	Universidad Nacional de Colombia **Facultad de Ingeniería** Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica **Nota de Clase** **Sem II - 2019** **Modelación Matemática**

Modelos compartimentales – Caso de estudio: Medicamento.

Luis E. Rodríguez - Carlos Duque-Daza

1. Caso de Estudio - Medicamento en el cuerpo

Conocer la concentración del medicamento en el cuerpo en cualquier momento después de su ingestión resulta ser una información importante cuando se requiere administrar dosis adecuadas a un paciente. El estudio de la dinámica de un medicamento en el cuerpo se denomina *farmacocinética*. Una forma de modelar estos problemas es mediante **compartimentos**. Cada uno de estos corresponderá a un organo o sistema involucrado en el proceso. Consideremos un modelo de dos compartimentos: uno que representa el tracto gastrointestinal y otro que representa el sistema cardiovascular.

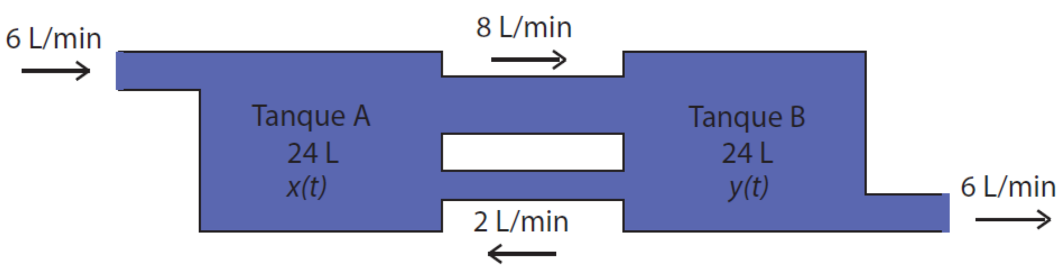

Figura 1: Modelo compartimental para dos tanques interconectados.

2. Desarrollo del modelo

Para este modelo, denotaremos por x la cantidad de soluto en nuestro primer compartimento (Kg) y y la presente en segundo (Kg).

El modelo por compartimentos lo podemos estudiar por medio de la siguiente ecuación de balance: 1. En esta x_i se refiere a x o y.

$$\frac{dx_i}{dt} = (\text{Tasa de entrada})_i - (\text{Tasa de salida})_i \tag{1}$$

¿Qué suposiciones realizaremos?

Consideraremos que el sistema tiene una unica entrada y una unica salida, y el flujo entre ambos tanques se da solo por los dos ductos mostrados en la figura 1. Dentro de cada tanque supondremos **mezclado perfecto en cada compartimento, lo que permite obviar consideraciones de procesos de difusión y mezclado dentro de cada sistema estudiado**. No existirá **ningun proceso reactivo** que pudiera funcionar como fuente o sumidero del soluto. Cualquier consideración respecto al fluido de trabajo se desprecia, (densidad, viscosidad, volatilidad, tension superficial, etc), y unicamente tomaremos en consideración la cantidad de sustancia presente en cada compartimento para un tiempo t. ¿Qué otras consideraciones considera importantes mencionar?. ¿Dimensiona el nivel de simplicidad del modelo planteado?

El termino a la izquierda de la ecuacion 1 corresponde a la rata de cambio de cada una de las variables en estudio, para nuestro caso corresponde a un flujo másico $\dot{m}_i$. Este puede ser expresado como:

$$\dot{m}_i = \dot{V}_i c_i \tag{2}$$

Donde $\dot{V}_i$ corresponde a un flujo volumétrico de un compartimento (bien sea de entrada o salida), y c_i es la concentración del mismo. ¿Puede observar que esto es dimensionalmente correcto?. Para determinar c_i haremos:

$$c_i = \frac{x_i}{V_i} \tag{3}$$

Donde V_i es el volumen del compartimmento en cuestión. Observe que en la ecuación 3 hemos utilizado la suposición de mezclado perfecto del tanque.

Con las ecuaciones 1, 2 y 3 podemos expresar las derivadas temporales de cada variable así:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -\frac{1}{3}x(t) + \frac{1}{12}y(t) = f_x(x,y) \tag{4}$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \frac{1}{3}x(t) + \frac{1}{3}y(t) = f_y(x,y) \tag{5}$$

Con Euler hacia adelante:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f_x(x_n, y_n) \tag{6}$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t f_y(x_n, y_n) \tag{7}$$

$$\tag{8}$$

Con Euler hacia atras:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f_x(x_{n+1}, y_{n+1}) \tag{9}$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t f_y(x_{n+1}, y_{n+1}) \tag{10}$$

$$\tag{11}$$

Sujeto a las condiciones iniciales $x(0) = 0$ y $y(0) = 0$. En este modelo, la constante k_1 muestra la rapidez de transferencia del medicamento desde el sistema digestivo a la sangre, mientras la constante

k_2 muestra la rapidez de la acción de riñones e hígado en la eliminación del medicamento de la sangre. Si el tiempo está medido en horas(h) ¿Qué unidades tienen k_1 y k_2?.

$$
\begin{aligned}
k_{1x} &= f_x(x_n, y_n, t_n) & k_{1y} &= f_y(x_n, y_n, t_n)\\
k_{2x} &= f_x(x_n + \frac{\Delta t}{2}k_{1x}, y_n + \frac{\Delta t}{2}k_{1y}, t_n + \frac{\Delta t}{2}) & k_{2y} &= f_y(x_n + \frac{\Delta t}{2}k_{1x}, y_n + \frac{\Delta t}{2}k_{1y}, t_n + \frac{\Delta t}{2})\\
k_{3x} &= f_x(x_n + \frac{\Delta t}{2}k_{2x}, y_n + \frac{\Delta t}{2}k_{2y}, t_n + \frac{\Delta t}{2}) & k_{3y} &= f_y(x_n + \frac{\Delta t}{2}k_{2x}, y_n + \frac{\Delta t}{2}k_{2y}, t_n + \frac{\Delta t}{2})\\
k_{4x} &= f_x(x_n + \Delta t k_{3x}, y_n + \Delta t k_{3y}, t_n + \Delta t) & k_{2y} &= f_y(x_n + \Delta t k_{3x}, y_n + \Delta t k_{3y}, t_n + \Delta t)
\end{aligned}
$$

Con RK4:

$$x_{n+1} = x_n + \frac{\Delta t}{6}(k_{1x} + 2k_{2x} + 2k_{3x} + k_{4x}) \tag{12}$$

$$y_{n+1} = y_n + \frac{\Delta t}{6}(k_{1y} + 2k_{2y} + 2k_{3y} + k_{4y}) \tag{13}$$

$$\tag{14}$$

Asumamos de momento que el tracto gastrointestinal contiene una concentración inicial del medicamento (A), la cual no es reforzada por ninguna dosis adicional, $I(t) = 0$. Para este caso simplificado tenemos:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -k_1 x(t) \tag{15}$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = k_1 x(t) - k_2 y(t) \tag{16}$$

3. Con entrada de agua con soluto (No agua pura)

Con entrada distinta de cero:

$$\frac{dx(t)}{dt} = -\frac{1}{3}x(t) + \frac{1}{12}y(t) + 6c(t) = f_x(x, y, t) \tag{17}$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \frac{1}{3}x(t) + \frac{1}{3}y(t) = f_y(x, y) \tag{18}$$

Supongamos que la enrada de comporta de acuerdo a la ecuación:

$$c(t) = \frac{c_1}{2}\left[1 + \sin(2\pi f t)\right] \tag{19}$$

Si lo pensamos resolver con Euler hacia atras:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f_x(x_{n+1}, y_{n+1}, t_{n+1}) \tag{20}$$

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t f_y(x_{n+1}, y_{n+1}) \tag{21}$$

Que remplazando en las ecuaciones 17 y 18 nos dan:

$$
\begin{aligned}
x_{n+1} =& x_n + \Delta t \left(-\frac{1}{3} x_{n+1} + \frac{1}{12} y_{n+1} + 6c(t_{n+1}) \right) \\
y_{n+1} =& y_n + \Delta t \left(\frac{1}{3} x_{n+1} + \frac{1}{3} y_{n+1} \right)
\end{aligned}
$$

Que podemos ordenar como:

$$
\begin{aligned}
x_{n+1} \left(1 + \frac{\Delta t}{3} \right) + y_{n+1} \left(-\frac{\Delta t}{12} \right) =& x_n + 6\Delta t c(t_{n+1}) \\
y_{n+1} \left(-\frac{\Delta t}{3} \right) + y_{n+1} \left(1 + \frac{\Delta t}{3} \right) =& y_n
\end{aligned}
$$

Lo cual expresado matricialmente sería:

$$
\begin{pmatrix} 1 + \frac{\Delta t}{3} & -\frac{\Delta t}{12} \\ -\frac{\Delta t}{3} & 1 + \frac{\Delta t}{3} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{n+1} \\ y_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_n + 6\Delta t c(t_{n+1}) \\ y_n \end{pmatrix}
$$

4. Solución Analítica

El sistema planteado lo podemos expresar como

$$
\begin{bmatrix} x'(t) \\ y'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{3} & \frac{1}{12} \\ \frac{1}{3} & \frac{-1}{3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}
$$

$\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$

Una forma de solucionarlo es encontrar los valores propios del sistema, los vectors propios, y finalmente despejar las constantes. Se sabe que la solución será del tipo:

$$
\mathbf{x} = C_1 \mathbf{u_1} e^{\lambda_1 t} + C_2 \mathbf{u_2} e^{\lambda_2 t}
$$

ebemos ahora encontrar los valores propios λ_1 y λ_2. Para esto hacemos:

$$
|\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}| = 0
$$

Posteriormete, con los valors λ_1 y λ_2, se procede a encontrar los vectores propíos asociados a cada valor propio. Para esto se busca la solución a: $(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I})\mathbf{u}$, remplazando en λ cada uno de los valores propios λ_1 y λ_2

$$
x(t) = -\left(\frac{-2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{2}} + \left(\frac{2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{6}} \tag{22}
$$

$$
y(t) = \left(\frac{-2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{2}} + \left(\frac{2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{6}} \tag{23}
$$

La EDO de la ecuación 15 es **lineal** y a diferencia de la ecuación 17 es **homogenea**. Puede ser resuelta por **separación de variables**:

$$
\begin{aligned}
\int \frac{dx}{x} =& \int -k_1 dt \\
ln|x| = -k_1 t + C_1 e^{ln|x|} = e^{-k_1 t + C_1} =& K e^{-k_1 t} = x
\end{aligned}
$$

Sabiendo que $x(0) = A$, tenemos: $K = A$. Entonces la segunda expresión (Ecuación 16) ahora puede ser resuelta, empleando **factor integrante**:

$$\frac{dy(t)}{dt} + k_2 y(t) = k_1 A e^{-k_1 t}$$

Multiplicando toda la ecuación por el factor integrante $\mu(t) = e^{k_2 dt} = e^{k_2 t}$ e integrando:

$$\int \frac{d}{dt}(\mu(t)y) = \int \frac{d}{dt}\left(e^{k_2 t}y\right) = k_1 A e^{k_2 - k_1}t$$
$$e^{k_2 t}y = \frac{k_1 A}{k_2 - k_1} e^{k_2 - k_1}t + C_2$$

Sabiendo que $y(0) = 0$, tenemos: $C = k_1 A/(k_1 - k_2)$. Entonces:

$$x(t) = A e^{-k_1 t} \tag{24}$$
$$y(t) = \frac{k_1 A}{k_1 - k_2}\left(e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}\right) \tag{25}$$

Teniendo la **solución analítica**, podríamos ahora calcular una **solución númerica** y **validar** lo que nos arroja nuestro método numérico.

5. Solución Analítica

Definamos:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x, y) \tag{26}$$
$$\frac{dy(t)}{dt} = g(x, y) \tag{27}$$

Debemos observar de la ecuación 15 que realmente f no es más que función de x ($f(x)$), además, si estuvieramos usando la ecuación 17, f tambien sería función del tiempo $f(x, t)$.

Usando **Euler hacia adelante** tendríamos:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f(x_n, y_n)$$
$$y_{n+1} = y_n + \Delta t g(x_n, y_n)$$

Encontremos por ejemplo $x(0.1)$ y $y(0.1)$, sabiendo que $x(0) = A = 1$ y $y(0) = 0$, $k_1 = 0.6931$, y $k_2 = 0.0231$ con un $\Delta t = 0.1$:

$$x(0.1) = x(0) + \Delta t \times (-k_1 \times x(0)) = 1 + 0.1 \times (-0.6931 \times 1) = 0.93069$$
$$y(0.1) = y(0) + \Delta t \times (k_1 \times x(0) - k_2 y(0)) = 0 + 0.1 \times (0.6931 \times 1 - 0.0231 \times 0) = 0.06931$$

A partir de las ecuaciones 24 y 25 podemos detereminar los resultados analíticos para $x(0.1)$ y $y(0.1)$, siendo $x(0.1) = 0.93303$ y $y(0.1) = 0.06688$. Observe que los resultados aunque cercanos son diferentes. ¿Recuerda lo hablado respecto al **error de truncamiento**?¿Tenemos **errores de redondeo**?. ¿Cuál es el resultado si usamos un $\Delta t = 0.05$ (y por lo tanto 2 iteraciones para llegar a $t = 0.1$)?

Si pensamos ahora en utilizar **Euler hacia atras**, tendríamos:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f(x_{n+1}, y_{n+1})$$
$$y_{n+1} = y_n + \Delta t g(x_{n+1}, y_{n+1})$$

Que remplazando:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t(-k_1 x_{n+1})$$
$$y_{n+1} = y_n + \Delta t(k_1 x_{n+1} - k_2 y_{n+1})$$

En este sencillo caso podemos despejar directamente (**No siempre será tan facil!!!**) y tendrémos:

$$x_{n+1} = \frac{x_n}{1 + \Delta t k_1}$$
$$y_{n+1} = \frac{y_n + \Delta t k_1 x_{n+1}}{1 + \Delta t k_2}$$

6. Resultados

En la figura 2 se presentan las curvas obtenidas usando pasos de tiempo $\Delta = 1h$ y $0.1h$. Se apreciaque con un paso de tiempo menor nuestra solución numércica es más cercana a la analítica.

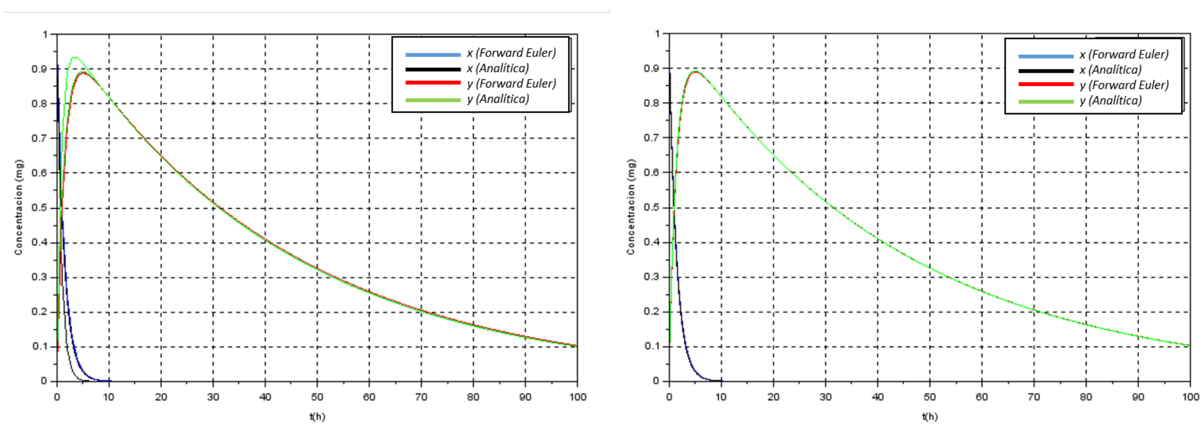

Figura 2: Curvas obtenidas para Euler hacia adelante y solución analítica con $\Delta t = 1h$(izquierda) y $\Delta t = 0.1h$ (derecha).

Lo anterior es claramente lo que esperabamos, y la conclusión dada es muy simple. Ahora:

- Construya gráficas para la solución numérica usando Euler hacia atras.
- Obtenga gráficas que le permitan comparar el error para distintos pasos de tiempo. (Tal vez le convenga usar una escala logaritmica).
- Obtenga la solución numérica con un método de mayor orden de exactitud (Ej. RK4). Compare sus resultados.

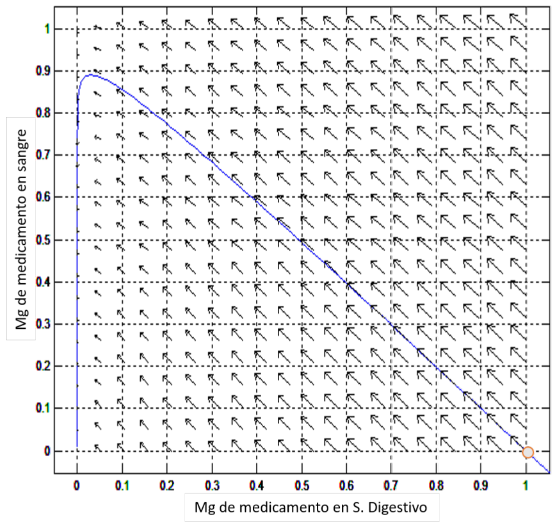

Figura 3: Plano de fase. Se muestra el resultado obtenido para la condición inicial $x(0) = 0$ y $y(0) = 0$

Habiendo definido un valor de $A = 1mg$ de medicamento, se puede trazar la trayectoria de solución dentro del **retrato de fase** del sistema presentada en la figura 3. Como se observa, la concentración en el tracto digestivo se aproxima a cero mucho antes que la concentración del químico en la sangre. Intente obtener otras curvas sobre el retrato de fase partiendo de otras condiciones iniciales. (Diferentes a $(x = 1, y = 0)$)

A partir de los gráficos mostrados en la figura 2 se aprecia que que requieren cerca de 8 h para que el químico desaparezca del tracto digestivo y más de 5 días para que su concentración en la sangre sea mínima.

7. Considerando una dosis $I(t)$

En ocasiones se requiere mantener durante un determinado tiempo, una concentración definida de un medicamento en la sangre, con el fin de permitir su acción médica. En este tipo de tratamientos la dosis del medicamento se repite periódicamente buscando sostener la concentración del químico en la sangre dentro de unos determinados límites: uno inferior que garantice el efecto y otro superior que asegure el bienestar del paciente, como se muestra en la figura 4.

Para esto, se plantea dar al paciente una cierta dosis $I(t)$ durante un lapso de tiempo. Un ejemplo es presentado en la figura 5. La solución analítica podría plantearse subdividiendo el dominio del tiempo en tramos, en donde el estado final de un periodo es la condición inicial del siguiente. Sin embargo, simplemente utilizaremos el mismo tipo de solución numérica planteado previamente, adicionando el termino $I(t)$ en la derivada de x. Esto es usar la ecuación 17 en lugar de la 15.

8. Solución del sistema lineal homogeneo por valores propios

Usemos ahora un método más general para resolver de manera analítica el sistema de EDOs de las ecuaciones 15 y 16. Con esto podríamos resolver un modelo que tuviera por ejemplo más compartimentos

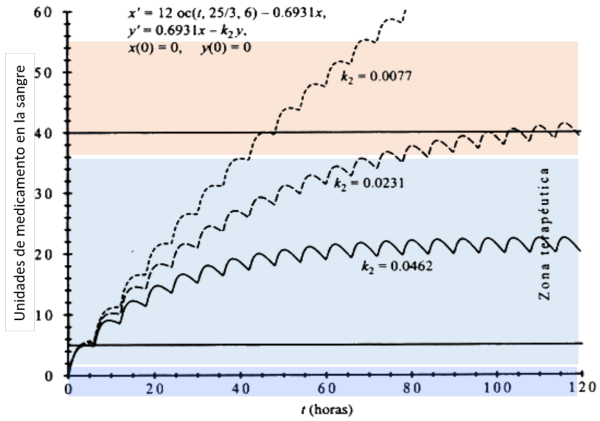

Figura 4: Dosis adecuadas y perjuciales para el paciente.

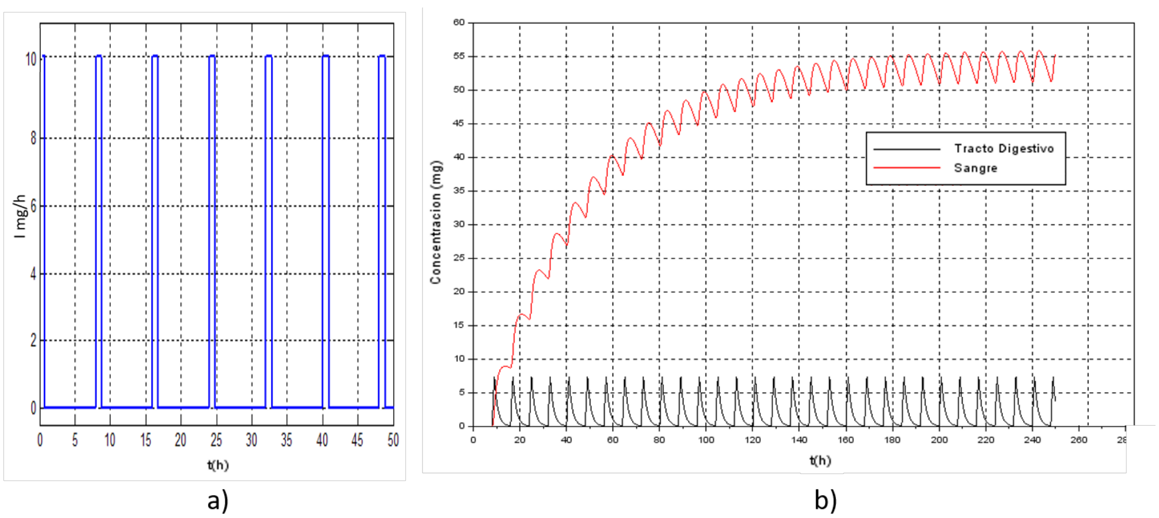

Figura 5: Se plantea dar una cierta dosis $(I(t))$ cada 8 horas al paciente, como se presenta en (a.). La concentración en sangre final (b.) es superrior a lo recomendado en la figura 5.

relacionados entre si!. Para el sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$ Buscaremos una solucion del tipo:

$$\mathbf{x} = C_1 \mathbf{u_1} e^{\lambda_1 t} + C_2 \mathbf{u_2} e^{\lambda_2 t} + C_3 \mathbf{u_3} e^{\lambda_3 t} + ...C_n \mathbf{u_n} e^{\lambda_n t}$$

Donde n es la cantidad de varibles dependientes que tenga nuestro sistema. Para nuestro caso, el sistema $(\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x})$ expresado en forma matricial será:

$$\begin{pmatrix} x'(t) \\ y'(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ -k_1 & k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix}$$

Objerve que para la matriz $\mathbf{A}$ es el mismo Jacobiano de nuestro sistema de EDOs expresado así:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} = A$$

Esto debido a que tenemos un sistema de ecuaciones **lineales**. Observe que el Jacobiano es una **matriz de coeficientes constantes**. ¿Puede ver lo que pasaría si nuestro sistema fuera **no - lineal**?

Debemos ahora encontrar los valores propios λ_1 y λ_2. Para esto hacemos:

$$|\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}| = \begin{vmatrix} -k_1 - \lambda & 0 \\ k_1 & -k_2 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \;\Rightarrow\; (-k_1 - \lambda)(-k_2 - \lambda) = 0$$

Luego: $\lambda_1 = -k_1$ y $\lambda_2 = -k_2$. Corresponderá ahora encontrar los vectores propíos asociados a cada valor propio. Estos cumplirán $(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I})\mathbf{u}$. Para $\lambda_1 = -k_1$:

$$\begin{pmatrix} -k_1 + k_1 & 0 \\ k_1 & -k_2 + k_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} = 0$$

Observe que el sistema obtenido tiene una infinidad de soluciones. Hagamos $u_1 = s$, con s cualquier valor. Entonces $k_1 s + (k_1 - k_2)u_2 = 0$, luego: $u_2 = s(-k_1/(k_1 - k_2))$. Entonces tenemos:

$$\begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} = s \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{-k_1}{k_1 - k_2} \end{pmatrix}$$

Ahora, para $\lambda_2 = -k_2$

$$\begin{pmatrix} -k_1 + k_2 & 0 \\ k_1 & -k_2 + k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} = 0$$

Una vez más tenemos una infinidad de soluciones. Observe que u_1 debe ser 0, mientras que u_2 puede tomar cualquier valor. Haciendo s ese valor cualquiera tenemos:

$$\begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} = s \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

De esta forma nuestra solución del sistema será:

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = C_1 e^{-k_1 t} \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{-k_1}{k_1 - k_2} \end{pmatrix} + C_2 e^{-k_2 t} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

A partir de $x(t) = C_1 e^{-k_1 t}$, con $x(0) = A \Rightarrow C_1 = A \Rightarrow x(t) = Ae^{-k_1 t}$. Sabiendo que $y(0) = 0$, con $y(t) = A(-k_1/(k_1 - k_2))e^{-k_1 t} + C_2 e^{-k_2 t} \Rightarrow C_2 = Ak_1/(k_1 - k_2)$. Tenemos:

$$x(t) = Ae^{-k_1 t} \tag{28}$$

$$y(t) = \frac{k_1 A}{k_1 - k_2} \left(e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t} \right) \tag{29}$$

Lo cual es lógicamente lo mismo que habiamos encontrado previamente. Ver ecuaciones 24 y 25.