

Caso de estudio: transporte de medicamento

Juan S. Hincapié - Carlos Duque-Daza

Introducción

Reforcemos un poco lo que se ha visto en clase acerca de modelos compartimentales. Empecemos recordando el Teorema de Transporte de Reynolds:

$$\frac{DB_{\text{sys}}}{Dt} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\text{cv}} \rho b dV + \int_{\text{cs}} \rho b \mathbf{V} \cdot \hat{\mathbf{n}} dA$$

El TTR establece la relación entre la variación de las propiedades de un sistema (también conocida como masa de control) con la variación de las propiedades en un volumen de control. A continuación se presentan valores posibles para B_{sys} (propiedad extensiva) y para b (propiedad intensiva).

B	$b = B/m$
m	1
$m\mathbf{V}$	\mathbf{V}
$\frac{1}{2}mV^2$	$\frac{1}{2}V^2$

Para conservación de la masa obtenemos la siguiente relación:

$$\frac{DM_{\text{sys}}}{Dt} = 0 = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\text{cv}} \rho dV + \int_{\text{cs}} \rho \mathbf{V} \cdot \hat{\mathbf{n}} dA$$

Y se puede expresar de la siguiente manera:

$$\frac{\partial M_{\text{cv}}}{\partial t} + \dot{m}_{\text{sale}} - \dot{m}_{\text{entra}} = 0$$

Si despejamos la cantidad de masa obtenemos:

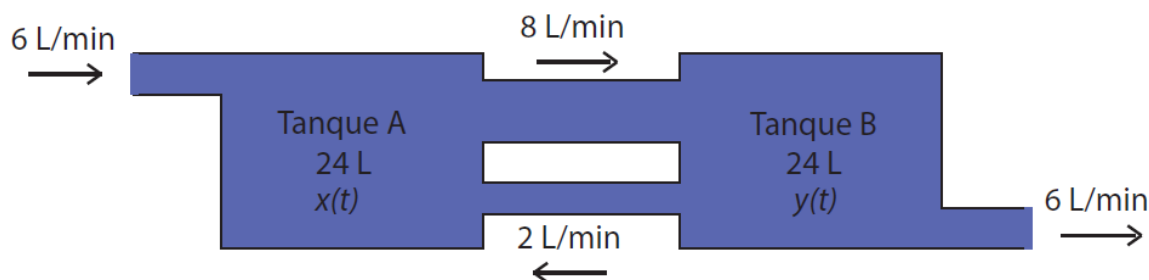
$$\frac{\partial M_{\text{cv}}}{\partial t} = \dot{m}_{\text{entra}} - \dot{m}_{\text{sale}}$$

Esta ecuación diferencial ordinaria es la que usamos para estudiar la concentración de cierta sustancia en un compartimento en específico en cualquier instante de tiempo. La ecuación que se presentó en clase es:

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

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. Consideraremos un modelo de dos compartimentos: uno que representa el tracto gastrointestinal y otro que representa el sistema cardiovascular.



Desarrollo del modelo

Para este modelo denotaremos por x la cantidad de soluto, en mg , en nuestro primer compartimento (Tanque A - tracto gastrointestinal) y y la presente en el segundo compartimento (Tanque B - sistema cardiovascular), también en mg . Para este primer caso supongamos que la entrada de 6 L/min al Tanque A es agua pura (sin medicamento).

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 .

¿Qué suposiciones realizaremos?

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.
2. No existirá **ningun proceso reactivo** que pudiera funcionar como fuente o sumidero del soluto.
3. Cualquier consideración respecto al fluido de trabajo se desprecia, (densidad, viscosidad, volatilidad, tensión superficial, etc).
4. Únicamente tomaremos en consideración la cantidad de sustancia presente en cada compartimento para un tiempo t .
5. ¿Qué otras consideraciones considera importantes mencionar?. ¿Dimensiona el nivel de simplicidad del modelo planteado?

Sistema de ecuaciones

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:

$$\dot{m}_i = \dot{V}_i \rho_i = \dot{V}_i c_i \quad (2)$$

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:

$$c_i = \frac{x_i}{V_i} \quad (3)$$

Con las ecuaciones [1](#), [2](#) y [3](#) podemos expresar las derivadas temporales de cada variable así:

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

$$\frac{dy(t)}{dt} = \text{¿Cuál sería el modelo para el sistema cardiovascular?} \quad (5)$$

Inicialmente el tracto gastrointestinal contiene 20 mg ($x(0) = 20 \text{ mg}$) y el sistema cardiovascular 12 mg ($y(0) = 12 \text{ mg}$)

Solución numérica

Hasta el momento se conocen dos métodos numéricos.

Con Euler hacia adelante:

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

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

Con Euler hacia atras:

$$x_{n+1} = x_n + \Delta t f_x(x_{n+1}, y_{n+1}) \quad (8)$$

```
In [19]: import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
```

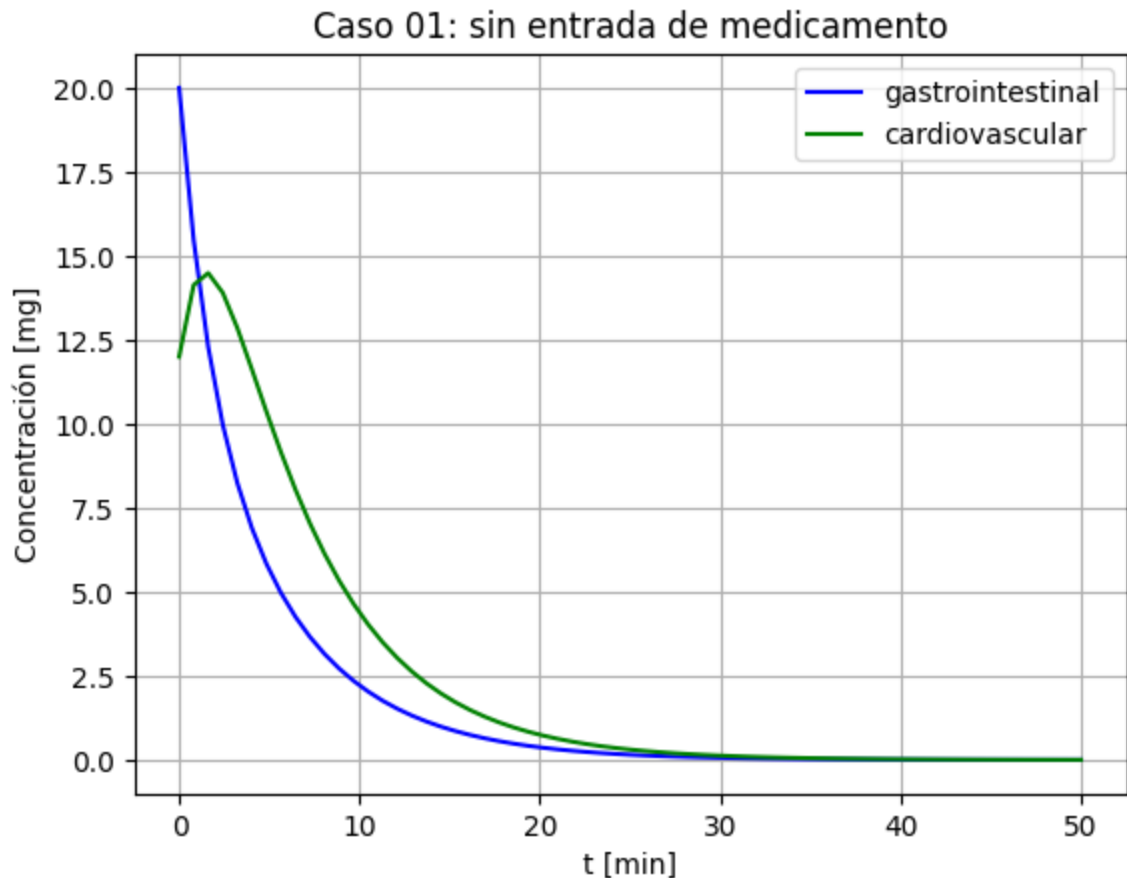
```
In [95]: #Intervalo de tiempo
t0 = 0; tf = 50
#¿Qué paso temporal querés?
dt = 0.8
#Calculamos el número de pasos temporales
N = int((tf-t0)/dt)

#Creamos un vector vacío para almacenar los valores de la concentración
gastro = np.zeros(N+1)
cardio = np.zeros(N+1)
#Involucramos las condiciones iniciales
gastro[0] = 20
cardio[0] = 12

#Podemos crear unas funciones para calcular la pendiente
pendienteGastro = lambda x,y: 1/12*y - 1/3*x
def pendienteCardio(x, y):
    return 1/3*x-1/3*y

#Planteamos el ciclo for para resolver la ecuación diferencial
for i in range(0, N, 1):
    gastro[i+1] = gastro[i] + dt*pendienteGastro(gastro[i], cardio[i])
    cardio[i+1] = cardio[i] + dt*pendienteCardio(gastro[i], cardio[i])
```

```
In [96]: #Para hacer gráficas bien chéveres necesitamos un vector de tiempo
time = np.linspace(t0, tf, N+1)
#Graficamos
plt.plot(time, gastro, "b-", label='gastrointestinal')
plt.plot(time, cardio, "g-", label='cardiovascular')
plt.title("Caso 01: sin entrada de medicamento")
plt.xlabel("t [min]")
plt.ylabel("Concentración [mg]")
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
```



¿Cree que tiene sentido el estado estacionario del sistema dinámico?

Solución analítica

¿Cómo saber si nuestra solución numérica está en lo correcto? Pues tendremos que compararlo con algo que sepamos que está en lo correcto. Podrían ser datos de algún experimento. También podría ser la solución analítica del sistema de ecuaciones, y para este caso es más práctico esta opción. El sistema planteado lo podemos expresar como $\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$:

$$\begin{bmatrix} x'(t) \\ y'(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{3} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{3} & \frac{1}{3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}$$

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

$$\mathbf{x} = C_1 \mathbf{u}_1 e^{\lambda_1 t} + C_2 \mathbf{u}_2 e^{\lambda_2 t}$$

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

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

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

$$x(t) = \left(\frac{2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{2}} + \left(\frac{2x_0 - y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{6}} \quad (10)$$

$$y(t) = 2 \left(\frac{2x_0 + y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{2}} - 2 \left(\frac{2x_0 - y_0}{4} \right) e^{-\frac{t}{6}} \quad (11)$$

```

In [97]: #Creamos dos dfunciones para graficar las soluciones
def solAnalitica(x0, y0, time):
    anGastro = np.zeros(len(time))
    anCardio = np.zeros(len(time))
    anGastro[:] = (2*x0 + y0)/4*np.exp(-time/6) + (2*x0 - y0)/4*np.exp(-time/6)
    anCardio[:] = 2*(2*x0 + y0)/4*np.exp(-time/6) - 2*(2*x0 - y0)/4*np.exp(-time/6)
    return anGastro, anCardio
realTime = np.linspace(t0, tf, 600)
anGastro, anCardio = solAnalitica(gastro[0], cardio[0], realTime)

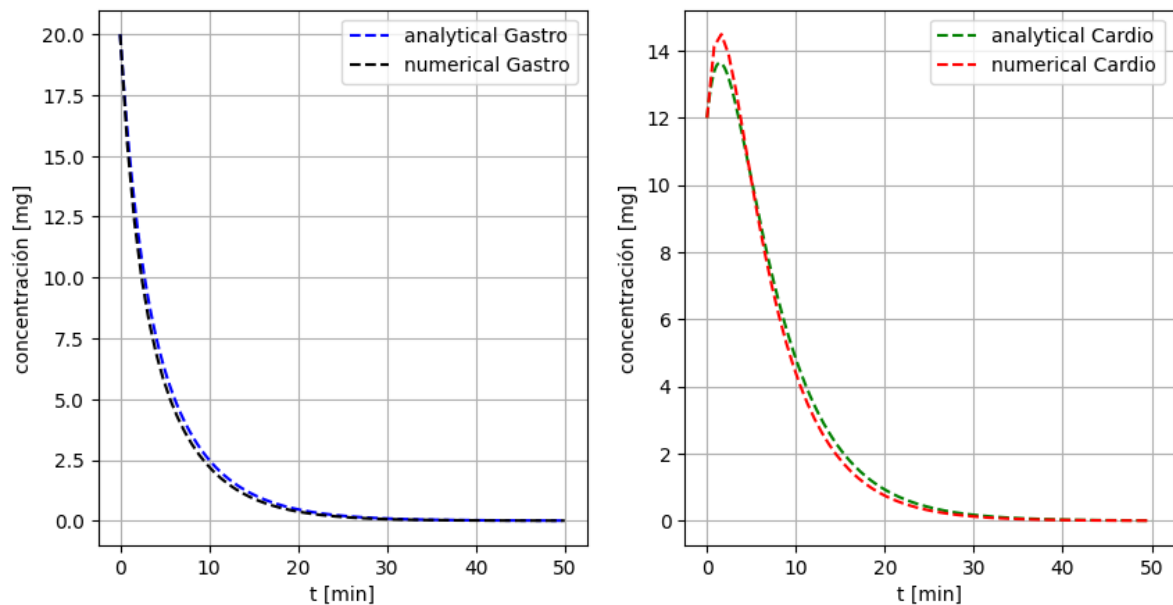
fig, (ax1, ax2) = plt.subplots(1, 2, figsize=(10, 5))
fig.suptitle('Análisis de error')

ax1.plot(realTime, anGastro, "b--", label='analytical Gastro')
ax1.plot(time, gastro, "k--", label='numerical Gastro')
ax1.set_xlabel("t [min]")
ax1.set_ylabel("concentración [mg]")
ax1.legend()
ax1.grid()

ax2.plot(realTime, anCardio, "g--", label='analytical Cardio')
ax2.plot(time, cardio, "r--", label='numerical Cardio')
ax2.set_xlabel("t [min]")
ax2.set_ylabel("concentración [mg]")
ax2.legend()
ax2.grid()

```

Análisis de error



¿Qué ocurre si aumentamos el paso temporal? ¿Y si lo volvemos más pequeño?

Construir curvas para la evolución de la concentración de medicamento en el tracto gastrointestinal y en el sistema cardiovascular usando el método numérico Forward Euler con dos pasos temporales diferentes:

1. $\Delta t = 0.1$
2. $\Delta t = 1.0$

Y compararlas con la solución analítica. ¿Qué ocurre con el error?

Variante: con entrada de medicamento

Ya tenemos un caso básico de prueba muy bien montado. Con esta base, podemos hacer otras modificaciones al modelo para profundizar en la física. Por ejemplo, podemos definir una entrada de medicamento al tracto gastrointestinal. ¿Cómo se modifican las ecuaciones del sistema?

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

$$\frac{dy(t)}{dt} = \frac{1}{3}x(t) - \frac{1}{3}y(t) = f_y(x, y) \quad (13)$$

Y supongamos que la entrada de medicamento se comporta de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$c(t) = \frac{c_1}{2}[1 + \sin(2\pi ft)]$$

¿Qué modificaciones tendremos que hacerle a nuestro código original?


```

In [106]: entradaMed = lambda A, f, t: A/2*(1+np.sin(2*np.pi*f*t))

c = np.zeros(len(realTime))
A = 0.2
f = 0.05
c[:] = entradaMed(A, f, realTime)

#plt.plot(realTime, c)

#Intervalo de tiempo
t0 = 0; tf = 100
#¿Qué paso temporal quieres?
dt = 0.1
#Calculamos el número de pasos temporales
N = int((tf-t0)/dt)
#Creamos el vector de tiempo
time = np.linspace(t0, tf, N+1)

#Volvemos a crear la función para la entrada de medicamento
c = np.zeros(len(time))
c[:] = entradaMed(A, f, time)

#Creamos un vector vacío para almacenar los valores de la concentración
gastro = np.zeros(N+1)
cardio = np.zeros(N+1)
#Involucramos las condiciones iniciales
gastro[0] = 20
cardio[0] = 12

#Podemos crear unas funciones para calcular la pendiente
pendienteGastro = lambda x,y,c: 1/12*y + 6*c- 1/3*x
def pendienteCardio(x, y):
    return 1/3*x-1/3*y

#Planteamos el ciclo for para resolver la ecuación diferencial
for i in range(0, N, 1):
    gastro[i+1] = gastro[i] + dt*pendienteGastro(gastro[i], cardio[i], c[i])
    cardio[i+1] = cardio[i] + dt*pendienteCardio(gastro[i], cardio[i])

```

```
In [107]: #Graficamos
plt.plot(time, gastro, "b-", label='gastrointestinal')
plt.plot(time, cardio, "g-", label='cardiovascular')
plt.title("Caso 02: con entrada de medicamento")
plt.xlabel("t [min]")
plt.ylabel("Concentración [mg]")
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
```



¿Qué ocurre con la función $c(t)$ si aumentamos la frecuencia f ? ¿Qué repercusiones tiene en el sistema dinámico?

Probar con diferentes frecuencias:

1. $f = 0.01$
2. $f = 0.1$
3. $f = 1.0$
4. $f = 10.0$

In []:

