La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.

El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castello, 77. Madrid-6).

La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.

Estos trabajos abarcan las siguientes especialidades: Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas; Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales; Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía; Física; Geología; Historia; Ingeniería; Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina, Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología. A ellas corresponden los colores de la cubierta.

Edición no venal de 300 ejemplares,
que se reparte gratuitamente a investigadores,
Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Este trabajo fue realizado con una Beca de España, 1976, individual.
Departamento de Ingeniería.
Centro de trabajo: Instituto de Cibernética (U. P. B.-C. S. I. C.). Barcelona.

Fundación Juan March

FJM-Uni 64-Far
Simulación cardiovascular mediante un
Farré Muntaner, Jose Ramón.
1031625
Biblioteca FJM

SERIE UNIVERSITARIA

Fundación Juan March

Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido

José Ramón Farré Muntaner

FJM
Uni-
64
Far
64

Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido/José Ramón Farré Muntaner

Fundación Juan March (Madrid)

Fundación Juan March (Madrid)

Fundación Juan March
Serie Universitaria
64

Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido

José Ramón Farré Muntaner

FUNDACION JUAN MARCH
EX LIBRIS

Fundación Juan March
Castelló, 77. Teléf. 225 44 55
Madrid - 6

Fundación Juan March (Madrid)

La Fundación Juan March no se solidariza necesariamente con las opiniones de los autores cuyas obras publica.

Depósito Legal: M – 21371 - 1978
I.S.B.N. 84 - 7075 - 093 - 3
Ibérica, Tarragona 34. - Madrid - 7

Fundación Juan March (Madrid)

INDICE

Página

1. Introducción
   1.1. Consideraciones generales 1
   1.2. Repaso bibliográfico 1
   1.3. Repaso de fisiología 2
2. Modelo matemático
   2.1. Características de la sangre y corazón 5
   2.2. Ecuaciones matemáticas de un tramo de vaso. 10
   2.3. Modelo de las cavidades cardíacas 14
3. Implementación en computador
   3.1. Sistema vascular completo 17
   3.2. Implementación en computador digital. 21
   3.3. Implementación en computador híbrido 28
4. Resultados 39
5. Simulación de cardiopatías
   5.1. Estenosis mitral 42
   5.2. Reflujo mitral 44
   5.3. Estenosis y reflujo mitral 44
   5.4. Embolia pulmonar 45
6. Conclusiones y crítica 49

Lista de símbolos 50

Bibliografía 51

Fundación Juan March (Madrid)

Fundación Juan March (Madrid)

I. INTRODUCCION

1.1. Consideraciones generales

El objetivo de este trabajo es la obtención de un modelo matemático para la simulación del sistema circulatorio humano mediante un computador híbrido. El estudio del sistema circulatorio reviste singular importancia debido a que el índice de mortandad por estas causas ocupa el primer lugar, muy por encima del cáncer, además este índice irá en aumento a medida que crezca la esperanza de vida media.

Desde el punto de vista del Bioingeniero el sistema cardiovascular presenta un interés particular por el gran número de interacciones y parámetros existentes. Es en estos casos donde la ingeniería puede aportar soluciones más válidas al avance de la Medicina.

El uso del computador queda justificado por el elevado orden del sistema a simular y en atención a la cantidad de parámetros manejados. Más adelante se razonará la conveniencia del empleo de un computador híbrido.

Finalmente se ha procurado que el modelo sea lo suficientemente versátil para poder, en un momento dado, simplificar una parte del mismo o potenciar aspectos particulares que se deseen analizar con detalle.

1.2. Repaso bibliográfico

Los antecedentes de modelos matemáticos para la circulación sanguínea son anteriores a 1.966, iniciados por Fry y

Fundación Juan March (Madrid)

Greenfield, Rudinger y Womersley. Una visión más moderna y exacta es la propuesta por A. Noordergraaf, E.O. Attinger, V.C. Rideout y D.E. Dick. que utilizan como punto de partida las ecuaciones de Navier-Stockes, pero con diferentes tratamientos o suposiciones.

El sistema completo de circulación ha sido simulado por pocos autores. Destacan los resultados de Dick, Beneken, Snyder y Rideout. Un excelente resumen de todos los trabajos editados hasta 1.974 se debe a K. Sagawa. Los modelos más recientes utilizan como base alguno de los sistemas propuestos por los autores citados.

Actualmente existe una tendencia a simular casos especiales o partes del sistema cardiovascular, incluyendo problemas patológicos. De esta forma pueden verse excelentes trabajos en cualquier área: Simulación del transporte de masa, estudios del ventrículo izquierdo aislado, circulación coronaria, ayudas ventriculares, circulación fetal, etc.

1.3. Repaso de fisiología.

La sangre tiene como misión aportar oxígeno y alimentos a todos los tejidos del ser vivo, recogiendo los productos catabólicos de los mismos. La sangre circula por vasos que presentan características muy diferenciadas.

Las arterias, que soportan mayor presión, están compuestas por tres capas. La exterior es la adventicia formada por tejido conectivo, la central está compuesta por músculo liso y fibras elásticas en disposición circular, la interior

Fundación Juan March (Madrid)

es una capa delgada de endotelio plano. Las arteriolas son las ramificaciones de las arterias, siendo bastante parecidas a éstas pero no tienen tejido elástico en la capa media.

Los capilares constituyen una red de canalizaciones con diámetros pequeños que se extienden por superficies grandes. Entonces la velocidad sanguínea es pequeña, permitiendo el trasvase bioquímico necesario a las células alimentadas.

Las vénulas tienen mayor diámetro y paredes más delgadas que las arteriolas. Su misión es recoger la sangre a la salida de los capilares. Las venas poseen mayores diámetros, su capa media contiene mucho tejido fibroso blanco y poco músculo liso.

La función de las arterias consiste en distribuir la sangre a las diversas partes del organismo. Las arteriolas controlan el volumen de sangre que va a una determinada zona. Esto se logra cambiando el tono muscular, que produce variaciones en el calibre del vaso. La mayor parte del volumen sanguíneo, un 80 %, se encuentra en las venas, que admiten cambios considerables de volumen con gradientes de presión pequeños.

El corazón es el órgano encargado de recircular la sangre. Esencialmente consta de una doble cámara de bombeo de dos tiempos y a válvulas. Cada cámara tiene dos partes: aurícula y ventrículo. Primero se contrae la aurícula, llenando el ventrículo. Seguidamente se contrae el ventrículo en -

Fundación Juan March (Madrid)

viando la sangre a las arterias. Para que el sistema sea efectivo el ventrículo posee dos válvulas: una a la entrada, entre aurícula y ventrículo y otra a la salida, entre ventrículo y arteria.

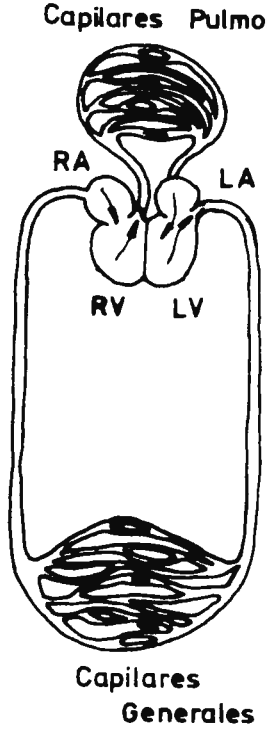


Fig. 1. Esquema de la circulación sanguínea, simplificado.

La parte derecha del corazón envía la sangre (venosa, sin oxigenar) a los pulmones. La parte izquierda recoge la sangre de los pulmones (arterial, oxigenada) y la envía, a alta presión, al cuerpo via arterias.

Fundación Juan March (Madrid)

2. MODELO MATEMATICO

2.1. Características de la sangre y los vasos

El modelo matemático hace unas suposiciones acerca de las características de la sangre como fluido, y de los vasos como sistema de conducción. Estas son:

2.1.1) La sangre es un fluido newtoniano.
2.1.2) La sangre tiene una viscosidad constante.
2.1.3) La circulación es laminar.
2.1.4) La velocidad radial es despreciable.
2.1.5) Los términos inerciales son despreciables.

Estas suposiciones, evidentemente, no se complen en el modelo real, por lo que es conveniente su análisis.

El plasma se comporta como un fluido newtoniano, siendo las células orgánicas las que dan un carácter no lineal a la sangre. Así la viscosidad varía con la temperatura, el contenido de hematocrito, el gradiente de velocidad y el diámetro del vaso. Las variaciones de viscosidad suelen ser más acusadas en la circulación externa. Sin embargo la viscosidad puede considerarse constante en un individuo normal (40 % en contenido de hematocrito) a 37ºC y para los vasos de diámetro superior a 200 micras. Valor = 3.0 cP. Para los capilares conviene tomar el valor de 1.2 cP.

El paso de flujo laminar a turbulento viene dado por el número de Reynolds. Teóricamente nunca se alcanza el flujo turbulento, pero prácticamente éste existe a la salida de

Fundación Juan March (Madrid)

la aorta motivado por el régimen de impulsos del corazón y de las derivaciones arteriales existentes. También se produce flujo turbulento en otros puntos de discontinuidad: en las válvulas cardíacas.

Otras características de los vasos pueden verse en las figuras nº 2 y 3.

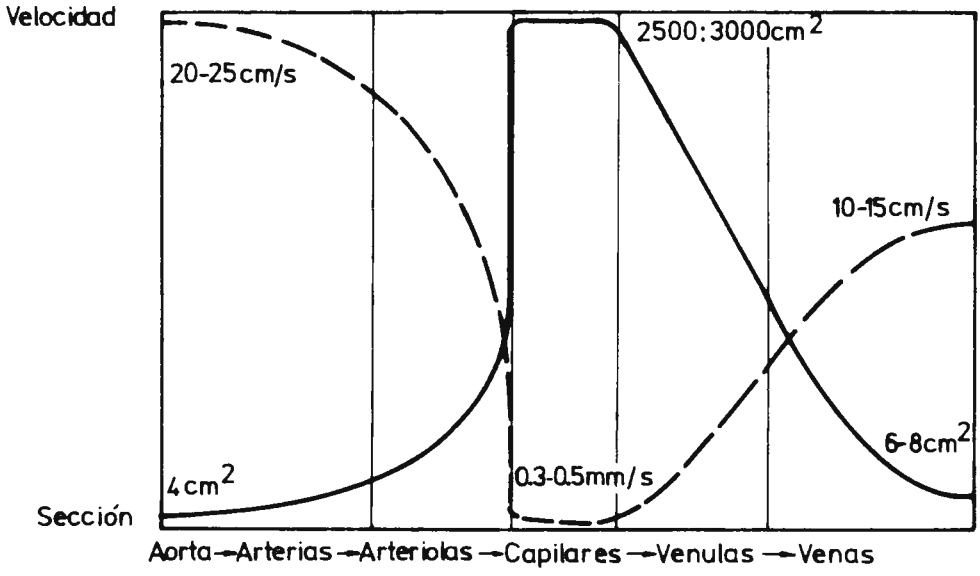


Fig. 2. Distribución de velocidades de la sangre y áreas de los vasos.

Fundación Juan March (Madrid)

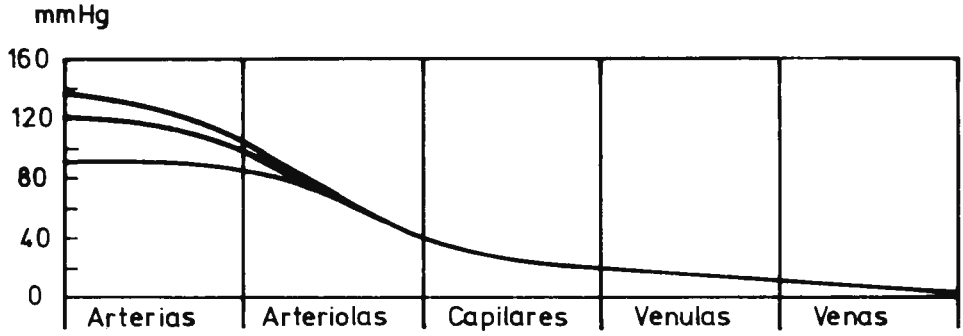


Fig. 3. Caída de presión en los diferentes vasos. La máxima caída corresponde a las arteriolas.

La principal característica del vaso sanguíneo es su flexibilidad. El diámetro depende de la concentración de metabolitos del tejido, concentración de O_2, presión sanguínea y nervios simpáticos (tono vasomotor).

Una arteria o vena será capaz de almacenar un volumen de sangre determinado según la presión interna. Esta relación presión/volumen se denomina compilancia. En las figuras 4 y 5 puede verse el caso para las arterias y venas cavas. Las arterias pueden simularse con una relación lineal presión/volumen, mientras que las venas cavas presentan una marcada no linealidad, a menos que se supongan presiones por encima del punto de colapso venoso, unos 2 mmHg.

La compilancia varía según la edad del individuo, por lo que se han supuesto los siguientes datos básicos: h = 1.75 m., P = 70 Kg., E = 35/40 años, BSA = 1.86 m^2, s = varón.

Fundación Juan March (Madrid)

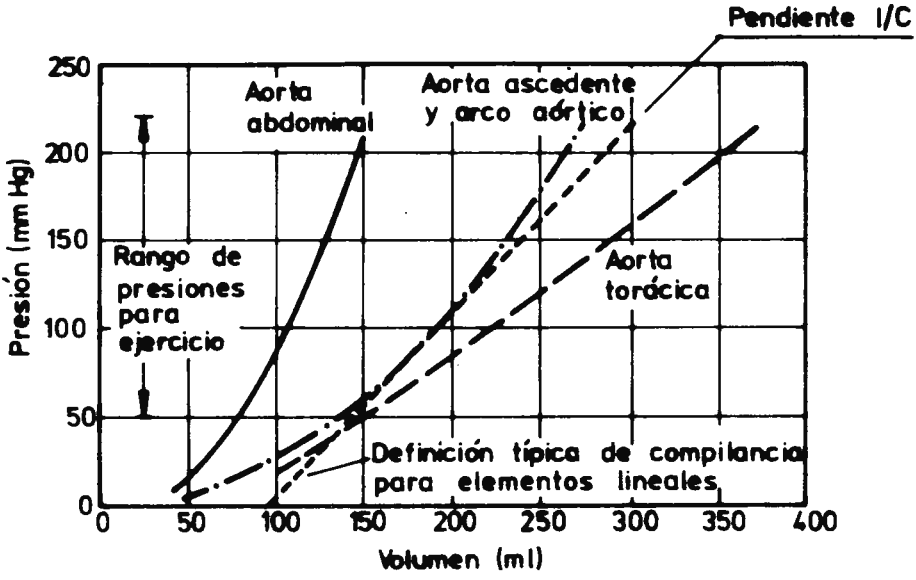


Fig. 4. Relación presión/volumen para arterias.

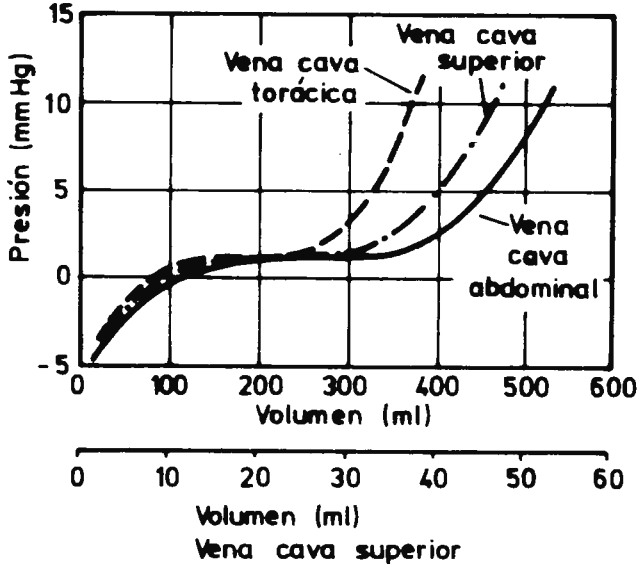


Fig. 5. Relación presión/volumen para venas cavas.

Fundación Juan March (Madrid)

Como la pared del vaso es móvil, puede existir una velocidad radial en una partícula sanguínea. Con bastante aproximación la velocidad radial sanguínea máxima coincidirá con la máxima de la pared del vaso. Esta velocidad radial sanguínea será considerada despreciable frente a la velocidad longitudinal. La figura 6 ilustra el caso.

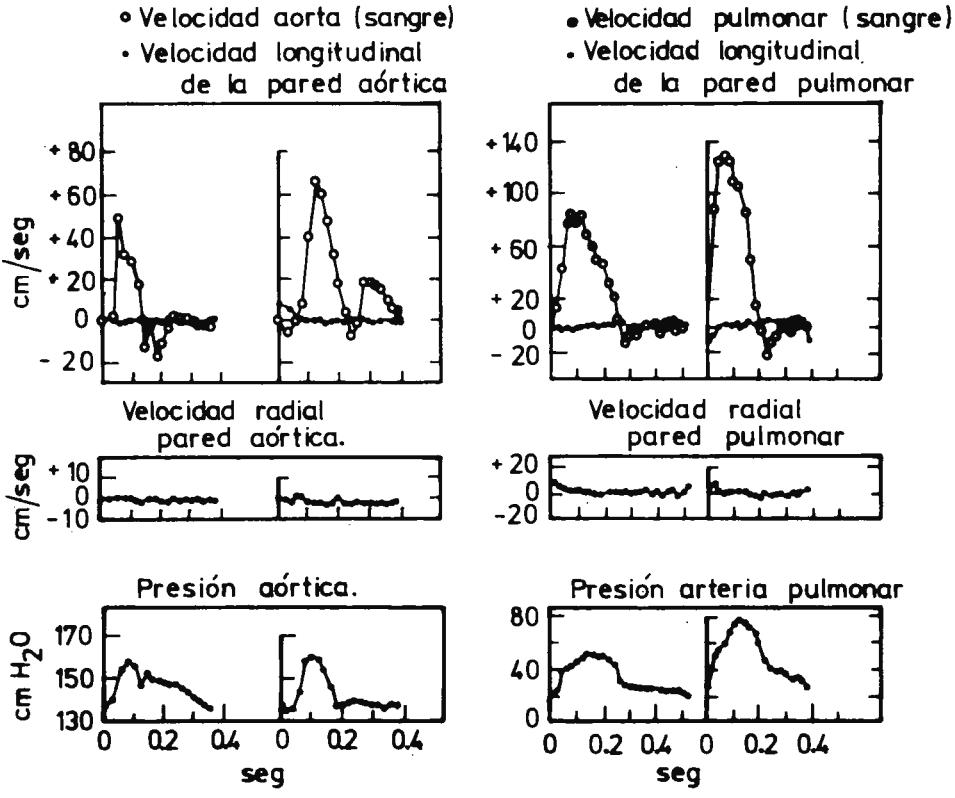


Fig. 6. Comparación de la velocidad sanguínea longitudinal con la velocidad radial y longitudinal de la pared del vaso para un perro y a dos presiones medias diferentes.

Fundación Juan March (Madrid)

2.2. Ecuaciones matemáticas de un tramo de vaso

Se parte de las ecuaciones, en coordenadas cilíndricas, de Navier-Stockes para un fluido de viscosidad constante y incomprensible en un tubo de paredes distensibles. Se puede suponer que el vaso sanguíneo es un cilindro de revolución y las fuerzas exteriores al sistema son nulas, queda:

Ec. 1.

$$-\frac{1}{\rho}\frac{\partial P}{\partial z} = \frac{\partial V_z}{\partial t} + V_r\frac{\partial V_z}{\partial r} + V_z\frac{\partial V_z}{\partial z} - \mu\left(\frac{\partial^2 V_z}{\partial r^2} + \frac{\partial V_z}{\partial r}\frac{1}{r} + \frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2}\right)$$

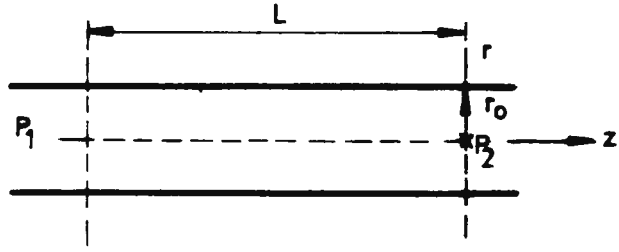


Fig. 7. Sección transversal de vasos sanguíneos.

Los tres primeros términos de la ecuación 1 son inerciales, y el último viscoso (ρ = densidad, μ = viscosidad).

Se adoptarán las suposiciones debidas a V.C. Rideout y D.E. Dick, que desprecian el término $\frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2}$ y $V_z\frac{\partial V_z}{\partial z}$, entonces:

Ec. 2. $(V_r \ll V_z)$

$$-\frac{1}{\rho}\cdot\frac{\partial P}{\partial z} = \frac{\partial V_z}{\partial t} - \mu\left(\frac{1}{r}\cdot\frac{\partial V_z}{\partial r} - \frac{\partial^2 V_z}{\partial r^2}\right)$$

Fundación Juan March (Madrid)

Se trata ahora de reducir la ecuación diferencial en diferencias para cada capa de espesor Δr, a base de dividir la sección transversal del vaso en n divisiones y suponiendo una velocidad $v_{z,n}$

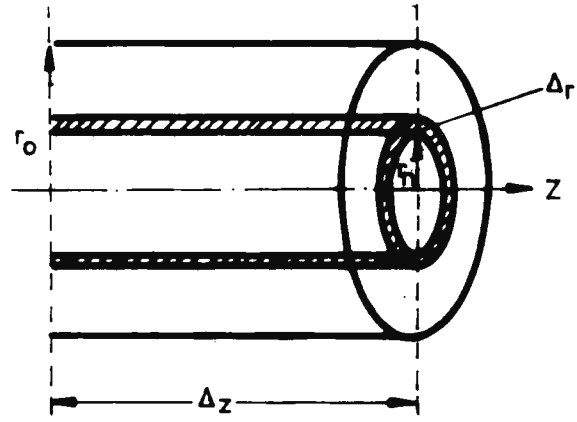


Fig. 8.

Ec. 3.

$$\frac{\Delta P}{\Delta z} = -\rho \frac{d v_{z,n}}{dt} + \mu\left(\frac{V_{z,n+1} - V_{z,n-1}}{2 \cdot r_n \cdot \Delta r} + \frac{V_{z,n+1} - 2\,V_{z,n} + V_{z,n-1}}{(\Delta r)^2}\right)$$

Como $F = v \cdot S$ $\quad \frac{dV_{z,n}}{dt} = \frac{1}{S_n} \cdot \frac{dF_n}{dt}$

y $S_n = \pi \cdot (r_n^2 - r_{n-1}^2)$ y en función de N y r_o:

$$r_n = \frac{2 \cdot n}{2N-1} r_o;\ r_{n-1} = \frac{2(n-1)\,r_o}{2N-1};\quad S_n = \frac{4 \cdot \pi \cdot r_o^2\,(2n-1)}{(2N-1)^2};\quad \Delta r = \frac{r_o}{2N-1}$$

Fundación Juan March (Madrid)

Sustituyendo estas expresiones en la ecuación 3, resulta:

Ec. 4

$$\frac{\Delta P}{\Delta z} = -\frac{(2N-1)^2 \rho}{4\pi r_o^2 (2n-1)} \frac{dF_n}{dt} + \frac{\mu (2N-1)^4}{8\pi r_o^2 (2n-1)} \left(-F_n + \frac{n}{2n+1} F_{n+1} + \frac{n-1}{2n-3} F_{n-1} \right)$$

que para el caso N=2 (2 divisiones) queda reducida a:

Ec. 5 $$\frac{\Delta P}{\Delta z} = \frac{-9 \cdot \rho}{4\pi r_o^2} \frac{dF_1}{dt} - \frac{81\mu}{8\pi r_o^4} \cdot F_1$$

Ec. 6 $$\Delta P = \frac{-9 \cdot \rho}{4\pi r_o^2} \Delta z \cdot \frac{dF_1}{dt} - \frac{81\ \mu}{8\pi r_o^4} \Delta z \cdot F_1$$

similar a la ecuación:

Ec. 7 $$\Delta V = -\left(L \frac{dF_1}{dt} + R \cdot F_1 \right)$$ identificando:

Ec. 8 $$L = \frac{9 \cdot \rho}{4\pi r_o^2} \cdot \Delta z \; ; \qquad R = \frac{81 \cdot \mu}{8 \cdot \pi \cdot r_o^4} \Delta z \; ; \qquad C = \frac{3 \cdot S \cdot r_o}{2 \cdot E \cdot h} \Delta z$$

El último coeficiente sale de establecer la condición de continuidad. La diferencia entre la entrada y salida para cada capa es:

$$\int \sum_{n=1}^{N-1} \left(F_{n,in} - F_{n,out} \right) \cdot dt = 2 \cdot \pi \cdot r_o \cdot V_r' \cdot \Delta z$$

Ignorando la viscosidad e inercias propias de la pared, V_r' puede ser:

$$P = \frac{E \cdot h}{r_o^2 (1 - \sigma^2)} \cdot V_r'$$

Fundación Juan March (Madrid)

$$P = \frac{E \cdot h}{2\pi r_o^3 (1-\sigma^2)\Delta z} \cdot \int \sum_{n=1}^{N-1} \left(F_{n,in} - F_{n,out} \right) \cdot dt$$

Para N = 2 y $\sigma = 0{,}5$

$$P = \frac{2 \cdot E \cdot h}{3\pi r_o^3 \cdot \Delta z} \int \Delta F \cdot dt \quad \Longleftrightarrow \quad V = \frac{1}{C} \cdot \int \Delta I \cdot dt$$

Como se ha escogido N = 2 el perfil de velocidades queda según la figura 9

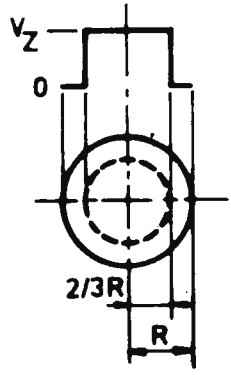


Fig. 9. Perfil de velocidades para N = 2, paso cilíndrico.

A primera vista puede parecer que este perfil es muy restrictivo. Investigaciones actuales han demostrado que en los grandes vasos el flujo sanguíneo se distribuye en dos capas. La exterior, compuesta casi exclusivamente de plasma, tiene una velocidad muy pequeña. La interior contiene la mayoría de hematocrito y su velocidad es alta. Como el hematocrito es un líquido bastante plástico, su perfil de velocidades es achatado. El perfil real de velocidades, según A. Larcan y J.F. Stoltz, es muy similar al de la figura 9.

Fundación Juan March (Madrid)

Dado un elemento vascular "m" las ecuaciones 5, 6 y 8 permiten escribir:

Ec. 9 $$P_m = \frac{1}{C_m} \cdot \int (F_m - F_{m+1}) \cdot dt$$

Ec. 10 $$F_m = \frac{1}{L_m} \cdot \int \left[(P_{m-1} - P_m) - R_m \cdot F_m \right] \cdot dt$$

ya que $P_{m-1} > P$ y $F_m > F_{m+1}$

que queda reflejado en el circuito y el correspondiente montaje analógico de la fig. nº 10.

El esquema de la fig. 10 utiliza dos integradores para simular un tramo de vaso sanguíneo. En el caso de que la inercia sanguínea sea nula, flujo sanguíneo sin inercia, $L_m = 0$, empleandose un solo integrador con las ecuaciones:

Ec. 11 $$P_m = \frac{1}{C_m} \cdot \int (F_m - F_{m+1}) \cdot dt$$

Ec. 12 $$F_m = (P_{m-1} - P_m) / R_m .$$

2.3. Modelo de las cavidades cardíacas

La simulación del movimiento del músculo cardíaco se realiza variando el inverso de las compilancias y las diferentes cámaras del corazón a lo largo del tiempo. Para este sistema se han seguido los trabajos efectuados por Suga. Otros autores como D.A. Gall y F.W. Paul han utilizado este sistema, según la fig. 11.

Fundación Juan March (Madrid)

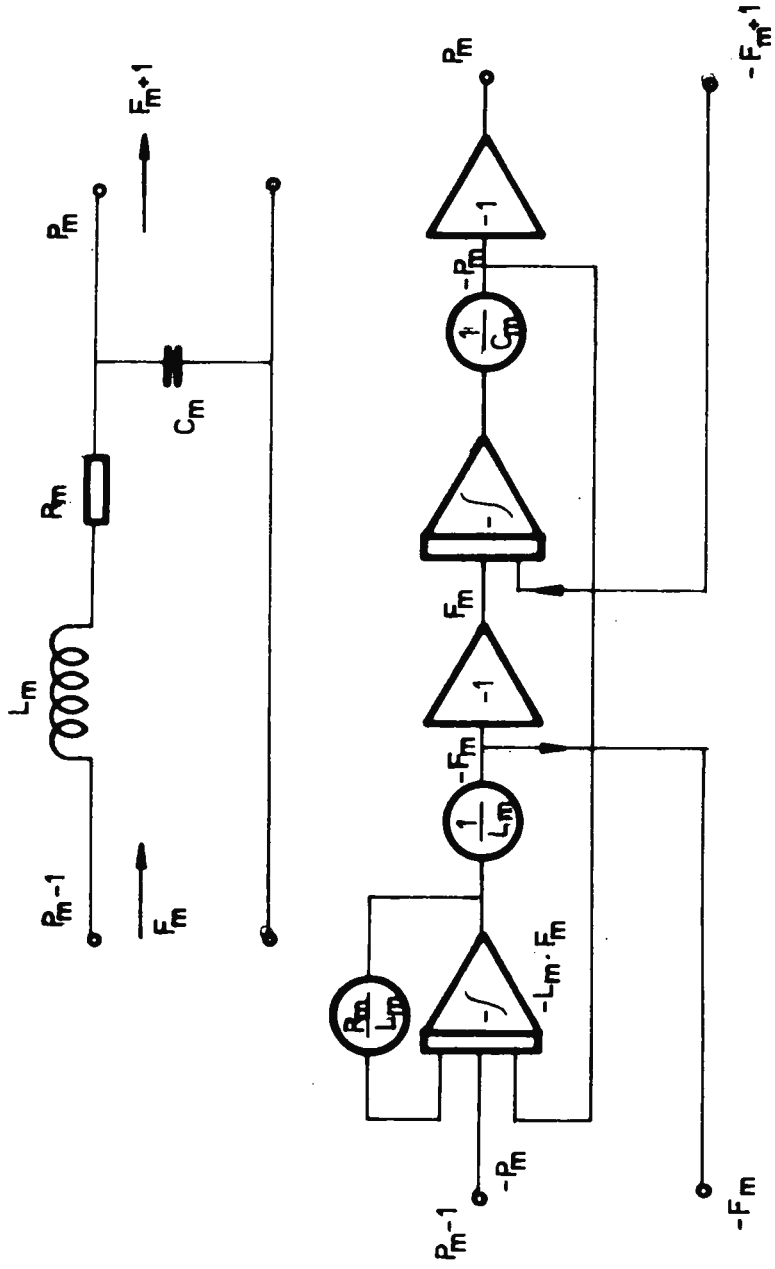


Fig. 10. Simulación de un tramo de vaso. Para N = 2.

Fundación Juan March (Madrid)

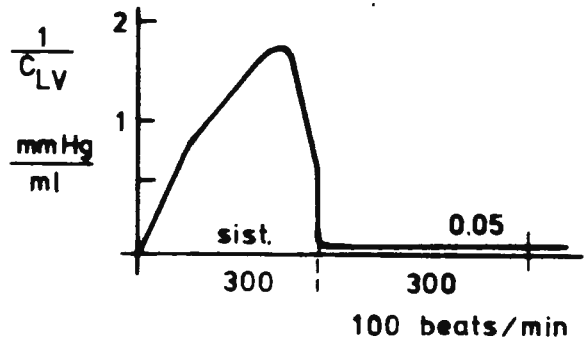


Fig. 11. Variación del inverso de la compilancia ventricular.

Evidentemente la variación de las compilancias cambia según la contractilidad o el ritmo cardíaco. Los valores numéricos utilizados varían bastante de un corazón a otro. Esta variación es más significativa en las aurículas, al ser cámaras abiertas.

La principal ventaja de utilizar el método de Suga consiste en que se adapta perfecta y homogéneamente al resto del modelo. El sistema adopta los siguientes valores:

- Tiempo de contracción auricular = 0,13 seg.
- Tiempo de contracción ventricular = 0,26 seg.
- Desfase entre aurícula y ventrículo = 0,1 seg.
- Compilancia aurícula derecha: max= 0,1 , min= 0,05
- Compilancia aurícula izquierda: max= 0,24, min= 0,12
- Compilancia ventrículo izq.: max=,525, min= 0,0225
- Compilancia ventrículo der.: max= 1 , min= 0,0225
- Período = 0,86 seg. (unidades comp. mmHg/ml)

Fundación Juan March (Madrid)

3. IMPLEMENTACION EN COMPUTADOR

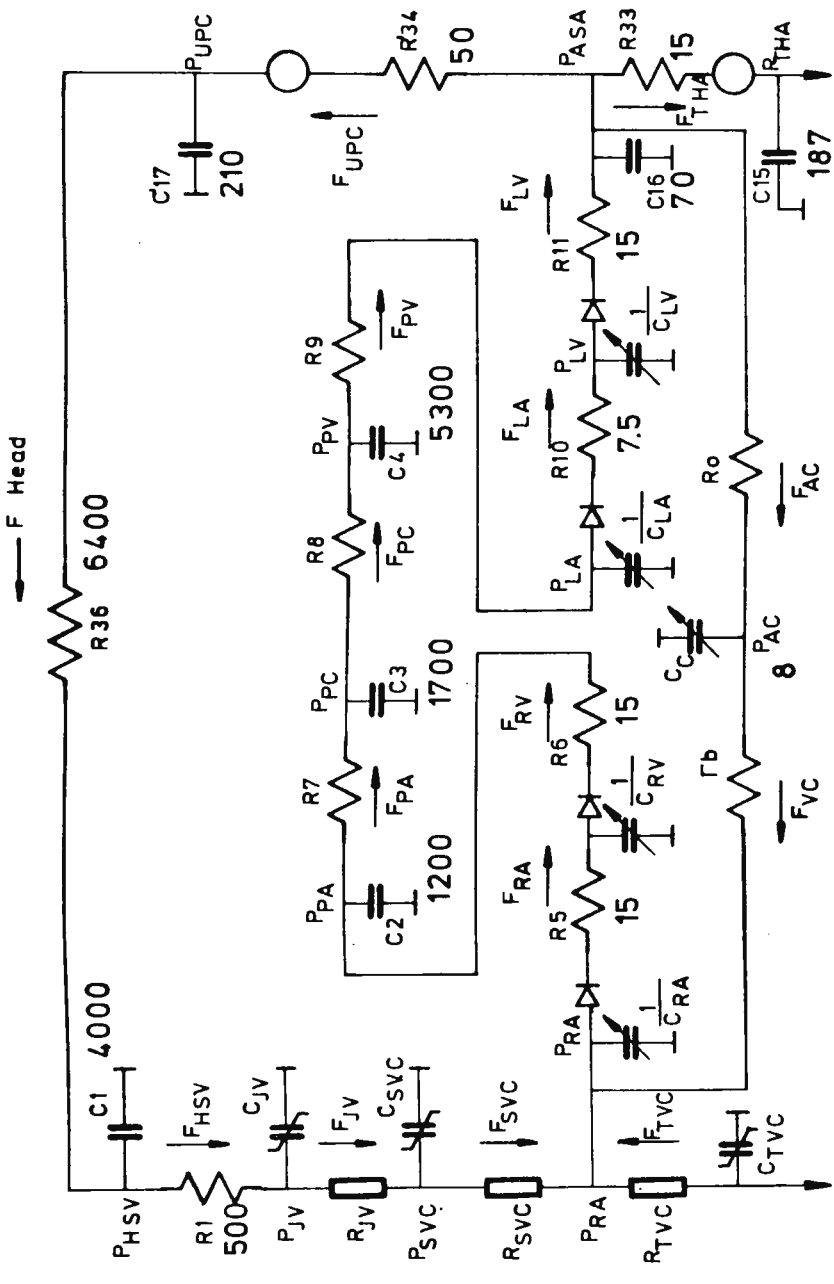
3.1. Sistema vascular completo

En las dos páginas siguientes puede verse el esquema vascular completo a base de los tramos de vaso sanguíneo anteriormente vistos. Las principales características, todavía no mencionadas son: las válvulas cardíacas están simuladas mediante diodos, el trazo no lineal en las capacidades de las venas cavas indica que para presiones inferiores a 2 mmHg puede producirse colapso.

Las arterias y venas están agrupadas de la siguiente forma (ver figura). Del punto P_{ASA} parten las arterias carótidas (UPC), suponiendo en paralelo los vasos de la cabeza y ambos brazos. Después de los capilares (R36) se pasa a las venas, vena yugular (JV) y vena cava superior (SVC) llegando a la aurícula derecha (RA). De aquí pasamos al ventrículo derecho (RV) y a la arteria pulmonar (PA). Los pulmones están simulados mediante tres elementos PA, PC y PV. De la vena pulmonar (PV) entramos en la aurícula izquierda (LA). Por la válvula mitral se pasa al ventrículo izquierdo (LV). Nótese que las resistencias R5, R6, R10 y R11 representan la caída de presión a través de las válvulas tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica, respectivamente. Del ventrículo izquierdo se sale a la aorta (ASA).

La circulación coronaria está representada por Ro, CC y rb. Ro es la resistencia de las arterias coronarias. Se puede

Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)

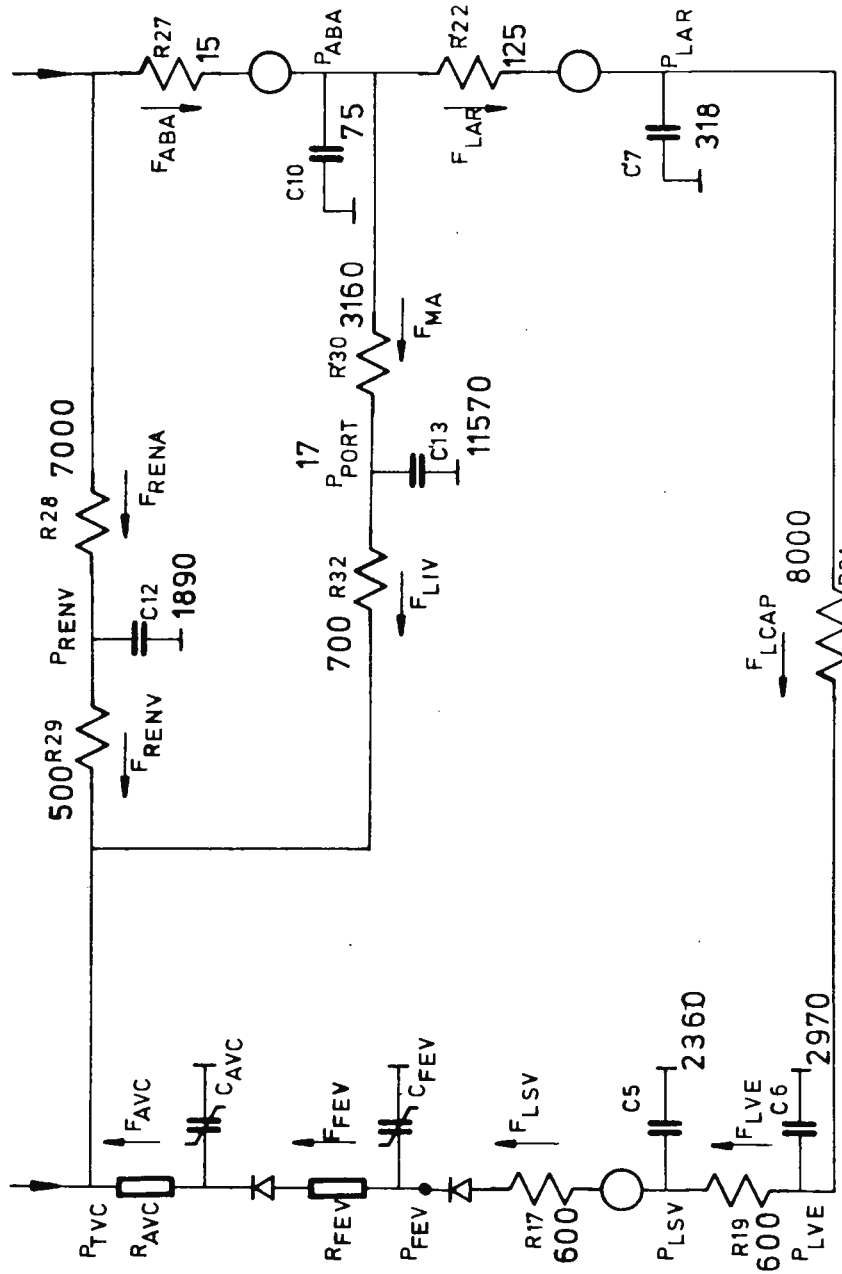


Fig. 12

Fundación Juan March (Madrid)

considerar a esta resistencia constante para ejercicio o reposo. Unicamente varía si existe estenosis coronaria, pudiéndose hallar su valor en función del área obstruida del vaso. CC: en la circulación coronaria las arterias parten del inicio de la aorta, por lo que reciben los cambios de presión sistólica de ésta. Pero además la tensión muscular del miocardio varía los parámetros de todo el lecho coronario según se encuentre en sístole o en diástole. Este efecto puede verse en la fig. 13. En el modelo se ha reflejado este fenómeno variando la compilancia coronaria según un impulso en sentido inverso a la variación de la compilancia del ventrículo izquierdo. rb: esta resistencia representa los capilares y venas coronarias. Su valor, controlado por el sistema nervioso, varía para adecuar el flujo coronario a las necesidades del músculo cardíaco. Se considerará momentáneamente al individuo en reposo

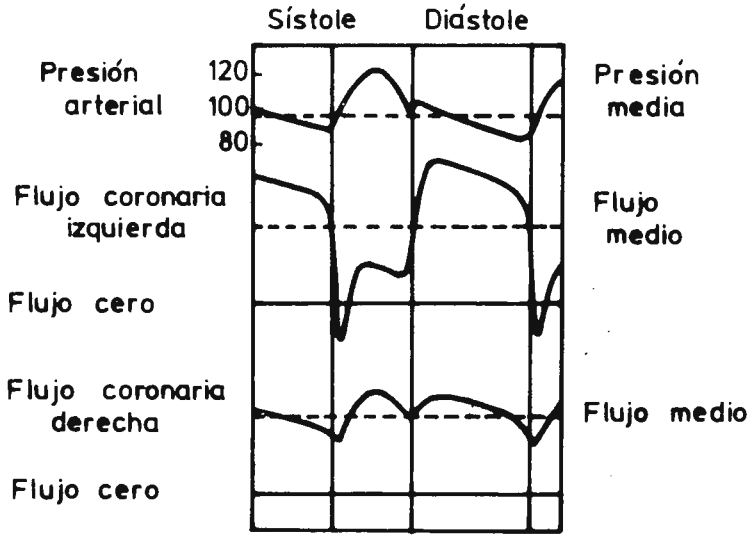


Fig. 13

Fundación Juan March (Madrid)

Continuando con la figura doble 12, y en dirección descendente encontramos a la salida de la aorta (ASA) la aorta torácica (THA) a cuya salida se bifurca la aorta abdominal (ABA) y la circulación renal (RENV). Entre las arterias (ABA) y (LAR) arterias de la pierna arranca la circulación mesentérica inferior y superior combinadas (MA) y la vena porta (LIV). De los capilares de las piernas (R21) pasamos a las vénulas (LVE) y venas (LSV) de las piernas. Suponiendo ambas en paralelo. La vena femoral (FEV) recoge la sangre de las piernas y la envía a la vena cava abdominal (AVC) En este nudo se recibe la sangre venosa de la circulación renal y porta, desembocando en la vena cava torácica (TVC). Desde este último punto se llega, finalmente, a la aurícula derecha.

3.2. Implementación en computador digital

En un primer paso se implementó el anterior modelo en un computador digital EAI680 utilizando el lenguaje de simulación digital continuo CSMP por bloques. Los objetivos que se pretendían eran los siguientes:

- Prueba de la validez de la teoría desarrollada
- Comprobación de la estabilidad del sistema
- Obtención de una idea del rango de valores de las presiones y flujos de todo el sistema, para facilitar el posterior escalado analógico necesario en la simulación híbrida.

La principal ventaja de utilizar CSMP es la sencillez y

Fundación Juan March (Madrid)

poco tiempo utilizados en programar el problema y obtener resultados. Sin embargo la simulación digital tiene varios inconvenientes graves, desde el punto de vista de operatividad del sistema.

3.2.1) El tiempo de funcionamiento del computador es muy elevado. Para efectuar unos diez latidos, se requería tres horas de CPU. Téngase en cuenta que no es posible disminuir mucho el período de muestreo. En efecto, el latido cardíaco tiene un período de 0,86 seg., pero determinados fenómenos duran tiempos cortos. La salida aórtica puede pasar desde un valor 0 a 2 l/seg., velocidad de punta, en 0.05 seg. En consecuencia un tiempo de 1/100 seg. está justificado.

3.2.2) Poca capacidad de salida. En un modelo conviene poder visualizar, en cualquier momento, las variables que más interesan. En la simulación digital solo era posible obtener el listado de cuatro variables más el tiempo, de forma continua. A posteriori era posible visualizar doce varables, grabadas durante la ejecución en cinta magnética.

3.2.3) No es posible el cambio de parámetros durante la ejecución. Si se desean introducir, es necesario modificar las correspondientes tarjetas perforadas y efectuar una nueva pasada por máquina, esperando tres horas más para poder valorar los resultados.

Estos inconvenientes de operatividad hacen interesante la

Fundación Juan March (Madrid)

simulación en tiempo real. Más adelante se podrán apreciar las ventajas del empleo de un computador híbrido.

Los resultados obtenidos en la simulación digital han demostrado que el modelo propuesto es estable y los valores de las presiones y los flujos en los distintos puntos del esquema se ajustan a los valores y formas de onda reales. En las páginas siguientes pueden observarse los gráficos de varias variables obtenidas.

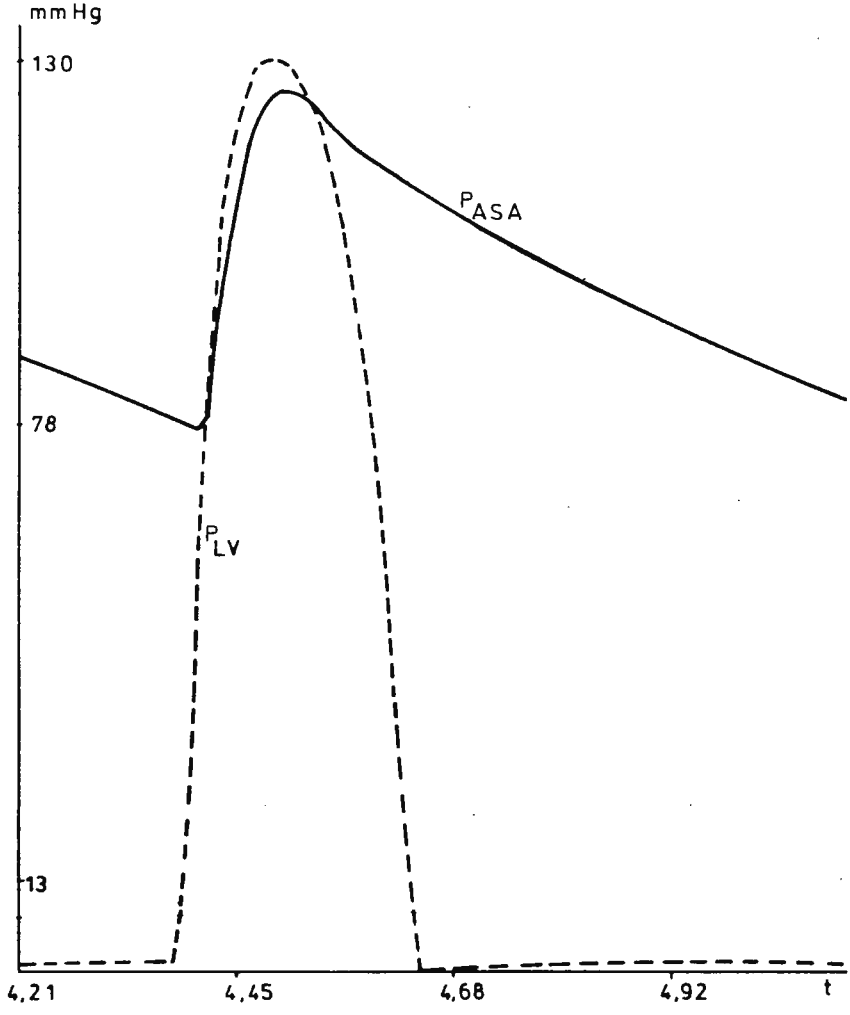
En la página 24 aparece la presión aórtica, curva superior, con la presión ventricular. La parte correspondiente entre las dos curvas, en el momento sistólico, es la caída producida por la válvula aórtica.

La presión auricular (Pla) contra la presión ventricular (Plv) se observa en la página 25. En este caso la presión ventricular aparece fuera de escala para resaltar la forma de onda auricular.

El flujo aórtico y el flujo mitral se ven en la página 26. Se aprecia primero un aumento del flujo mitral al contraerse la aurícula, cerrándose a continuación la válvula mitral al empezar la contracción ventricular. Seguidamente, y durante un breve período, se abre la válvula aórtica con un pico de 1.180 ml/seg. Después de un período de reposo se vuelve a abrir la válvula mitral, produciendo un pico que corresponde al estado vacío del ventrículo.

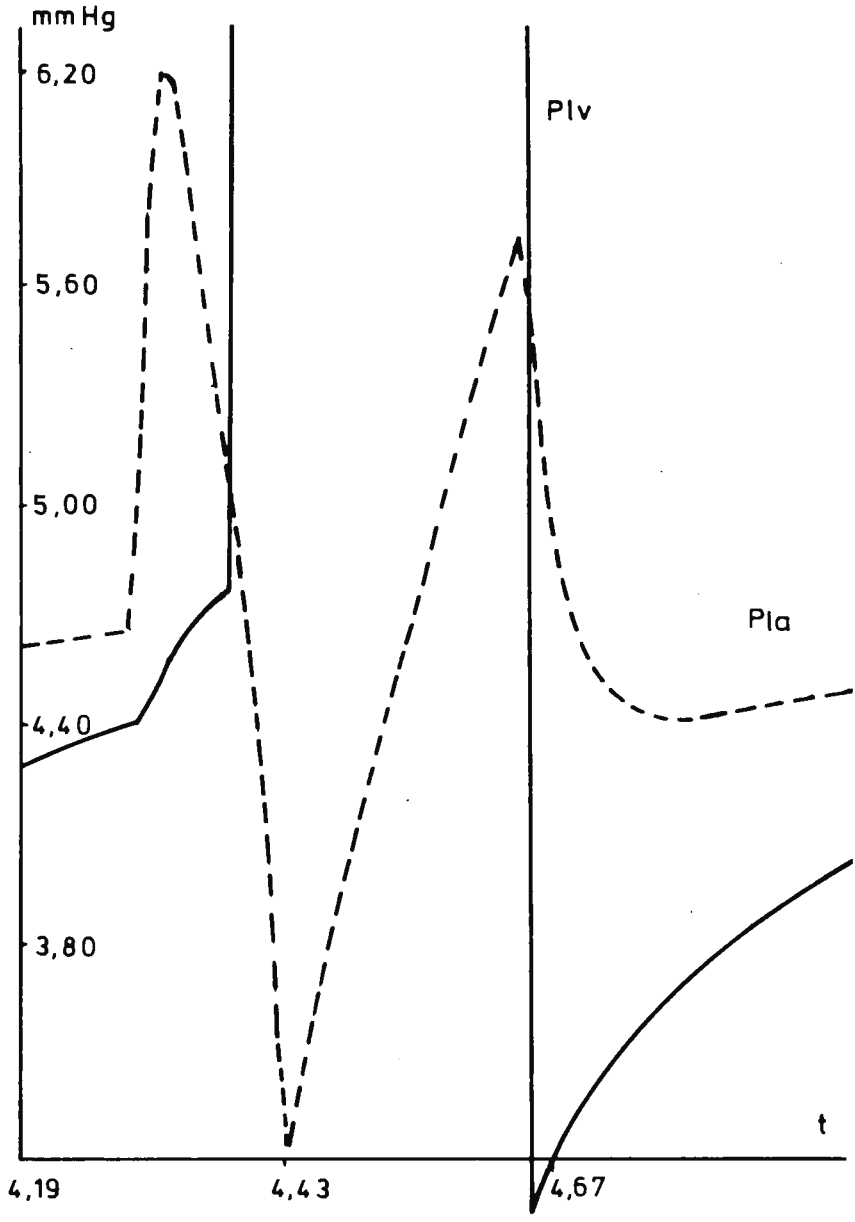
En la pág. 27 hay la presión pulmonar y ventrículo derecho.

Fundación Juan March (Madrid)



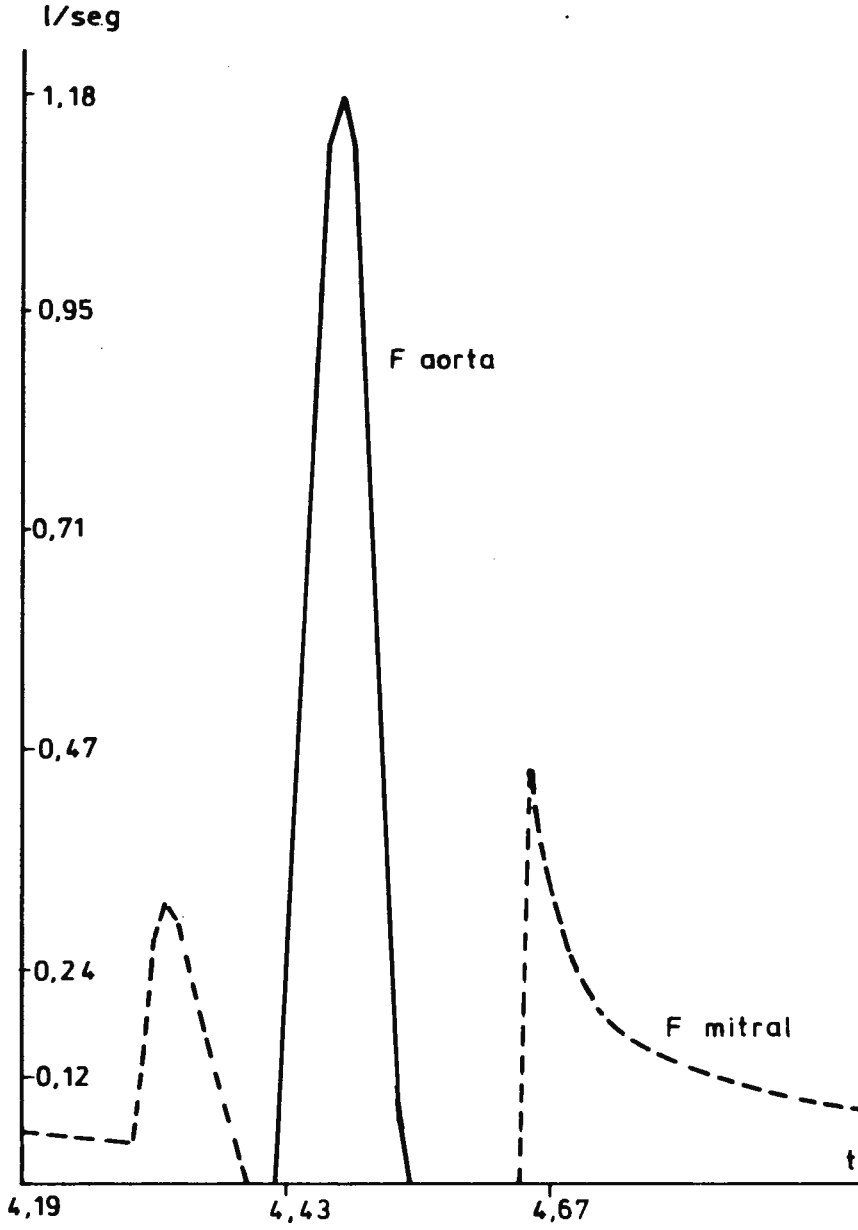
Modelo reducido para IN analógico. Presión ventricular.

Fundación Juan March (Madrid)



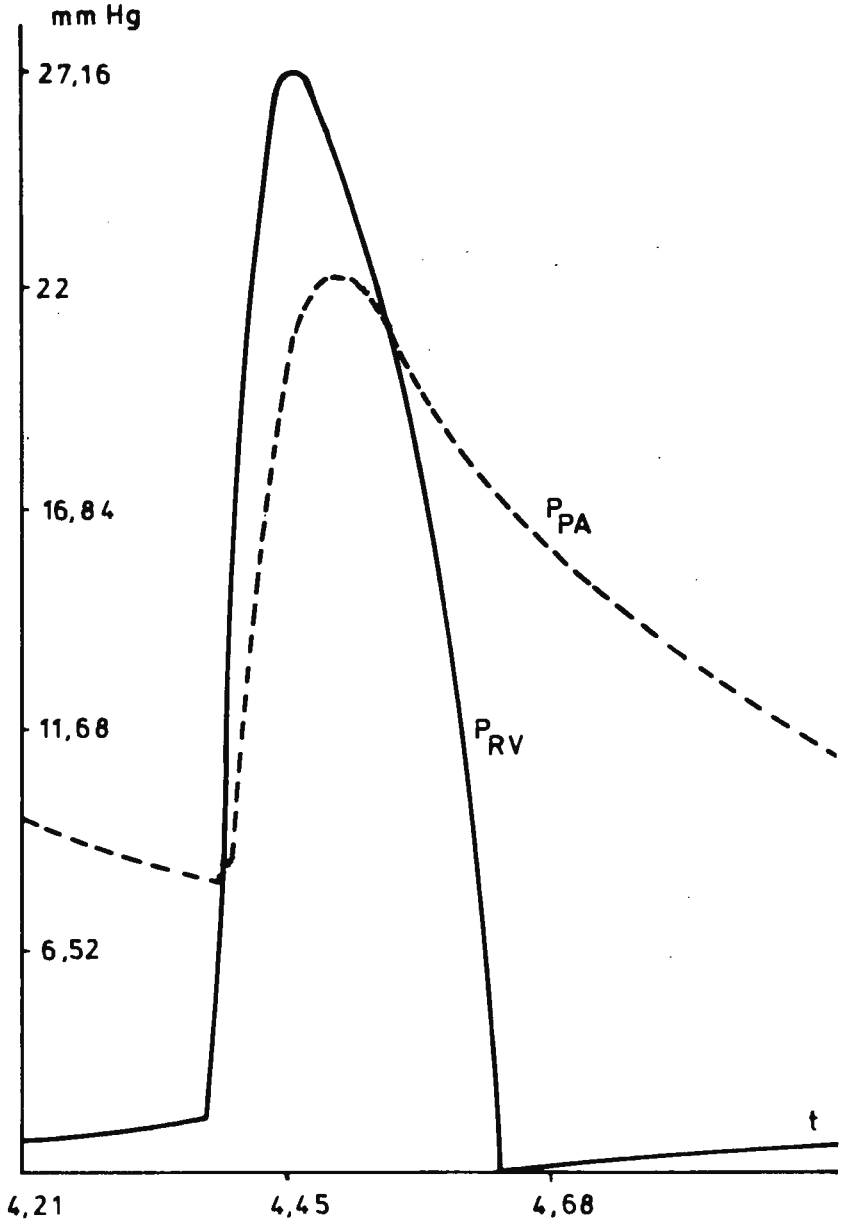
Modelo completo. Presión ventricular y auricular.

Fundación Juan March (Madrid)



Modelo completo. Flujo mitral y aórtico.

Fundación Juan March (Madrid)



Modelo reducido para IN analógico. Presión P_{RV} y arteria pulmonar.

Fundación Juan March (Madrid)

3.3. Implementación en computador híbrido

El modelo cardiovascular se ha realizado sobre un computador híbrido EAI-680 a su capacidad máxima de integradores (30) y sumadores.

A continuación se describe el sistema de 52 ecuaciones correspondientes al diagrama del sistema cardiovascular completo, páginas 18 y 19. Las ecuaciones son similares a las ecuaciones tipo 11 y 12 de la página 14. Obsérvese que se ha supuesto Lm = 0 a fin de reducir el número de integradores necesarios. Esta suposición es correcta para capilares y venas, donde la velocidad sanguínea es menor y no se acusan los impulsos cardíacos. Para la aorta y grandes arterias adyacentes no es tan correcta la suposición adoptada, por lo que las formas de onda obtenidas no acusan el reflujo producido por el rebote de la válvula aórtica. Sin embargo los trazos obtenidos son perfectamente válidos, muy similares a los de un individuo sin oscilación aórtica.

Ecuaciones correspondientes a cabeza y brazos:

$$F_{UPC} = \frac{P_{ASA} - P_{UPC}}{R34}$$

$$P_{UPC} = \frac{1}{C17} \int (F_{UPC} - F_{Head})\, dt$$

$$F_{Head} = \frac{P_{UPC} - P_{HSV}}{R36}$$

Fundación Juan March (Madrid)

$$P_{HSV} = \frac{1}{C1} \int (F_{Head} - F_{HSV}) \cdot dt$$

$$F_{HSV} = \frac{P_{HSV} - P_{JV}}{R1}$$

$$P_{JV} = \frac{1}{C_{JV}} \int (F_{HSV} - F_{JV}) \cdot dt$$

$$F_{JV} = \frac{P_{JV} - P_{SVC}}{R_{JV}}$$

$$P_{SVC} = \frac{1}{C_{SVC}} \int (F_{JV} - F_{SVC}) \cdot dt$$

$$F_{SVC} = \frac{P_{SVC} - P_{RA}}{R_{SVC}}$$

Ecuaciones del corazón, lado derecho:

$$P_{RA} = \frac{1}{C_{RA}(t)} \cdot \int (F_{SVC} + F_{TVC} + F_{VC} - F_{RA}) \cdot dt$$

$$F_{RA} = \frac{P_{RA} - P_{RV}}{R5}$$

$$P_{RV} = \frac{1}{C_{RV}(t)} \cdot \int (F_{RA} - F_{RV}) \cdot dt$$

$$F_{RV} = \frac{P_{RV} - P_{PA}}{R6}$$

Fundación Juan March (Madrid)

Ecuaciones del circuito pulmonar:

$$P_{PA} = \frac{1}{C2} \cdot \int (F_{RV} - F_{PA}) \cdot dt$$

$$F_{PA} = \frac{P_{PA} - P_{PC}}{R7}$$

$$P_{PC} = \frac{1}{C3} \cdot \int (F_{PA} - F_{PC}) \cdot dt$$

$$F_{PC} = \frac{P_{PC} - P_{PV}}{R8}$$

$$P_{PV} = \frac{1}{C4} \cdot \int (F_{PC} - F_{PV}) \cdot dt$$

$$F_{PV} = \frac{P_{PV} - P_{LA}}{R9}$$

Ecuaciones del corazón, lado izquierdo:

$$P_{LA} = \frac{1}{C_{LA}(t)} \cdot \int (F_{PV} - F_{LA}) \cdot dt$$

$$F_{LA} = \frac{P_{LA} - P_{LV}}{R10}$$

$$P_{LV} = \frac{1}{C_{LV}(t)} \cdot \int (F_{LA} - F_{LV}) \cdot dt$$

$$F_{LV} = \frac{P_{LV} - P_{ASA}}{R11}$$

Fundación Juan March (Madrid)

Ecuaciones circuito coronario:

$$F_{AC} = \frac{P_{ASA} - P_{AC}}{Ro}$$

$$P_{AC} = \alpha \cdot \int (F_{AC} - F_{VC}) \cdot dt$$

$$\alpha = k + \frac{G}{C_{LV}(t)}$$

$$F_{VC} = \frac{P_{AC} - P_{RA}}{rb}$$

Ecuaciones aorta torácica:

$$F_{ASA} = \frac{P_{LA} - P_{ASA}}{C16}, \text{ no existe}$$

$$P_{ASA} = \frac{1}{C16} \cdot \int (F_{LV} - F_{AC} - F_{THA} - F_{UPC}) \cdot dt$$

$$F_{THA} = \frac{P_{ASA} - P_{THA}}{R33}$$

$$P_{THA} = \frac{1}{C15} \cdot \int (F_{THA} - F_{ABA} - F_{RENA}) \cdot dt$$

Fundación Juan March (Madrid)

Ecuaciones parte abdominal y venas cavas:

$$F_{ABA} = \frac{P_{THA} - P_{ABA}}{R\,27}$$

$$P_{ABA} = \frac{1}{C\,10} \cdot \int (F_{ABA} - F_{LAR} - F_{MA}) \cdot dt$$

$$F_{MA} = \frac{P_{ABA} - P_{PORT}}{R'30}$$

$$P_{PORT} = \frac{1}{C'13} \cdot \int (F_{MA} - F_{LIV}) \cdot dt$$

$$F_{LIV} = \frac{P_{PORT} - P_{TVC}}{R\,32}$$

$$F_{RENA} = \frac{P_{THA} - P_{RENV}}{R28}$$

$$P_{RENV} = \frac{1}{C\,12} \cdot \int (F_{RENA} - F_{RENV}) \cdot dt$$

$$F_{RENV} = \frac{P_{RENV} - P_{TVC}}{R\,29}$$

$$P_{TVC} = \frac{1}{C_{TVC}} \cdot \int (F_{LIV} + F_{RENV} + F_{AVC} - F_{TVC}) \cdot dt$$

$$F_{TVC} = \frac{P_{TVC} - P_{RA}}{R_{TVC}}$$

Fundación Juan March (Madrid)

Ecuaciones correspondientes a las piernas:

$$F_{LAR} = \frac{P_{ABA} - P_{LAR}}{R'22}$$

$$P_{LAR} = \frac{1}{C'17} \cdot \int (F_{LAR} - F_{LCAP}) \cdot dt$$

$$F_{LCAP} = \frac{P_{LAR} - P_{LVE}}{R\,21}$$

$$P_{LVE} = \frac{1}{C6} \cdot \int (F_{LCAP} - F_{LVE}) \cdot dt$$

$$F_{LVE} = \frac{P_{LVE} - P_{LSV}}{R\,19}$$

$$P_{LSV} = \frac{1}{C5} \cdot \int (F_{LVE} - F_{LSV})\, dt$$

$$F_{LSV} = \frac{P_{LSV} - P_{FEV}}{R\,17}$$

$$P_{FEV} = \frac{1}{C_{FEV}} \cdot \int (F_{LSV} - F_{FEV}) \cdot dt$$

$$F_{FEV} = \frac{P_{FEV} - P_{AVC}}{R_{FEV}}$$

$$P_{APC} = \frac{1}{C_{AVC}} \cdot \int (F_{FEV} - F_{AVC}) \cdot dt$$

$$F_{AVC} = \frac{P_{AVC} - P_{TVC}}{R_{AVC}}$$

Fundación Juan March (Madrid)

C_{RA}, C_{RV}, C_{LA} y C_{LV} son variables con el tiempo, constituyendo la excitación cardíaca. k y G son constantes que determinan el efecto α sobre la compilancia coronaria.

Todo el sistema de ecuaciones descrito ha sido clableado en el panel analógico del computador.

Una cuestión importante y tediosa es el escalado de todos los parámetros que intervienen en el panel analógico. Las salidas y las entradas deben estar comprendidas entre el valor 0 y 1. El total de variables y constantes de las ecuaciones han de estar escaladas entre los valores mencionados.

Para facilitar el escalado se han utilizado las siguientes unidades. Presión: mmHg., flujo: ml/s. Estas unidades no corresponden a ningún sistema internacional, pero se utilizan en la práctica médica y el rango de todos los parámetros a escalar queda más reducido que empleando unidades C.G.S. ó HRU. Como consecuencia la resistencia vascular viene dada en mmHg/ml/s. y la compilancia en ml/mmHg.

Dada la gran extensión del plano correspondiente a las conexiones del panel analógico, no es posible incluirlo en esta Serie Universitaria; ofreciendo a los lectores interesados, que lo soliciten, una copia del mismo. En este mismo plano se observa, con mayor detalle, el escalado de las ecuaciones.

Fundación Juan March (Madrid)

Los valores de los parámetros aparecen en la figura doble de las páginas 18 y 19. Hay que tener en cuenta que se hallan en unidades ARU, resistencia en dyna·seg/cm^5 y compilancia en cm^5/dyna 10^{-6}. Los valores que no aparecen en el diagrama se dan a continuación:

Ro = 400	k = 1,14
CC = ∞	g = 0,304
rb = 33.300	
Rjv = 10	Cjv = 340
Rsvc= 1,5	Csvc = 56
Rtvc= 3	Ctvc = 900
Ravc= 6	Cavc = 1.500
Rfev= 30	Cfev = 750
R7 = 20	
R8 = 120	
R9 = 20	

Todos estos valores están en unidades ARU, salvo k y g que son constantes sin dimensiones.

Para que el modelo funcione correctamente es necesario suponer ciertas condiciones iniciales. Estas condiciones afectan a las presiones y son conectadas a los correspondientes integradores. A continuación aparece la lista de las diferentes presiones en condiciones iniciales y en mmHg.

Fundación Juan March (Madrid)

P_{LV}	= 200	P_{PORT}	= 20
P_{RENV}	= 15	P_{LVE}	= 30
P_{LSV}	= 20	P_{FEV}	= 10
P_{HSV}	= 20	P_{PV}	= 15
P_{LA}	= 10	P_{RA}	= 5
P_{AC}	= 120	P_{RV}	= 35

Aunque algunos de los valores son en realidas algo superiores a los nominales, una vez alcanzado el régimen estable las presiones y los flujos adoptan valores correctos. Téngase en cuenta, que las presiones que no tienen condiciones iniciales el computador las interpreta como nulas.

3.3.2) Software necesario

Para el funcionamiento del computador híbrido se necesitan dos programas diferentes. El primero se utiliza para manejar la parte analógica y el segundo, en tiempo real, para generar las funciones de excitación cardíaca.

Programa para el tratamiento analógico:
Este programa se utiliza para el posicionamiento, verificación y corrección de los atenuadores (servo-potenciómetros y DCA). Este programa está realizado en lenguaje HOI, que es un lenguaje interactivo indicado para el diálogo con la parte analógica del computador.

El programa permite, mediante lectura de una cinta perforada, el cargar todos los atenuadores con los valores ya esca

Fundación Juan March (Madrid)

lados, corregir estos valores si se desea y verificar que la carga analógica ha sido realizada con un error menor de 0.0002.

El programa es especialmente útil si se desea variar uno o varios parámetros a fin de efectuar pruebas o simulaciones de cardiopatías. También es cómodo para cargar los poten - ciómetros al iniciar el trabajo.

Programa para la excitación cardiovascular:

Este programa, en Fortran IV, funciona en tiempo real (RTOS) y realiza las siguientes funciones:

- Calcula las funciones cardiovasculares de excitación por puntos
- Carga los DAC (conversores digital-analógicos) en grupos de a cuatro, uno por cada función de excitación, con una frecuencia determinada según el retardo introducido.

El programa permite las siguientes opciones:

- Escribe la matriz de los valores de las funciones.
- Efectúa una pausa antes de cargar el siguiente grupo de puntos.
- Puede volver al principio del programa
- Reejecuta el programa continuamente
- Se ejecuta una vez y espera.

Las funciones de excitación son las mismas que las utilizadas en la simulación digital.

Fundación Juan March (Madrid)

Cada grupo de cuatro valores se transmite al panel analógico mediante cuatro conversores digital-analógico. El valor absoluto transmitido viene dado en mmHg/ml. correspondiente a cada función y multiplicado por el factor de escalado. Este factor es la unidad para $1/C_{RV}$, $1/C_{LA}$, $1/C_{LV}$ y vale 2 para $1/C_{RA}$.

Este programa, aparte de permitir su ejecución latido a latido o sin interrupción, también proporciona la posibilidad de variar las constantes cardíacas cambiando únicamente la tarjeta de datos. Así es fácil modificar la frecuencia cardíaca o la relación presión/volumen de cualquier cavidad del corazón.

En el panel analógico las válvulas están simuladas mediante amplificadores limitadores, programados sobre el propio panel, y cuya salida sólo tiene un sentido. Por esta causa quedan afectados los siguientes flujos: F_{RA}, F_{RV}, F_{LA}, F_{LV}, F_{FEV} y F_{LSV}.

Fundación Juan March (Madrid)

4. RESULTADOS

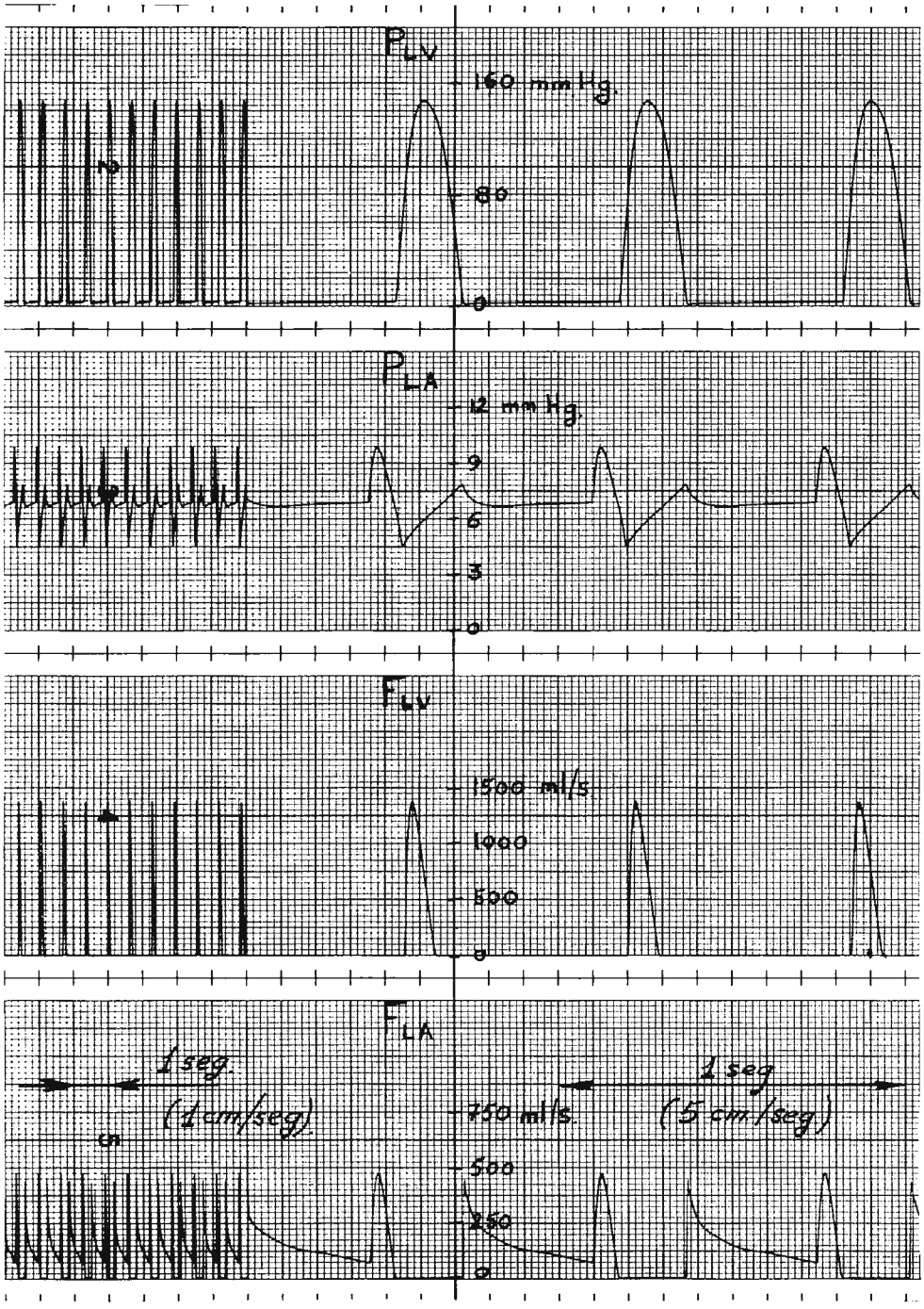
Los resultados obtenidos en la simulación híbrida aparecen en las páginas siguientes, conseguidos por periféricos propios del computador. En este caso un registrador simultáneo de ocho canales que puede conectarse a no importa que variable quiera visualizarse.

Los resultados han sido aprobados y verificados por el Departamento de Hemodinámica del Hospital de la Santa Cruz y de San Pablo de Barcelona.

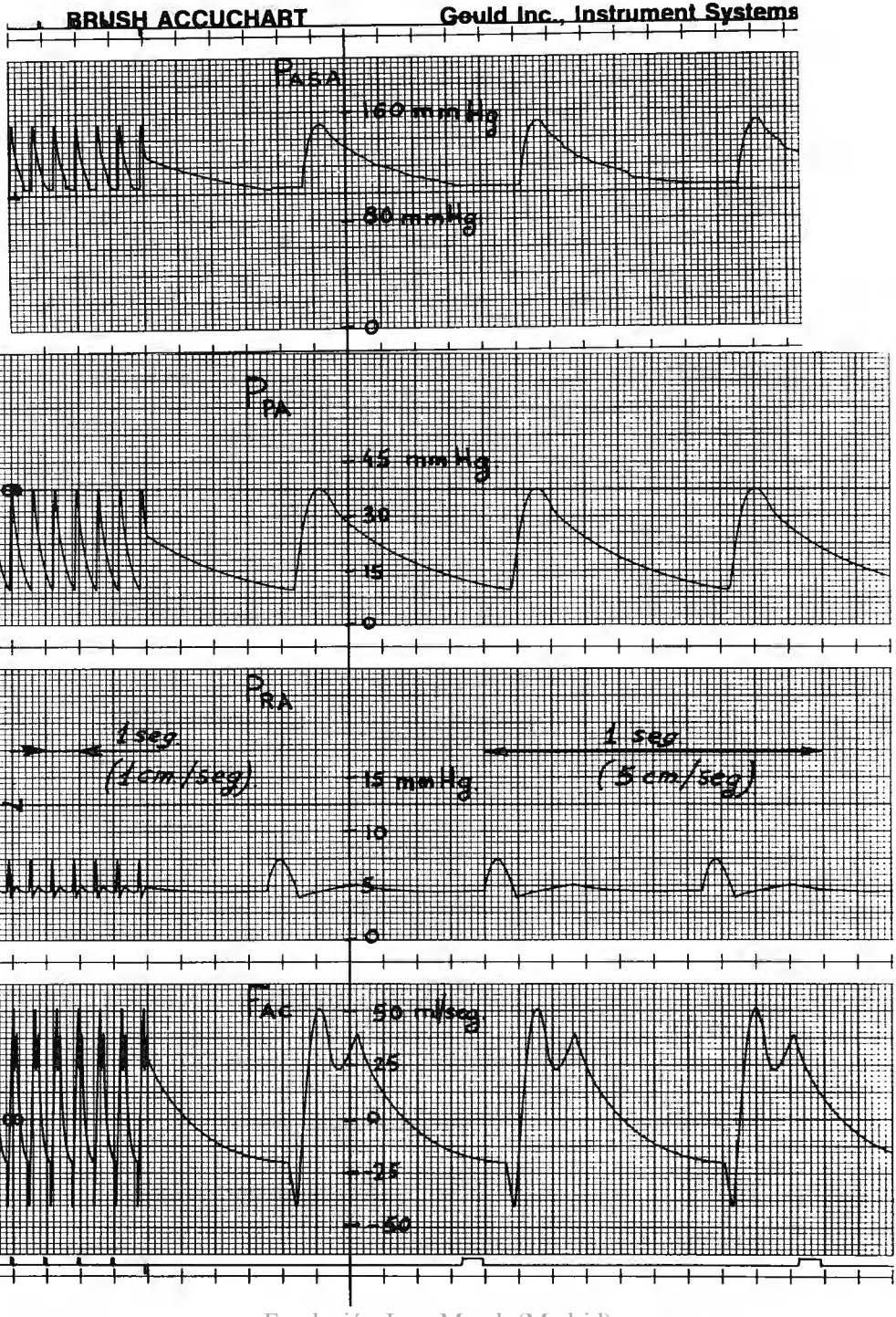
Los gráficos conseguidos se ajustan a la realidad somática del hombre. Se aprecia ahora la utilidad de la simulación híbrida, ya que es posible visualizar en osciloscopio o registrador gráfico cualquiera de los flujos o presiones del esquema cardiovascular simulado. Y todo esto funcionando en tiempo real. La posibilidad de la tecla HOLD permite analizar, en cualquier momento, un estado determinado o posición del sistema, continuando luego el ciclo normal. El cambio de parámetros para la simulación de enfermedades o accidentes cardiovasculares es ahora muy sencillo. Basta, mediante el teclado de la cónsola digital, cambiar el valor del parámetro afectado y observar la evolución del sistema.

En el capítulo siguiente se analizan varias cardiopatías, demostrándose de forma más gráfica lo expuesto anteriormente.

Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)

5. SIMULACION DE CARDIOPATIAS

5.1. Estenosis mitral

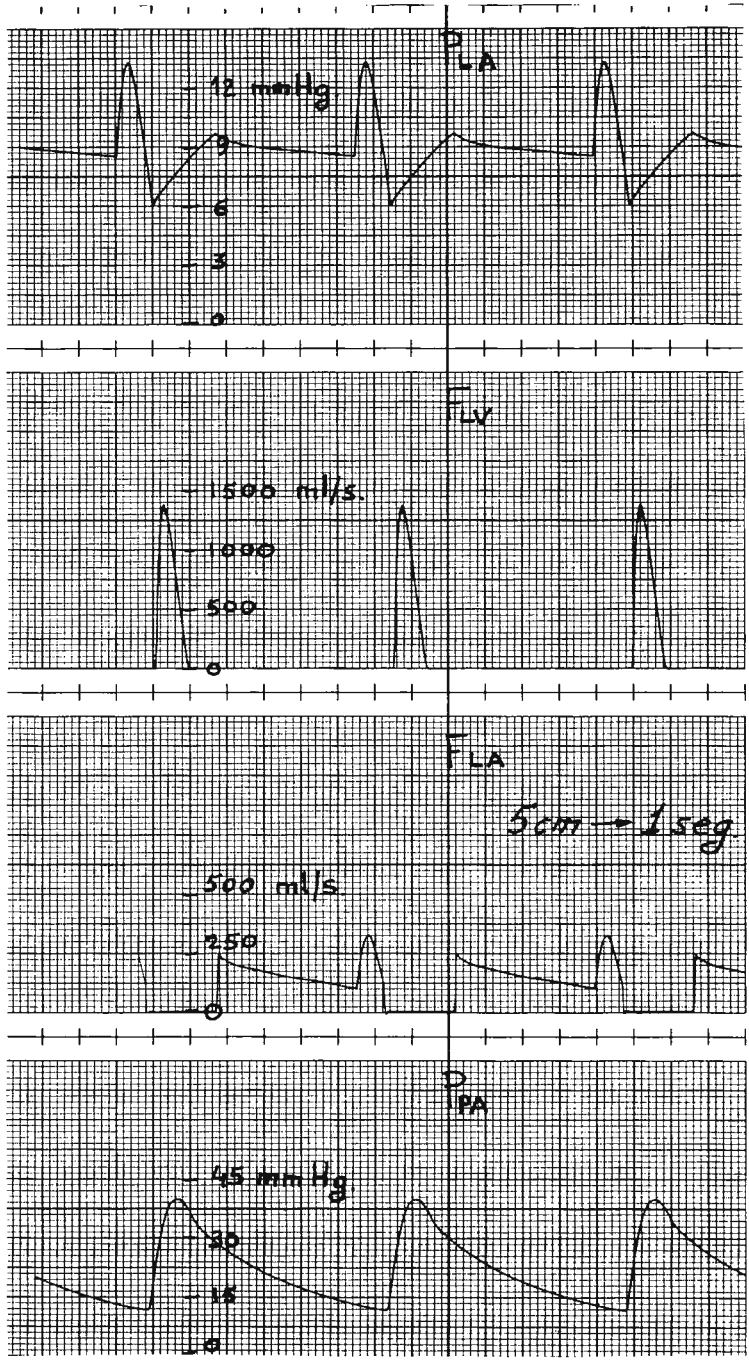
La estenosis mitral consiste en la disminución de la superficie de la válvula mitral cuando está abierta. Normalmente se halla comprendida entre 4 y 6 cm^2 representando una resistencia de 7.5 dynas/seg/cm^5. Si la superficie disminuye a 2.5 cm^2 la resistencia queda igual a 22,5 según los diagramas de Hurst and Logue.

Para simular esta cardiopatía basta con modificar el valor del DCA nº 068 desde su valor 0,885 (valor del escalado 1/200) al valor de 0,295 (recordar que los valores de los atenuadores son los inversos de los parámetros.

El resultado obtenido puede verse en la página siguiente. Se aprecia el incremento de la presión auricular izquierda y la no coincidencia de las presiones ventricular y auricular durante la diástole. El flujo mitral es más uniforme y sin puntas agudas. La presión en la arteria pulmonar es ligeramente más alta. Los resultados obtenidos están de acuerdo con la crítica del síndrome estudiado.

De esta forma queda plenamente demostrada la utilidad de la simulación híbrida y su fácil forma de operación.

Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)

5.2. Reflujo mitral

El reflujo o insuficiencia mitral se debe a que la válvula no cierra completamente. En estas condiciones se produce un reflujo, entrando sangre a la aurícula.

Para la simulación se coloca una resistencia en paralelo con R10 y un diodo en sentido contrario para independizar el efecto de ambas resistencias. Cuando la presión auricular es superior a la ventricular el flujo circula por R10, cuando estas presiones se invierten se circula por la nueva resistencia. Esta tiene un valor proporcional a la superficie que queda sin cerrar. Se ha tomado el valor de 45 dynas/seg/cm^5 correspondiente a una superficie de 1 cm^2.

En la página 46 puede verse el resultado. Queda patente que la presión auricular es superior, siendo el pico v muy superior al a. En F_{LA} puede verse la zona negativa que corresponde al reflujo. Téngase en cuenta que el valor de las escalas utilizadas en este caso son diferentes a las de la página 43.

Este ejemplo demuestra que con pequeños aditamientos el modelo permite representar otros casos de interés. Además es fácilmente evaluable el valor del reflujo midiendo la intensidad que circula por la resistencia mencionada.

5.3. Estenosis mitral y reflujo combinados

Este caso suele presentarse en enfermos que primero pade-

Fundación Juan March (Madrid)

cen estenosis mitral. Esta aumenta la presión en la aurícu la izquierda y con el tiempo el músculo de esta aurícula tiende a engrosar debido a esta presión anormal. Como consecuencia la válvula sufre deformaciones ocasionando que no pueda cerrarse completamente y, en consecuencia, se pro duce simultáneamente la estenosis e insuficiencia mitral.

En la simulación se han empleado los mismos valores ya men cionados en cada caso. Los resultados pueden verse en la página 47.

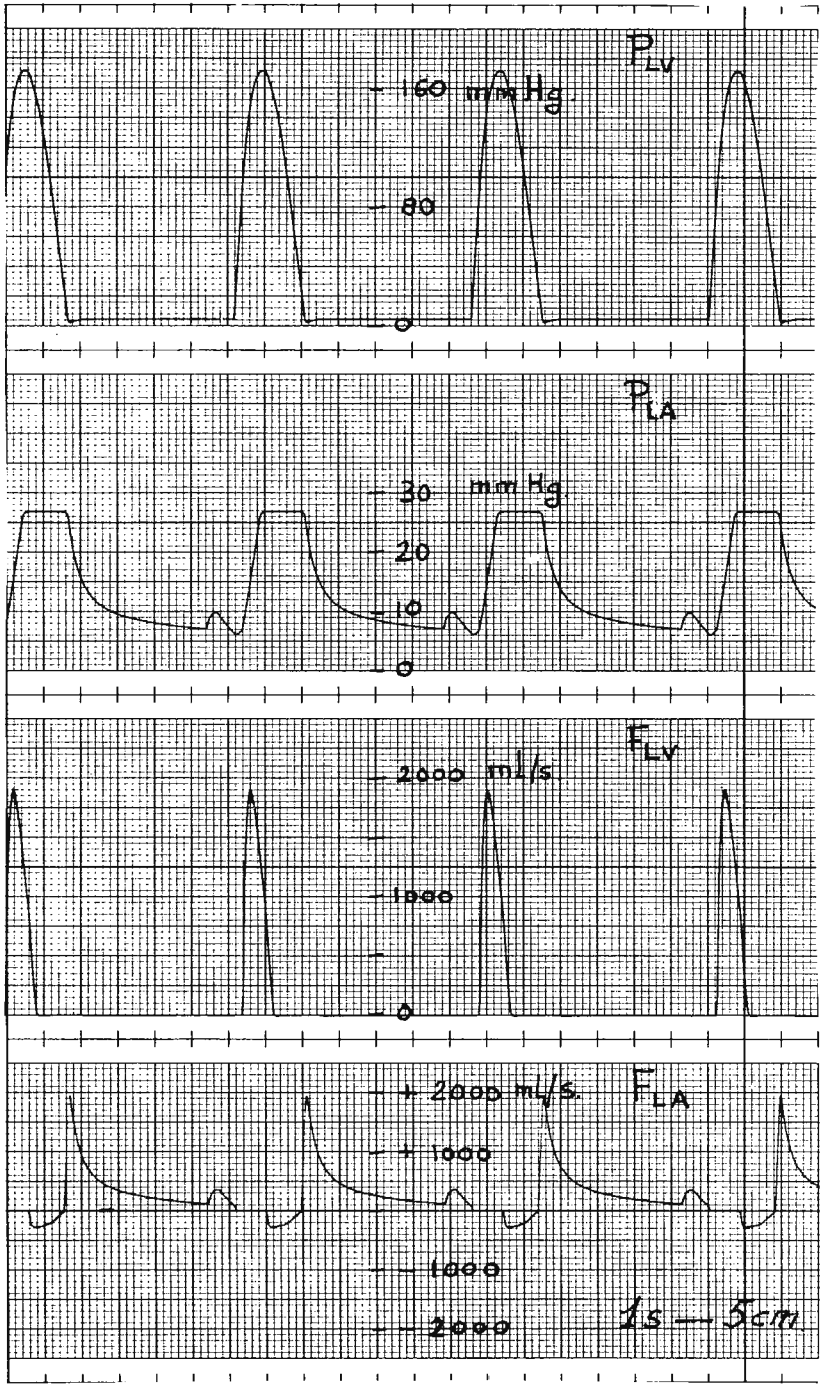
5.4. Embolia pulmonar

La embolia pulmonar se produce cuando un coágulo de sangre mado en la parte venosa viaja por el torrente sanguíneo hasta quedar fijado a la entrada de una arteria pulmonar o alguna de sus ramas más importantes. Este coágulo, si no se deshace, aumenta la resistencia pulmonar según su tamaño, consistencia o número de ellos.

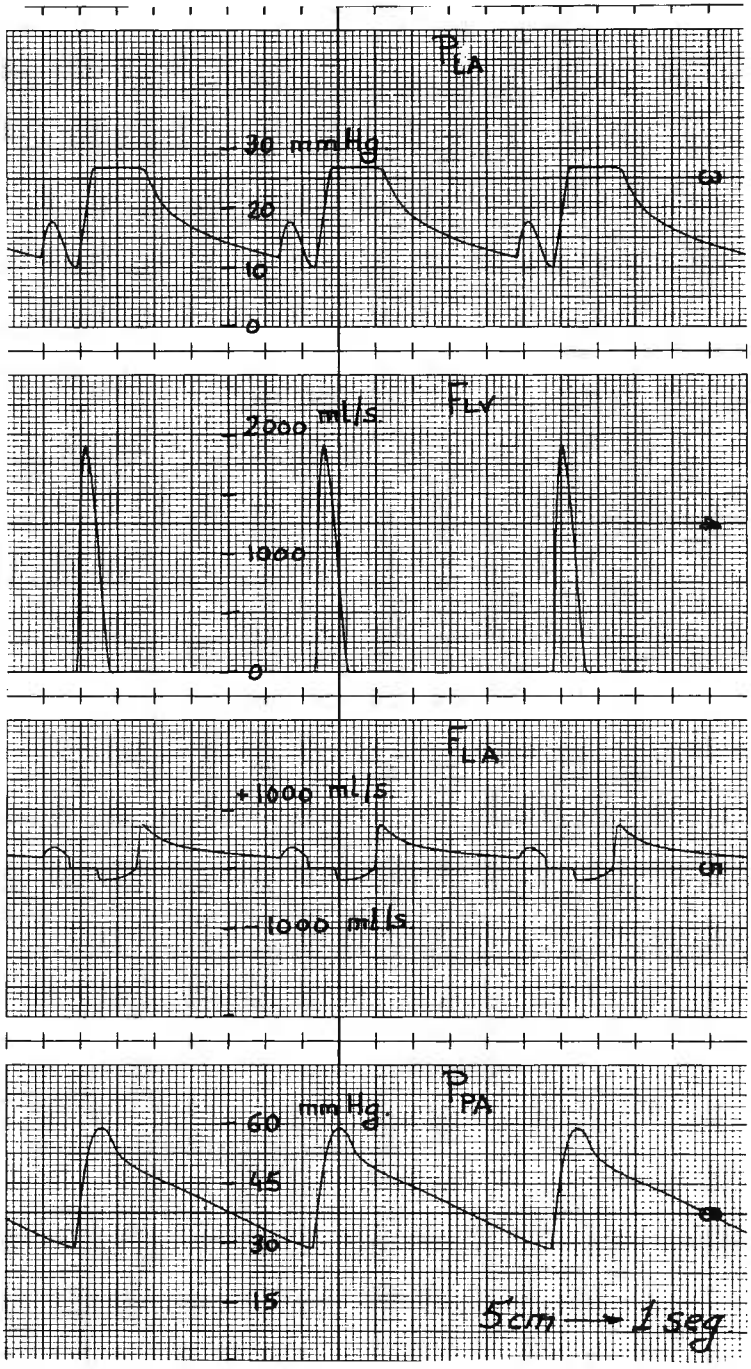
En el modelo se ha simulado esta circunstancia aumentando la resistencia de los capilares pulmonares de 120 a 360 dynas/seg/cm^5, variando los potenciómetros 073 y 101 a un tercio de su valor habitual.

Los trazos obtenidos en la página 48 indican un incremento de la presión arterial pulmonar, permaneciendo sin embargo la aurícula derecha con igual presión. La presión aórtica, aurícula izquierda y flujos correspondientes son escasos.

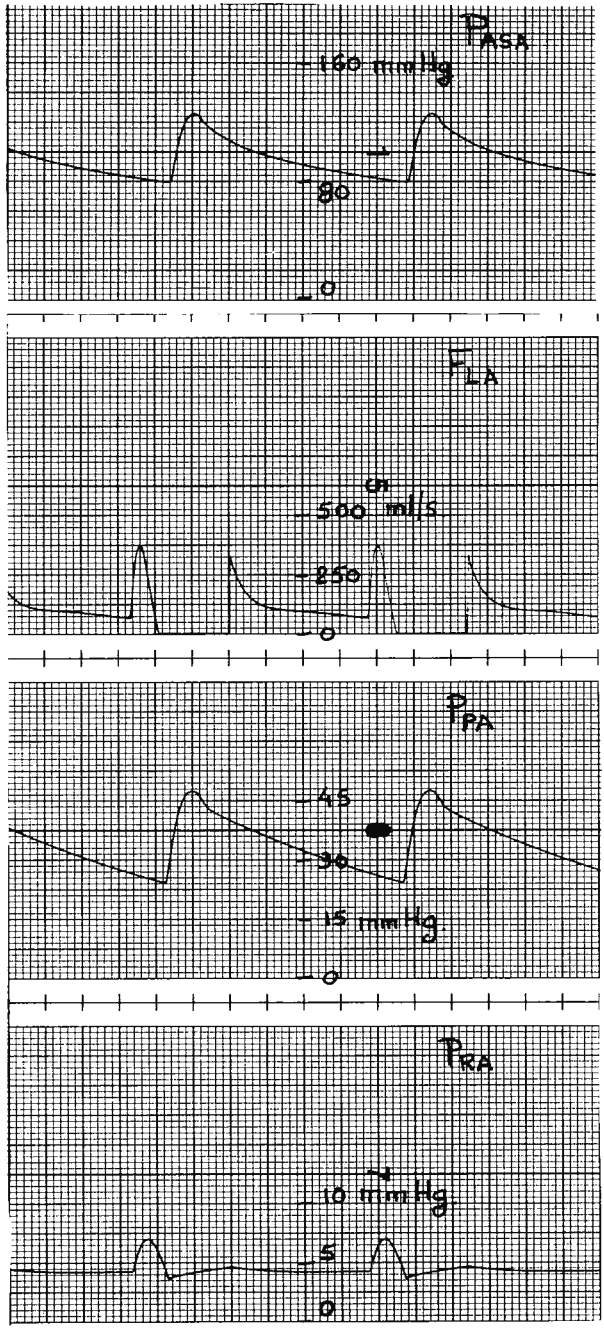
Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)



Fundación Juan March (Madrid)

6. CONCLUSIONES Y CRITICA

Los principales logros del modelo han sido: 1) justificar las simplificaciones que se han adoptado, 2) utilizar cuatro funciones para la excitación cardiovascular, 3) incluir la circulación coronaria, 4) gran operatividad de la simulación híbrida, 5) justificación de la simulación digital, 6) el conjunto del modelo desarrollado es práctico desde el punto de vista clínico, estando en estudio su utilización en determinadas cardiopatías por el Hospital de la Santa Cruz y de San Pablo de Barcelona.

La principal limitación del modelo radica en que no están incluidas las regulaciones de ritmo cardíaco y contractilidad. Entonces no es posible simular ejercicio físico, lo cual es un inconveniente. Actualmente está en estudio su incorporación al modelo, constituyendo la mayor dificultad el encontrar bibliografía fiable relativa al tema del control cardíaco.

El trazo del flujo mitral, F_{AC}, no es muy exacto. Esto se debe a que la circulación coronaria ha sido simulada únicamente con tres elementos, el efecto de CC sobre RO es demasiado acusado.

Para mayor detalle puede consultarse en la biblioteca de la Fundación Juan March la memoria final correspondiente a esta beca de Ingeniería 1976.

Fundación Juan March (Madrid)

LISTA DE SIMBOLOS

P = presión, F = flujo, con los siguientes subíndices:

ASA : arco aórtico ascendente
UPC : carótidas
Head: arterias de cabeza y brazos
HSV : venas de cabeza y brazos
JV : vena yugular
SVC : vena cava superior
RA : aurícula derecha
RV : ventrículo derecho
PA : arteria pulmonar
PC : capilares pulmonares
PV : vena pulmonar
LA : aurícula izquierda
LV : ventrículo izquierdo
THA : aortatorácica
ABA : aorta abdominal
LAR : arterias de las piernas
LCAP: capilares de las piernas
LVE : vénulas de las piernas
LSV : venas de las piernas
FEV : vena femoral
AVC : vena cava abdominal
TVC : vena cava torácica
PORT: vena porta
RENV: circulación renal
MA : arteria mesentérica
AC : arteria coronaria

ρ = densidad
μ = viscosidad
S = sección de vaso
V_r = velocidad radial
V_z = velocidad axial
r_o = radio del vaso
E = módulo elasticidad
R = resistencia
C = compilancia
L = inertancia
n = divisiones vaso
h = grosor pared vaso

VC= vena coronaria
LIV= vena ilíaca
RENA=vena renal

Fundación Juan March (Madrid)

BIBLIOGRAFIA

-"Engineering Principles in Physiology" capítulo "Structure and Function of the Peripheral Circulation" E.O. Attinger. Ed. by J.H.U. Brown and Donald S. Gorm London-New York 1973 Vol. II

-Del mismo libro indicado anteriormente: capítulo "The heart as a pump" Kiichi Sagawa.

-"Theorical Analysis of the left ventricular pumping model based on the systolic time-varying pressure-volume ratio" H. Suga. IEEE. Trans.Bio.Med.Eng. BME-18, 47-55 1971

-"Comparative models of overall circulatory mechanics" Kiichi Sagawa. Advances in Biomedical Engineering. Vol. III J.H.V. Brown and James F. Dickson, Ed. Academic Press 1973

-"The Circulation and its Control II: Neural and Humoral Control of the Heart and Vessels" Kiichi Sagawa. Engineering Principles in Physiology. Vol. II. Ed. by J.H.V. Brown and Donald S. Garm. 1973

-"Hemodynamics" A. Noordergraaf en Biological Engineering Ed. by Herman P. Schwan Mc. Graw-Hill Book Company 1969

-"Computer Model of Cardiovascular Control System Response to Exercise" R.C. Croston, J.A. Rummel, F.J. Kay Journal of Dynamic Systems, Measurement and Control. September 1973

-"Computer Simulation Studies of the venous circulation" M.F. Snyder and V.C. Rideout. IEEE Trans. Bio. Engineering BME-16 nº 4 October 1969 pp. 325-334

Fundación Juan March (Madrid)

-"On the fluid mechanics of human coronary artery stenosis" Samuel E. Logan IEEE Trans Bio-Med. Engineering Vol. BME-22 nº 4 July 1975.

-"Difference-differential equations for fluid flow in distensible tubes" V.C. Rideout and D.E. Dick IEEE Trans Bio-Med. Engineering BME XIV July 1967 pp. 312-367

-"Analysis of rulsatile blood flow" E.O. Attinger in Advances in Biomedical Engineering and Medical physics. Vol. I. Ed. by Sumuer N. Levine. New York 1968.

-"Circulation" Blörn Folkow and Eric Neil. Oxford University Press. London 1971

-"Parameter estimation in biological systems: a survey" George A. Bekey pp. 1.123-1.130. Proceedings of 3rd IFAC symposium Ed. by P. Eykhoff. Junio 1973. Netherlands.

-"Mechanisms of contraction of the normal and failing heart" E. Braunwald, J. Ross y H. Somenblick. Little Brown and Company, 1976, Boston.

-"Microcirculation et hémorhéologie" A. Larcan, J.F. Stoltz Ed. Masson et cie. 1972. Paris.

-"El corazón. Arterias y venas" Hurst y Logue. Ed. Toray. Barcelona, 1973.

Fundación Juan March (Madrid)

FUNDACION JUAN MARCH
SERIE UNIVERSITARIA

Títulos Publicados:

1.– *Semántica del lenguaje religioso./ A. Fierro (Teología. España, 1973)*

2.– *Calculador en una operación de rectificación discontinua./ A. Mulet (Química. Extranjero, 1974)*

3.– *Skarns en el batolito de Santa Olalla./ F. Velasco (Geología. España, 1974)*

4.– *Combustión de compuestos oxigenados./ J. M. Santiuste (Química. España, 1974)*

5.– *Películas ferromagnéticas a baja temperatura./ José Luis Vicent López (Física. España, 1974)*

6.– *Flujo inestable de los polímeros fundidos./ José Alemán Vega (Ingeniería. Extranjero, 1975)*

7.– *Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental./ José Antonio Salva Lacombe (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1973)*

8.– *Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos./ José Plá Carrera (Matemáticas. España, 1974)*

9.– *El fenómeno de inercia en la renovación de la estructura urbana./ Francisco Fernández-Longoria Pinazo (Urbanización del Plan Europa 2.000 a través de la Fundación Europea de la Cultura)*

10.– *El teatro español en Francia (1935–1973)./ F. Torres Monreal (Literatura y Filología. Extrajero, 1971)*

11.– *Simulación electrónica del aparato vestibular./ J. M. Drake Moyano (Métodos Físicos aplicados a la Biología. España, 1974)*

12.– *Estructura de los libros españoles de caballerías en el siglo XVI./ Federico Francisco Curto Herrero (Literatura y Filología. España, 1972)*

13.– *Estudio geomorfológico del Macizo Central de Gredos./ M. Paloma Fernández García (Geología. España, 1975)*

14.– *La obra gramatical de Abraham Ibn c Ezra./ Carlos del Valle Rodríguez (Literatura y Filología. Extranjero, 1970)*

Fundación Juan March (Madrid)

15.– *Evaluación de Proyectos de Inversión en una Empresa de producción y distribución de Energía Eléctrica./ Felipe Ruíz López (Ingeniería. Extranjero, 1974)*

16.– *El significado teórico de los términos descriptivos./ Carlos Solís Santos (Filosofía. España, 1973)*

17.– *Encaje de los modelos econométricos en el enfoque objetivos-instrumentos relativos de política económica./ Gumersindo Ruíz Bravo (Economía. España, 1971)*

18.– *La imaginación natural (estudios sobre la literatura fantástica norteamericana)./ Pedro García Montalvo (Literatura y Filología. Extranjero, 1974)*

19.– *Estudios sobre la hormona Natriurética./ Andrés Purroy Unanua (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1973)*

20.– *Análisis farmacológico de las acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos./ José Salvador Serrano Molina (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1970)*

21.– *El hombre y el diseño industrial./ Miguel Durán-Lóriga (Artes Plásticas. España, 1974)*

22.– *Algunos tópicos sobre teoría de la información./ Antonio Pascual Acosta (Matemáticas. España, 1975)*

23.– *Un modelo simple estático. Aplicación a Santiago de Chile./ Manuel Bastarreche Alfaro (Arquitectura y Urbanismo. Extranjero, 1973)*

24.– *Moderna teoría de control: método adaptativo-predictivo. Teoría y realizaciones./ Juan Manuel Martín Sánchez (Ingeniería. España, 1973)*

25.– *Neurobiología (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*

26.– *Genética (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*

27.– *Genética (I Semana de Biología. Conferencias-coloquio sobre Investigaciones biológicas 1977)*

28.– *Investigación y desarrollo de un analizador diferencial digital (A.D.D.) para control en tiempo real./ Vicente Zugasti Arbizu (Física. España, 1975)*

29.– *Transferencia de carga en aleaciones binarias./ Julio A. Alonso (Física. Extranjero, 1975)*

30.– *Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas./ José Luis Sebastián Franco (Física. Extranjero, 1974)*

Fundación Juan March (Madrid)

31.– *Estudio de los transistores FET de microondas en puerta común./ Juan Zapata Ferrer. (Ingeniería. Extranjero, 1975).*

32.– *Estudios sobre la moral de Epicuro y el Aristóteles esotérico./ Eduardo Acosta Méndez. (Filosofía. España, 1973).*

33.– *Las Bauxitas Españolas como mena de aluminio./ Salvador Ordóñez Delgado. (Geología. España, 1975).*

34.– *Los grupos profesionales en la prestación de trabajo: obreros y empleados./Federico Durán López. (Derecho. España, 1975).*

35.– *Obtención de Series aneuploides (monosómicas y ditelosómicas) en variedades españolas de trigo común./Nicolás Jouve de la Barreda. (Ciencias Agrarias. España, 1975).*

36.– *Efectos dinámicos aleatorios en túneles y obras subterráneas./ Enrique Alarcón Alvarez. (Ingeniería. España, 1975).*

37.– *Lenguaje en periodismo escrito./Fernando Lázaro Carreter, Luis Michelena Elissalt, Robert Escarpit, Eugenio de Bustos. Víctor de la Serna, Emilio Alarcos Llorach y Juan Luis Cebrián. (Seminario organizado por la Fundación Juan March los días 30 y 31 de mayo de 1977).*

38.– *Factores que influyen en el espigado de la remolacha azucarera, Beta vulgaris L./José Manuel Lasa Dolhagaray y Antonio Silván López. (Ciencias Agrarias. España, 1974).*

39.– *Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos. Productos finitos de espacios con topologías proyectivas de funciones reales./José Luis Blasco Olcina. (Matemáticas. España, 1975).*

40.– *Estructuras de la épica latina./Mª. del Dulce Nombre Estefanía Alvarez. (Literatura y Filología. España, 1971).*

41.– *Comunicación por fibras ópticas./Francisco Sandoval Hernández. (Ingeniería. España, 1975).*

42.– *Representación tridimensional de texturas en chapas metálicas del sistema cúbico./José Antonio Pero-Sanz Elorz. (Ingeniería. España, 1974).*

43.– *Virus de insectos: multiplicación, aislamiento y bioensayo de Baculovirus./Cándido Santiago-Alvarez. (Ciencias Agrarias. Extranjero, 1976).*

44.– *Estudio de mutantes de saccharomyces cerevisiae alterados en la biosíntesis de proteínas./Lucas Sánchez Rodríguez. (Biología. España, 1976).*

45.– *Sistema automático para la exploración del campo visual. José Ignacio Acha Catalina. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1975).*

Fundación Juan March (Madrid)

46.— *Propiedades físicas de las variedades de tomate para recolección mecánica./Margarita Ruiz Altisent. (Ciencias Agrarias. España 1975).*

47.— *El uso del ácido salicílico para la medida del p^H intracelular en las células de Ehrlich y en escherichia coli./Francisco Javier García-Sancho Martín. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1974).*

48.— *Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina en la neurona adrenérgica periférica./ Antonio García García. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. España, 1975).*

49.— *Introducción a los espacios métricos generalizados./ Enrique Trillas y Claudi Alsina. (Matemáticas. España, 1974).*

50.— *Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados./Enrique Pando Ramos. (Química. España, 1975).*

51.— *Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora./Fernando Orozco y Carlos López-Fanjul. (Biología Genética. España, 1973).*

52.— *Mecanismos neurales de adaptación visual a nivel de la capa plexiforme externa de la retina./Antonio Gallego Fernández. (Biología Neurobiología. España, 1975).*

53.— *Compendio de la salud humana de Johannes de Ketham./Mª. Teresa Herrera Hernández. (Literatura y Filología. España, 1976).*

54.— *Breve introducción a la historia del Señorío de Buitrago./Rafael Flaquer Montequi. (Filosofía y Letras. España, 1975).*

55.— *Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas./Manuel Castellet Solanas. (Matemáticas. Extranjero, 1974).*

56.— *Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales./Pedro Sánchez Lazo. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1975).*

57.— *Estudios sobre la expresión genética de virus animales./ Luis Carrasco Llamas. (Medicina, Farmacia y Veterinaria. Extranjero, 1975).*

58.— *Crecimiento, eficacia biológica y variabilidad genética en poblaciones de dípteros./Juan M. Serradilla Manrique. (Ciencias Agrarias. Extranjero, 1974).*

FUNDACION JUAN MARCH
EX LIBRIS

Fundación Juan March (Madrid)

59.– *Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.*/*Carmen Nieves Afonso Rodríguez. (Física. España, 1975).*

60.– *El sistema de Servet.*/ *Angel Alcalá Galve. (Filosofía. España, 1974).*

61.– *Dos estudios sobre literatura portuguesa contemporánea.*/ *David Mourão-Ferreira y Vergilio Ferreira. (Literatura y Filología, 1977).*

62.– *Sistemas intermedios.*/*María Manzano Arjona. (Filosofía. España, 1975).*

63.– *A la escucha de los sonidos cerca de T_λ en el ^4He líquido.*/*Félix Vidal Costa. (Física. Extranjero, 1974).*

Fundación Juan March (Madrid)

Fundación Juan March (Madrid)

Fundación Juan March (Madrid)