

Un modelo matemático del infarto de miocardio (*) (**)

Por V. MARTIN JADRAQUE

Dr. Ingeniero de Caminos, C. y P.

1. Introducción.

El incremento en la sangre de la creatin fosfoquinasa (CPK) (creatine phosphokinase) durante la aparición y posterior evolución del infarto agudo de miocardio podría compararse con el incremento, aparición y evolución posterior del caudal de agua en un río, cuando descarga una tormenta en una zona, en donde la CPK hace las veces de agua aparecida y las venas hacen las veces del lecho del río.

En efecto, la aparición del infarto de miocardio y consecuentemente la necrosis del músculo cardíaco produce una salida brusca de CPK en la corriente circulatoria, que se mantiene durante el tiempo que dura dicha necrosis miocárdica y que se detecta en la sangre midiendo la actividad de CPK en suero en mIU/ml (miliunidades internacionales por mililitro). Esta actividad parte de un nivel normal que es variable con la persona, pero que en líneas generales podemos decir que oscila entre 50 y 100 mIU/ml, va aumentando de valor durante el proceso del infarto para después ir disminuyendo hasta volver a la normalidad cuando la destrucción del músculo cardíaco ha cesado (siendo retirada de la circulación por el sistema reticuloendotelial).

La curva representativa de esta evolución de la CPK a lo largo del tiempo es muy parecida a la curva de crecidas de un río durante una tormenta y en donde al igual que ocurre en el caso

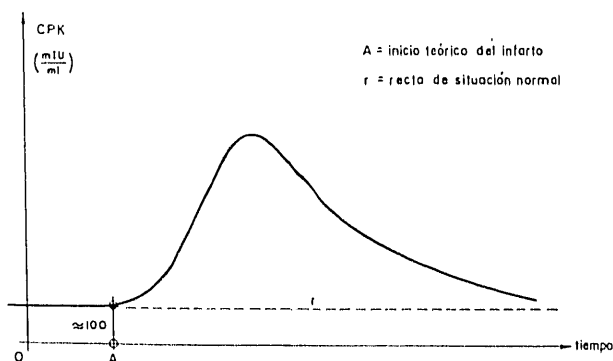


Fig. 1.—Evolución en el tiempo de la CPK medida en sangre.

(*) Se admiten comentarios sobre el presente artículo, que pueden remitirse a la Redacción de esta Revista, hasta el 31 de marzo de 1979.

(**) Los aspectos médicos de este trabajo se han realizado en la Ciudad Sanitaria "La Paz", de Madrid, en el Servicio de Coronariopatías (Dr. L. Martín Jadraque).

de la tormenta en que el caudal puede ir aumentando, aunque ya no llueva, al ser mayor la aportación de agua recibida del entorno que la cantidad de agua evacuada, así también en la curva de actividad de la CPK se sigue detectando durante un cierto período esta actividad por encima de valores normales, si bien disminuyendo, aunque ya haya cesado la destrucción del músculo cardíaco.

En la figura 1 indicamos el "aire" de la curva mencionada, muy parecida a un hidrograma.

2. Cálculo del tamaño del infarto.

Llamaremos:

$E(t)$ = Valores instantáneos de la actividad de la CPK total en la sangre (IU/ml), es decir, la actividad observada en las muestras tomadas en la sangre (suero).

$f(t)$ = Velocidad de cambio de la actividad de la CPK debido al enzima existente desprendido por el corazón (IU/ml min.).

La relación existente entre estas funciones es:

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(t) - K_d \cdot E(t) \quad (\text{Ver figura 2})$$

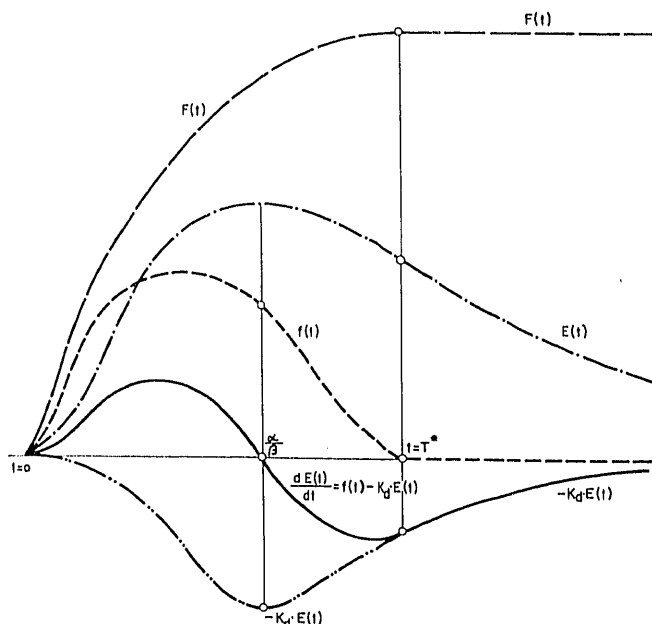


Figura 2.

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

en donde $-K_d \cdot E(t)$ es la velocidad de desaparición de actividad, proporcional a la actividad existente en ese momento.

$f(t)$ viene a ser en nuestro símil hidráulico el incremento positivo de caudal aportado por la tormenta.

$-K_d \cdot E(t)$ viene a ser el incremento negativo de caudal debido al desagüe y proporcional al caudal existente en ese momento.

La medición de la actividad $E(t)$ se entiende por encima de los valores normales (≈ 100 mIU/ml) y, en consecuencia, cuando se analiza esta actividad CPK en suero, en diversas muestras tomadas, debe restársele a los resultados obtenidos la cantidad de 100 mIU/ml que consideramos como normal (o la cantidad que se estime en cada caso).

Si llamamos P al peso del cuerpo humano expresado en kilogramos y C una constante de proporcionalidad que en el caso analizado (CPK total) se estima en $C = 0,59$, el tamaño del infarto TI medido en CPK-gramos equivalentes, después de un intervalo de tiempo T es:

$$TI = C \cdot P \cdot \text{CPK}_T$$

siendo:

$$\text{CPK}_T = \int_0^T f(t) \cdot dt \quad (\text{actividad total acumulada de CPK desprendida por el corazón en un intervalo de tiempo } T.)$$

(un CPK-gramo equivalente, es la cantidad de miocardio dañado que desprende CPK en la circulación sanguínea equivalente a la que desprendería un gramo de miocardio sometido a un infarto homogéneo (necrosis).)

El tamaño del infarto total será:

$$TI = 0,59 \cdot P \cdot \int_0^\infty f(t) \cdot dt = 0,59 \cdot P \cdot \int_0^{T^*} f(t) \cdot dt$$

siendo T^* el instante real en que cesa la destrucción del músculo cardíaco y, en consecuencia, el instante en que $f(t)$ se hace de nuevo idénticamente nula (ver figura 2).

Para una supuesta persona media de 70 kilogramos de peso, este tamaño del infarto valdría:

$$TI = 0,59 \times 70 \cdot \int_0^\infty f(t) \cdot dt = 41,3 \cdot \int_0^\infty f(t) \cdot dt \quad (\text{gr. Eq. CPK})$$

$$\begin{aligned} TI &= 41,3 \cdot \int_0^\infty \left[\frac{dE(t)}{dt} + K_d \cdot E(t) \right] \cdot dt = \\ &= 41,3 \cdot \left[E(t) \right]_0^\infty + 41,3 \cdot K_d \cdot \int_0^\infty E(t) \cdot dt; \end{aligned}$$

por ser $E(\infty) = E(0)$, ya que la actividad $E(t)$ después del infarto acaba volviendo a la normalidad $E(0)$, la fórmula anterior del tamaño del infarto queda de la forma:

$$TI \text{ (gr. Eq. CPK)} = 41,3 \cdot K_d \cdot \int_0^\infty E(t) \cdot dt$$

2.1. Cálculo del coeficiente K_d .

El cálculo de este coeficiente K_d se determina en la rama descendente de la curva $\zeta = E(t)$ en atención a las siguientes consideraciones:

Cuando la velocidad de cambio de actividad de CPK total, que hemos llamado $f(t)$, se anula (momento T^* en que cesa la lesión del miocardio), durante un cierto tiempo t posterior a T^* , en que $f(t) \equiv 0$, sigue detectándose en la sangre una evolución de la $E(t)$. (Es el caso en que habiendo cesado la tormenta se sigue detectando durante un cierto tiempo una evolución hacia la normalidad del caudal de agua del río.)

Para este tiempo $t > T^*$ en que $f(t) = 0$ se verificará que:

$$\frac{dE(t)}{dt} = 0 - K_d \cdot E(t)$$

es decir:

$$\frac{dE(t)}{E(t)} = -K_d \cdot dt$$

o sea:

$$\text{Ln } E(t) = -K_d \cdot t + b$$

siendo b una constante de integración.

$$E(t) = e^b \cdot e^{-K_d \cdot t} = K_1 \cdot e^{-K_d \cdot t} \quad (t > T^*)$$

En la práctica no hace falta calcular la constante b ya que conociéndose por muestreo una serie de valores:

$$\begin{aligned} E(t): & \{ E_1, E_2, E_3, \dots, E_m \} \\ t: & \{ t_1, t_2, t_3, \dots, t_m \} \end{aligned} \quad (\text{de la rama descendente}).$$

$(t_i > T^*)$

Se conoce la serie:

$$y = \text{Ln } E(t): \left\{ \begin{array}{l} \text{Ln } E_1, \text{Ln } E_2, \text{Ln } E_3, \dots, \text{Ln } E_m \\ t: \quad t_1, \quad t_2, \quad t_3, \quad \dots, \quad t_m \end{array} \right\}$$

y al ser $(-K_d)$ precisamente la pendiente de la recta de regresión:

$$y = m \cdot t + b = -K_d \cdot t + b$$

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

en donde $y = \text{Ln } E(t)$; esta K_d se estima por la fórmula:

$$m = -K_d = \frac{\sigma_{t,y}}{\sigma_t^2} = \frac{(\text{covarianza de } t, y)}{(\text{varianza de } t)}$$

$$K_d = \frac{-(\text{covarianza de } t, y)}{(\text{varianza de } t)}$$

2.2. Modelo de la actividad $E(t)$.

Por las trayectorias observadas en diferentes pacientes de la actividad de la CPK total en la sangre, hemos supuesto para la curva en cuestión un modelo de la forma:

$$\zeta = E(t) = A \cdot t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

con tres parámetros A, α, β a determinar en cada caso concreto ajustando la nube de puntos observada a la curva teórica anterior y haciendo uso de la teoría de los mínimos cuadrados.

En efecto:

$$\text{Dada } \zeta = E(t) = A \cdot t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

para determinar los parámetros A, α y β llamaremos:

$$\begin{aligned} t &= t \\ x &= \text{Ln } t \\ y^* &= \text{Ln } E(t) \end{aligned}$$

con lo cual tomando logaritmos neperianos en la expresión anterior tendremos:

$$\text{Ln } \zeta = \text{Ln } E(t) = \text{Ln } A + \alpha \cdot \text{Ln } t - \beta \cdot t$$

y llamando:

$$a = \text{Ln } A \quad (A = e^a)$$

nos quedará la expresión:

$$y^* = a + \alpha \cdot x - \beta \cdot t$$

Partimos de un conjunto de N parejas de valores (t_i, E_i) observados en las muestras de sangre.

$(i = 1, 2, \dots, N)$ (véase figura 3)

t_i	E_i	$x_i = \text{Ln } t_i$	$y_i = \text{Ln } E_i$
t_1	E_1	$x_1 = \text{Ln } t_1$	$y_1 = \text{Ln } E_1$
t_2	E_2	$x_2 = \text{Ln } t_2$	$y_2 = \text{Ln } E_2$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
t_i	E_i	$x_i = \text{Ln } t_i$	$y_i = \text{Ln } E_i$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
t_N	E_N	$x_N = \text{Ln } t_N$	$y_N = \text{Ln } E_N$

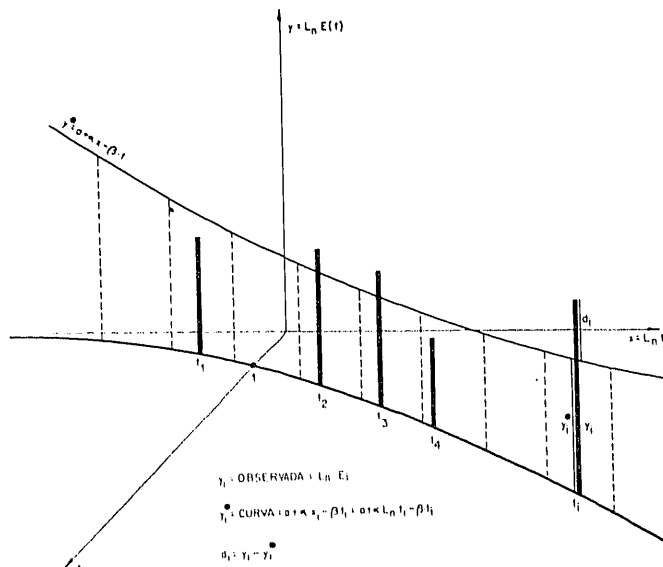


Figura 3.

$$d_i^2 = (y_i - y_i^*)^2 = (y_i - a - \alpha \cdot x_i + \beta \cdot t_i)^2$$

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N d_i^2 &= \sum_{i=1}^N (y_i - a - \alpha \cdot x_i + \beta \cdot t_i)^2 = \\ &= \Phi(a, \alpha, \beta) \end{aligned}$$

$$\sum_{i=1}^N d_i^2 = \text{mínimo}$$

implica:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial \Phi}{\partial a} &= -2 \cdot \sum_i (y_i - a - \alpha \cdot x_i + \beta \cdot t_i) = 0 \\ \frac{\partial \Phi}{\partial \alpha} &= -2 \cdot \sum_i (y_i - a - \alpha \cdot x_i + \beta \cdot t_i) \cdot x_i = 0 \\ \frac{\partial \Phi}{\partial \beta} &= +2 \cdot \sum_i (y_i - a - \alpha \cdot x_i + \beta \cdot t_i) \cdot t_i = 0 \end{aligned} \right\} (I)$$

Este sistema (I) queda de la forma:

$$\left. \begin{aligned} N \cdot a + \alpha \cdot (\sum_i x_i) - \beta \cdot (\sum_i t_i) &= (\sum_i y_i) \\ a \cdot (\sum_i x_i) + \alpha \cdot (\sum_i x_i^2) - \beta \cdot (\sum_i t_i \cdot x_i) &= (\sum_i x_i \cdot y_i) \\ a \cdot (\sum_i t_i) + \alpha \cdot (\sum_i t_i \cdot x_i) - \beta \cdot (\sum_i t_i^2) &= (\sum_i t_i \cdot y_i) \end{aligned} \right\} (II)$$

con lo que se determinan los valores de a, α, β .

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

siendo N el número total de puntos observados.

$$A = e^a$$

La varianza residual:

$$V_y^2 = \frac{\sum_i d_i^2}{N} = \sigma_y^2 - \sigma_{y*}^2 = \sigma_y^2 \cdot (1 - \rho_y^2)$$

$$\rho_y^2 = \frac{\sigma_{y*}^2}{\sigma_y^2}$$

y_i = valor observado = $\ln E_i$.

y_{*i} = valor de la curva = $a + \alpha \cdot x_i - \beta \cdot t_i$.

$$\sigma_y^2 = \frac{(\sum_i y_i^2)}{N} - \bar{y}^2 \quad (\bar{y} = \bar{y}^*)$$

$$\sigma_{y*}^2 = \frac{(\sum_i y_{*i}^2)}{N} - \bar{y}^{*2}$$

o también:

$$\sigma_{y*}^2 = \frac{\sum_i (y_{*i} - \bar{y}^*)^2}{N} =$$

$$= \frac{\sum_i (a + \alpha \cdot x_i - \beta \cdot t_i - a - \alpha \cdot \bar{x} + \beta \cdot \bar{t})^2}{N} =$$

$$= \alpha^2 \cdot \sigma_x^2 + \beta^2 \cdot \sigma_t^2 - 2 \alpha \cdot \beta \cdot \sigma_{xt}$$

$$\rho_y^2 = \frac{\alpha^2 \cdot \sigma_x^2 + \beta^2 \cdot \sigma_t^2 - 2 \alpha \cdot \beta \cdot \sigma_{xt}}{\sigma_y^2}$$

Dentro del análisis de la curva $\xi = E(t) = A \cdot t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t}$ también podemos estudiar el instante t_M en que dicha curva presenta el máximo.

Para ello calculamos:

$$\xi' = \frac{dE(t)}{dt} = 0 =$$

$$= A \cdot [t^\alpha \cdot (-\beta) \cdot e^{-\beta \cdot t} + \alpha \cdot t^{\alpha-1} \cdot e^{-\beta \cdot t}]$$

$$\beta \cdot t^\alpha = \alpha \cdot t^{\alpha-1} \quad t_M = \frac{\alpha}{\beta}$$

$$\xi \text{ Máximo} = E(t_M) = A \cdot t_M^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t_M} =$$

$$= A \cdot t_M^\alpha \cdot e^{-\alpha} = A \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta \cdot e} \right)^\alpha$$

2.3. Tamaño de la lesión cardíaca.

Ya hemos visto anteriormente cómo la expresión que nos daba el tamaño del infarto de miocardio venía dada por la expresión:

$$TI \text{ (gr. Eq. CPK)} = 41,3 \cdot K_d \cdot \int_0^\infty E(t) \cdot dt$$

en donde en los apartados anteriores 2.1 y 2.2 se indicaba la manera práctica de determinar los coeficientes K_d , A , α y β , con lo cual:

$$TI = 41,3 \cdot K_d \cdot \int_0^\infty A \cdot t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t} \cdot dt =$$

$$= 41,3 \cdot K_d \cdot A \cdot \int_0^\infty t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t} \cdot dt$$

Por otra parte, la integral expresada anteriormente es bastante conocida en los ambientes matemáticos, pues se trata de una variante de la función gamma, función, por otra parte, perfectamente tabulada.

En efecto:

$$\Gamma(m) = \int_0^\infty e^{-x} \cdot x^{m-1} \cdot dx$$

y haciendo el cambio de variable:

$$x = \beta \cdot t$$

$$dx = \beta \cdot dt$$

se tiene:

$$\Gamma(m) = \int_0^\infty e^{-\beta \cdot t} \cdot (\beta \cdot t)^{m-1} \cdot \beta \cdot dt$$

$$\frac{\Gamma(m)}{\beta^m} = \int_0^\infty e^{-\beta \cdot t} \cdot t^{m-1} \cdot dt \quad (\beta > 0)$$

En nuestro caso con $\alpha = m - 1$:

$$TI = 41,3 \cdot K_d \cdot A \cdot \frac{\Gamma(1 + \alpha)}{\beta^{1 + \alpha}} \quad (\text{gr. Eq. CPK})$$

La función $\Gamma(m)$ está perfectamente tabulada como ya hemos dicho anteriormente y en consecuencia para cada caso concreto de α bastará buscar en la tabla de $\Gamma(m)$ el caso particular $\Gamma(1 + \alpha)$.

3. Ejemplo práctico.

Este caso real que exponemos consiste en el estudio de la evolución de un infarto de miocardio, para lo cual se fueron extrayendo muestras de sangre durante el proceso del infarto de forma que se obtuvo la siguiente tabla:

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Muestra número	Tiempo (horas)	CPK total (mIU/ml)
1	0	30
2	0,25	20
3	0,50	21
4	0,75	22
5	1	21
6	1,25	17
7	1,50	15
8	1,75	19
9	2	16
10	2,25	27
11	2,50	19
12	3	21
13	3,50	26
14	4	45
15	4,50	48
16	5,50	68
17	6,50	67
18	7,50	126
19	10,50	186
20	13,50	309
21	16,50	394
22	19,50	520
23	24,50	398
24	31,50	363
25	37,50	226
26	43,50	186
27	49,50	182
28	55,50	90

En la figura 4 se han reflejado estos puntos obtenidos.

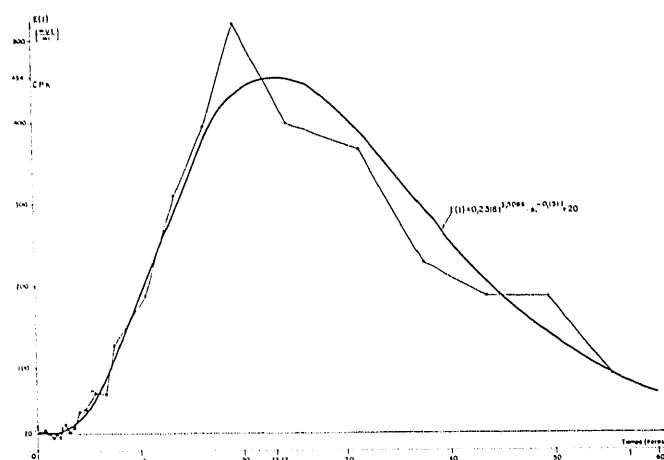


Figura 4.

A la vista de la tabla anterior se considera 20 mIU/ml como situación normal que restada de las cantidades anteriores nos proporciona la serie de valores (t_i, E_i) , que consideramos para el cálculo.

t_i (horas)	3,5	4	4,5	5,5	6,5	7,5	10,5	13,5
E_i (UI/ml)	0,006	0,025	0,028	0,048	0,047	0,106	0,166	0,289

t_i (horas)	16,5	19,5	24,5	31,5	37,5	43,5	49,5	55,5
E_i (UI/ml)	0,374	0,500	0,378	0,343	0,206	0,166	0,162	0,070

Empezamos por calcular K_{d1} , para lo cual consideramos los valores $(t_j, \ln E_j)$ correspondientes a la rama descendente:

t_j	24,5	31,5	37,5	43,5	49,5	55,5
E_j	0,378	0,343	0,206	0,166	0,162	0,070
$\ln E_j$	-0,973	-1,070	-1,580	-1,796	-1,820	-2,659

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

En la recta de regresión:

$$y = \ln E = m \cdot t + b = -K_d \cdot t + b$$

Se obtiene:

$$m = -K_d = -0,050499$$

$$b = 0,387$$

En consecuencia:

$$K_d = 0,050499$$

El coeficiente de correlación ρ que mide la bondad del ajuste vale:

$$\rho = -0,95$$

Para el cálculo de los coeficientes A , α , β resolvemos el sistema (II) en donde ya se considera la totalidad de los puntos (t_i, E_i) .

$$x_i = \ln t_i \quad N = 16$$

$$y_i = \ln E_i \quad A = e^a$$

El sistema (II) puede reducirse al sistema:

$$\begin{cases} \left(\bar{y} - \frac{\sum xy}{\sum x} \right) = \left(\bar{x} - \frac{\sum x^2}{\sum x} \right) \cdot \alpha - \left(\bar{t} - \frac{\sum xt}{\sum x} \right) \cdot \beta \\ \left(\bar{y} - \frac{\sum yt}{\sum t} \right) = \left(\bar{x} - \frac{\sum xt}{\sum t} \right) \cdot \alpha - \left(\bar{t} - \frac{\sum t^2}{\sum t} \right) \cdot \beta \end{cases}$$

$$a = \bar{y} - \alpha \cdot \bar{x} + \beta \cdot \bar{t}$$

En este caso particular resulta:

$$\bar{x} = 2,651659128$$

$$\bar{y} = -2,2081624$$

$$\bar{t} = 20,84375$$

$$-0,282966447 = -0,319793924 \cdot \alpha + 5,56622374 \cdot \beta$$

$$-0,408744144 = -0,708112887 \cdot \alpha + 13,77019303 \cdot \beta$$

$$\alpha = 3,508566542 \quad \Gamma(1 + \alpha) = 11,771$$

$$\beta = 0,150739865 \quad \beta^{1+\alpha} = 0,000197236$$

$$a = -8,369700839$$

$$A = e^a = 0,000231785$$

$$t_M = \frac{\alpha}{\beta} = 23,27 \text{ horas}$$

$$\zeta_{\text{Máx.}} = E(t_M) = A \cdot \left(\frac{\alpha}{\beta \cdot e} \right)^\alpha = 0,434 \text{ UI/ml,}$$

cantidad que sumada a los 20 mUI/ml considerada como normal, nos da:

$$E_{\text{máx}} = 454 \text{ mUI/ml}$$

La lesión cardíaca medida en gramos-equivalentes CPK, viene dada por:

$$TI = 41,3 \cdot K_d \cdot A \cdot \frac{\Gamma(1 + \alpha)}{\beta^{1 + \alpha}} = 28,85 \quad (\text{gr. Eq.})$$

4. Fecha t_0 , inicio del infarto.

En ciertas ocasiones, el comienzo de la toma de muestras de CPK en sangre se realiza con cierta posterioridad al momento de iniciación del infarto de miocardio, por lo cual los resultados de estas primeras muestras comienzan siendo ya elevados, por lo que sería incorrecto tomar como fecha origen de cálculo el instante de la toma de la primera muestra.

Por otra parte, nosotros consideraremos como fecha inicio del infarto a efectos de cálculo aquel instante t_0 en el que la curva:

$$\zeta = E(t) = A \cdot t^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

inicia su despegue vertical separándose de la recta horizontal que hemos considerado como situación normal (aproximadamente entre 50 y 100 mUI por mililitro). Es claro que este origen t_0 que estamos considerando y que refleja en muestras de sangre el inicio de la evolución ascendente de la CPK puede ser algo posterior al instante t^* , en que realmente se presentó el infarto de miocardio en forma de destrucción del músculo cardíaco. Véase figura 5.

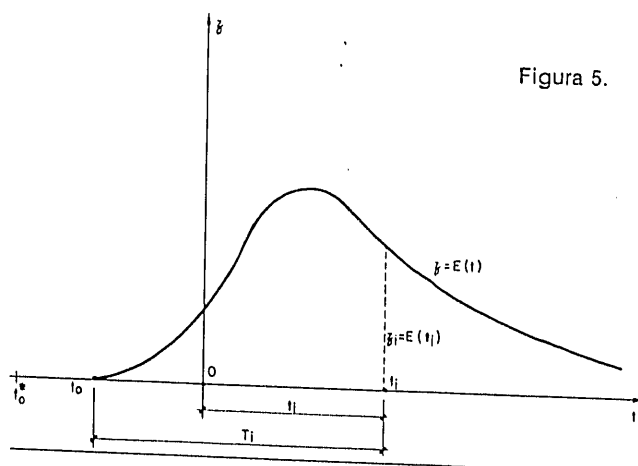


Figura 5.

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Con estas consideraciones pasamos a calcular esta fecha t_0 , inicio del infarto cuando se produce la situación antes apuntada en que los valores de la CPK en muestra de sangre comienzan ya con los valores elevados por haberse iniciado esta toma de muestras tardíamente.

Llamemos de forma genérica t_i al instante real en que se toma la muestra i . Sea t_0 la fecha —negativa con el origen anterior— que nosotros consideramos como inicio del infarto para el cálculo y, en consecuencia, sea $T_i = t_i - t_0$ las fechas que deben ser consideradas a efecto del cálculo de los parámetros A , α y β en la curva:

$$\zeta = E(T) = A \cdot T^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot T}$$

Estimaremos el valor de t_0 a partir de los puntos observados (t_i, E_i) correspondientes a la rama ascendente de la curva. Para ello ajustaremos a la nube de puntos anteriores una parábola de la forma:

$$\zeta = m \cdot (t - t_0)^2$$

en donde parámetros a determinar son m y t_0 , si bien el único que nos interesa es t_0 .

La razón de haber elegido una parábola del tipo anterior radica en el hecho de que en esta zona de arranque se ajusta bien a la curva $\zeta = E(T)$, y en particular en el punto $T = 0$, equivalente a $t = t_0$, coinciden en valor tanto las ordenadas como las tangentes en dicho punto común.

En efecto:

$$\zeta = E(T) = A \cdot T^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot T}$$

cumple que:

$$\zeta_0 = E(0) = 0,$$

es decir, la curva pasa por el origen del infarto (0, 0).

Para calcular $\frac{d\zeta}{dT} = E'(T)$ tendremos:

$$\ln \zeta = \ln E(T) = \ln A + \alpha \cdot \ln(T) - \beta \cdot T$$

Derivando:

$$\frac{E'(T)}{E(T)} = \frac{\alpha}{T} - \beta$$

$$E'(T) = E(T) \cdot \left(\frac{\alpha}{T} - \beta \right) = A \cdot T^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot T} \cdot \left(\frac{\alpha}{T} - \beta \right)$$

Supuesto $\alpha > 1$ (caso que ocurre generalmente) se tiene:

$$E'(0) = \lim_{T \rightarrow 0} A \cdot T^\alpha \cdot e^{-\beta \cdot T} \cdot \left(\frac{\alpha}{T} - \beta \right) = 0$$

lo que nos indica que en el origen la curva $\zeta = E(T)$ arranca con tangente horizontal.

La parábola $\zeta = m \cdot (t - t_0)^2$ con la que nos aproximamos a la curva $\zeta = E(t)$ en sus comienzos, efectivamente pasa por el origen del infarto t_0 , [$\zeta(t_0) = 0$] y tiene tangente horizontal [$\zeta'(t_0) = 0$]. Se trata, por tanto, de determinar m y t_0 (sobre todo t_0 = origen del infarto) a partir del conjunto de h puntos observados:

$$(t_1, E_1); (t_2, E_2), \dots, (t_i, E_i), \dots, (t_h, E_h)$$

de la rama ascendente de la curva $\zeta = E(t)$. Véase la figura 6.

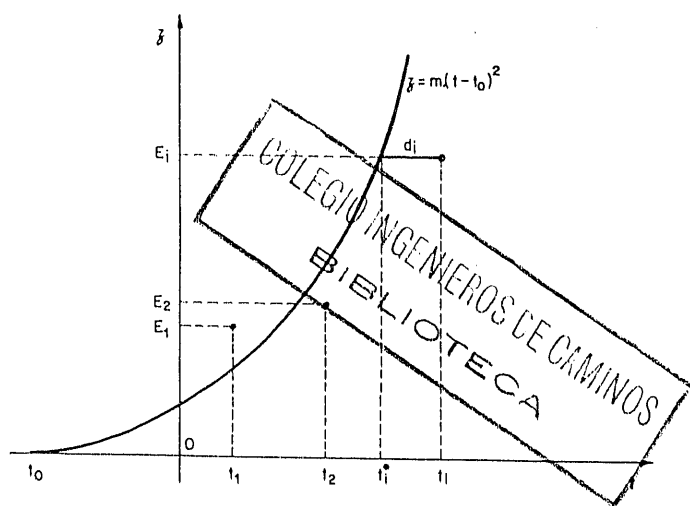


Figura 6.

Calculamos $d^2_i = (t_i - t^*_i)^2$, siendo t^*_i el valor del tiempo que cumple:

$$E_i = m \cdot (t^*_i - t_0)^2$$

es decir:

$$t^*_i = t_0 + \sqrt{\frac{E_i}{m}} \quad (t^*_i > t_0)$$

$$d^2_i = (t_i - t^*_i)^2 = \left(t_i - t_0 - \sqrt{\frac{E_i}{m}} \right)^2$$

Queremos que:

$$\sum_{i=1}^h d^2_i = \sum_{i=1}^h \left(t_i - t_0 - \frac{\sqrt{E_i}}{\sqrt{m}} \right)^2 \quad \text{sea mínimo.}$$

Utilizando la teoría de los mínimos cuadrados

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

para el ajuste de la parábola tendremos:

$$\frac{\partial (\sum d_i^2)}{\partial t_0} = 0 = -2 \cdot \sum_{i=1}^h \left(t_i - t_0 - \frac{\sqrt{E_i}}{\sqrt{m}} \right)$$

$$\frac{\partial (\sum d_i^2)}{\partial m} = 0 = 2 \cdot \sum_{i=1}^h \left(t_i - t_0 - \frac{\sqrt{E_i}}{\sqrt{m}} \right) \cdot \frac{1}{2} \cdot m^{-3/2} \cdot \sqrt{E_i}$$

En definitiva:

$$\left(\sum_{i=1}^h t_i \right) - t_0 \cdot h - \frac{1}{\sqrt{m}} \cdot \left(\sum_{i=1}^h \sqrt{E_i} \right) = 0$$

$$\left(\sum_{i=1}^h t_i \cdot \sqrt{E_i} \right) - t_0 \cdot \left(\sum_{i=1}^h \sqrt{E_i} \right) - \frac{1}{\sqrt{m}} \cdot \left(\sum_{i=1}^h E_i \right) = 0$$

en donde h es el número de puntos tomados en la rama ascendente.

En las ecuaciones anteriores igualando los valores de $1/\sqrt{m}$ se obtiene:

$$t_0 = \frac{(\sum t_i) \cdot (\sum \sqrt{E_i}) - (\sum t_i \cdot \sqrt{E_i}) \cdot (\sum \sqrt{E_i})}{h \cdot (\sum \sqrt{E_i}) - (\sum \sqrt{E_i})^2}$$

$$= \frac{(\sum t_i) \cdot (\sum E_i) - (\sum t_i \cdot \sqrt{E_i}) \cdot (\sum \sqrt{E_i})}{h \cdot (\sum E_i) - (\sum \sqrt{E_i})^2}$$

Conocido ya t_0 , origen de tiempos a tomar, deben modificarse todos los tiempos observados ($t_1, t_2, t_3, \dots, t_N$) en la forma:

$$T_1 = t_1 - t_0, T_2 = t_2 - t_0, T_3 = t_3 - t_0, \dots$$

$$\dots, T_N = t_N - t_0$$

Completamos este punto con un ejemplo real en el que se comenzó el análisis de muestras con un cierto retraso respecto al comienzo del infarto.

Los datos observados fueron:

Muestra número	t_i (horas)	CPK (mUI/ml)
1	0	236
2	0,25	231
3	0,75	217
4	1,25	168
5	1,75	229
6	2,25	181
7	2,75	224
8	3,25	234
9	3,75	272
10	4,50	220
11	5	284
12	6	224
13	7	314
14	8	320
15	10	349
16	12	421
17	16	426
18	20	405
19	24	383
20	28	346
21	34	295
22	39	247
23	44	192
24	48	167
25	52	130
26	56	109
27	64	80
28	68	77
29	72	72

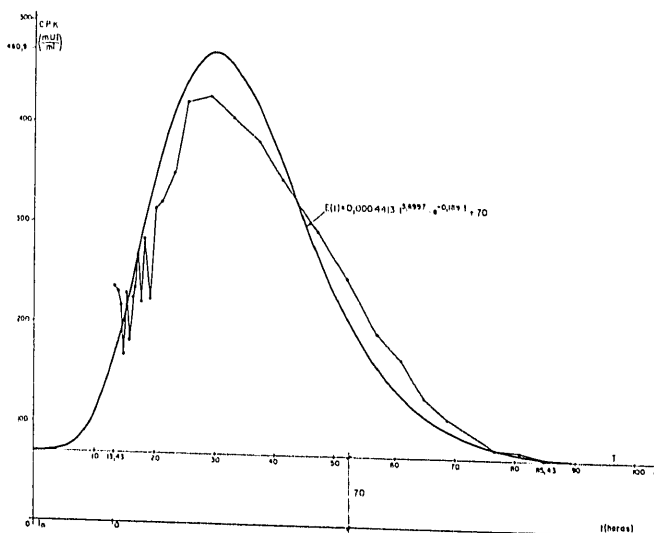


Figura 7.

Claramente, con los datos aportados, el infarto de miocardio había comenzado antes de la toma de la primera muestra. Por otra parte, la evolución

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

del infarto a las setenta y dos horas de muestrear había bajado hasta los 72 mUI/ml de CPK total, con lo cual se hizo la hipótesis de que la situación normal podía ser 70 mUI/ml.

Restando estos 70 mUI/ml a los datos observados y considerando solamente las muestras números del 1 al 16, correspondientes a la rama ascendente, se confecciona el cuadro siguiente:

t_i (horas)	0	0,25	0,75	1,25	1,75	2,25	2,75	3,25
E_i (UI/ml)	0,166	0,161	0,147	0,098	0,159	0,111	0,154	0,164

t_i (horas)	3,75	4,50	5	6	7	8	10	12
E_i (UI/ml)	0,202	0,150	0,214	0,154	0,244	0,250	0,279	0,351

$$t_0 = \frac{(\sum t_i) \cdot (\sum E_i) - (\sum t_i \cdot \sqrt{E_i}) \cdot (\sum \sqrt{E_i})}{h \cdot (\sum E_i) - (\sum \sqrt{E_i})^2}$$

En este caso se obtiene:

$$t_0 = \frac{68,5 \times 3,004 - 32,567 \times 6,841}{16 \times 3,004 - 6,841 \times 6,841} = \frac{-17,0116}{1,2669} = -13,43 \text{ horas}$$

Con $t_0 = -13,43$ horas, el tiempo de cálculo T será $T = t - t_0 = t + 13,43$, y el cuadro primero, para estimar el tamaño del infarto, será:

Muestra número	1	2	3	4	5	6	7	8
T_i (horas)	13,43	13,68	14,18	14,68	15,68	15,68	16,18	16,68
E_i (UI/ml)	0,166	0,161	0,147	0,098	0,159	0,111	0,154	0,164

Muestra número	9	10	11	12	13	14	15	16
T_i (horas)	17,18	17,93	18,43	19,43	20,43	21,43	23,43	25,43
E_i (UI/ml)	0,202	0,150	0,214	0,154	0,244	0,250	0,279	0,351

Muestra número	17	18	19	20	21	22	23	24
T_i (horas)	29,43	33,43	37,43	41,43	47,43	52,43	57,43	61,43
E_i (UI/ml)	0,356	0,335	0,313	0,276	0,225	0,177	0,122	0,097

UN MODELO MATEMATICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Muestra número	25	26	27	28	29
T_i horas	65,43	69,43	77,43	81,43	85,43
E_i (UI/ml)	0,060	0,039	0,010	0,007	0,002

En la figura 7 se han representado estos puntos en forma de poligonal.

En cuanto al cálculo del tamaño del infarto, con las muestras números 21 al 29 se obtiene el coeficiente K_d que resulta ser:

$$K_d = + 0,12094096$$

con un coeficiente de correlación $\rho = -0,97$ en el ajuste, lo que indica que éste es bueno.

El cálculo de A , α y β se realiza por los procedimientos ya expuestos, con la totalidad de los puntos, obteniéndose:

$$\alpha = 5,699729092 \quad \Gamma(1 + \alpha) = 413,2033$$

$$\beta = 0,188965609 \quad \beta^{1+\alpha} = 0,000014189$$

$$A = 0,00000044128$$

El tamaño del infarto resulta ser entonces:

$$T I = 64,186 \quad (\text{gr. Eq. CPK})$$

En la figura 7 también se representa el modelo adoptado:

$$\zeta = E(T) = 0,00044128 \cdot T^{5,69973} \cdot e^{-0,189 \cdot T} + 70$$

(mUI/ml)

5. Resumen y conclusiones.

De todo lo dicho puede concluirse cómo la teoría de los modelos viene siendo de aplicación a las diferentes ramas del saber y, en particular, a la rama de la Medicina pudiendo, como en este caso, concretar a través de estas técnicas y con exploraciones poco cruentas, estimaciones de la mayor o menor masa del músculo cardíaco destruido en el caso del infarto de miocardio.

En relación con la curva adoptada, el campo está abierto a investigaciones con otros modelos y así puede estudiarse el mismo problema fijando la curva en cuestión del tipo de la ley de Galton o logaritmo-normal, de la función beta o de otras que sean del "aire" de la evolución real observada de la CPK en sangre con una rama ascendente y otra descendente.

También merece destacarse el interés de este tipo de estudios ya que teóricamente y a través de los primeros puntos de la curva (en las primeras horas del infarto) puede calcularse la totalidad de la curva y, en definitiva, obtener a priori la evolución y el tamaño de la lesión que se va a producir.

Introducido el tratamiento médico oportuno puede cambiarse la trayectoria de la curva teórica y se estima en consecuencia con la curva real la auténtica importancia de la lesión producida. De la comparación de la lesión teórica sin tratamiento, con la lesión auténtica con tratamiento, se puede deducir la mayor o menor efectividad del tratamiento aplicado.