéolos a la sangre y dióxido de carbono se difunde desde la sangre a los alvéolos), se da paso al transporte de los gases alrededor de todo el organismo por medio del sistema circulatorio. El transporte de gases en la sangre ocurre por medio de la hemoglobina que se encuentra en los glóbulos rojos (eritrocitos). El oxígeno se transporta por el sistema circulatorio en un 98 % por medio de la hemoglobina y un 2 % disuelto en el plasma. Gracias a la hemoglobina se puede transportar de 30 a 100 veces más de oxígeno de lo que se podría transportar el oxígeno en forma disuelta en sangre. La hemoglobina, es una proteína que se une de manera reversible con el oxígeno, mediante la reacción 2.1 (John E. Hall & Guyton, 2016):



En los capilares pulmonares donde la concentración de oxígeno aumenta, la hemoglobina capta el oxígeno, pero en los tejidos, donde existe baja concentración de oxígeno la hemoglobina es capaz de ceder el oxígeno y recibir el dióxido de carbono (debido a los cambios de pH). La presión parcial de oxígeno es el principal factor que determina la cantidad de sitios disponibles de unión entre la hemoglobina y el oxígeno.

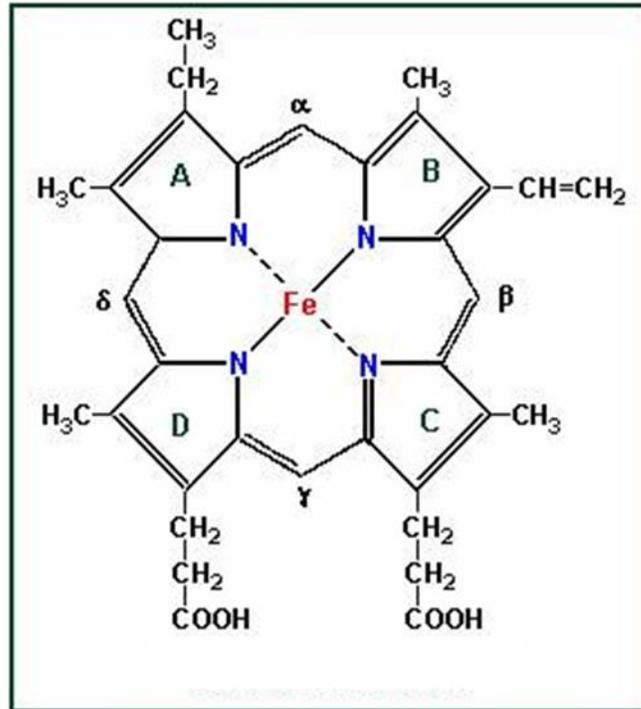


Figura 2-9: Estructura molecular de la Hemoglobina (*Chhabra, 2013*)

La hemoglobina es una proteína grande y compleja la cual tiene una estructura cuaternaria con cuatro cadenas globulares, y en cada una de sus cadenas le rodea un grupo hemo, el cual contiene hierro, ver figura 2-9. Cada grupo hemo está formado por un anillo de porfirina el cual está conformado por carbono, hidrógeno, nitrógeno y un átomo de hierro en el centro. El átomo central de hierro es el que se une de manera reversible con la molécula de oxígeno. Debido a que existen cuatro átomos de hierro por cada molécula, cada molécula de hemoglobina es capaz de cargar 4 moléculas de oxígeno. El enlace que se forma es débil, el cual puede romperse con facilidad sin afectar la estructura molecular, en la figura 2-10 se puede evidenciar las reacciones que llevan a cabo la captación de oxígeno y liberación de dióxido de carbono en la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos (Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, 2008).

2. Preconstrucción del modelo

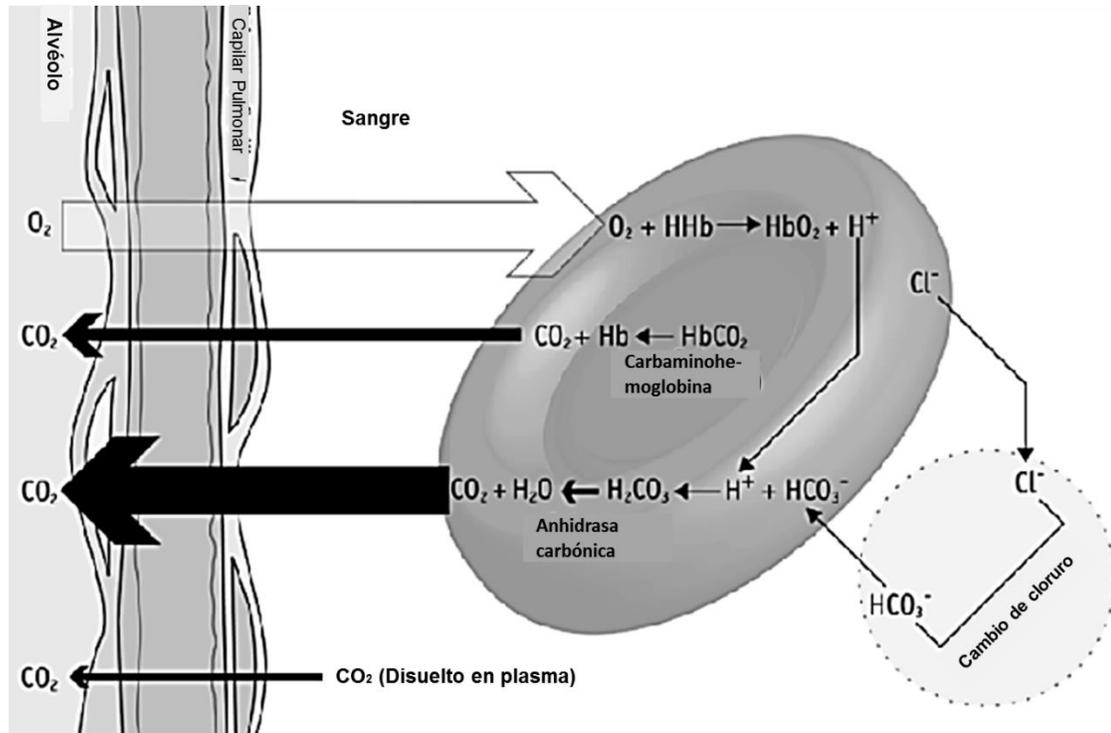


Figura 2-10: Reacción de O_2 y CO_2 en la hemoglobina (Higgins, 2008)

Por otro lado, el dióxido de carbono que se transporta en la sangre por medio de la hemoglobina corresponde a un 23 %, un 70 % es convertido en ion bicarbonato y el 7 % restante se disuelve en el plasma. Por medio de la hemoglobina usada para transportar dióxido de carbono, se logra aumentar de 15 a 20 veces el transporte de dióxido de carbono, que si se realizará de manera disuelta en la sangre (Arthurs & Sudhakar, 2008), (John E. Hall & Guyton, 2016).

La cantidad de oxígeno o de dióxido de carbono transportada en la sangre se ilustra en las siguientes gráficas (figura 2-11 y 2-13) denominadas curvas de disociación, las cuales muestran la relación existente entre la cantidad del gas transportado de interés con el porcentaje de hemoglobina unido a dicho gas, el cual depende de la presión a la cual se encuentre el mismo.

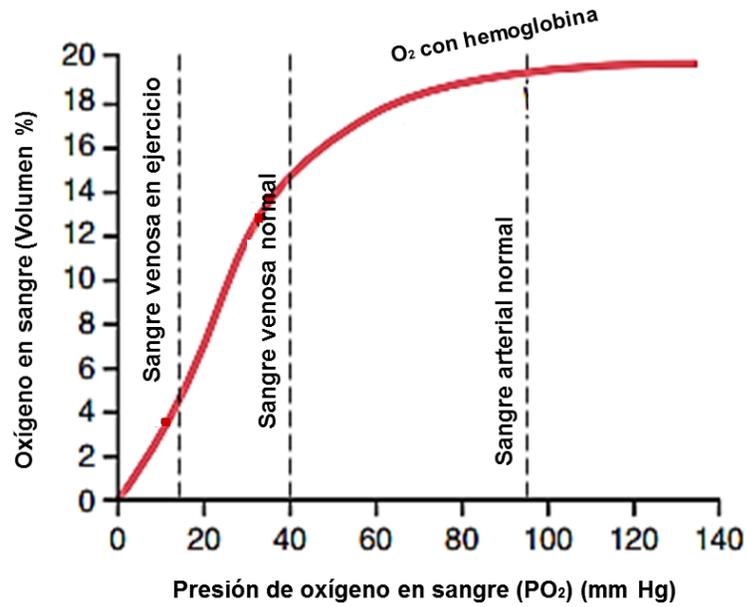


Figura 2-11: Curva de disociación de O_2 . (John E. Hall & Guyton, 2016)

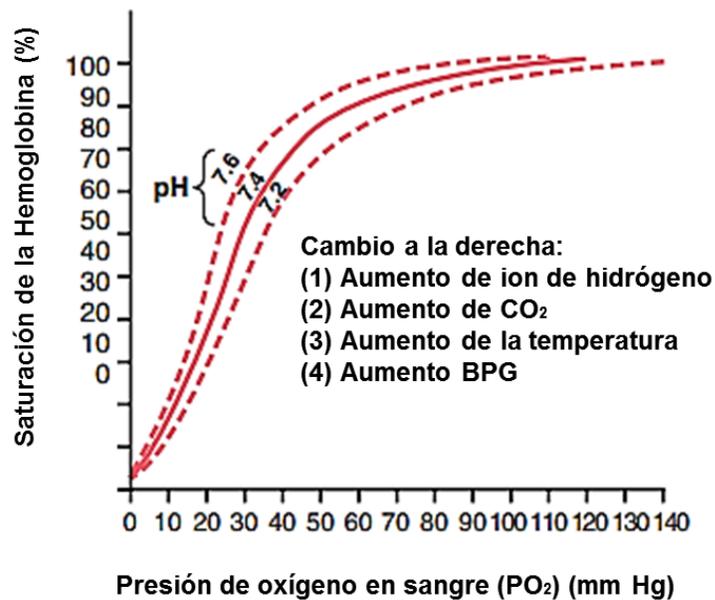


Figura 2-12: Curva de saturación de O_2 en la hemoglobina (John E. Hall & Guyton, 2016)

2. Preconstrucción del modelo

Para conocer la cantidad de oxígeno que se está transportado por el sistema circulatorio también se cuenta con dos ecuaciones. Donde la primera ecuación define la saturación de la hemoglobina en función de la presión parcial a la cual se encuentre el gas, y la segunda ecuación detalla la cantidad de oxígeno que se encuentra, en esa sección del sistema circulatorio.

La ecuación de saturación de oxígeno o también denominada ecuación de Severinghaus (ecuación 2.2), modifica la ecuación de Hill, para tener una relación más precisa entre el porcentaje de saturación del oxígeno, según la presión parcial del mismo en el sistema (Collins, Rudenski, Gibson, Howard, & O'Driscoll, 2015):

$$S_{O_2} (\%) = \left\{ \left[\left((P_{O_2}^3 + 150 + P_{O_2})^{-1} \cdot 23400 \right) + 1 \right]^{-1} \right\} \cdot 100 \quad (2.2)$$

Luego de saber el porcentaje de saturación es posible calcular el contenido total de oxígeno en sangre, mediante la ecuación 2.3 (Kibble & Halsey, 2008):

$$C_{O_2} = (1.35 \cdot S_{O_2} \cdot [Hb]) + (k_{O_2} \cdot P_{O_2}) \quad (2.3)$$

donde,

$$C_{O_2} = \text{Contenido de } O_2 \text{ en sangre } \left(\frac{mL_{O_2}}{dL_{Sangre}} \right)$$

$$S_{O_2} = \text{Saturación de } O_2 \text{ en la hemoglobina } (0-1)$$

$$[Hb] = \text{Concentración de la hemoglobina, la cual tiene un valor promedio de } 15 \left(\frac{g_{Hem}}{dL_{Sangre}} \right)$$

$$k_{O_2} = \text{Constante de solubilidad de } O_2, \text{ con un valor de } 0.0031 \left(\frac{mL_{O_2}}{dL_{Sangre}} \right)$$

$$P_{O_2} = \text{Presión parcial de } O_2 \text{ (mmHg)}$$

Para el caso del CO_2 , no existen relaciones empíricas que describan el contenido de este gas en la sangre, por tal motivo se debe usar la curva de disociación que se evidencia en la Figura 2-13 para conocer el valor de dicha concentración.

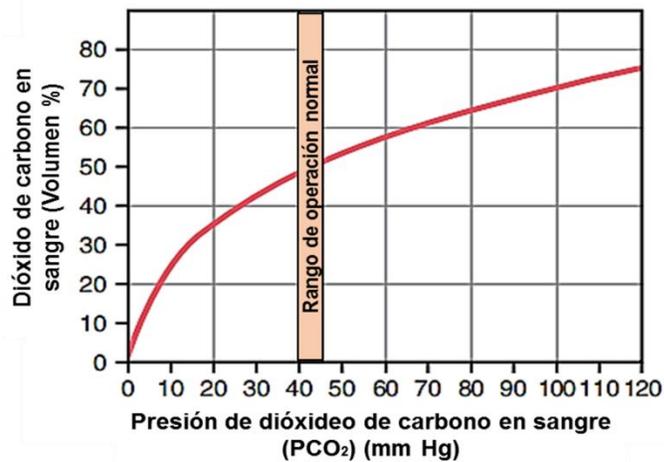


Figura 2-13: Curva de disociación de CO_2 (John E. Hall & Guyton, 2016)

2.1.5 Consumo de O_2 y producción de CO_2 en tejidos

El consumo de oxígeno en los tejidos y órganos del organismo es necesario en las células para que estas puedan llevar a cabo la respiración celular, los productos desecho de estos procesos celulares es el dióxido de carbono, agua y el ATP (M. & D.F, 2002). Dicho consumo y producción depende de la actividad que esté realizando organismo. Los valores límites son los siguientes:

Tabla 2-3: Valores de Consumo de O_2 y producción de CO_2 (John E. Hall & Guyton, 2016)

Compuesto	Mínimo (ml/min)	Máximo (ml/min)
O_2	250	1000
CO_2	200	800

2.2 Paso 2: Nivel de detalle e hipótesis de modelado

Si bien son muchas las variables que intervienen en el proceso respiratorio, presión volumen, velocidad del aire, concentraciones, etc. El modelo desarrollado da cuenta de las **concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono** en el aire que sale de los pulmones, pues el objetivo del sistema respiratorio es llevar oxígeno a las células del cuerpo, y expulsar el dióxido de carbono producido por las mismas. Los demás fenómenos, tales como el transporte del aire hasta los alvéolos son considerados procesos auxiliares. De hecho, en la actualidad existen una gran cantidad de modelos que describen el transporte del aire (Sbrana, Landi, & Catapano, 2011),(Zhang, 2016) y hasta hay equipos que realizan estos procesos auxiliares, como lo son los respiradores artificiales. Pero no existe un pulmón artificial para humanos.

Por tanto, no se modelará la parte de la conducción del aire en las vías respiratorias, ni el cambio de humedad en el aire y el aumento de temperatura del aire en las vías respiratorias.

2.2.1 Hipótesis del modelo

El modelo debe dar cuenta de las **concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono** en el aire que sale de los pulmones. Por tal motivo las concentraciones de los gases serán las variables de proceso en el modelo. El principal objetivo del modelo dinámico es describir cómo cambian las variables del proceso respiratorio ante diferentes perturbaciones (patrones respiratorios). El modelo planteado será de parámetros concentrados.

A continuación, se describe la hipótesis realizada a cada una de las etapas del proceso respiratorio en humanos adultos:

Ventilación pulmonar. Inhalación – exhalación

En este fenómeno el interés radica en poder describir los patrones respiratorios y su efecto en las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono, por ello, los pulmones se modelarán como un tanque de mezcla perfectamente agitado a presión constante, en el cual el aire que ingresa se mezcla con un remanente, y pasa el aire a los alvéolos para

realizar la transferencia de masa. Luego, el aire que sale de los alvéolos luego de la transferencia de masa (aire alveolar), pasa al tanque agitado donde se mezcla nuevamente y sale del sistema.

El modelo hidrodinámico (tanque) se realiza en una escala mayor, en este modelo se visualizarán todos los efectos de inhalación y exhalación del sistema. El tiempo en que sucede este proceso es de 2 a 3 segundos respectivamente. Para modelar este fenómeno se supondrá que el pulmón es un tanque agitado con mezcla perfecta, con lo cual se podrá ver el efecto oscilatorio de los ciclos inhalación y exhalación. En la figura 2-14 se representa la analogía entre el proceso de inhalación y exhalación y el diagrama de flujo de proceso.

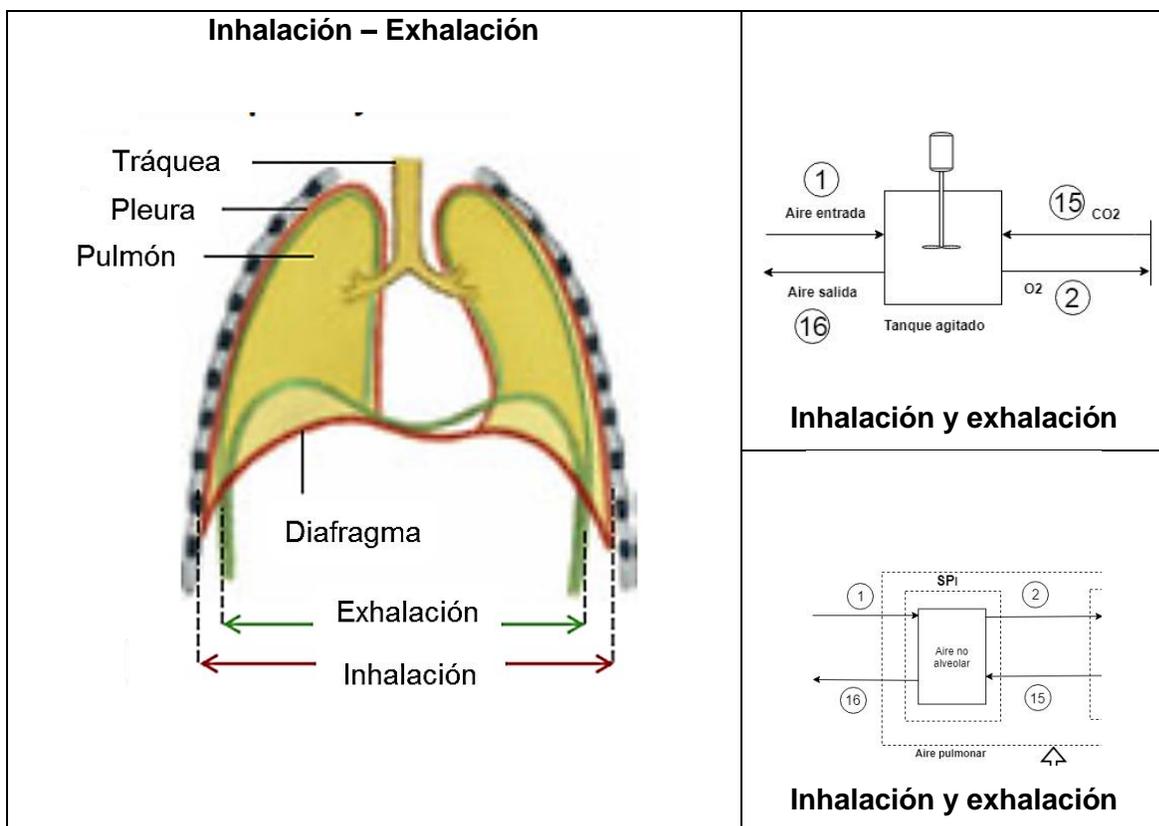


Figura 2-14: Analogía entre la descripción de la exhalación y la inhalación del sistema respiratorio con el diagrama de flujo del proceso.

Transferencia de O₂ y CO₂

La transferencia de masa se lleva a cabo por la diferencia de potencial químico de cada uno de los gases (CO₂ y O₂), entre la sangre y el aire. Dicho potencial químico depende de

2. Preconstrucción del modelo

la presión, temperatura, concentración y naturaleza de las fases. Este fenómeno de transferencia de gases (escala microscópica) toma alrededor de 800 milisegundos.

Por tal motivo, el fenómeno de transferencia de gases se puede considerar como un proceso de transferencia continuo. Para el lado de los capilares sanguíneos existe un flujo continuo, debido a que los capilares son muy pequeños con un diámetro de 0.009 mm y existe un régimen laminar en estos para la sangre. Y para el lado del aire alveolar, el aire también posee régimen laminar (Khan, 2014).

Con el fin de modelar la transferencia de masa, los alvéolos y la sangre se modelarán como un intercambiador de masa tipo cocorriente. Se asumirá un alvéolo equivalente, y luego la transferencia de masa realizada por el alvéolo equivalente se multiplicará por la cantidad total de alvéolos; esto es, 300 millones.

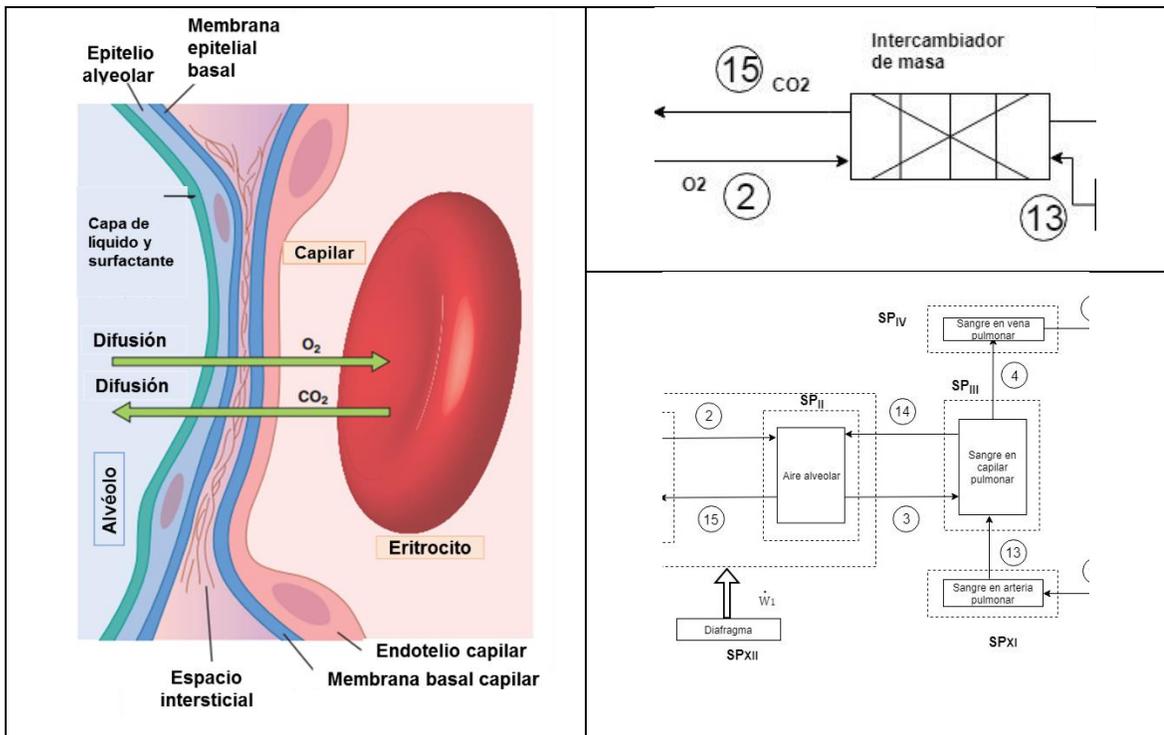


Figura 2-15: Analogía entre la descripción de transferencia de gases del sistema respiratorio con el diagrama de flujo del proceso.

Los parámetros que se deben tener en cuenta en el proceso de transferencia de masa son:

- Volumen en los pulmones

- Difusión:
 - Difusión a través de la barrera tisular que separa el plasma y el aire alveolar
 - Difusión a través de la delgada superficie líquida que recubre la membrana alvéolo capilar interna.
 - Difusión en el plasma entre las células endoteliales y la membrana eritrocítica (otro nombre para RBC).
 - Difusión dentro del eritrocito, y reacción química con la hemoglobina.

En la figura 2-15 se realiza la analogía entre la transferencia de gases y el diagrama de flujo de proceso.

Transporte de O₂ y CO₂

Las venas y arterias son tuberías que se encargan del transporte de la sangre, la cual es la que transporta los gases. En los tejidos ocurre una reacción de consumo y generación de dióxido de carbono.

2. Preconstrucción del modelo

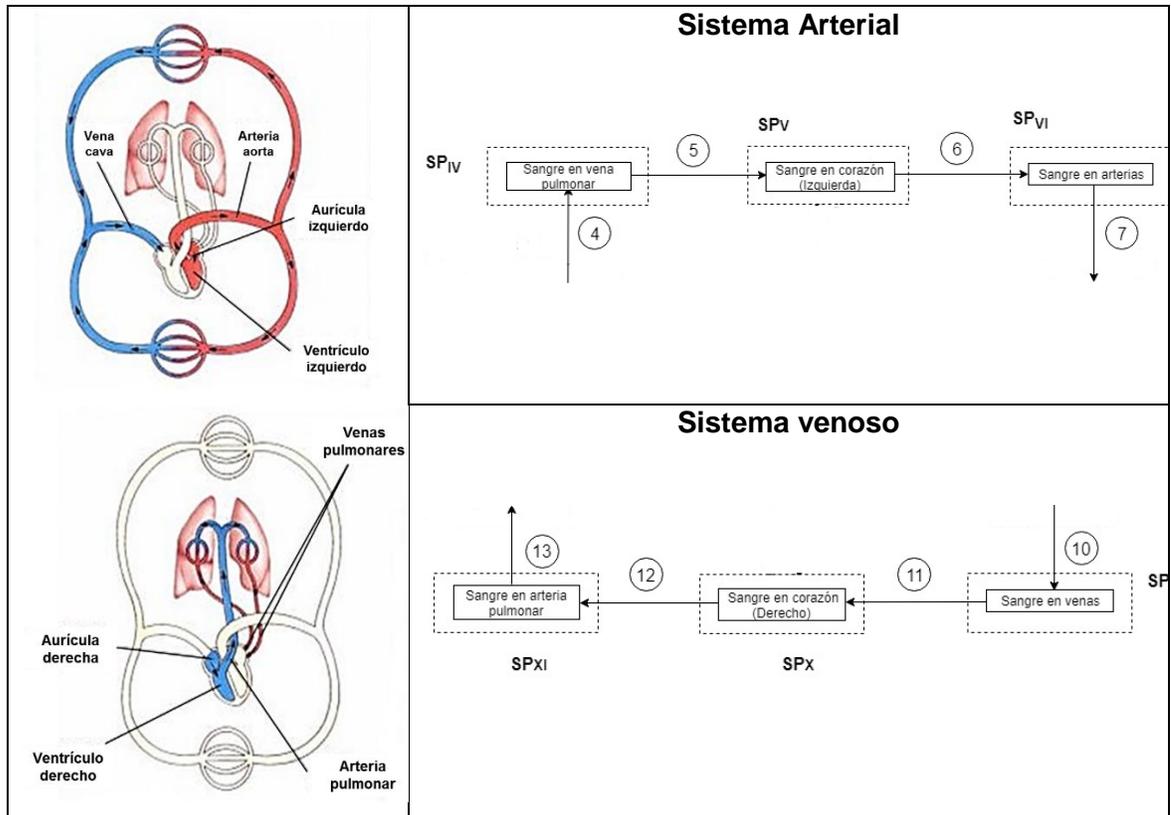


Figura 2-16: Analogía entre la descripción del sistema con el diagrama de flujo del proceso.

En la figura 2-16 se realiza la analogía entre la circulación mayor y menor del sistema circulatorio con el diagrama de flujo de proceso.

2.2.2 Consideraciones del modelo

Consideraciones generales del modelo:

- Temperatura constante.
- Gases ideales.
- Presión constante.
- Densidad constante.
- Composición inicial constante.
- Flujo laminar en todos los sistemas de proceso.
- Concentración homogénea en todos los sistemas de proceso.

Consideraciones desde la anatomía

- Se ignora el bypass que se encuentra en sistema circulatorio pulmonar, debido a que solo es un 2% de sangre que se queda sin oxigenar (Levitzky, 2007).
- El radio de todos los alvéolos de la membrana pulmonar es constante (Ochs et al., 2004).
- El radio de todos los capilares pulmonares de la membrana es constante (Levitzky, 2007).

Consideraciones desde la fisiología

- Solo se considera el oxígeno y el dióxido de carbono en el aire.
- Tiempo en que pasan los glóbulos rojos a través de los alvéolos es constante (Levitzky, 2007).
- Volumen de sangre constante en los capilares pulmonares disponibles para el intercambio de gases (Despopoulos & Silbernagl, 2009).
- Volumen de sangre constante en los capilares periféricos del organismo (Despopoulos & Silbernagl, 2009).
- Se desprecia la orientación de los glóbulos rojos en los capilares pulmonares (Nabors et al., 2003).
- La hemoglobina se encuentra saturada al 100% y se ignoran los cambios de la saturación de la hemoglobina por cambios en el pH, temperatura, molécula DPG y concentraciones de dióxido de carbono (John E. Hall & Guyton, 2016).
- La velocidad de la transferencia de gases por la membrana respiratoria es mayor a la velocidad de la captación del oxígeno por la hemoglobina (Longeville & Stingaciu, 2017).
- Se ignoran los controles existentes en el proceso de respiración como el control local y agudo para la vasodilatación y el control químico respiratorio y centro respiratorio (John E. Hall & Guyton, 2016).
- Flujo sanguíneo constante (Levitzky, 2007).
- Se desprecia el desecho de dióxido de carbono por medio de los riñones y la piel (Krapf, Beeler, Hertner, & Hulter, 1991) (Alkalay, Suetsugu, Constantine, & Stein, 1971).
- Todo el oxígeno transferido es consumido por los tejidos y todo el dióxido de carbono producido es transferido de la sangre a los alvéolos.

2. Preconstrucción del modelo

- Patrones respiratorios se modelan como ondas sinusoidales (Howe et al., 2018).

2.2.3 Diagrama de flujo del proceso

El diagrama de flujo del proceso de la respiración en un humano adulto sano se muestra en la figura 2-17. En la imagen se puede evidenciar de manera gráfica el proceso de la respiración en humanos adultos sanos y se realiza para complementar la descripción verbal previamente descrita (H. Alvarez, 2017), en la siguiente sección se detallará las hipótesis planteadas.

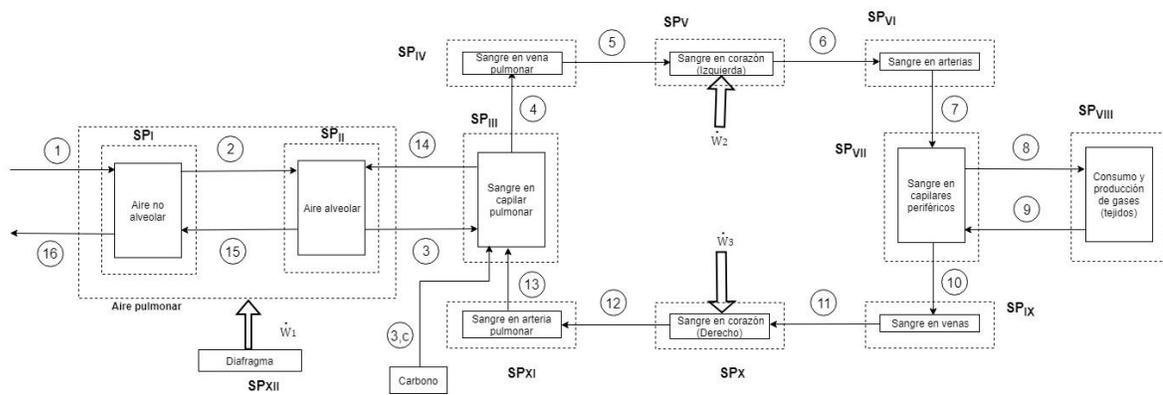


Figura 2-17: Diagrama de flujo de proceso del sistema respiratorio

2.3 Paso 3: Definición de los sistemas de proceso

Se definen doce Sistemas de Proceso (SP): el tanque de aire no alveolar en el cual se evidenciarán los fenómenos hidrodinámicos del proceso (SP_I), seguido el sistema que representa el aire alveolar o alvéolo equivalente donde se lleva a cabo la transferencia de masa de los gases (SP_{II}). La sangre de los capilares pulmonares, donde también ocurre la transferencia de masa (SP_{III}). Luego, la sangre enriquecida con oxígeno pasa a la vena pulmonar (SP_{IV}), y esta sigue a la aurícula izquierda del corazón (SP_V), para continuar su recorrido hacia las arterias del organismo (SP_{VI}), las cuales se reparten por todo el organismo hasta llegar a los capilares periféricos (SP_{VII}), en los cuales ocurre la transferencia de gases entre la sangre y los tejidos de oxígeno y dióxido de carbono. Los tejidos (SP_{VIII}) son el lugar donde hay consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, debido a las reacciones bioquímicas existentes en las células, para la obtención

de energía. En los capilares periféricos (SP_{VII}), la sangre se enriquece con dióxido de carbono que se produce en los tejidos. La sangre enriquecida con dióxido de carbono se transporta por medio de las venas del sistema circulatorio (SP_{IX}), las cuales llegan al ventrículo derecho del corazón (SP_X), luego la sangre enriquecida en dióxido de carbono sale del corazón y entra al sistema circular pulmonar por medio de la arteria pulmonar (SP_{XI}). El corazón, que es el encargado de bombear la sangre arterial y venosa a través de los pulmones y todo el organismo (\dot{W}_2), (\dot{W}_3). Y el último sistema de proceso es el diafragma, el cual es el músculo encargado de realizar el movimiento mecánico para que el aire pueda ingresar o salir de los pulmones (SP_{XII}).

La Figura 2-18 muestra estos doce sistemas de procesos con sus respectivos flujos de materia (flechas negras) y energía (flechas gruesas). A manera de notación, se emplean números arábigos para corrientes y números romanos para sistemas de proceso.

El aire ingresa al organismo por medio de la corriente uno, este aire ingresa con una concentración mayor de oxígeno al aire no alveolar, en este sistema ocurre el mezclado y sale una corriente que lleva oxígeno hacia el alveolo equivalente. Luego en el alvéolo equivalente ocurre la transferencia de masa, de oxígeno hacia los capilares pulmonares y de dióxido de carbono de estos, hacia el alvéolo equivalente. Por medio de la corriente 16, sale de los pulmones el aire exhalado hacia el exterior, con mayor concentración de dióxido de carbono.

En el siguiente capítulo se realizará la construcción del modelo matemático, es decir los pasos 4, 5 y 6 de la metodología del modelado semifísico de base fenomenológica propuesta por Alvarez (H. Alvarez et al., 2009). Los sistemas de proceso en los cuales se va a realizar los balances de materia son 1,2,3,7 y 8. Los sistemas de proceso 4,5,6,9,10 y 11 son triviales, debido a que en ellos no existe acumulación de materia, ni reacciones químicas, ni transferencia de materia. Y en estos sistemas solo existe transporte de sangre, por tanto, la corriente 4 es igual a la corriente 7 y la corriente 10 es igual a la corriente 13.

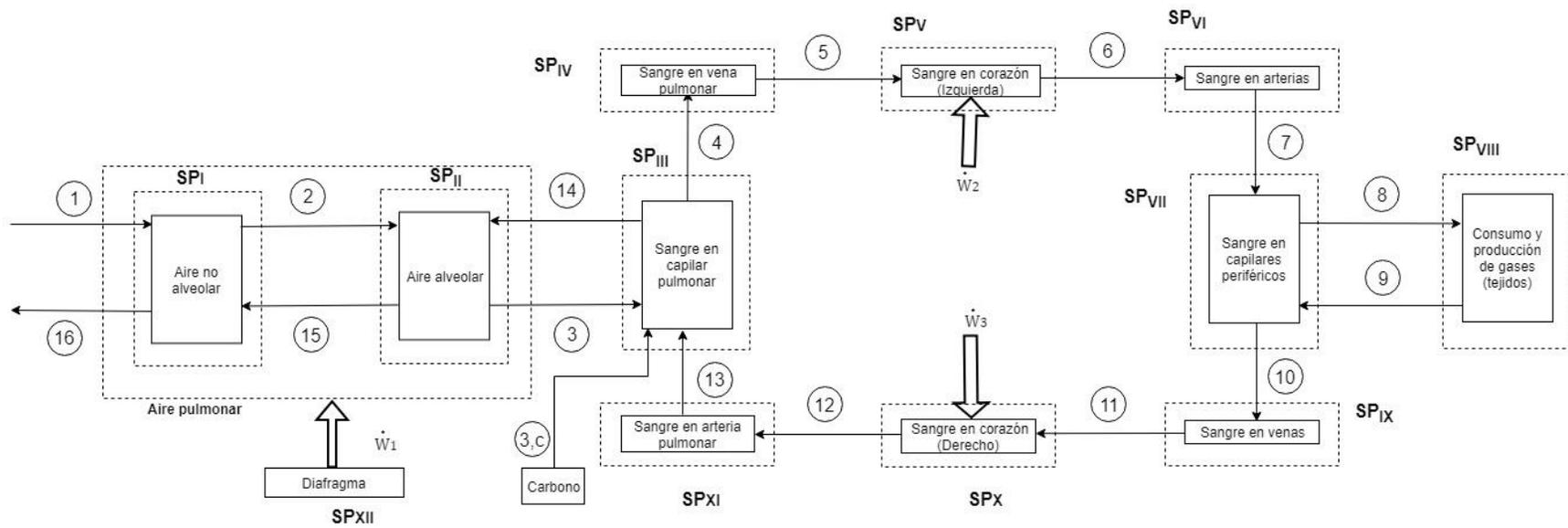


Figura 2-18: Sistemas de proceso para el proceso de la respiración.

3. Capítulo 3. Construcción del modelo matemático

Teniendo en cuenta la metodología para los modelos semifísicos de base fenomenológica y la descripción del proceso realizada en el Capítulo 2 y se procede a obtener las expresiones matemáticas del modelo dinámico semifísico de base fenomenológica para el proceso respiratorio en un adulto humano sano.

En este capítulo se desarrollan los pasos cuatro (4) al siete (7) de la metodología MSBF. En estos pasos se obtiene la estructura básica del modelo, al aplicar los balances de masa a los sistemas de proceso; además, se definen las ecuaciones que aportan información relevante, parámetros y constante del modelo. Luego, en la última sección del capítulo se desarrolla el paso 7, obteniéndose la estructura extendida del modelo al complementar las ecuaciones de balance con ecuaciones causales o constitutivas, como la ley de Fick. Estas ecuaciones causales permiten definir los parámetros estructurales que se tenían como incógnitas en la estructura básica del modelo.

3.1 Paso 4. Aplicar el principio de conservación sobre cada uno de los sistemas de proceso.

En esta sección se aplican el principio de conservación de masa a cada uno de los sistemas de proceso ilustrados en la Figura 2-18, teniendo en cuenta las suposiciones consideradas en la sección 2.2.2.

Los balances de materia pueden expresarse en diferentes unidades, pero en este trabajo se utilizan unidades másicas, no se utilizan unidades molares, debido a que no se cuenta con un valor de peso molecular para la sangre. Además, las concentraciones se expresan en forma de fracción másica del compuesto por masa de la mezcla. Los balances de masa que hacen referencia a la masa total del sistema de proceso usan unidades de masa.

3.1.1 Balance de masa en el SPI. Aire no alveolar

Este sistema de proceso representa el volumen del sistema del aire no alveolar, está compuesto por: el espacio muerto anatómico, la laringe, la tráquea, los bronquios y los bronquiolos (vía aérea). En la tabla 2-2 se indican los parámetros geométricos del árbol bronquial; además, en la literatura reporta que la cantidad de aire en el espacio muerto corresponde a 150 ml (John E. Hall & Guyton, 2016).

En este sistema de proceso se considera el mezclado de: el aire que ingresa al proceso por la inhalación, el aire que se obtiene del intercambio gaseoso de los alvéolos, el aire que se mueve hacia los alvéolos y el aire que se exhala hacia el exterior del organismo.

- **Balance de masa total:**

$$\frac{dM_{Aire,I}}{dt} = \dot{m}_1 - \dot{m}_{16} - \dot{m}_2 + \dot{m}_{15} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance para el O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,I}}{dt} = \dot{m}_1 \cdot w_{O_2,1} - \dot{m}_{16} \cdot w_{O_2,16} - \dot{m}_2 \cdot w_{O_2,2} + \dot{m}_{15} \cdot w_{O_2,15} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Aire} \cdot s}$$

- **Balance para el CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,I}}{dt} = \dot{m}_1 \cdot w_{CO_2,1} - \dot{m}_2 \cdot w_{CO_2,2} - \dot{m}_{16} \cdot w_{CO_2,16} + \dot{m}_{15} \cdot w_{CO_2,15} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Aire} \cdot s}$$

3.1.2 Balance de masa en SPII. Aire alveolar

El sistema de proceso denominado Aire alveolar hace referencia a todo el aire contenido en los alvéolos, el cual tendrá intercambio gaseoso con la sangre del oxígeno y el dióxido de carbono. En este sistema los alvéolos tienen un diámetro de 200 um y la cantidad de estos oscilan entre 200 y 400 millones. Además se estima que el área de transferencia varía entre 70 y 100 m² (Levitzky, 2007).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Aire,II}}{dt} = \dot{m}_2 + \dot{m}_{14} - \dot{m}_3 - \dot{m}_{15} \quad [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance para el O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,II}}{dt} = \dot{m}_2 \cdot w_{O_2,2} + \dot{m}_{14} \cdot w_{O_2,14} - \dot{m}_3 \cdot w_{O_2,3} - \dot{m}_{15} \cdot w_{O_2,15} \quad [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Aire} \cdot s}$$

- **Balance para el CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,II}}{dt} = \dot{m}_2 w_{CO_2,2} + \dot{m}_{14} \cdot w_{CO_2,14} - \dot{m}_3 \cdot w_{CO_2,3} - \dot{m}_{15} \cdot w_{CO_2,15} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Aire} \cdot s}$$

3.1.3 Balance de masa en el SPIII. Sangre en capilares pulmonares

Este sistema de proceso representa los capilares pulmonares que rodean los alvéolos y contienen la sangre la cual va a recibir el oxígeno y va a desechar el dióxido de carbono hacia el alvéolo.

La sangre permanece en este sistema alrededor de 0.75 s, el diámetro promedio de los capilares pulmonares es de 6 um, un valor menor a comparación del diámetro de los glóbulos rojos que es 8 um. Por tal motivo, los eritrocitos deben comprimirse para poder atravesar los capilares pulmonares. El intercambio de gases empieza a ocurrir en vasos arteriales más pequeños que un capilar pulmonar (según la histología no se considera un capilar, pero se denominan capilares pulmonares funcionales).

Aproximadamente existen 280 millones de capilares pulmonares, los cuales envuelven los 300 millones de alvéolos existentes. Los capilares pulmonares están tan cerca entre ellos, que los investigadores aproximan estos a un flujo a través de dos laminas paralelas de endotelio unidas por soporte de tejidos convectivos. La sangre que se encuentra en los capilares pulmonares es aproximadamente 75 ml (Levitzky, 2007).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Sangre,III}}{dt} = \dot{m}_{13} + \dot{m}_3 - \dot{m}_4 - \dot{m}_{14} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,III}}{dt} = \dot{m}_3 \cdot w_{O_2,3} + \dot{m}_{13} \cdot w_{O_2,13} - \dot{m}_4 \cdot w_{O_2,4} - \dot{m}_{14} \cdot w_{O_2,14} [=] \frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,III}}{dt} = \dot{m}_{13} \cdot w_{CO_2,13} + \dot{m}_3 \cdot w_{CO_2,3} - \dot{m}_4 \cdot w_{CO_2,4} - \dot{m}_{14} \cdot w_{CO_2,14} [=] \frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.4 Balance de masa en el SPIV. Sangre en vena pulmonar

Este sistema de proceso describe la sangre que está enriquecida de oxígeno y va desde los pulmones hacia el corazón. Las cuatro (4) venas pulmonares se originan a partir de la red de capilares pulmonares que se encontraban rodeando a los alvéolos, dos (2) venas se originan en el pulmón derecho y las otras dos (2) en el pulmón izquierdo. Son las únicas venas que transportan sangre oxigenada en el organismo y llevan la sangre oxigenada a la aurícula izquierda del corazón (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Sangre,IV}}{dt} = \dot{m}_4 - \dot{m}_5 [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,IV}}{dt} = \dot{m}_4 \cdot w_{O_2,4} - \dot{m}_5 \cdot w_{O_2,5} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,IV}}{dt} = \dot{m}_4 \cdot w_{CO_2,4} - \dot{m}_5 \cdot w_{CO_2,5} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.5 Balance de masa en el SPV. Sangre en corazón (izquierdo)

La sangre pasa de la vena pulmonar a este sistema de proceso denominado sangre en corazón izquierdo el cual representa la aurícula y ventrículo izquierdo del corazón. La aurícula izquierda recibe la sangre oxigenada de la vena pulmonar y la impulsa a través de la válvula mitral hacia el ventrículo izquierdo. De ahí continua su recorrido hacia la aorta (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Sangre,V}}{dt} = \dot{m}_5 - \dot{m}_6 \quad [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,V}}{dt} = \dot{m}_5 \cdot w_{O_2,5} - \dot{m}_6 \cdot w_{O_2,6} \quad [=] \frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,V}}{dt} = \dot{m}_5 \cdot w_{CO_2,5} - \dot{m}_6 \cdot w_{CO_2,6} \quad [=] \frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.6 Balance de masa en el SPVI. Sangre en arterias

Este sistema de proceso describe las arterias que se encargan de llevar la sangre oxigenada a través del sistema circulatorio mayor (o también denominado periférico) hasta los órganos y tejidos del cuerpo. La aorta sale del corazón y se comienza a ramificar y por consiguiente aumenta la cantidad de ramas arteriales, arteriolas y finalmente en los capilares periféricos existentes en el cuerpo (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Sangre,VI}}{dt} = \dot{m}_6 - \dot{m}_7 \quad [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂**

$$\frac{dM_{O_2,VI}}{dt} = \dot{m}_6 \cdot w_{O_2,6} - \dot{m}_7 \cdot w_{O_2,7} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂**

$$\frac{dM_{CO_2,VI}}{dt} = \dot{m}_6 \cdot w_{CO_2,6} - \dot{m}_7 \cdot w_{CO_2,7} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.7 Balance de masa en el SPVII. Capilares periféricos

Este sistema de proceso describe la sangre contenida en los capilares periféricos, que son las ramificaciones más pequeñas del sistema circulatorio y es el lugar donde ocurre la transferencia del oxígeno y dióxido de carbono desde la sangre hacia los tejidos y órganos. En el cuerpo humano se estima que existen aproximadamente $5 \cdot 10^9$ capilares periféricos. Y se estima que la velocidad de la sangre en estos varía de 0.02 cm/s a 0.1 cm/s. El diámetro en los capilares periféricos tiene un valor aproximado de 0.0009 cm y el área superficial es de 1000 m² (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Mix,VII}}{dt} = \dot{m}_7 + \dot{m}_9 - \dot{m}_8 - \dot{m}_{10} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

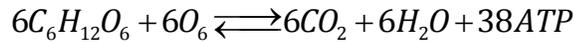
$$\frac{dM_{O_2,VII}}{dt} = \dot{m}_7 \cdot w_{O_2,7} + \dot{m}_9 \cdot w_{O_2,9} - \dot{m}_8 \cdot w_{O_2,8} - \dot{m}_{10} \cdot w_{O_2,10} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,VII}}{dt} = \dot{m}_7 \cdot w_{CO_2,7} + \dot{m}_9 \cdot w_{CO_2,9} - \dot{m}_8 \cdot w_{CO_2,8} - \dot{m}_{10} \cdot w_{CO_2,10} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.8 Balance de masa en el SPVIII. Consumo y producción de gases (tejidos)

Este sistema de proceso describe el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono que se lleva a cabo en la célula (específicamente en la mitocondria), necesario para llevar a cabo la respiración aeróbica. Este proceso engloba un conjunto de reacciones bioquímicas en las cuales la glucosa es degradada completamente por oxidación, el oxígeno es el aceptor de electrones y se reduce a agua. Otro producto de la reacción es el CO₂ y el ATP (Mathews, Van Holde, Ahern, & de Buitrago, 2002). A continuación, se describe la reacción general que describe la respiración celular:



- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Mix,VIII}}{dt} = \dot{m}_8 - \dot{m}_9 \quad [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,VIII}}{dt} = \dot{m}_8 \cdot w_{O_2,8} - \dot{m}_9 \cdot w_{O_2,9} \quad [=] \frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,VIII}}{dt} = \dot{m}_8 \cdot w_{CO_2,8} - \dot{m}_9 \cdot w_{CO_2,9} \quad [=] \frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.9 Balance de masa en el SPIX. Sangre en venas

Este sistema de proceso describe la sangre que se encuentra en las venas. Las venas comienzan a formarse cuando los capilares periféricos comienzan a agruparse, y la sangre en este punto esta desoxigenada y cargada de dióxido de carbono. Luego de los capilares periféricos, siguen las vénulas, ramas venosas y se juntan hasta convertirse en las dos venas cava del sistema circulatorio (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total**

$$\frac{dM_{Mix,IX}}{dt} = \dot{m}_{10} - \dot{m}_{11} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂**

$$\frac{dM_{O_2,IX}}{dt} = \dot{m}_{10} \cdot w_{O_2,10} - \dot{m}_{11} \cdot w_{O_2,11} [=] \frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂**

$$\frac{dM_{CO_2,IX}}{dt} = \dot{m}_{10} \cdot w_{CO_2,10} - \dot{m}_{11} \cdot w_{CO_2,11} [=] \frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.10 Balance de masa en el SPX Sangre en corazón. (Derecho)

Este sistema describe la sangre que se encuentra contenida en el ventrículo y la aurícula derecha del corazón. La aurícula derecha recibe por medio de las venas cavas la sangre no oxigenada del organismo y por medio de la válvula tricúspide la sangre continua al ventrículo derecho, para seguir su camino hacia la arteria pulmonar del sistema circulatorio menor o pulmonar (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Mix,X}}{dt} = \dot{m}_{11} - \dot{m}_{12} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,X}}{dt} = \dot{m}_{11} \cdot w_{O_2,11} - \dot{m}_{12} \cdot w_{O_2,12} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,X}}{dt} = \dot{m}_{11} \cdot w_{CO_2,11} - \dot{m}_{12} \cdot w_{CO_2,12} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.1.11 Balance de masa en el SPXI Sangre en arteria pulmonar

Este sistema de proceso describe la sangre contenida en la arteria pulmonar. La arteria pulmonar es la única arteria que transporta en el organismo sangre pobre de oxígeno y es la encargada de transportar la sangre del corazón a los pulmones. La arteria pulmonar sale del corazón y se divide en dos arterias pulmonares, una para el pulmón izquierdo y otra hacia el pulmón derecho. Las arterias pulmonares se comienzan a ramificar hasta convertirse en los capilares pulmonares (Despopoulos & Silbernagl, 2009).

- **Balance total:**

$$\frac{dM_{Mix,XI}}{dt} = \dot{m}_{12} - \dot{m}_{13} [=] \frac{g}{s}$$

- **Balance O₂:**

$$\frac{dM_{O_2,XI}}{dt} = \dot{m}_{12} \cdot w_{O_2,12} - \dot{m}_{13} \cdot w_{O_2,13} [=] \frac{g_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

- **Balance CO₂:**

$$\frac{dM_{CO_2,XI}}{dt} = \dot{m}_{12} \cdot w_{CO_2,12} - \dot{m}_{13} \cdot w_{CO_2,13} [=] \frac{g_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$$

3.2 Paso 5. Definición de ecuaciones con información relevante para cumplir el objetivo del modelo

En esta sección se determinan las ecuaciones de los balances de materia que conforman la estructura básica del modelo, estos balances se obtienen de la simplificación de los balances de masa total y de componentes propuestos para todos los sistemas de proceso, planteados en la sección anterior.

Debido a que se quiere conocer es la fracción másica de los componentes en los sistemas de procesos, se va a realizar la simplificación teniendo en cuenta que la masa total de un compuesto es equivalente a la masa total del sistema multiplicado por la fracción másica del compuesto en dicho sistema de proceso ($M_{O_2,i} = M_{Mix,i} \cdot w_{O_2,i}$)

También se debe considerar que los sistemas de proceso IV, V, VI, IX, X y XI, corresponden al transporte de la sangre a través del sistema circulatorio y por tanto no existe una acumulación de masa o de oxígeno o dióxido de carbono, por tal motivo para estos sistemas de proceso, las ecuaciones diferenciales se pueden igualar a cero, dando como resultado ecuaciones algebraicas. A partir de las ecuaciones algebraicas resultantes, se obtiene la relación de los flujos másicos (totales, oxígeno, y dióxido de carbono), donde dicha relación resultante indica que toda la masa que entra en dichos sistemas es igual a la que sale.

$$\dot{m}_4 = \dot{m}_5 = \dot{m}_6 = \dot{m}_7 = \dot{m}_a$$

$$\dot{m}_{10} = \dot{m}_{11} = \dot{m}_{12} = \dot{m}_{13} = \dot{m}_v$$

Los sistemas de proceso I ofrecen información acerca del mezclado de los gases en los pulmones (por la inspiración, expiración, transferencia de masa de los alvéolos) y como se indicó se puede interpretar como el actuador del proceso modelado.

Los sistemas de proceso, II, III, VII dan información acerca de las interacciones resultantes por la transferencia de masa entre el alvéolo – sangre y entre la sangre y los tejidos. En el sistema de proceso VIII, se asume que siempre tendrá disponible la cantidad de oxígeno que el cuerpo requiera, por tanto, en este sistema solo se causa una producción de oxígeno o consumo de dióxido de carbono.

Debido a que las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono son tan bajas en la sangre, las unidades en las cuales se van a realizar los balances másicos serán en miligramos del componente/ gramos de la mezcla.

Para calcular la concentración en unidades másicas de los gases en el alveolo, se hace uso de la ley de Dalton y para calcular la concentración de estos en la sangre, se hacen uso de las curvas de disociación de oxígeno (Figura 2-11) y dióxido de carbono (Figura 2-13).

Luego de las simplificaciones indicadas, en la tabla 3-1 se enumeran las ecuaciones que son relevantes y que forman la estructura básica del modelo.

Tabla 3-1: Ecuaciones que conforman la estructura básica del modelo matemático

SP	Nº	Estado	Ecuación	Unidades
Aire no alveolar (SPI)	1	$M_{Aire,I}$	$\dot{x}_1(t) = \dot{m}_1 - \dot{m}_{16} - \dot{m}_2 + \dot{m}_{15}$	$\frac{g_{Aire}}{s}$
	2	$w_{O_2,I}$	$\dot{x}_2(t) = \frac{1}{x_1(t)} \left(\dot{m}_1 \cdot w_{O_2,1} - \dot{m}_{16} \cdot x_2(t) - \dot{m}_2 \cdot x_2(t) + \dot{m}_{15} \cdot x_5(t) - x_2(t) \cdot \frac{dM_{Aire,I}}{dt} \right)$	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Aire} \cdot s}$
	3	$w_{CO_2,I}$	$\dot{x}_3(t) = \frac{1}{x_1(t)} \left(\dot{m}_1 \cdot w_{CO_2,1} - \dot{m}_{16} \cdot x_3(t) - \dot{m}_2 \cdot x_3(t) + \dot{m}_{15} \cdot x_6(t) - x_3(t) \cdot \frac{dM_{Aire,I}}{dt} \right)$	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Aire} \cdot s}$
Aire alveolar (SPII)	4	$M_{Aire,II}$	$\dot{x}_4(t) = \dot{m}_2 + \frac{\dot{m}_{14}}{1000} - \frac{\dot{m}'_3}{1000} - \dot{m}_{15}$	$\frac{g_{Aire}}{s}$
	5	$w_{O_2,II}$	$\dot{x}_5(t) = \frac{1}{x_4(t)} * (\dot{m}_2 \cdot x_2(t) - \dot{m}_3 - \dot{m}_{15} \cdot x_5(t))$	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Aire} \cdot s}$
	6	$w_{CO_2,II}$	$\dot{x}_6(t) = \frac{1}{x_4(t)} * (\dot{m}_2 \cdot x_3(t) + \dot{m}_{14} - \dot{m}_{15} \cdot x_6(t))$	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Aire} \cdot s}$
Sangre en capilar pulmonar (SPIII)	7	$M_{Sangre,III}$	$\dot{x}_7(t) = \dot{m}_v + \frac{\dot{m}'_3}{1000} - \dot{m}_a - \frac{\dot{m}_{14}}{1000}$	$\frac{g_{Sangre}}{s}$
	8	$w_{O_2,III}$	$\dot{x}_8(t) = \frac{1}{x_7(t)} * (\dot{m}_3 + \dot{m}_v \cdot x_{11}(t) - \dot{m}_a \cdot x_8(t))$	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$
	9	$w_{CO_2,III}$	$\dot{x}_9(t) = \frac{1}{x_7(t)} \cdot (\dot{m}_v \cdot x_{12}(t) - \dot{m}_a \cdot x_9(t) - \dot{m}_{14})$	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$
Sangre en capilar sistémico (SPVII)	10	$M_{Sangre,VII}$	$\dot{x}_{10}(t) = \dot{m}_a + \frac{\dot{m}_9}{1000} - \frac{\dot{m}'_8}{1000} - \dot{m}_v$	$\frac{g_{Sangre}}{s}$
	11	$w_{O_2,VII}$	$\dot{x}_{11}(t) = \frac{1}{x_{10}(t)} \cdot (\dot{m}_a \cdot x_8(t) - \dot{m}_8 - \dot{m}_v \cdot x_{11}(t))$	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$
	12	$w_{CO_2,VII}$	$\dot{x}_{12}(t) = \frac{1}{x_{10}(t)} \cdot (\dot{m}_a \cdot x_9(t) + \dot{m}_9 - \dot{m}_v \cdot x_{12}(t))$	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre} \cdot s}$

3.3 Paso 6. Definición para las ecuaciones dinámicas de balance esenciales, los parámetros, las variables de entrada y las constantes conocidas en cada sistema de proceso

Luego de determinar los balances que determinan la estructura básica del modelo, se determinan cuáles son las variables de entrada, los parámetros conocidos en el modelo. Los valores semilla de los parámetros son obtenidos de la revisión bibliográfica y luego mediante ensayo y error se ajusten los valores de estos. En la tabla 3-2 se enlistan las variables y parámetros consideradas en el modelo y para el modelo no hay constantes.

Tabla 3-2: Variables, parámetros y constantes estructurales del modelo matemático

Tipo de Término	Descripción	Cantidad total
Variable	Masa total de los sistemas	4
	Fracción másica de O ₂ y CO ₂	8
Parámetro	Entradas másicas del sistema	2
	Flujos másicos específicos	6
	Constantes de difusión	2
	Cantidad de alvéolos	1
	Coefficiente de rugosidad de la membrana alveolar	1
	Densidad	1
	Concentración de interfase	2
	Concentraciones iniciales	2
Total		25

Variables de entradas del modelo

La variable de entrada del modelo \dot{m}_1 , hace referencia a la inhalación del sistema respiratorio y a su vez al patrón respiratorio que se quiere modelar. Para calcular el valor del flujo másico de inhalación que ingresa al sistema de aire no alveolar (SPI), se tiene en cuenta que el volumen corriente de una respiración normal corresponde a 500 ml en cada inspiración y expiración (John E. Hall & Guyton, 2016).

El valor del flujo másico de la sangre en el organismo, para las arterias y venas (\dot{m}_v, \dot{m}_a) se obtiene de la literatura 5 L/min (Levitzky, 2007).

Tabla 3-3: Variables de entrada

Entrada	Valor	Valor continuo	Unidades
\dot{m}_1	~ señal sinusoidal	0.1482	$\frac{g_{Aire}}{s}$
\dot{m}_v	~ señal continua	88.33	$\frac{g_{Sangre}}{s}$
\dot{m}_a	~ señal continua	88.33	$\frac{g_{Sangre}}{s}$

3.4 Paso 7. Hallar ecuaciones constitutivas que permitan calcular el mayor número de parámetros en cada sistema de proceso (Estructura extendida)

En esta sección se especifica las ecuaciones constitutivas de los balances de masa y los criterios utilizados para proponer dichas ecuaciones. Estas ecuaciones determinan los parámetros funcionales; es decir, aquellos parámetros que a su vez dependen de variables de estado. A este conjunto de ecuaciones propuestas se les conoce como estructura extendida del modelo matemático, dichas ecuaciones son explicadas y enlistadas en la Tabla 3-4.

También se definen las ecuaciones que determinan el valor de los flujos másicos de la transferencia de oxígeno y de dióxido de carbono entre el alvéolo y la sangre. La masa de compensación para los balances totales de masa de los sistemas sanguíneos y los valores de las velocidades de consumo y producción en los tejidos.

3.4.1 Ecuaciones que se obtiene de igualar balances de masa a cero (Ecuaciones de valoración)

Las ecuaciones de valoración no constituyen netamente una ecuación constitutiva debido a que no necesitan una formulación de ajuste empírico o semiempírico, debido a que son obtenidas al momento de igualar un balance (para este trabajo los balances másicos) a cero.

En la fisiología del sistema respiratorio existe el volumen residual, el cual se define como el volumen de aire que queda contenido en los pulmones luego de una espiración forzada máxima. Este valor varía entre 1 a 1.2 L, y depende de factores como el género, edad, peso, la actividad física entre otros. Por tanto la función del volumen residual en los pulmones es mantener los alvéolos abiertos luego de una espiración máxima, con el fin de que siempre exista un intercambio gaseoso y evitar un colapso de estos (Lofrese & Lappin, 2019).

Por tanto, debido a que aire alveolar o SP II nunca pierde la totalidad de su volumen, su densidad es aproximadamente constante y no existen grandes cambios en la presión del sistema, se puede decir que el contenido másico es constante y por tanto el cambio de la masa en este sistema es igual a cero.

$$0 = \dot{m}_2 + \frac{\dot{m}_{14}}{1000} - \frac{\dot{m}'_3}{1000} - \dot{m}_{15}$$

Y debido a que la cantidad de aire que se inspira no es igual al que se espira, mediante esta ecuación es posible despejar el valor del flujo másico a la salida del alvéolo, el cual se indica en la siguiente expresión:

$$\dot{m}_{15} = \dot{m}_2 + \frac{\dot{m}_{14}}{1000} - \frac{\dot{m}_3}{1000}$$

3.4.2 Ecuaciones constitutivas para flujos de masa entre sistema de proceso Alvéolo-Sangre

Para conocer la cantidad de gas que se está transfiriendo de oxígeno o de dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre a través de la membrana respiratoria, y que se realiza por la diferencia de potenciales químicos, se debe tener en cuenta que la naturaleza

siempre busca que los sistemas tengan la mínima energía. Esta información la otorga el potencial químico, el cual describe la preferencia de un compuesto al cambio, o la tendencia de un compuesto a distribuirse espacialmente, en este caso entre la sangre y el aire. El valor del potencial químico depende de las condiciones del medio en función de la presión, temperatura, naturaleza de la sustancia y las fases, y de las concentraciones (H. Alvarez, 2017).

Teniendo en cuenta lo anterior, la transferencia de masa parte desde el flux el cual define la cantidad de flujo por el área por el cual esté ocurriendo la transferencia y se simboliza mediante N_A

$$Flux = N_A = \frac{\dot{n}_a}{Area} = \left[\frac{mol_A}{m^2 \cdot s} \right]$$

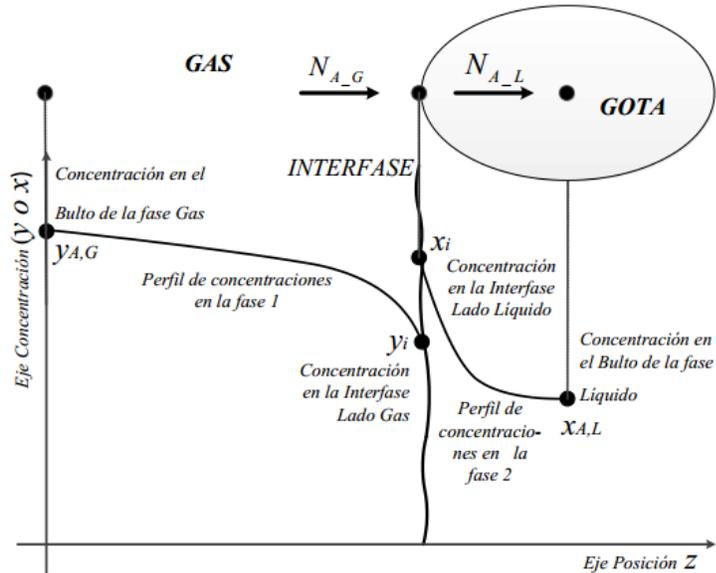
o para el caso de interés en unidades másicas, se tiene,

$$Flux = M_A = \frac{\dot{m}_a}{Area} = \left[\frac{kg_A}{m^2 \cdot s} \right]$$

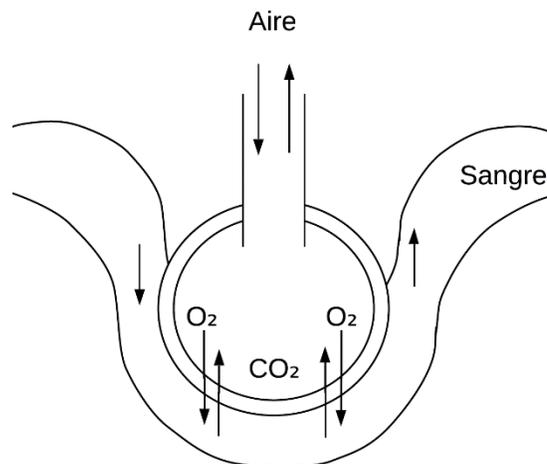
Para el caso de difusión de sustancias A y B en movimiento contrario de manera equimolar se tiene la siguiente ecuación:

$$N_A = \frac{D_{A-B}^{app}}{z} \cdot (C_{A,1} - C_{A,2})$$

La anterior ecuación describe la cantidad de materia que se está transfiriendo entre el punto 1, el cual se encuentra a un mayor valor de concentración hasta el punto 2. La descripción de la transferencia de masa y del flux de transferencia se visualiza de manera gráfica en la Figura 3-1, en la cual se evidencia que la transferencia de masa entre dos fases se lleva a cabo por diferente etapas: primero el componente, debe ir del medio gaseoso hasta la interfase de la mezcla, en esta interfase la concentración de la mezcla cambia de valor según la fase en la que se encuentre y pasa de la interfase gaseosa a la interfase líquida, para continuar el compuesto de la interfase líquida hacia el bulbo del líquido.

Figura 3-1: Transferencia de un compuesto entre dos fases (Alvaréz, 2018)

Para el presente trabajo se supone que en la transferencia de masa solo existe difusión molecular y se desprecia la difusión por fenómenos convectivos turbulentos o por transporte, debido a que los sistemas de proceso los flujos se encuentran en régimen laminar. Además, se supone que la difusión de gases se lleva a cabo en contracorriente, suponiendo que el aire que entra al alvéolo está en el mismo sentido de la sangre que está circulando por el capilar pulmonar, la situación se puede ver de manera gráfica en la figura 3-1.

Figura 3-2: Difusión másica cocorriente entre el alvéolo y sangre

La transferencia de masa se calcula mediante la definición del flux de transferencia y este valor se calculará para cada alvéolo, y luego se multiplicará por la cantidad total de alvéolos para encontrar el valor total del flux de transferencia (de esta manera el valor de la transferencia va a depender del número de alvéolos en la membrana y del área de transferencia). Para calcular el valor de flux, se tenían dos opciones y era realizar el cálculo mediante el uso de coeficientes locales y globales:

Los coeficientes globales se encargan englobar o enmascarar todo el fenómeno de la transferencia en la interfase de la solución. Para este trabajo en particular en la literatura se encontraron reportados estos coeficientes, pero estos se encontraban en unidades de presión y no existe una conversión directa para pasar de unidades de presión a unidades másicas. Así el coeficiente englobara todas las secciones de la membrana respiratoria; no obstante, no se tiene conocimiento acerca del área de transferencia, cantidad de alvéolos, densidad del medio en el cual se está realizando la transferencia, por tal motivo se descarta realizar las ecuaciones constitutivas por medio de coeficientes globales.

Usando los **coeficientes locales de transferencia de masa** se podía calcular la transferencia de dos formas:

1. Calcular la transferencia de masa en cada sección de la membrana respiratoria.
2. Calcular la transferencia de masa en un solo lado de la membrana respiratoria.

No se realiza el cálculo en cada sección de la membrana respiratorio debido a que no existe la información en la literatura acerca de las concentraciones de interfase para cada segmento de la membrana respiratoria. Y se decide realizar el cálculo en solo un lado de la membrana respiratoria, debido a la continuidad del movimiento, la cantidad de masa que se transfiera del aire a la interfase de la fase gaseosa debe ser igual a la cantidad de masa que se transfiere de la interfase líquida a la sangre. Se decide realizar el cálculo del flux en la fase gaseosa (Aire) para el oxígeno y el flux de dióxido de carbono se calcula en la sangre. Esto se realiza para poder realizar las restricciones duras, en el modelo computacional. Las ecuaciones que describen los fluxes de transferencia en la fase de aire para el oxígeno y en la fase de la sangre para el dióxido de carbono son:

$$N_{O_2,3} = \frac{D_{O_2,aire}}{z} \cdot \rho_{aire} \cdot (w_{O_2,II} - w_{O_2,int})$$

$$N_{CO_2,14} = \frac{D_{CO_2,sangre}}{z} \cdot \rho_{sangre} \cdot (w_{CO_2,III} - w_{CO_2,int})$$

En las ecuaciones anteriores se incluye el término de la densidad del aire para el oxígeno y la difusión de la sangre para el dióxido de carbono, con el fin de ajustar las unidades de la ecuación.

Para calcular el valor del flujo másico que atraviesa por la membrana respiratoria, basta con multiplicar el valor del flux por el área de transferencia:

$$\dot{m}_3 = q \cdot A_a \cdot N_{O_2,3}$$

$$\dot{m}_{14} = q \cdot A_a \cdot N_{CO_2,14}$$

En este caso el valor del flux de transferencia está calculado para cada alvéolo, por tal motivo el flux se debe multiplicar por el área de cada alvéolo y por la cantidad de alvéolos que tiene la membrana respiratoria. Para calcular el valor del área de la membrana alveolar se supone que toda el área de un alvéolo hace parte de la membrana alveolar, y suponiendo que el alveolo es una esfera y puede tener rugosidades, verla Figura 3-2.

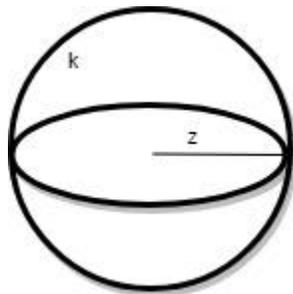


Figura 3-3: Aproximación de alvéolo a una esfera

Se expresa el área de un alvéolo mediante la siguiente ecuación:

$$A_a = k \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2$$

donde,

k = Rugosidad de la pared alveolar

r = Radio del alvéolo

Para calcular el área total de la membrana alveolar basta con multiplicar el área cada alvéolo por la cantidad de alvéolos.

Para calcular el valor de las concentraciones de interfase para el oxígeno y dióxido de carbono, se despeja de la ecuación constitutiva de la transferencia de masa respectiva.

3.4.3 Ecuaciones constitutivas para los flujos compensatorios

Las reacciones del cuerpo humano para llevar a cabo la respiración celular que se necesita para la generación de energía se producen a partir de la glucosa y el oxígeno. Debido a que el modelo no considera la entrada de glucosa al sistema sanguíneo, se hace necesario incluir un flujo que describa la existencia de ese carbono que se necesita para que se lleve la respiración celular y aunque la relación molar de la reacción es 1 a 1. La relación másica de la respiración celular es una fracción (32/14).

Por tal motivo es importante en la corriente de entrada al capilar pulmonar o SPIII, incluir una corriente que dé cuenta del dióxido de carbono necesario. En caso de no tener en cuenta este factor, pareciera que los sistemas de proceso para los capilares sanguíneos ganaran o perdieran masa en función de si transfieren oxígeno o ganan dióxido de carbono.

$$\dot{m}'_3 = \dot{m}_3 + \dot{m}_{3,C}$$

Donde

\dot{m}'_3 es el flujo másico aparente de oxígeno en la sangre, se denomina aparente debido a que en este valor se incluirá el oxígeno transferido y el carbono necesario para llevarse a cabo la reacción. \dot{m}_3 corresponde al flujo másico de oxígeno que se transfiere de los alvéolos hacia la sangre y $\dot{m}_{3,C}$ hace referencia a la cantidad de masa que le hace falta al oxígeno para compensar la producción de dióxido de carbono, y que debería estar en el organismo en forma de glucosa para poder llevarse a cabo la respiración celular.

Para calcular el valor de $\dot{m}_{3,C}$, es necesario igualar el flujo másico de oxígeno que ingresa de los alvéolos a la sangre y el flujo másico de dióxido de carbono que sale de la sangre

hacia los alvéolos. Esta operación se realiza debido a que se considera que la transferencia de masa se realiza en contra difusión equimolar. A continuación, se lleva a cabo, los pasos para encontrar el valor de $\dot{m}_{3,C}$:

Se parte desde la definición de \dot{m}'_3 y este flujo másico es igual a \dot{m}_{14}

$$\dot{m}'_3 = \dot{m}_3 + \dot{m}_{3,C} = \dot{m}_{14}$$

Luego, se despeja el valor que se desea calcular $\dot{m}_{3,C}$

$$\dot{m}_{3,C} = \dot{m}_{14} - \dot{m}_3$$

Se reemplazan las fórmulas de \dot{m}_3 y \dot{m}_{14}

$$\dot{m}_{3,C} = q \cdot A_a \cdot N_{CO_2,14} - q \cdot A_a \cdot N_{O_2,3}$$

Se saca factor común y se agrupan los términos

$$\dot{m}_{3,C} = q \cdot A_a \cdot (N_{CO_2,14} - N_{O_2,3})$$

Se reemplazan los valores de los flux de oxígeno y dióxido de carbono y se agrupan término para obtener la expresión que calcula la cantidad de carbono necesario para compensar la producción de dióxido de carbono:

$$\dot{m}_{3,C} = q \cdot A_a \cdot \left(\frac{D_{CO_2,sangre}}{Z_{sangre}} \cdot \rho_{sangre} \cdot (w_{CO_2,III} - w_{CO_2,int}) - \frac{D_{O_2,aire}}{Z_{aire}} \cdot \rho_{aire} \cdot (w_{O_2,II} - w_{O_2,int}) \right)$$

3.4.4 Ecuaciones para el consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono.

El consumo de oxígeno en el cuerpo está determinado por la cantidad de oxígeno que el organismo requiera. Por tanto, si el organismo requiere más oxígeno, incrementa el flujo cardiaco con el fin de que a los tejidos le lleguen más de este componente. De tal modo, el oxígeno consumido por los tejidos y órganos del cuerpo está íntimamente relacionado

con el oxígeno que se está transfiriendo de los alvéolos a la sangre, lo que es equivalente a:

$$\dot{m}'_8 = \dot{m}'_3$$

A su vez, el organismo debe expulsar la cantidad de dióxido de carbono que se genera en los tejidos y órganos, porque si existe una acumulación de este el organismo comienza a envenenarse. Y la manera de expulsarlo es mediante la respiración, por tal motivo la cantidad de dióxido de carbono producido equivale al dióxido de carbono que sale de la sangre hacia los alvéolos, lo que equivale a:

$$\dot{m}_9 = \dot{m}_{14}$$

A continuación, se enlista un resumen de las ecuaciones de la estructura extendida del modelo, donde se clasifican según el nivel de especificación. Donde el primer nivel de especificación corresponde a las ecuaciones que se deducen directamente de la estructura básica del modelo y se enlistan en la tabla 3-4. Existen algunas ocasiones donde parámetros de estas ecuaciones constitutivas de primer nivel requieren de funciones, y a estas nuevas funciones se les denomina ecuaciones constitutivas de segundo nivel de especificación y se enlistan en la Tabla 3-5. Finalmente, en la Tabla 3-6 se enlistan los parámetros funcionales del modelo, es decir los parámetros necesarios que hacen parte de las ecuaciones constitutivas o de valoración. Esta clase de parámetros se pueden obtener desde la bibliografía o mediante identificación paramétrica.

Tabla 3-4: Ecuaciones constitutivas o primer nivel de especificación

N°	Situación	Ecuación	Unidades
13	Oxígeno de alvéolo a capilar pulmonar	$\dot{m}_3 = q \cdot A_a \cdot N_{O_2,3}$	$\frac{mg_{O_2}}{s}$
14	Dióxido de carbono del capilar periférico al alvéolo	$\dot{m}_{14} = q \cdot A_a \cdot N_{CO_2,14}$	$\frac{mg_{CO_2}}{s}$
15	Flujo másico aparente de oxígeno	$\dot{m}'_3 = \dot{m}_3 + \dot{m}_{3,C}$	$\frac{mg_{O_2,App}}{s}$
16	Consumo de oxígeno en los tejidos	$\dot{m}'_8 = \dot{m}'_3$	$\frac{mg_{O_2}}{s}$

17	Producción de dióxido de carbono en los tejidos	$\dot{m}_9 = \dot{m}_{14}$	$\frac{mg_{CO_2}}{s}$
18	Corriente de salida de aire en el alvéolo	$\dot{m}_{15} = \dot{m}_2 + \frac{\dot{m}_{14}}{1000} - \frac{\dot{m}_3}{1000}$	$\frac{g_{Aire}}{s}$

Tabla 3-5: Ecuaciones constitutivas del segundo nivel de especificación

N°	Ecuación	Unidades
19	$N_{O_2,3} = \frac{D_{O_2,aire}}{z} \cdot \rho_{aire} \cdot (x_5(t) - w_{O_2,int})$	$\frac{mg_{O_2}}{cm^2 \cdot s}$
20	$N_{CO_2,14} = \frac{D_{CO_2,sangre}}{z} \cdot \rho_{sangre} \cdot (x_9(t) - w_{CO_2,int})$	$\frac{mg_{CO_2}}{cm^2 \cdot s}$
21	$A_a = k \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2$	$\frac{cm^2}{Alveolo}$
22	$\dot{m}_{3,c} = \frac{q \cdot A_a \cdot \rho_{aire}}{z} \left[\begin{array}{l} D_{CO_2,aire} (w_{CO_2,int} - x_6(t)) \\ -D_{O_2,aire} (x_5(t) - w_{O_2,int}) \end{array} \right]$	$\frac{mg_{C,Comp}}{s}$

Tabla 3-6: Parámetros funciones del modelo matemático

Parámetro	Valor	Unidades	Referencia
\dot{m}_2	0.10374	$\frac{g_{Aire}}{s}$	(Despopoulos & Silbernagl, 2009)
$D_{O_2,aire}$	0.243	$\frac{cm^2}{s}$	(Butler & Tsuda, 2011)
$D_{CO_2,sangre}$	1.76e-5	$\frac{cm^2}{s}$	(Whiteley et al., 2003)
$z_{,aire}$	0.0136	cm	(Ochs et al., 2004)
$z_{,sangre}$	0.0003	cm	(Levitzky, 2007)
q	300e+6	<i>Alveolo</i>	(Levitzky, 2007)
k	1	Adimensional	Estimado

ρ_{aire}	1.1115e-3	$\frac{g_{aire}}{cm^3}$	(Goodwin, Speth, Moffat, & Weber, 2018)
ρ_{sangre}	1.06	$\frac{g_{sangre}}{cm^3}$	(Hinghofer-Szalkay & Greenleaf, 1987)
$w_{O_2,int}$	151.79971	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Mix}}$	Estimado
$w_{CO_2,int}$	0.94	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Mix}}$	Estimado
$w_{O_2,1}$	223	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Aire}}$	(John E. Hall & Guyton, 2016)
$w_{CO_2,1}$	0.06	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Aire}}$	(John E. Hall & Guyton, 2016)

Con este capítulo se finaliza la construcción del modelo matemático propuesto para la respiración en humanos adultos sanos. En el siguiente capítulo se realizan los últimos pasos de la metodología MSBF, en los cuales se desarrollará el modelo computacional, este se validará y se le dará uso.

4. Ajuste y simulación del modelo

En este capítulo se realizan los últimos pasos de la metodología MSBF o la Posconstrucción del modelo matemático, en el cual es necesario analizar si el modelo es soluble, mediante el conteo de los grados de libertad. En esta sección se identifican los parámetros que permanecen como incógnitas del capítulo anterior. Luego cuando el modelo es soluble, se implementa en un software para calcular su solución. La solución obtenida se valida con los datos propuestos en la bibliografía y finalmente se usa para los objetivos propuestos.

4.1 Conteo de grados de libertad e identificación de parámetros (Paso 8)

En este paso de la Posconstrucción del modelo se debe verificar los grados de libertad para todas las ecuaciones del modelo matemático. Los grados de libertad se calculan como la diferencia entre la cantidad de incógnitas y la cantidad total de ecuaciones y si el resultado es igual a cero, entonces se puede concluir que el sistema es soluble. El cálculo de los grados de libertad también se puede llevar a cabo en cada sistema de proceso, pero de esta manera algunos sistemas de proceso pueden dar un valor diferente a cero, en este caso se deben analizar todos los sistemas de proceso, debido a que algunos sistemas de proceso requieren de la información de los otros para poder obtener una solución (H. D. Alvarez, 2011).

Como se vio en la sección anterior el modelo matemático está constituido por 12 ecuaciones básicas, las cuales permite calcular los 12 estados que predice el modelo de la respiración en humanos adultos sanos. Y existen en total 10 ecuaciones constitutivas. De esas ecuaciones constitutivas existe un parámetro que debe ser identificado y es la cantidad de aire exhalado que sale del sistema. El resto de los parámetros del modelo

fueron obtenidos de la literatura. Para definir la exhalación del SPI, se debe tener en cuenta que el flujo de inhalación es diferente al flujo de la exhalación en un humano adulto sano, algunos estudios dicen que la relación es 1 a 2, otros dicen que la relación es 1 a 1.4 segundos respectivamente (González, Arizmendi, & Giraldo, 2015),(Diaz-Lobato, JM, A, M, & Grande ML, 2009). Por tal motivo se utilizará un factor que el cual multiplique el flujo de la inhalación con el fin que el sistema másico del sistema del aire no alveolar alcance el estado estacionario. Para calcular el factor se realizará una sintonización manual de tipo ensayo y error.

4.2 Modelo computacional (Paso 9)

Para la solución del modelo matemático representado en ecuaciones diferenciales se usó el programa Simulink el cual funciona sobre el entorno de programación de Matlab versión R2014a. El modelo computacional está compuesto por dos archivos, el primero contiene el desarrollo del modelo matemático en el archivo de Simulink de extensión .slx, el cual contiene dos scripts .m, en el contiene todas las ecuaciones y parámetros del modelo, y el otro describe el flujo de inhalación al sistema. El segundo script en .m contiene las funciones para realizar las gráficas del modelo computacional. El modelo se solucionó mediante el método de solución ODE15S, con una tolerancia de $1e-7$.

Al modelo computacional se les agregaron restricciones duras con el fin ajustar la fenomenología del proceso a la solución numérica que otorga el simulador. Las restricciones duras se adicionan para evitar que los flujos de masa entre el sistema alveolar y el sistema capilar periférico se vuelvan negativo. Cuando estos flujos se vuelven negativos significa que el cuerpo está transfiriendo oxígeno del sistema capilar pulmonar (sangre) al sistema de aire alveolar (aire), y si el dióxido de carbono se transfiriera del sistema de aire alveolar (Aire) al sistema capilar pulmonar (sangre), y este hecho no sucede en la fisiología humana. Además, se le debía indicar al simulador que cuando se disminuyera la concentración de oxígeno en el sistema capilar periférico, ya no podía existir un consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono en el organismo.

Por último, para describir la inhalación y exhalación del aire en el sistema, se realiza una entrada de tipo sinusoidal en la cual se ajustó la amplitud y la frecuencia de la onda, según los datos obtenidos por la literatura. Pero según lo explicado en la sección 4.1, la exhalación se multiplica por un factor.

Condiciones Iniciales

Los valores de las condiciones iniciales del modelo computacional se describen en la Tabla 4-1-

Tabla 4-1: Condiciones iniciales del modelo matemático

Variable	Estado	Valor	Unidad
$M_{Aire,I}^*$	$x_1(t)$	0.8	g_{Aire}
$w_{O_2,I}$	$x_2(t)$	170	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Aire}}$
$w_{CO_2,I}$	$x_3(t)$	60	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Aire}}$
$M_{Aire,II}$	$x_4(t)$	1.334	g_{Aire}
$w_{O_2,II}$	$x_5(t)$	151.8	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Aire}}$
$w_{CO_2,II}$	$x_6(t)$	80.61	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Aire}}$
$M_{Mix,III}$	$x_7(t)$	74.2	g_{Sangre}
$w_{O_2,III}$	$x_8(t)$	0.27	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre}}$
$w_{CO_2,III}$	$x_9(t)$	0.913	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre}}$
$M_{Mix,VII}$	$x_{10}(t)$	318	g_{Sangre}
$w_{O_2,VII}$	$x_{11}(t)$	0.20	$\frac{mg_{O_2}}{g_{Sangre}}$
$w_{CO_2,VII}$	$x_{12}(t)$	1.01	$\frac{mg_{CO_2}}{g_{Sangre}}$

4.3 Validación del modelo (Paso 10)

La validación del modelo es el último paso de la metodología para el desarrollo de MSBF. En este paso se comparan los resultados obtenidos en el modelo computacional con información *real* del proceso, la cual se puede obtener de datos reportados en la bibliografía, de experimentación o de modelos de otros autores que describan la respiración en humanos adultos sanos.

En esta tesis, se realiza la validación del modelo computacional, con datos obtenidos en la bibliografía. En las gráficas la línea negra corresponde al valor predicho por el modelo propuesto y la línea roja punteada al valor reportado en la literatura. A continuación, se realiza una discusión acerca de la calidad de los datos obtenidos en la literatura y luego muestra la validación de los tres grandes procesos: ventilación, transferencia y consumo y producción de la respiración en humanos adultos sanos.

4.3.1 Calidad de los datos encontrados en la literatura

Los datos encontrados en la literatura presentan una gran variabilidad entre fuentes, llegando incluso al caso de tener para un mismo parámetro una diferencia de un orden de magnitud, como ocurre con el volumen del espacio muerto, según Intagliata & Rizzo (2018) tiene un valor de 150 ml. Pero según las gráficas de capacidad pulmonar toma un valor de 1200 ml (Despopoulos & Silbernagl, 2009). Esta situación tiene varias causas, por un lado, la dificultad de realizar mediciones directas en los puntos de interés, la correcta calibración de los sensores y claro está, la variabilidad de las características de los seres humanos.

4.3.1.1 Dificultad para realizar mediciones directas en puntos de interés

La medición de la concentración de CO_2 y O_2 en el aire alveolar se obtiene después de poner a un adulto sano a forzar al máximo posible su diafragma para evacuar la mayor cantidad del aire contenido en el sistema respiratorio, no se ha tenido avances en la técnica para realizar estas mediciones (Burton, 1969) (Levitt, Ellis, & Furne, 1998) (Cotes, Chinn, & Miller, 2006). Si bien el ser humano puede manipular conscientemente el diafragma, la fuerza con la cual la hace puede variar considerablemente entre un adulto y otro y por tanto la concentración del aire alveolar es una de las variables un nivel de incertidumbre considerable. Situaciones similares se presentan con las mediciones de consumo de

oxígeno y otros nutrientes en los diferentes órganos, consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono. O también en la detección de enfermedades como por ejemplo la apendicitis.

4.3.1.2 Calibración de los sensores

La mayoría de los sensores realizan sus medidas en unidades de voltaje o variaciones de éste, y es necesario establecer una equivalencia entre la variable de proceso y la variable de ingeniería arrojada por el sensor. He aquí una primera fuente de error en la medición de una variable.

4.3.1.3 Adulto sano

Si bien a lo largo de la tesis se indica que el modelo desarrollado se limita a describir al adulto sano, el cual es descrito en la bibliografía consultada como hombres, entre 30 y 40 años, sin obesidad, sin problemas de salud y hasta en algunos casos se acota la estatura a 1,80 m, es indudable la diversidad de la humanidad.

Para la validación del modelo, cuando la variabilidad del parámetro no es considerable, se valida con valores promedios obtenidos de la literatura. Cuando la variación es muy grande, se utiliza el valor que arroje el menor error en la mayor cantidad de variables de estado posible. La comparación se realiza por ensayo y error mediante comparación visual, pues dado la variabilidad de los valores de los parámetros reportados en la literatura no justifica utilizar un índice de error numérico.

4.3.2 Ventilación pulmonar (Inhalación-Exhalación)

Desde el punto de vista causal, el movimiento del diafragma ocasiona un cambio en la presión del sistema respiratorio, cambiando a su vez el volumen del sistema, generando así el patrón respiratorio, que puede ser controlado de manera consciente por el ser humano. En este sentido, el patrón respiratorio es la variable de entrada al sistema u (ver ecuación 1.2) y es simulada cambiando cíclicamente el volumen del tanque no alveolar, el cual puede verse desde el punto de vista de control, como el actuador del proceso.

Por lo anterior en el modelo desarrollado la masa del sistema de proceso del aire no alveolar, la concentración de entrada del oxígeno y la concentración del dióxido de carbono

en la corriente de exhalación o salida del sistema \dot{m}_{16} tienen comportamiento cíclico. Mientras que, en la literatura se tienen valores promedios para estas variables y que fueron indicadas en la Tabla 3-6 y en la Figura 4-1 se indican con la línea punteada roja, donde se evidencia que los tres estados presentan valores cercanos a los reportados en la literatura.

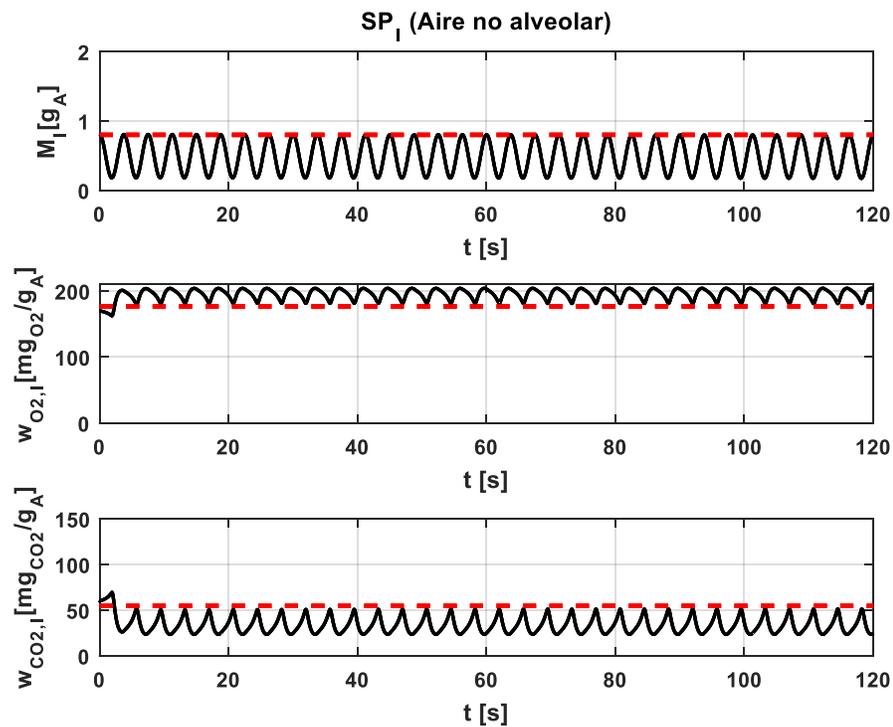


Figura 4-1: Comparación entre las variables de estado del Sistema de aire no alveolar (SPI) obtenidas con el modelo y valores de literatura.

4.3.3 Intercambio de CO₂ Y O₂ entre sangre y pulmones

Para realizar la validación de las concentraciones del oxígeno y el dióxido de carbono en los SPII Y SPIII se usaron los datos reportados por Guyton (2011). En la Figura 4-2 se ilustra los resultados obtenidos en el modelo computacional en comparación con los datos reportados en la bibliografía en el SPII.

En este sistema de proceso la masa del sistema y la concentración de oxígeno obtuvo un error mínimo. El cuanto al dióxido de carbono este es sobreestimado por el modelo en un 7.5 %; sin embargo, esto es debido a no considerar en el modelo otros mecanismos de eliminación del dióxido de carbono, tales como orina y sudoración.

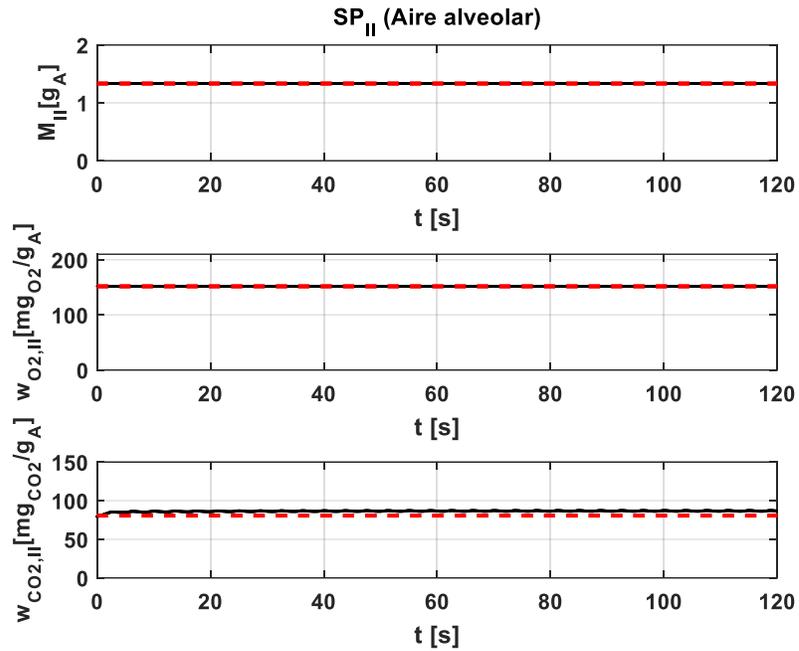


Figura 4-2: Comparación entre las variables de estado del sistema de aire alveolar (SP_{II}) obtenidas con el modelo y valores de literatura.

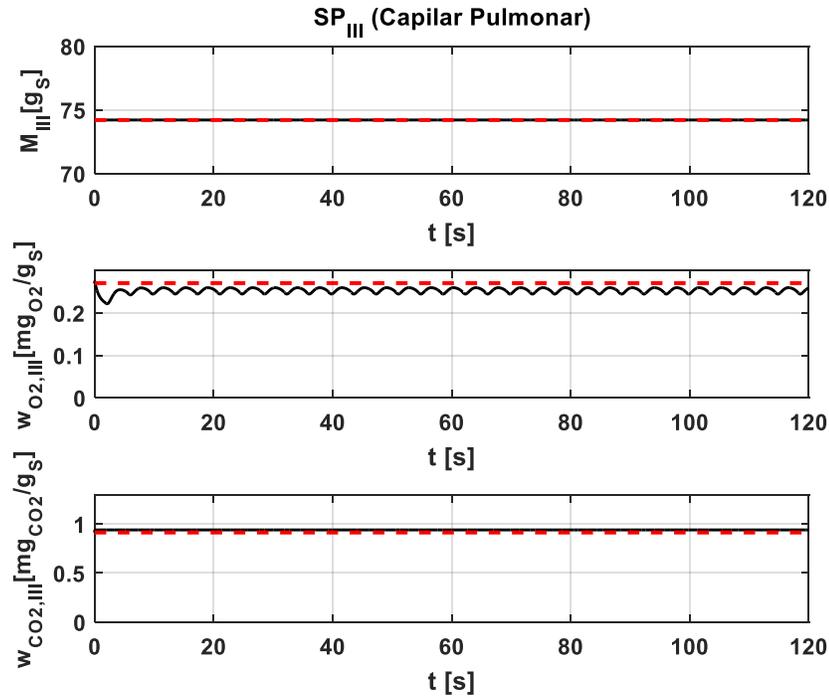


Figura 4-3: Comparación entre las variables de estado del sistema capilar pulmonar (SP_{III}) obtenidas con el modelo y valores de literatura.

En la Figura 4-3 se muestran los resultados obtenidos en el modelo computacional en comparación con los datos reportados en la bibliografía en el SP_{III} (capilar pulmonar), para este sistema la masa total valido correctamente. La concentración de oxígeno tiene un error del 7.4% y la concentración de dióxido de carbono arrojo un error mínimo del 3%.

En cuanto a la validación de los flujos de transferencia para el oxígeno y dióxido de carbono ilustrados en la figura 4-4 es importante aclarar que los valores reportados en la literatura son muy amplios. Para el flujo másico de transferencia de oxígeno del SP_{II} al SP_{III}, la literatura reporta rangos desde 250 ml/min hasta 1000 ml/min dependiendo si el cuerpo está en reposo o en una actividad física. Y el flujo másico de transferencia del dióxido de carbono desde el SP_{III} al SP_{II} que reporta la literatura varía entre 200 ml/min hasta 800 ml/min.

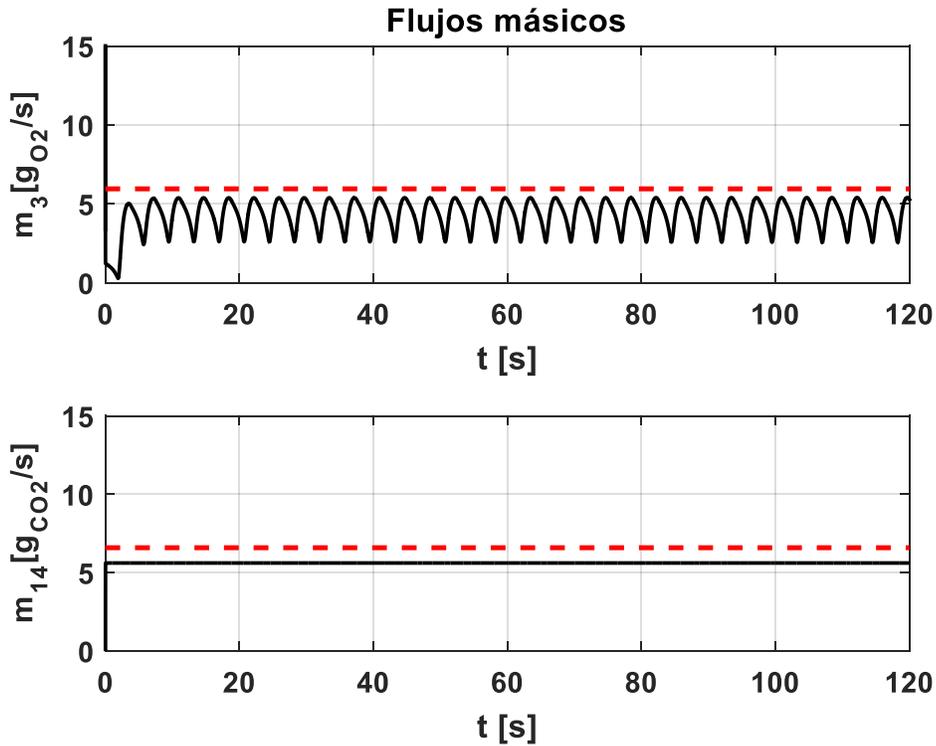


Figura 4-4: Comparación entre los flujos másicos obtenidos con el modelo y valores de literatura.

Vale aclarar, que en el modelo solo se evidencia oscilaciones en las concentraciones de oxígeno, esto se debe por que la transferencia de masa del oxígeno se realiza es en el aire alveolar y este sistema de proceso es quien recibe las oscilaciones del patrón respiración. En cambio, la transferencia de masa del dióxido de carbono se realiza en la sangre, y en esta tesis se asumió el flujo sanguíneo como continuo.

4.3.4 Consumo en tejidos

En la gráfica 4-5 se realiza la comparación entre los resultados obtenidos en el modelo computacional y los valores otorgados en la literatura. La masa de este sistema de proceso valida correctamente. La concentración de oxígeno tuvo un error del 1.25% y la concentración de dióxido de carbono obtuvo un error del 0.6%.

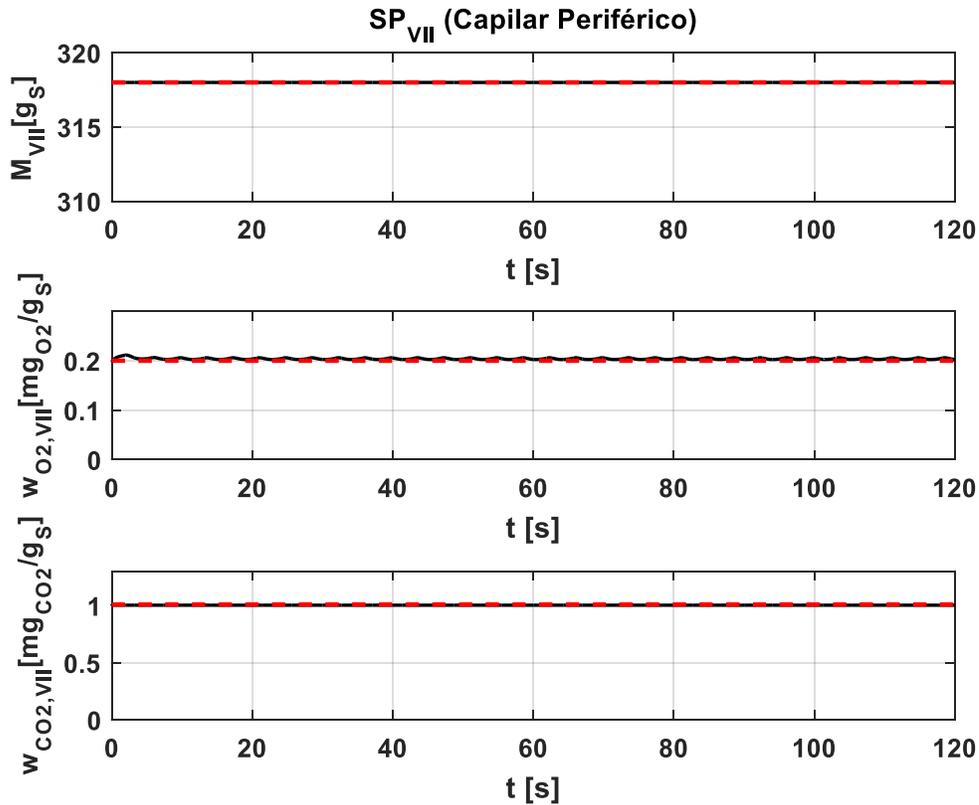


Figura 4-5: Comparación entre las variables de estado del sistema Capilar periférico (SPVII) obtenidas con el modelo y valores de literatura.

En conclusión, el modelo computacional se validó de manera correcta debido a que el error en todas las variables del modelo no superó el 10% de los valores reportados en la literatura (J. Couper, Penney, & Walas, 2005).

Además, es importante destacar del modelo matemático del proceso respiratorio que todos sus parámetros son de fuentes bibliográficas, y los parámetros que son estimados se encuentran en rango. Por tanto el modelo es interpretable y por tanto generalizable (Lema, Muñoz, Garcia, & Alvarez, 2019).

4.4 Uso del modelo

Luego de la validación, sigue el último paso de la Posconstrucción del modelo la cual consta de hacer uso de este de acuerdo a los fines propuestos. Uno de los objetivos de

este trabajo era evidenciar el efecto de los patrones respiratorios en las variables relevantes del proceso, esto es, las concentraciones de oxígeno y las concentraciones de dióxido de carbono, especialmente en los sistemas de proceso aire alveolar y capilar pulmonar.

El modelo también permite evidenciar otros efectos, en particular se disminuye la concentración de O_2 a la entrada del sistema, lo cual ocurre al cambiar la altura sobre el nivel del mar. Nuevamente, se evidencia el efecto de este cambio en las concentraciones de oxígeno y las concentraciones de dióxido de carbono, especialmente en los sistemas de proceso aire alveolar y capilar pulmonar.

A continuación, se van a evidenciar los efectos de diferentes condiciones, en las Figuras la línea negra corresponde al resultado del patrón respiratorio normal y la línea azul hace referencia al resultado del modelo ante los efectos.

4.4.1 Efecto de los patrones respiratorios en las variables relevantes

Con el fin de evidenciar el efecto de los patrones respiratorios en las variables relevantes del proceso, se simulan dos patrones respiratorios adicionales al patrón normal usado en la Sección 4.3, con el cual se validó el modelo. En un caso se modifica la frecuencia del patrón respiratorio y en otro se modifica la amplitud del patrón respiratorio.

4.4.1.1 Modificación de la frecuencia del patrón respiratorio

El patrón de respiración normal usado en la Sección 4.3 tiene una frecuencia de 16 respiraciones por minuto. A continuación, se ilustran los resultados obtenidos cuando el modelo tiene una frecuencia de 32 respiraciones por minuto.

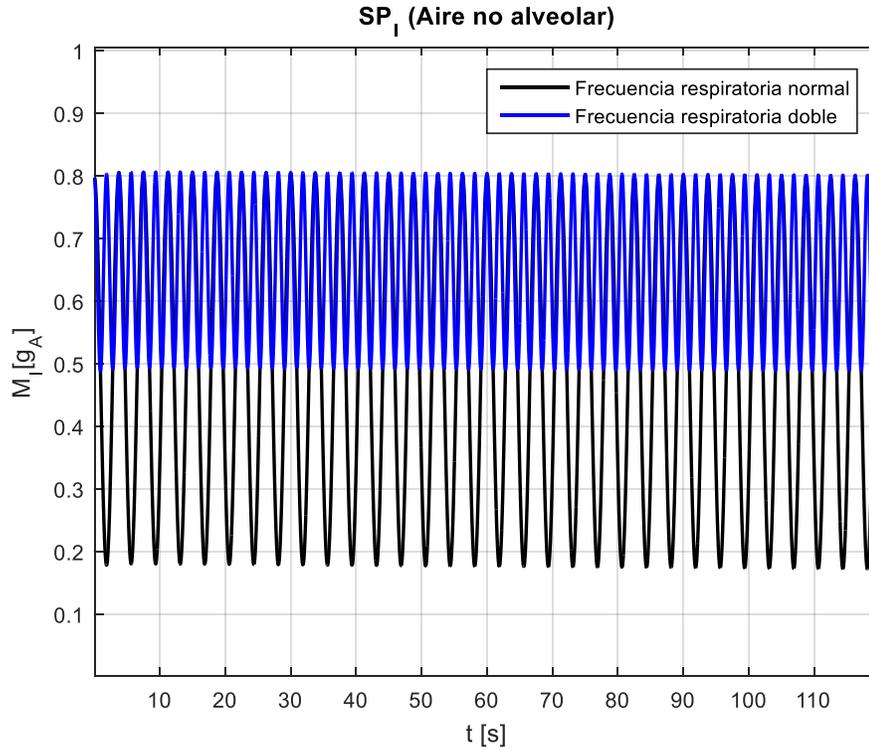


Figura 4-6: Cambio de la masa del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.

Cuando el sistema respiratorio tiene una mayor frecuencia respiratoria, la cual sucede cuando el humano realiza la respiración de tipo fuego, la masa de aire que se encuentra contenida en el sistema de proceso de aire no alveolar es más pequeña en comparación con una respiración normal, puesto que la inspiración y la espiración se están realizando un mayor número de veces.

Debido a que el rango en el cual oscila la masa en el sistema de proceso del aire no alveolar es menor, las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono también oscilan en un rango menor. Lo anterior se puede evidenciar en la Figura 4-7 y la Figura 4-8.

En el caso de la concentración de dióxido de carbono es mucho menor a la concentración promedio reportada por la literatura que corresponde a $54 \text{ mg CO}_2/\text{gAire}$.

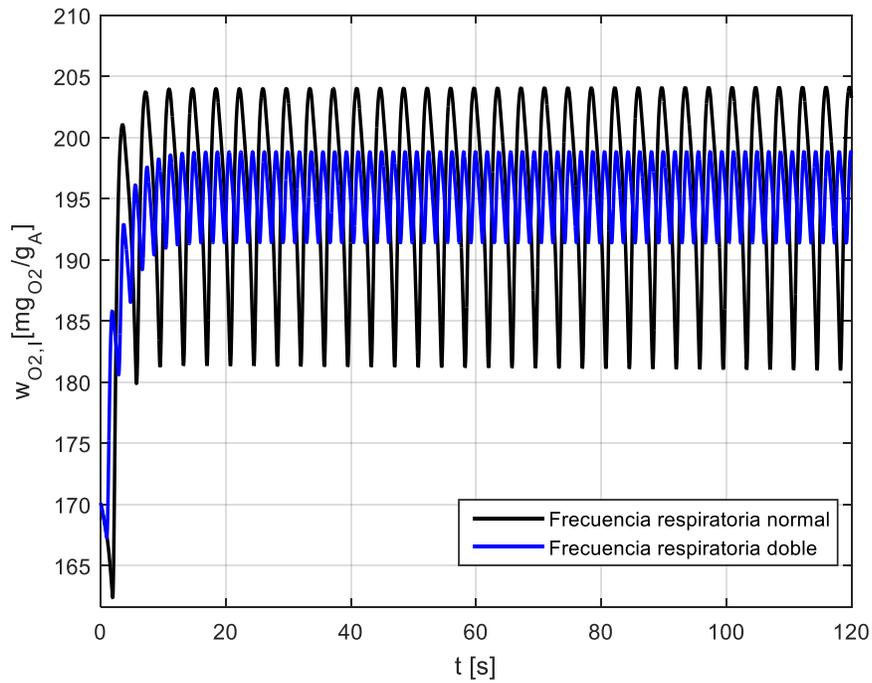


Figura 4-7: Cambio de la concentración de oxígeno del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.

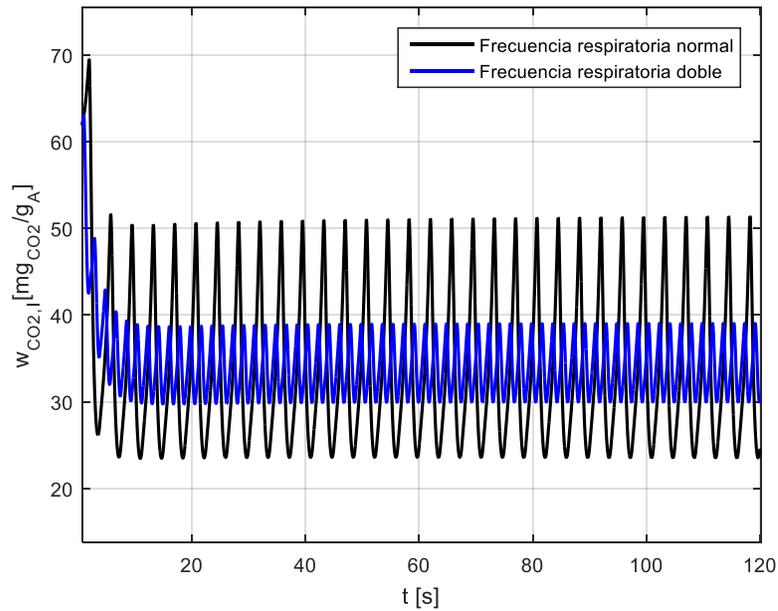


Figura 4-8: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPI ante cambios en la frecuencia respiratoria.

La masa del sistema de proceso de aire alveolar permanece constante debido a la hipótesis con la cual se planteó el modelo. Para el caso de la concentración de oxígeno no varía significativamente. A diferencia del dióxido de carbono en el cual se evidencia que el rango de oscilación de la concentración en este sistema se disminuyó.

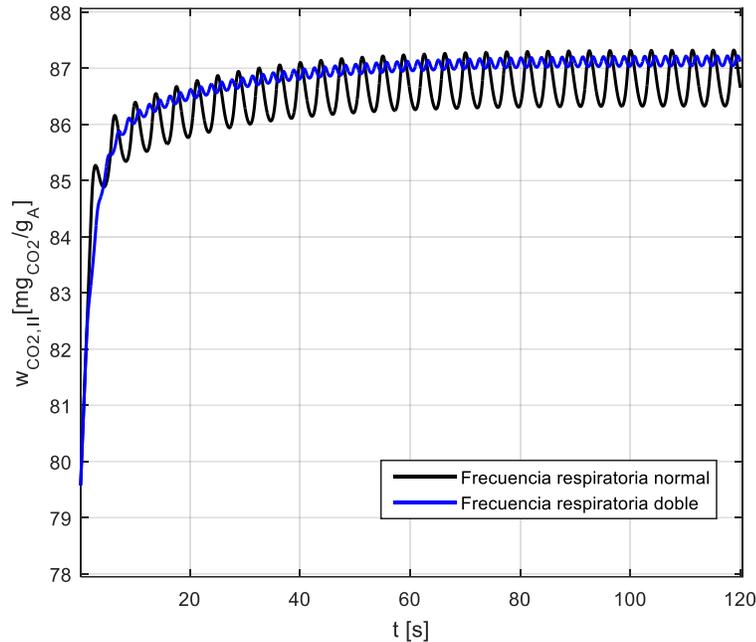


Figura 4-9: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPII ante cambios en la frecuencia respiratoria.

En los sistemas de los capilares periféricos y capilares pulmonares, no se observaron cambios para la masa de ambos sistemas y la concentración de dióxido de carbono de estos. Lo anterior es debido al hecho de que la transferencia de masa para el dióxido de carbono se está realizando en la sangre y este sistema está continuo.

En cambio, la transferencia de masa del oxígeno se está realizando en el aire alveolar y el aire alveolar es el sistema que está viendo las oscilaciones por los patrones respiratorios. Por tanto, para los sistemas de proceso de los capilares la concentración de oxígeno si disminuye el rango de oscilación en la concentración. La concentración de oxígeno en el capilar pulmonar se puede evidenciar en la Figura 4-10 y en los capilares periféricos se evidencia en la Figura 4-11.

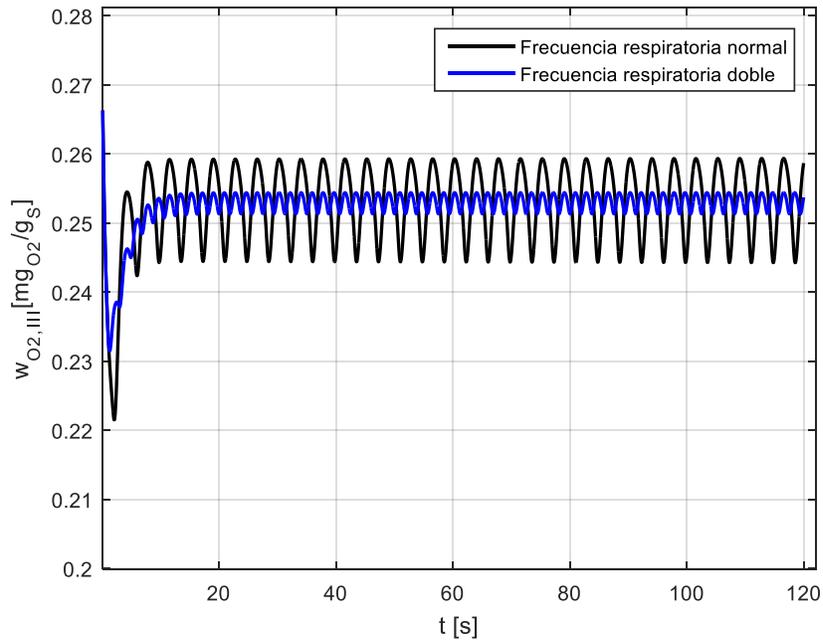


Figura 4-10: Cambio de la concentración de oxígeno del SP_{III} ante cambios en la frecuencia respiratoria.

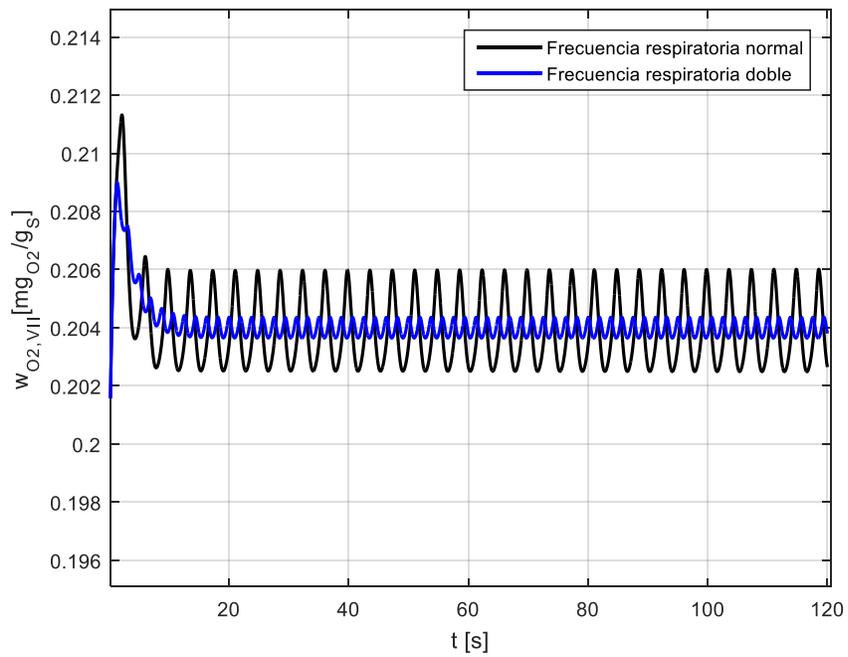


Figura 4-11: Cambio de la concentración de oxígeno del SP_{VII} ante cambios en la frecuencia respiratoria.

El flujo másico que describe la transferencia de masa de oxígeno entre el alvéolo y la sangre capilar también disminuye su rango de oscilación, debido a que las concentraciones también disminuyeron el rango. Lo anterior se puede evidenciar en la Figura 4-12.

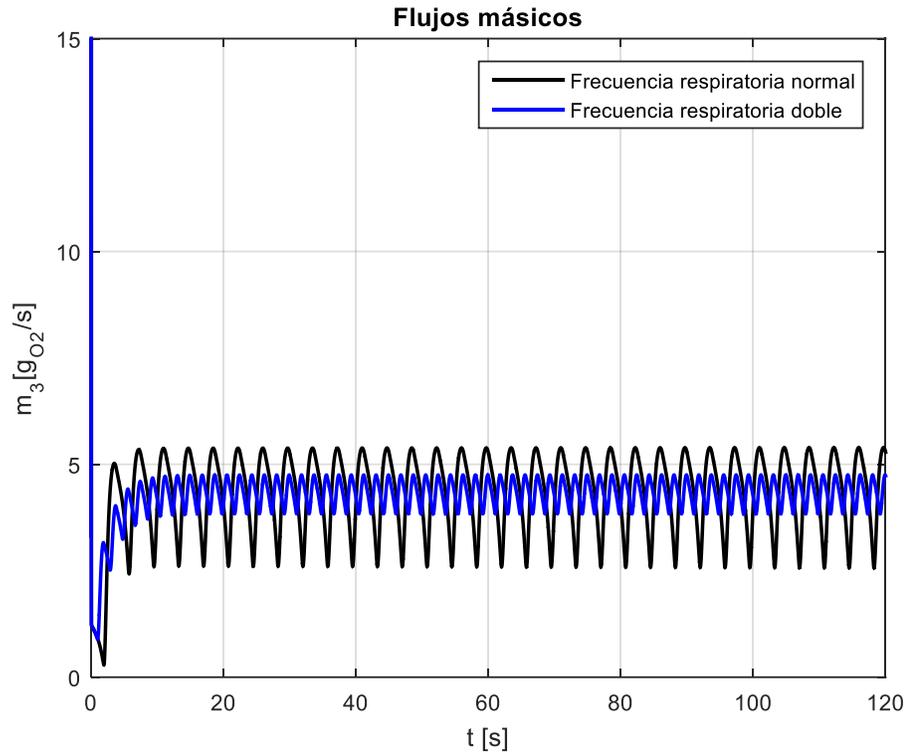


Figura 4-12: Cambio del flujo másico m_3 ante cambios en la frecuencia respiratoria.

4.4.1.2 Amplitud de la respiración (inspiración y espiración forzada)

El patrón de respiración normal usado en la Sección 4.3 tiene una frecuencia de 16 respiraciones por minuto y el volumen corriente es de 500 ml, es decir el volumen para cada inspiración y espiración. A continuación, se ilustran los resultados obtenidos cuando el patrón respiratorio tiene un volumen corriente de 750 ml.

La masa del sistema de aire no alveolar cambia significativamente, logrando aumentar y disminuir más la masa, en comparación con una respiración normal, esto se ilustra en la Figura 4-13.

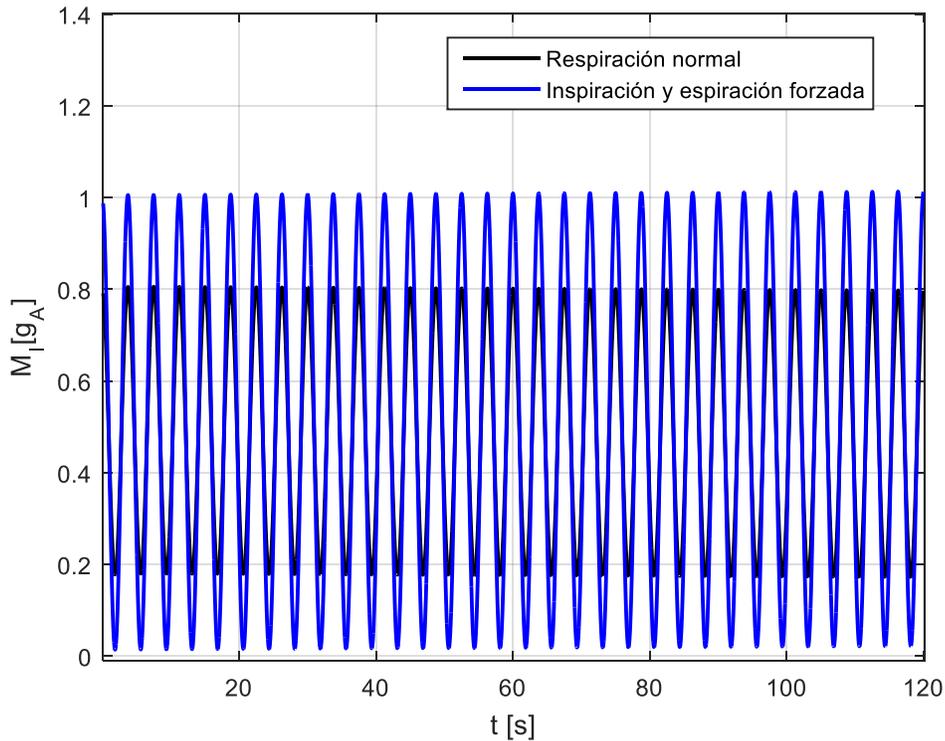


Figura 4-13: Cambio de la masa del SPI ante cambios de la amplitud respiratoria.

Las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el sistema de aire no alveolar cambian significativamente. En este caso se aumenta el rango de oscilación. Para oxígeno el rango de la concentración con un patrón normal varía de 182 mgO₂/g aire a 203 mgO₂/g aire y con la amplitud respiratoria varía de 163 mgO₂/g Aire a 212 mgO₂/g aire y esto se puede evidenciar en la Figura 4-14.

Y para el dióxido de carbono el rango de oscilación en un patrón normal varía de 25 mgCO₂/g aire a 52 mgCO₂/g aire y con amplitud respiratoria el rango oscila entre 60 mgCO₂/g aire y 12 mgCO₂/g aire y esto se puede evidenciar en la Figura 4-15.

Lo anterior ocurre porque durante la inhalación, se está ingresando más aire al sistema de proceso, ocasionando que las concentraciones de los compuestos se diluyan. Y Cuando se realiza una espiración la concentración de los compuestos se aumenta, debido a que la masa del sistema disminuye.

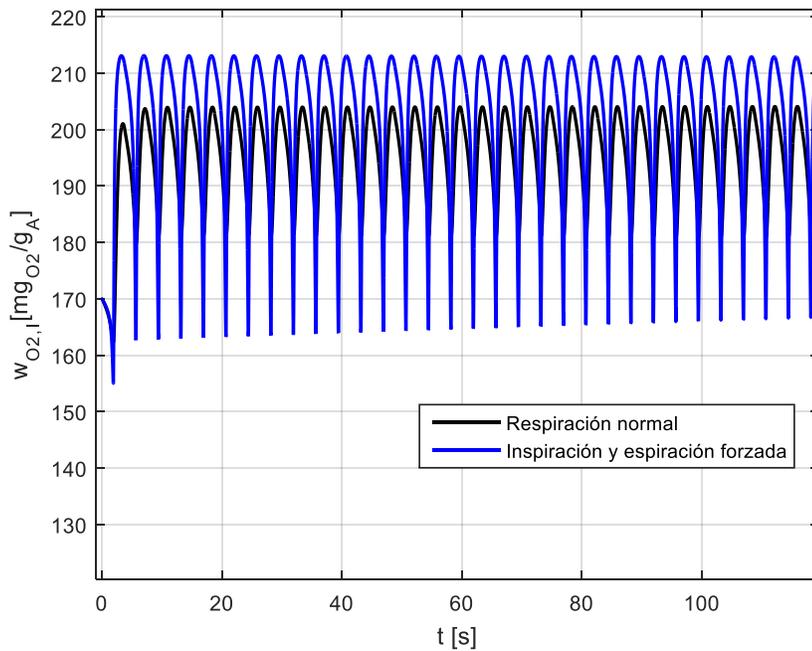


Figura 4-14: Cambio de la concentración de oxígeno del SPI ante cambios en la amplitud respiratoria.

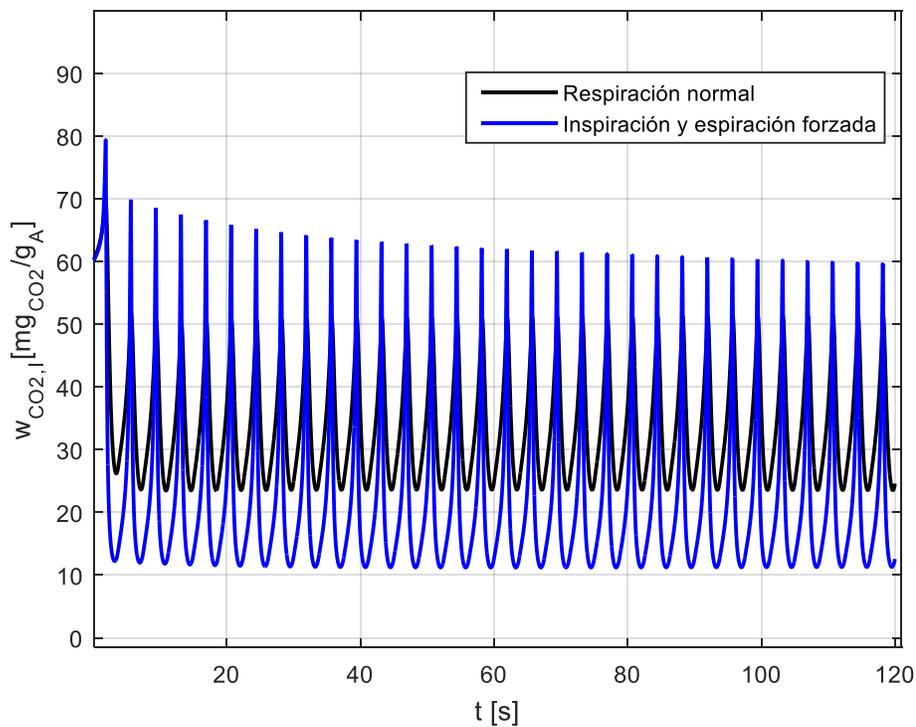


Figura 4-15: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPI ante cambios en la amplitud respiratoria.

El patrón respiratorio influye en la concentración de oxígeno en los sistemas de aire alveolar. En la Figura 4-16 se visualiza que los cambios son pequeños, pero aun así se pueden evidenciar las nuevas oscilaciones obtenidas en el cambio de la amplitud respiratoria. La masa del sistema de proceso del aire alveolar permanece constante.

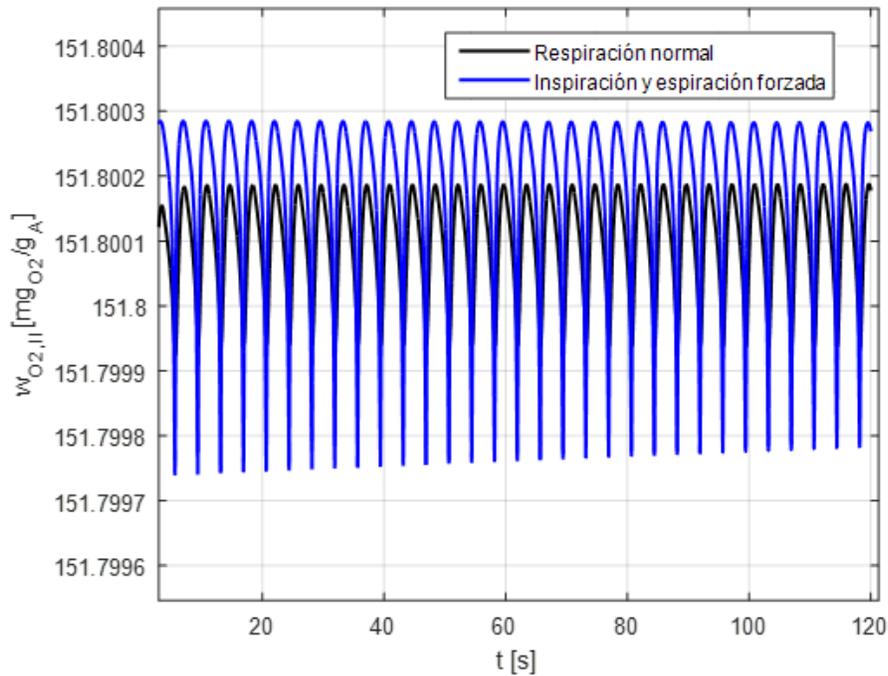


Figura 4-16: Cambio de la concentración de oxígeno del SPII ante cambios en la amplitud respiratoria.

El dióxido de carbono en el sistema de proceso de aire alveolar disminuye su concentración y esto es consecuencia de la mayor espiración que se está realizando en el patrón respiratorio. La disminución de la concentración de oxígeno se puede evidenciar en la Figura 4-17.

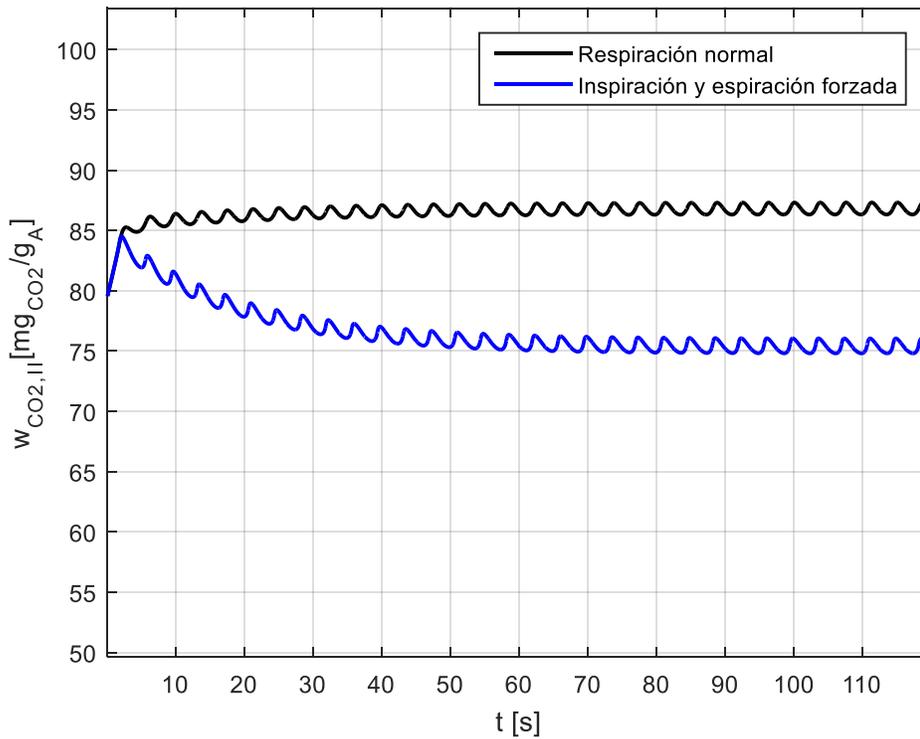


Figura 4-17: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPII ante cambios en la amplitud respiratoria.

En los capilares tanto pulmonares como periféricos, se visualiza cambios en el oxígeno de ambos sistemas y no en el dióxido de carbono (por lo explicado en la sección anterior).

La concentración de oxígeno en el sistema capilar pulmonar amplía su rango de oscilación y esto es ocasionado por que en el alvéolo hay una mayor concentración de oxígeno, como ilustra en la Figura 4-18.

Por otro lado, la concentración de oxígeno en los capilares periféricos disminuye todo el rango de oscilación, como se puede evidenciar en la Figura 4-19.

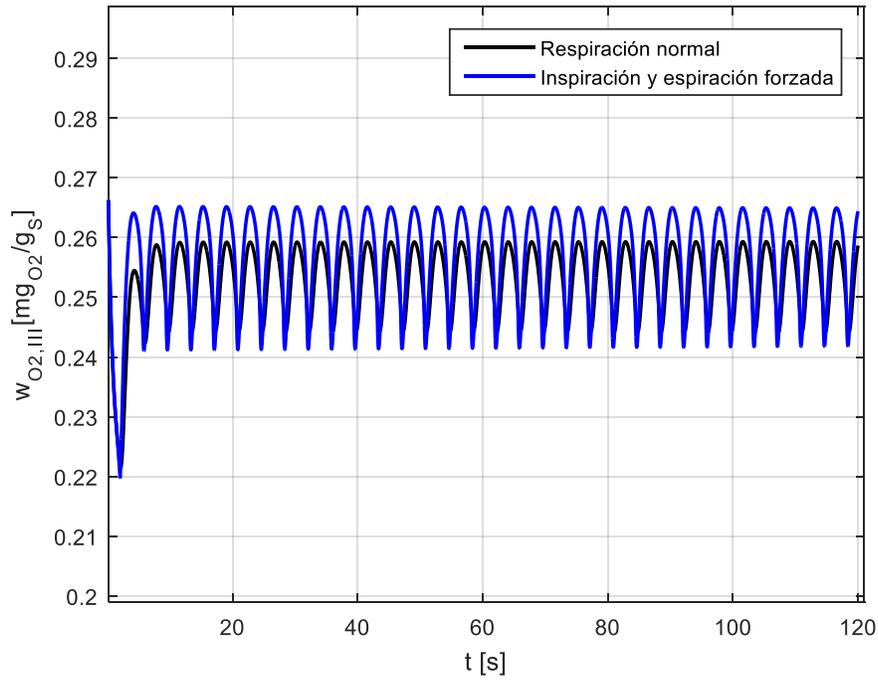


Figura 4-18: Cambio de la concentración de oxígeno del SP III ante cambios en la amplitud respiratoria.

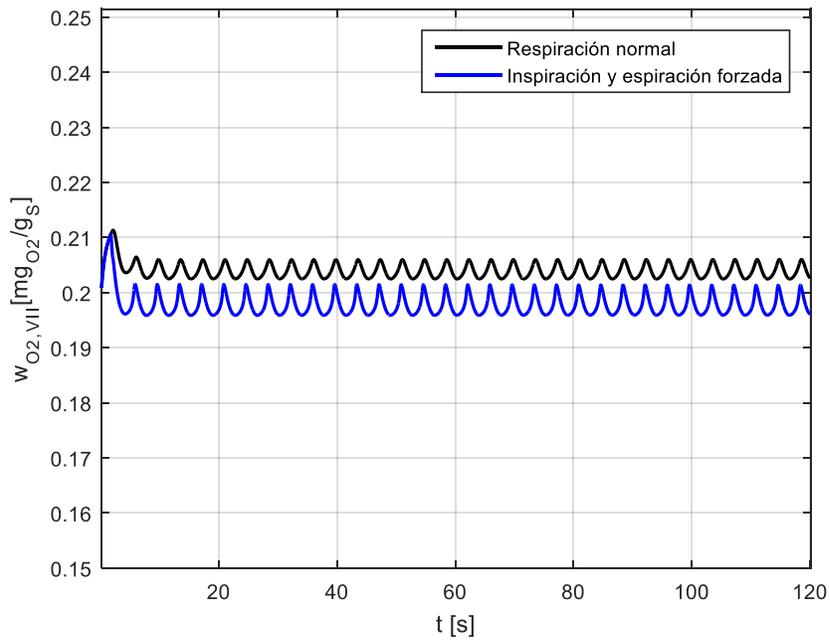


Figura 4-19: Cambio de la concentración de oxígeno del SP VII ante cambios en la amplitud respiratoria.

El flujo másico de transferencia de oxígeno aumenta cuando se tienen inspiración y expiración forzada. Debido a que la concentración de oxígeno aumenta en el sistema del aire alveolar, como se ilustra en la Figura 4-20.

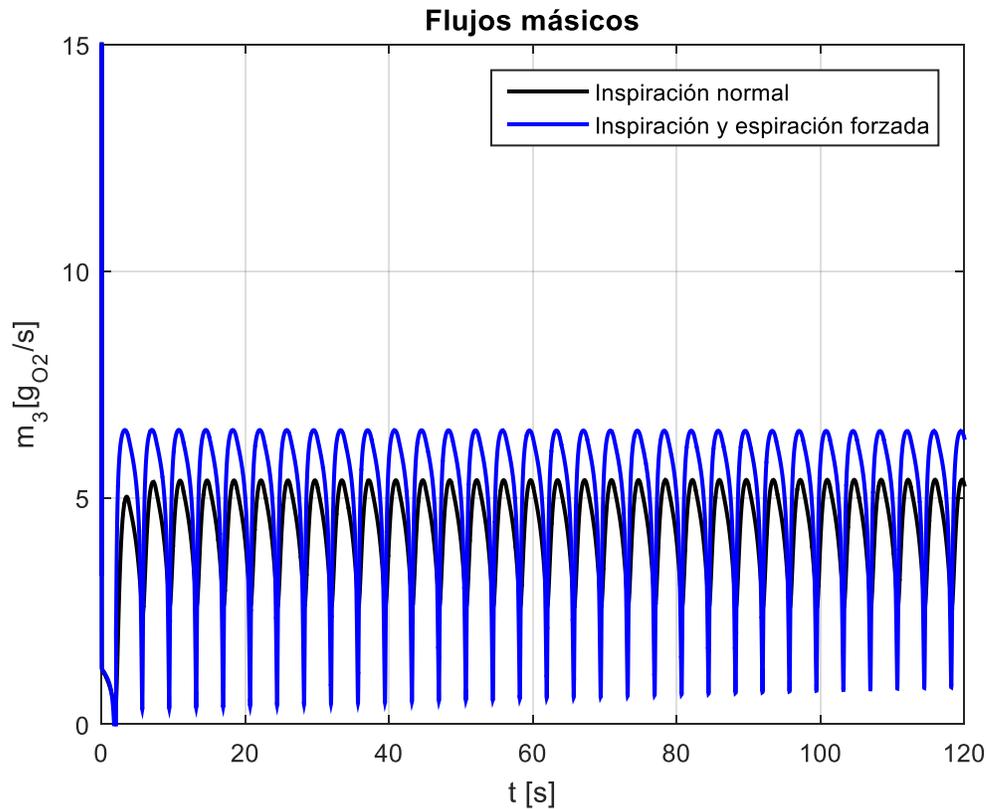


Figura 4-20: Cambio del flujo másico de oxígeno m_3 ante cambios de la amplitud respiratoria.

4.4.2 Efecto del cambio de la concentración inicial de oxígeno

En esta sección el modelo se va a usar para visualizar el cambio de las variables relevantes del proceso, ante cambios en la concentración inicial de oxígeno. Este caso ocurre cuando el cuerpo humano se encuentra a diferentes altitudes. Es sabido que a medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar, la concentración de oxígeno disponible en el ambiente disminuye. Se va a mirar el efecto cuando se disminuye la concentración inicial de oxígeno en un 50%.

La masa del sistema del aire no alveolar va disminuyendo con el tiempo debido a la baja concentración de oxígeno que ingresa al sistema respiratorio, esto se puede evidenciar en la Figura 4-21.

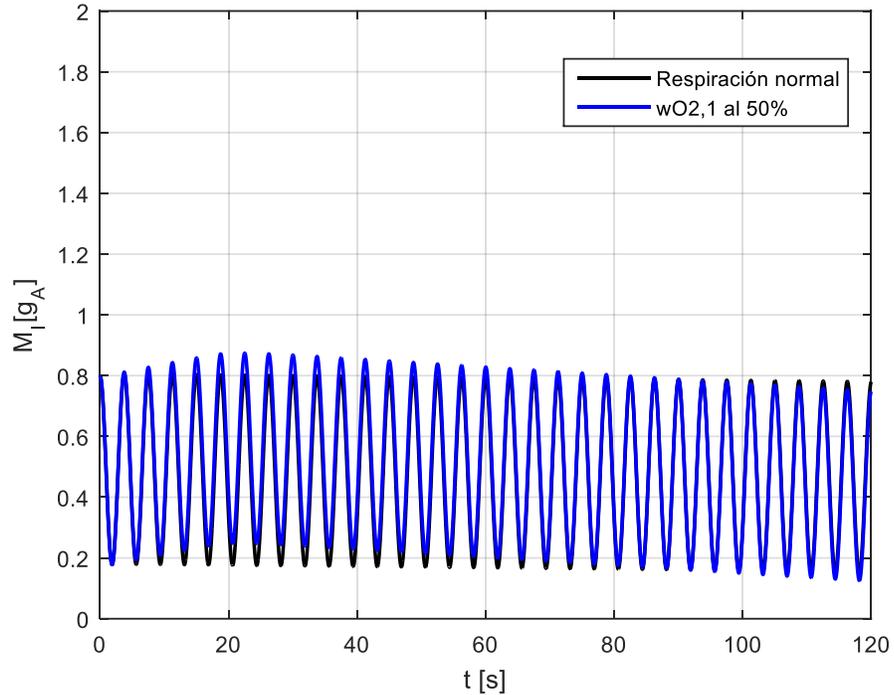


Figura 4-21: Cambio de la masa del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

La concentración del oxígeno en el sistema de aire no alveolar va disminuyendo progresivamente, debido a que el oxígeno va pasando al sistema de proceso del aire alveolar para ser transferido a la sangre. La concentración de oxígeno que alcanza este sistema es igual a la concentración de oxígeno de la corriente de entrada m_1 . Esta situación se ilustra en la Figura 4-22.

La concentración de dióxido de carbono va disminuyendo en el tiempo hasta alcanzar un valor de 0.6, debido a que por la baja concentración de oxígeno el organismo no produce dióxido de carbono, lo anterior se ilustra en la Figura 4-23.

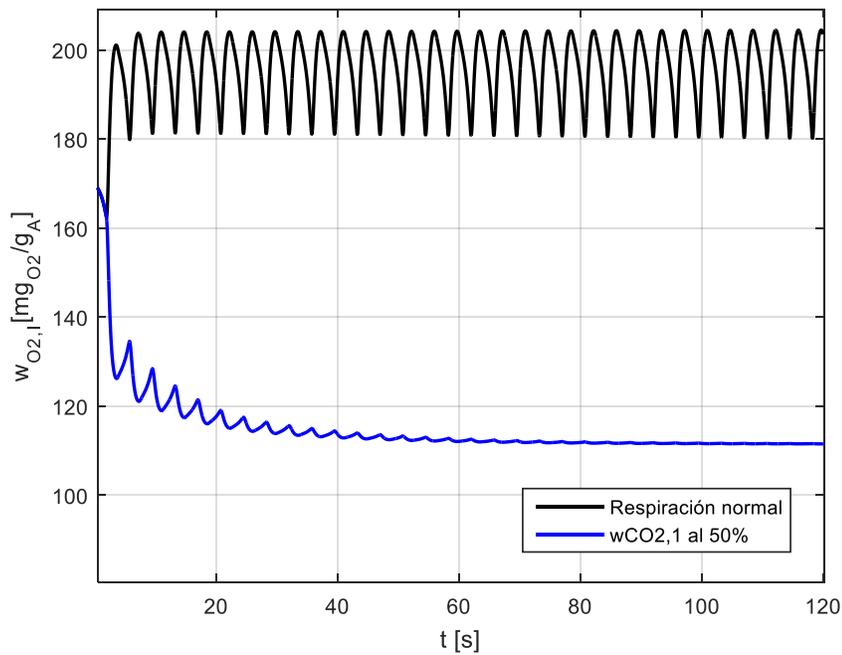


Figura 4-22: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

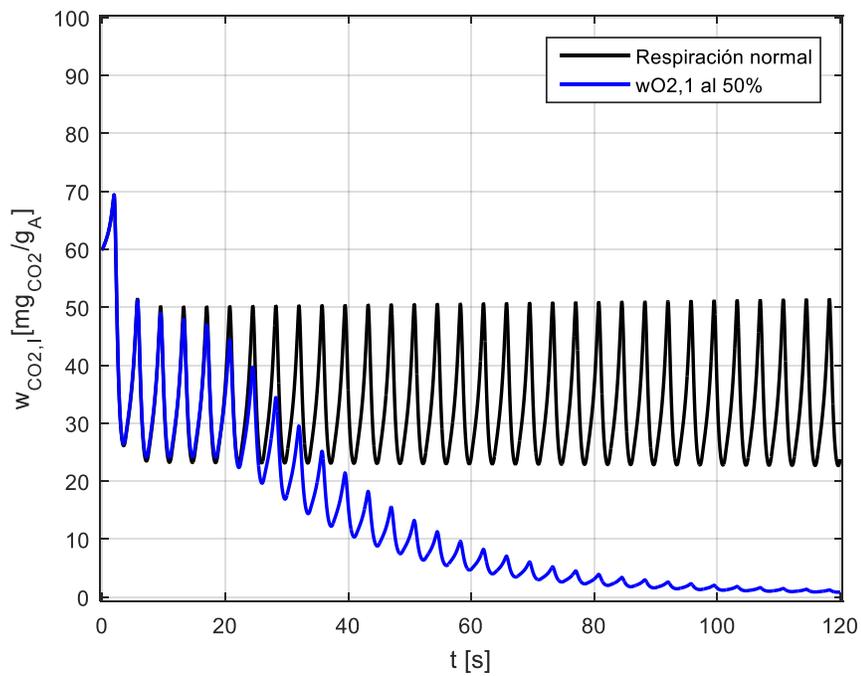


Figura 4-23: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SPI ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

En el sistema de proceso del aire alveolar la masa no tiene cambios. La concentración de oxígeno de este sistema disminuye significativamente a un valor de 115 mgO₂/g Aire. Pero a esta concentración el modelo no realiza transferencia de masa debido a la limitante existente en la concentración de interfase.

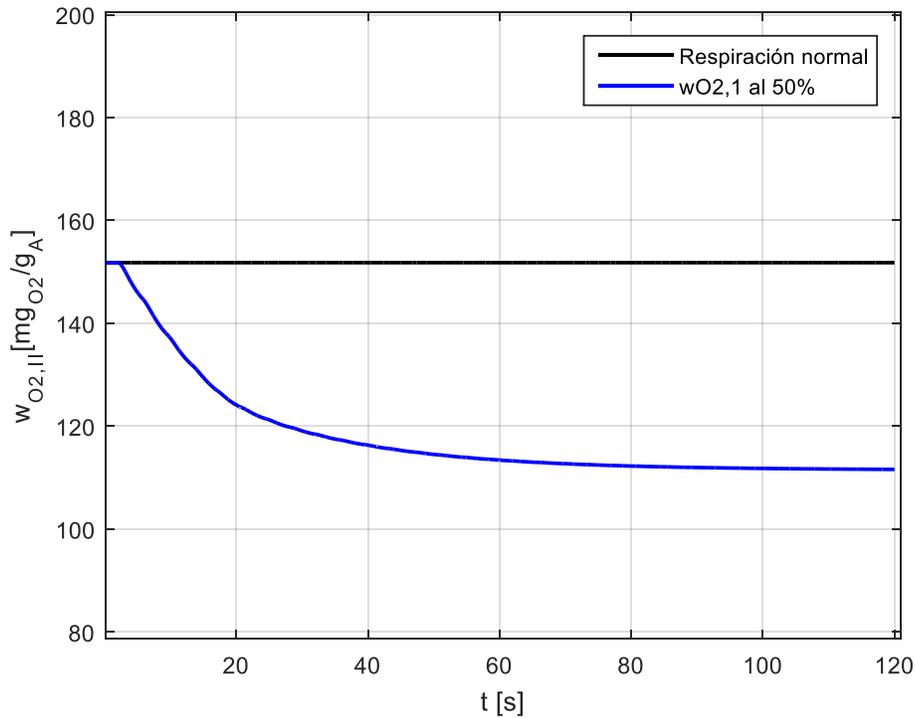


Figura 4-24: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SPII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

La concentración del dióxido de carbono, el sistema de proceso del aire alveolar disminuye hasta cero como se evidencia en la Figura 4.25. Debido a que el organismo no está produciendo más dióxido de carbono y la transferencia del dióxido de carbono en la sangre está siendo limitada por la concentración de interfase.

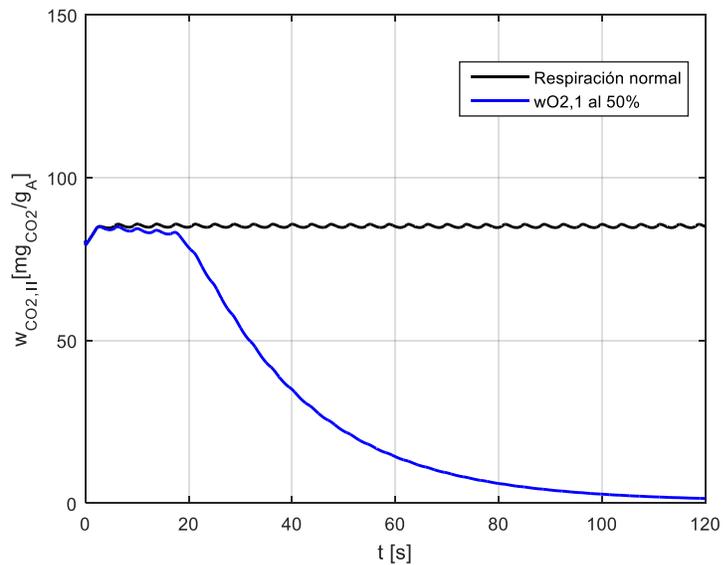


Figura 4-25: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SPII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

Cuando se disminuye la cantidad de oxígeno en el organismo, la concentración de los gases disminuye y la concentración de la masa del capilar periférico varía un poco. Es importante recordar que los gases ocupan una fracción muy pequeña en la sangre y por tal motivo el cambio es tan pequeño. Este cambio se ilustra en la Figura 4-26.

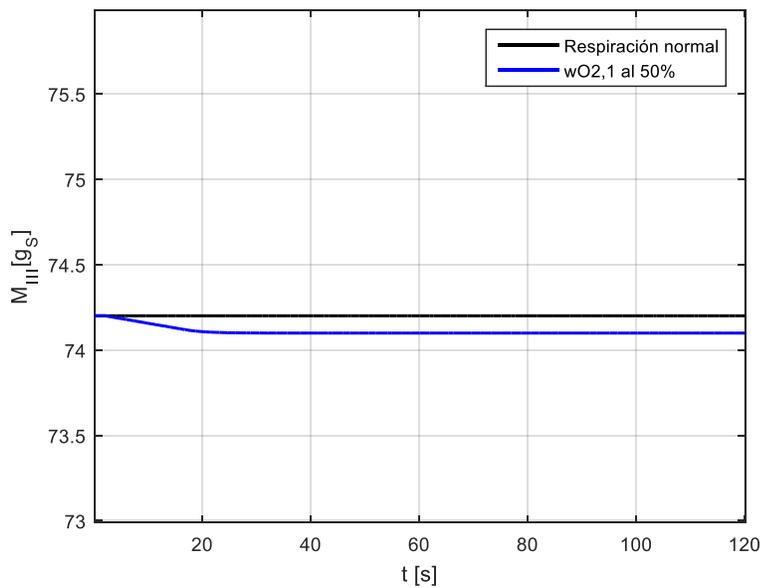


Figura 4-26: Cambio de la masa del sistema del SPIII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

La concentración de oxígeno en los capilares pulmonares disminuye hasta cero debido a que el oxígeno está siendo consumido por las células en los tejidos, como se puede evidenciar en la Figura 4-27.

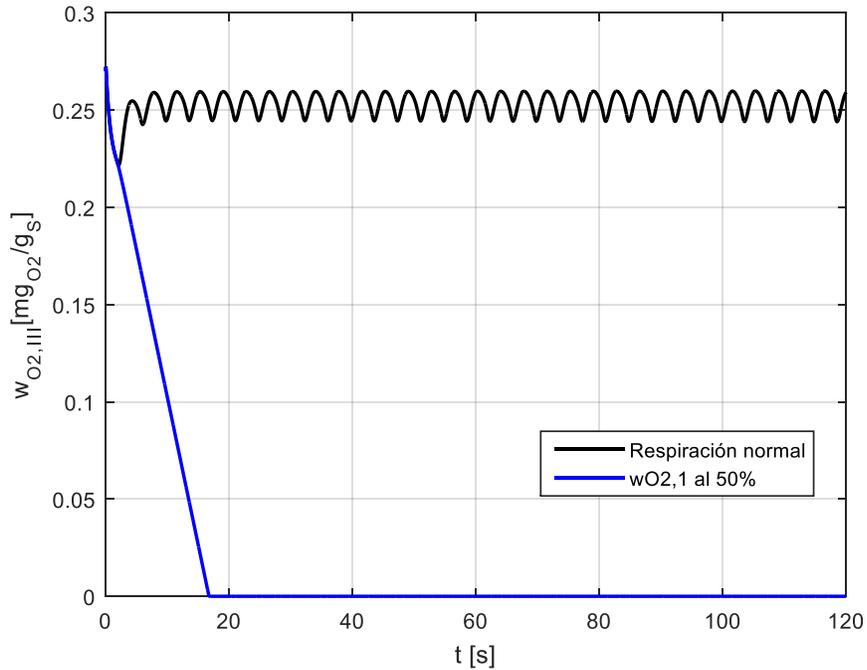


Figura 4-27: Cambio de la masa del sistema del SPIII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

En el caso de la concentración de dióxido de carbono en el sistema capilar pulmonar disminuye su valor hasta, el valor límite para realizar la transferencia desde la sangre hacía el aire alveolar, como se puede evidenciar en la Figura 4-28. El valor límite de la concentración de dióxido de carbono está dado por la concentración de interfase de este compuesto en la sangre.

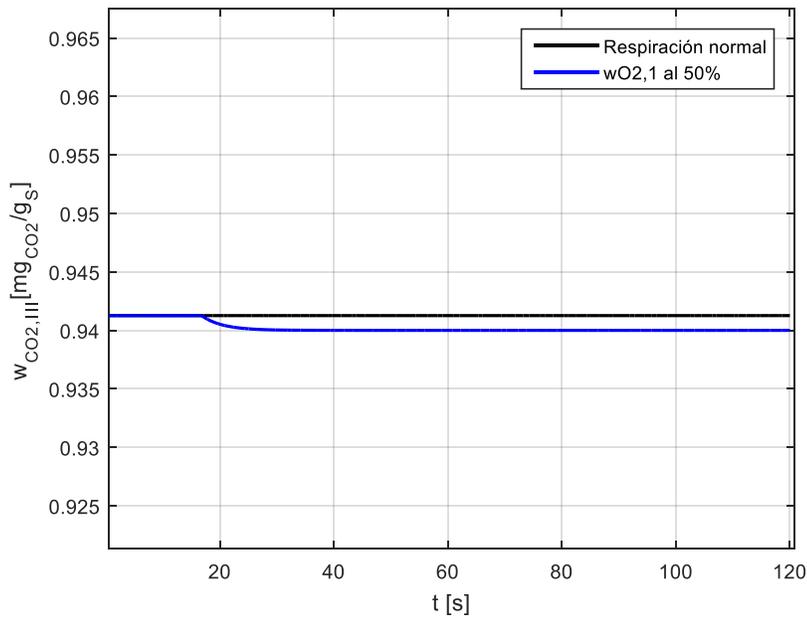


Figura 4-28: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del sistema del SPIII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

La masa de la sangre contenida en los capilares periféricos también disminuye, por la baja concentración de oxígeno y dióxido de carbono en el mismo. Esto se evidencia en la Figura 4-29.

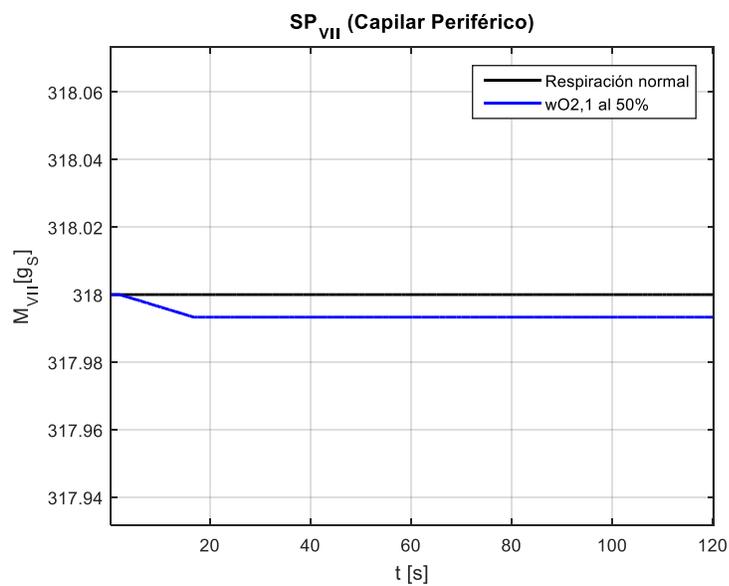


Figura 4-29: Cambio de la masa del sistema del SPVII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

La concentración del oxígeno en los capilares periféricos disminuye hasta cero como se ilustra en la Figura 4-30 por que los tejidos se consumen todo el oxígeno, para llevar a cabo la respiración celular, por medio de la cual la célula puede obtener las moléculas de ATP.

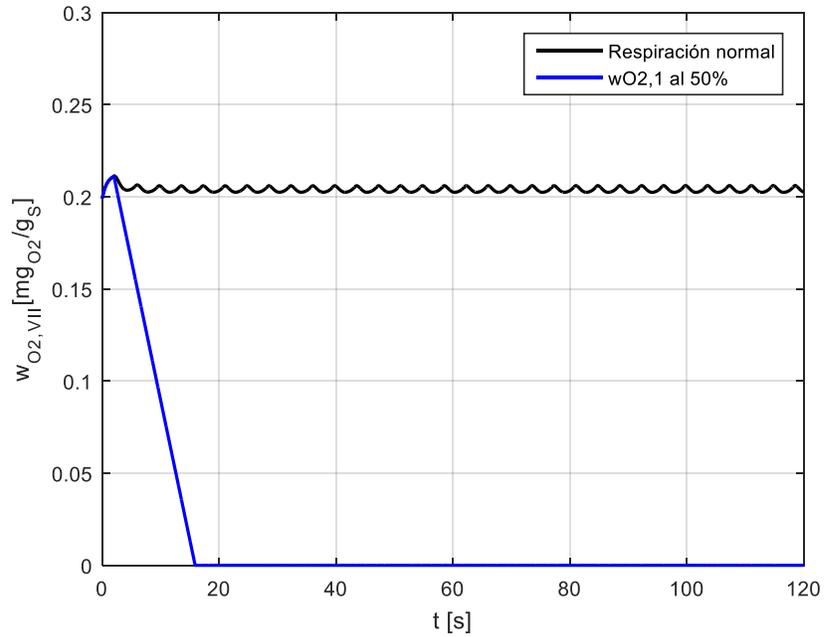


Figura 4-30: Cambio de la concentración de oxígeno del sistema del SPVII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

Como en los capilares periféricos la concentración de oxígeno se vuelve cero, los tejidos no pueden consumir oxígeno y, por tanto, no puede existir una producción de dióxido de carbono en los mismo. Por tal motivo, la concentración de dióxido de carbono en los capilares periféricos se iguala con la concentración en los capilares pulmonares. La anterior situación se evidencia en la Figura 4-31

Y debido a que la transferencia de masa de este compuesto está limitada por el valor de la concentración de interfase, en los capilares queda un remanente de dióxido de carbono.

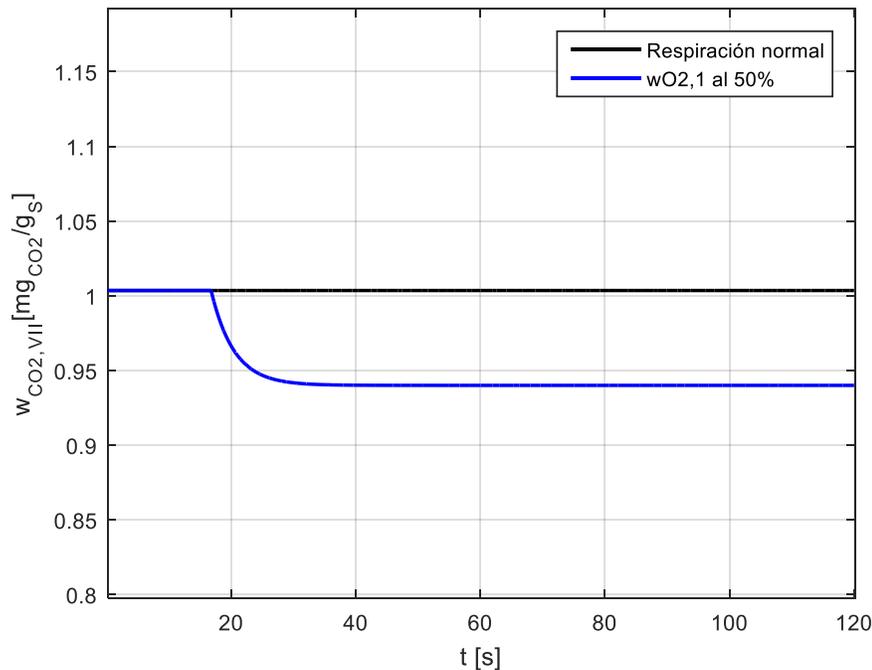


Figura 4-31: Cambio de la concentración de dióxido de carbono del SPVII ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

El flujo de transferencia de oxígeno m13, está limitado según la cantidad de oxígeno que se encuentre disponible en el sistema de proceso del aire alveolar, por tal motivo cuando está concentración disminuye no se puede transferir más oxígeno del aire a la sangre, como se evidencia en la Figura 4-32.

Para el caso del dióxido de carbono, la transferencia de masa se encuentra limitado por la cantidad de dióxido de carbono disponible en la sangre. Por tal motivo, cuando la concentración del dióxido de carbono del sistema capilar periférico iguala el valor de la concentración de interfase descrita para la transferencia de masa, el gradiente de la transferencia es cero. Y no se lleva a cabo más transferencia del dióxido de carbono de la sangre al aire, como se puede evidenciar en la Figura 4-33, donde se observa como la transferencia de masa va disminuyendo progresivamente.

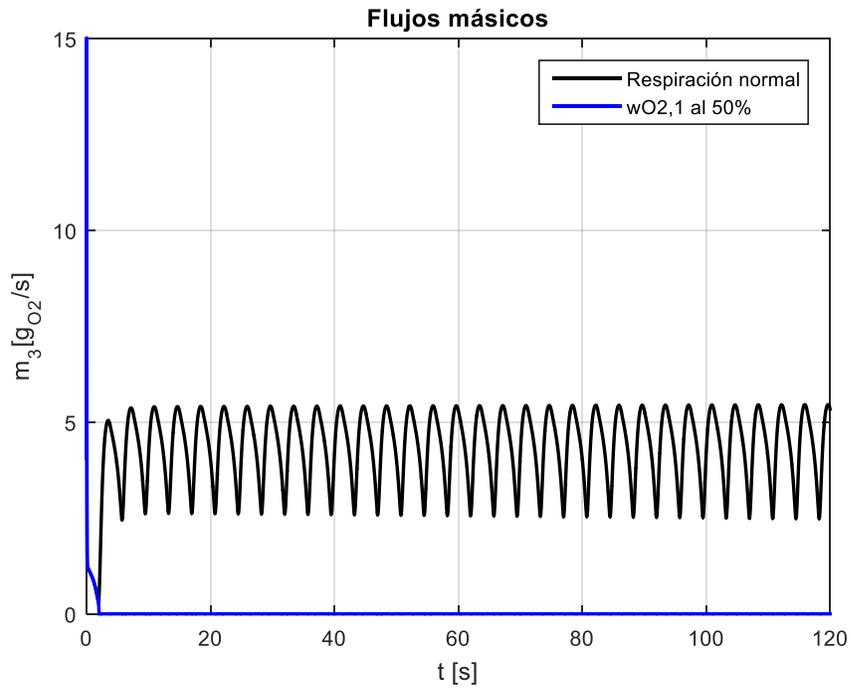


Figura 4-32: Flujo de transferencia m_3 ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

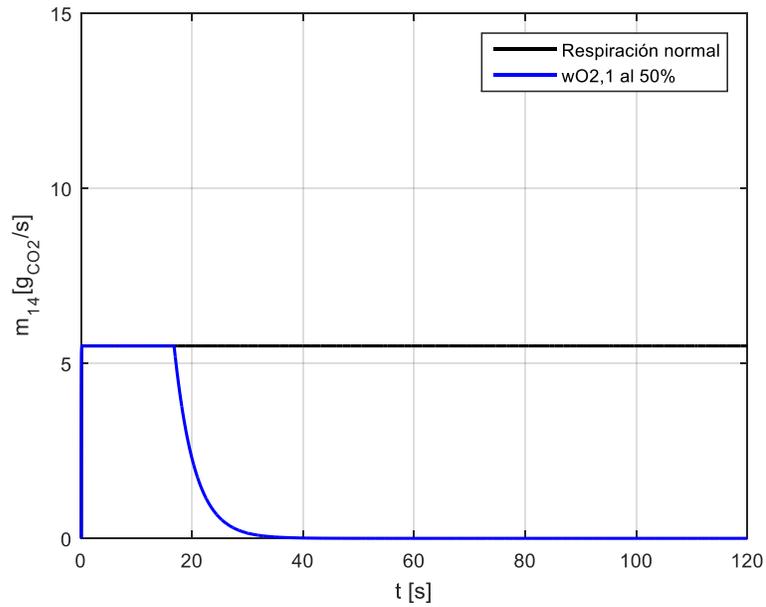


Figura 4-33: Flujo de transferencia m_{14} ante cambios en la concentración inicial de oxígeno.

En esta sección se evidencia que cuando existen cambios en los patrones respiratorios, en los sistemas capilares que contiene sangre solo el oxígeno es capaz de ver los fenómenos oscilatorios del patrón respiratorio.

Además, se evidencia como el cambio en la concentración inicial de oxígeno cambia considerablemente la concentración de oxígeno a la entrada del aire alveolar.

Es importante aclarar que los parámetros que afecta la transferencia de masa, cuando se modifican no se visualizan cambios en las concentraciones de los gases en la sangre, debido a que el modelo se planteó diciendo que la cantidad de oxígeno que se transfiere es igual a la cantidad de oxígeno que se consume en los tejidos. Y la cantidad de dióxido de carbono que se produce en los tejidos, es el mismo que sale del sistema respiratorio.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

El mayor aporte del modelo es la interpretabilidad paramétrica acerca del proceso respiratorio en la transferencia de masa, de oxígeno y dióxido de carbono, en los diferentes sistemas de proceso. Esta interpretabilidad le da al modelo una alta generalidad y por tanto se puede usar para evidenciar el efecto del cambio de parámetros respiratorios y el efecto cuando se tiene un cambio en la altitud.

Los patrones respiratorios afectan en gran medida las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre en los sistemas de aire alveolar y no alveolar. En el caso de la sangre, estos patrones respiratorios solo se evidencian en la concentración de oxígeno, puesto que la transferencia de esta se describe en el aire alveolar. Caso contrario al dióxido de carbono, en el que se describe la transferencia de masa en la sangre y este sistema en el modelo se considera constante.

El efecto más relevante en las variables relevantes del proceso se obtiene cuando se modifica las concentraciones iniciales de los gases, puesto que al cambiar esta concentración se afectan todas las dinámicas presentes en el sistema.

Los procesos fisiológicos, como la respiración son altamente complejos y requieren de simplificaciones considerables para obtener comportamientos válidos. En estos casos la definición clara del objetivo de modelo es clave a la hora de determinar las variables importantes y las simplificaciones sin perder generalidad e interpretabilidad.

Se evidencio la alta relación que tienen los procesos fisiológicos, en el caso del sistema respiratorio tiene una gran relación con el sistema circulatorio, urinario y nervioso. Se debieron hacer consideraciones para poder plantear un modelo del proceso respiratorio en humanos adultos sanos.

5.2 Recomendaciones para futuras investigaciones

Investigar acerca del cambio de los coeficientes locales de transferencia de masa, cuando existen modificaciones en las condiciones del proceso. Debido actualmente no existe información médica detallada.

Tener en cuenta el sistema circulatorio, puesto que este es el encargado de transportar en la sangre el oxígeno y el dióxido de carbono. Además, gracias a este, se enuncia el término perfusión, el cual define la eficiencia en el proceso respiratorio. Adicionalmente, si se modela el sistema circulatorio se podría detallar la producción y consumo de oxígeno y dióxido de carbono en los tejidos y poder hacer el modelo para observar cambios de las variables relevantes de proceso, cuando está en estado de reposo o actividad física. Otra ventaja al momento de incluir el sistema circulatorio es que se pueden visualizar los cambios en las variables ante cambios en las variables anatómicas y fisiológicas del proceso respiratorio y este cambio de parámetros a su vez se puede relacionar con condiciones de salud.

Bibliografía

- Alkalay, I., Suetsugu, S., Constantine, H., & Stein, M. (1971). Carbon dioxide elimination across human skin. *American Journal of Physiology*, 220(5), 220–222.
- Alvarez, H. (2017). *Modelado de procesos para su analisis y control*. Medellín.
- Alvaréz, H. (2018). *El fenómeno de la transferencia de masa*. Medellín.
- Alvarez, H. D. (2011). *BALANCES DE MATERIA Y ENERGÍA. Formulación, solución y usos en Procesos Industriales. Corregida y aumentada*. (Editorial ArtBox, Ed.) (Primera). Medellín. Retrieved from <https://sites.google.com/a/unal.edu.co/grupo-kalman/produccion-bibliografica/libro-balances-h-alvarez>
- Alvarez, H., Lamanna, R., Vega, P., & Revollar, S. (2009). Metodología para la Obtención de Modelos Semifísicos de Base Fenomenológica Aplicada a una Sulfitadora de Jugo de Caña de Azúcar. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 6(3), 10–20. [http://doi.org/10.1016/S1697-7912\(09\)70260-2](http://doi.org/10.1016/S1697-7912(09)70260-2)
- Arthurs, G. J., & Sudhakar, M. (2008). Carbon dioxide transport. *Update in Anaesthesia*, 24(2), 26–29. <http://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mki050>
- Ashby, M. F. (1992). Physical modelling of materials problems. *Materials Science and Technology*, 8(2), 102–111. <http://doi.org/10.1179/mst.1992.8.2.102>
- Beard, D. A. (2005). A Biophysical Model of the Mitochondrial Respiratory System and Oxidative Phosphorylation. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e36. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010036>
- Beer, K. (2007). *Numerical Methods for Chemical Engineering*. (Cambridge, Ed.) (Primera). New York.
- Beirates, W., Beckett, L., & Kingdom, U. (2015). Was ist Männergesundheit ? Eine Definition What is Men ' s Health ? A definition. *Bundesverband Der Ärzte Des Öffentlichen Gesundheitsdienstes*, 77, 1–10. <http://doi.org/https://doi.org/10.1055/s-0035-1564077>
- Ben-Tal, A. (2006). Simplified models for gas exchange in the human lungs. *Journal of*

- Theoretical Biology*, 238(2), 474–495. <http://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.005>
- Burton, G. W. (1969). MEASUREMENT OF INSPIRED AND EXPIRED OXYGEN AND CARBON DIOXIDE. *British Journal of Anaesthesia*, 41, 723–730. <http://doi.org/10.1093/bja/41.9.723>
- Busha, B. F., & Banis, G. (2017). Respiratory Physiology & Neurobiology A stochastic and integrative model of breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 237, 51–56. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2016.12.012>
- Butler, J. P., & Tsuda, A. (2011). Transport of gases between the environment and alveoli--theoretical foundations. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1301–16. <http://doi.org/10.1002/cphy.c090016>
- Calderon, P. G. B., Habib, M., Kappel, F., & de los Reyes, A. A. (2017). Control aspects of the human cardiovascular-respiratory system under a nonconstant workload. *Mathematical Biosciences*, 289, 142–152. <http://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.05.008>
- Castell, C. D., & Salvador, A. F. (2014). La membrana alveolo-capilar The alveolar-capillary membrane, 26(1), 123–138.
- Chhabra, N. (2013). Structure of Hemoglobin- An Overview. Retrieved January 10, 2019, from <http://www.namrata.co/structure-of-hemoglobin-an-overview/>
- Collins, J.-A., Rudenski, A., Gibson, J., Howard, L., & O'Driscoll, R. (2015). Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheffield, England)*, 11(3), 194–201. <http://doi.org/10.1183/20734735.001415>
- Compte-Torrero, L., Botella de Maglia, J., de Diego-Damiá, A., Gómez-Pérez, L., Ramírez-Gallego, P., & Perpiñá-Tordera, M. (2005). Changes in Spirometric Parameters and Arterial Oxygen Saturation During a Mountain Ascent to Over 3000 Meters. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 41(10), 547–552. [http://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60281-4](http://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60281-4)
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Miller, M. R. (2006). *Lung Function*. (Blackwell, Ed.) (6th ed.). New Dehli: Blackwell.
- Couper, J., Penney, W. R., & Walas, S. (2005). *Chemical Process Equipment*. (J. R. Couper, W. R. Penney, J. R. Fair, & S. M. Walas, Eds.) (Second). Burlington: Gulf Professional Publishing. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-075067510-9/50050-4>
- Dantzig, G. B., Dehaven, J. C., Cooper, I., Johnson, S. M., Deland, C., Kanter, H. E., ...

- Kanter, H. E. (1961). A Mathematical Model of the Human External Respiratory System sciences of anatomy , biochemistry , physiology , pathology , and pharmacology . Subsequently , in his clinical years he has been trained to integrate and relate the knowledge obtained in the, *4*(3), 324–376.
- Despopoulos, A., & Silbernagl, S. (2009). *Color atlas of Physiology*. (Thieme, Ed.) (6th ed.). New York.
- Diagram group. (2005). *The facts on file illustrated guide to the Human Body*.
- Díaz-Lobato, S., JM, A., A, A., M, A., & Grande ML, G. (2009). *Fundamentos de VMNI en la insuficiencia respiratoria aguda*.
- Enciclopedia de Conceptos. (2018). ¿Qué es Anatomía? - Concepto, Definición y Características. Retrieved January 10, 2018, from <https://concepto.de/anatomia/>
- Fox, S. I. (2017). *Fisiología humana*. (MC GRAW HILL, Ed.) (14th ed.). Mexico. Retrieved from <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2163>
- Gnaiger, E., Lassnig, B., Kuznetsov, A., Rieger, G., & Margreiter, R. (1998). Mitochondrial oxygen affinity, respiratory flux control and excess capacity of cytochrome c oxidase. *Journal of Experimental Biology*, *201*(8).
- Gómez, C., Calderón, Y. A., & Álvarez, H. (2008). Construcción de modelos semifísicos de base fenomenológica. Caso proceso de fermentación. *Facultad de Ciencias Agropecuarias*, *6*(2), 28–39.
- Gómez, L., Amicarelli, A., Alvarez, H., & di Sciascio, F. (2013). El rol de los modelos en el diseño de equipos de procesos y sistemas de control. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *53*(9), 1689–1699. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- González, H., Arizmendi, C., & Giraldo, B. (2015). Diseño de un clasificador para pacientes en proceso de extubación. *ITECKNE*, *12*(2), 131–137. <http://doi.org/1692-1798>
- Goodwin, D. G., Speth, R., Moffat, H., & Weber, B. (2018). Cantera: An Object-oriented Software Toolkit for Chemical. Retrieved from <https://www.cantera.org>
- Hangos, K., & Cameron, I. (2001). *Process Modelling and Model Analysis*. (J. Perkins & G. Stephanopoulos, Eds.) (4th ed.). California: Academic Press. Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/process-modelling-and-model-analysis/perkins/978-0-12-156931-0>
- Higgins, C. (2008). *Parameters that reflect the carbon dioxide content of blood*. Retrieved

from

<https://pdfs.semanticscholar.org/3c85/2e6927f0b3808881e2926d1c9b59cb30a288.pdf>

- Hinghofer-Szalkay, H., & Greenleaf, J. E. (1987). Continuous monitoring of blood volume changes in humans. *Journal of Applied Physiology*, 63(3), 1003–1007.
<http://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.3.1003>
- Howard, T., Milhorn, J., Benton, R., Ross, R., & Guyton, A. C. (1965). A MATHEMATICAL MODEL OF THE. *Biophysical Journal*, 5(1), 27–46. [http://doi.org/10.1016/S0006-3495\(65\)86701-7](http://doi.org/10.1016/S0006-3495(65)86701-7)
- Howe, S. L., Chase, J. G., Redmond, D. P., Morton, S. E., Kim, K. T., Pretty, C., ... Desai, T. (2018). Estimation of Inspiratory Respiratory Elastance Using Expiratory Data. *IFAC-PapersOnLine*, 51(27), 204–208.
<http://doi.org/10.1016/J.IFACOL.2018.11.642>
- Intagliata, S., & Rizzo, A. (2018). *Lung Dead Space*. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494107>
- Jabłoński, I., & Mroczka, J. (2009). Frequency-domain identification of the respiratory system model during the interrupter experiment. *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation*, 42(3), 390–398.
<http://doi.org/10.1016/j.measurement.2008.08.001>
- John E. Hall, & Guyton, A. (2016). *Textbook of Medical Physiology*. (Elsevier, Ed.), *Tratado de fisiología médica Guyton y Hall* (30th ed.). Philadelphia. Retrieved from [http://ual.dyndns.org/biblioteca/fisiologia/Pdf/Unidad 07.pdf](http://ual.dyndns.org/biblioteca/fisiologia/Pdf/Unidad%2007.pdf)
- Kappel, F., Fink, M., & Batzel, J. J. (2007). Aspects of control of the cardiovascular-respiratory system during orthostatic stress induced by lower body negative pressure. *Mathematical Biosciences*, 206(2), 273–308.
<http://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.03.003>
- Khan, Z. H. (Ed.). (2014). *Airway Management*. Cham: Springer International Publishing.
<http://doi.org/10.1007/978-3-319-08578-4>
- Kibble, J. D., & Halsey, C. R. (2008). *Medical Physiology: The Big Picture*. McGraw-Hill Education. Retrieved from <https://books.google.com.co/books?id=YrHmEwG8tPIC>
- Korn, G. a. (2003). An Introduction to Models. *Systems Analysis Modelling Simulation*, 43(1), 111–120. <http://doi.org/10.1080/0232929031000116371>
- Krapf, R., Beeler, I., Hertner, D., & Hulter, H. N. (1991). Chronic Respiratory Alkalosis.

- New England Journal of Medicine*, 324(20), 1394–1401.
<http://doi.org/10.1056/NEJM199105163242003>
- Leibold, N. K., van den Hove, D. L. A., Esquivel, G., De Cort, K., Goossens, L., Strackx, E., ... Schruers, K. R. J. (2015). The brain acid-base homeostasis and serotonin: A perspective on the use of carbon dioxide as human and rodent experimental model of panic. *Progress in Neurobiology*, 129, 58–78.
<http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.04.001>
- Lema, L., Muñoz, R., Garcia, J., & Alvarez, H. (2019). On parameter interpretability of phenomenological-based semiphysical models in biology. *Informatics in Medicine Unlocked*, 15, 100158. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.02.002>
- Levitt, M. D., Ellis, C., & Furne, J. (1998). Influence of Method of Alveolar Air Collection on Results of Breath Tests. *Digestive Diseases and Sciences*, 43(9), 1938–1945.
<http://doi.org/10.1023/A:1018874223418>
- Levitzky, M. G. (2007). *Pulmonary Physiology*. (McGraw-Hill, Ed.) (7th ed.). New Orleans.
- Ljung, L., & Glad, L. (1994). *Modeling of Dynamic System*. (Prentice Hall Inc, Ed.) (Primera). New Jersey.
- Lofrese, J. J., & Lappin, S. L. (2019). *Physiology, Residual Volume*. StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630222>
- Longeville, S., & Stingaciu, L.-R. (2017). Hemoglobin diffusion and the dynamics of oxygen capture by red blood cells. *Scientific Reports*, 7(1), 10448.
<http://doi.org/10.1038/s41598-017-09146-9>
- M., L. R., & D.F, T. (2002). The pulmonary physician in critical care 2: oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Thorax*, 57(2), 540–547.
<http://doi.org/10.1136/thorax.57.2.170>
- Mathews, C. K., Van Holde, K. E., Ahern, K. G., & de Buitrago, J. M. G. (2002). *Bioquímica*. Pearson Educación. Retrieved from
<https://books.google.com.co/books?id=yClxhenSfA8C>
- Mogensen, M. L., Karbing, D. S., Steimle, K. L., Rees, S. E., & Andreassen, S. (2012). A stratified model of pulmonary gas exchange. In *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)* (Vol. 45, pp. 512–517). IFAC. <http://doi.org/10.3182/20120829-3-HU-2029.00053>
- Nabors, L. K., Baumgartner, W. A., Janke, S. J., Rose, J. R., Wagner, W. W., & Capen, R.

- L. (2003). Red blood cell orientation in pulmonary capillaries and its effect on gas diffusion. *Journal of Applied Physiology*, 94(4), 1634–1640.
<http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01021.2001>
- NIBIB. (2016). Modelado Computacional. Retrieved September 28, 2018, from <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/modelado-computacional>
- Ochs, M., Nyengaard, J. R., Jung, A., Knudsen, L., Voigt, M., Wahlers, T., ... Gundersen, H. J. G. (2004). The Number of Alveoli in the Human Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(1), 120–124.
<http://doi.org/10.1164/rccm.200308-1107OC>
- Oueslati, F., Boone, J., Tabka, Z., & Ahmaidi, S. (2017). Respiratory and locomotor muscle implications on the VO₂ slow component and the VO₂ excess in young trained cyclists. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 239, 1–9.
<http://doi.org/10.1016/j.resp.2017.01.012>
- Pelosi, P., Croci, M., Ravagnan, I., Cerisara, M., Vicardi, P., Lissoni, A., ... Respiratory, L. G. (1997). Respiratory system mechanics in sedated , paralyzed , morbidly obese patients, 811–818.
- RAE. (2018). Real Academia Española. Retrieved August 20, 2018, from <http://www.rae.es/>
- Randall, R. E., John, B. H., Khyruddin, A. A., Subrata, K. C., Zeki, D., John, D. F., ... Bingyi, X. (1999). Diving and Underwater Life Support. In *Developments in Offshore Engineering* (1st ed., pp. 472–560). Texas. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B85YW-4P9VSFF-H/2/282750c42f047df07f46605aed3d9cc6>
- Roth, C. J., Yoshihara, L., Ismail, M., & Wall, W. A. (2017). Computational modelling of the respiratory system: Discussion of coupled modelling approaches and two recent extensions. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 314, 473–493. <http://doi.org/10.1016/j.cma.2016.08.010>
- Saadé, J., Didier, A., Buttin, R., Moreau, J., Beuve, M., Villard, P., ... Nancy, V. (2006). A PRELIMINARY STUDY FOR A BIOMECHANICAL MODEL OF THE RESPIRATORY SYSTEM.
- Sbrana, T., Landi, A., & Catapano, G. A. (2011). Innovative model to simulate exhalation phase in human respiratory system. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 104(2), 300–305. <http://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.02.005>

- Serna, L. Y., Mañanas, M., Marín, J., Hernández, A., & Benito, S. (2016). Optimization techniques in respiratory control system models. *Applied Soft Computing*, *48*, 431–443. <http://doi.org/10.1016/j.asoc.2016.07.033>
- Shamsuzzaman, A., Ackerman, M. J., Kuniyoshi, F. S., Accurso, V., Davison, D., Amin, R. S., & Somers, V. K. (2014). Sympathetic nerve activity and simulated diving in healthy humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *181*(1), 74–78. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.001>
- Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, B. R. (2008). *Fisiología humana: Un enfoque integrado*. (E. medica Panamericana, Ed.), *Fisiología humana: Un enfoque integrado (4a. ed.)*. (4th ed.). Madrid.
- Stewart, N. J., Parra-Robles, J., & Wild, J. M. (2016). Finite element modeling of ¹²⁹Xe diffusive gas exchange NMR in the human alveoli. *Journal of Magnetic Resonance*, *271*, 21–33. <http://doi.org/10.1016/j.jmr.2016.07.016>
- Trassinelli, M. (2016). Energy cost and optimisation in breath-hold diving. *Journal of Theoretical Biology*, *396*, 42–52. <http://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.02.009>
- Valenko, D., Mezgec, Z., Pec, M., & Golob, M. (2016). Dynamic model of scuba diver buoyancy. *Ocean Engineering*, *117*, 188–198. <http://doi.org/10.1016/j.oceaneng.2016.03.041>
- Van Lith, P. (2002). *Hybrid Fuzzy-First Principles Modeling*. Universidad de Twente.
- Van Ooij, P. J. A. M., Van Hulst, R. A., Kulik, W., Brinkman, P., Houtkooper, A., & Sterk, P. J. (2014). Hyperbaric oxygen diving affects exhaled molecular profiles in men. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, *198*(1), 20–24. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2014.03.009>
- Whiteley, J. P., Gavaghan, D. J., & Hahn, C. E. W. (2003). Mathematical modelling of pulmonary gas transport. *Journal of Mathematical Biology*, *47*(1), 79–99.
- Zhang, Z. (2016). Respiratory Laryngeal Coordination in Airflow Conservation and Reduction of Respiratory Effort of Phonation. *Journal of Voice*, *30*(6), 760.e7-760.e13. <http://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.09.015>
- Zordan, V. B., Celly, B., Chiu, B., & Dilorenzo, P. C. (2006). Breathe easy : Model and control of human respiration for computer animation, *68*, 113–132. <http://doi.org/10.1016/j.gmod.2005.03.005>