

MODELOS GEOMETRICOS EN LA INVESTIGACION MEDICA

Francisco PASQUEL CARBAJAL (*)

Muchas de las dificultades que se presentan en la investigación teórica de sistemas biológicos, radica en el número elevado de variables implicadas en dichos procesos, lo cual en muchos casos no permite un tratamiento analítico efectivo mediante los métodos de análisis convencionales. En el presente artículo, damos dos ejemplos en los cuales se trata de establecer dos modelos teóricos basados en dos estructuras geométricas proporcionadas por una teoría más general denominada Teoría de Catástrofes, elaborada por el matemático francés René Thom en el año 1972. Dicha teoría es muy versátil en su aplicación en diferentes ramas de la ciencia, y nos permite tener una visión del Universo mediante la cual captamos bajo ciertas condiciones el aspecto cualitativo de la dinámica de un determinado fenómeno, plasmándolo en una estructura geométrica; lo cual nos proporciona un modelo teórico

(**) Profesor Contratado de la Sección Matemáticas - PUCP

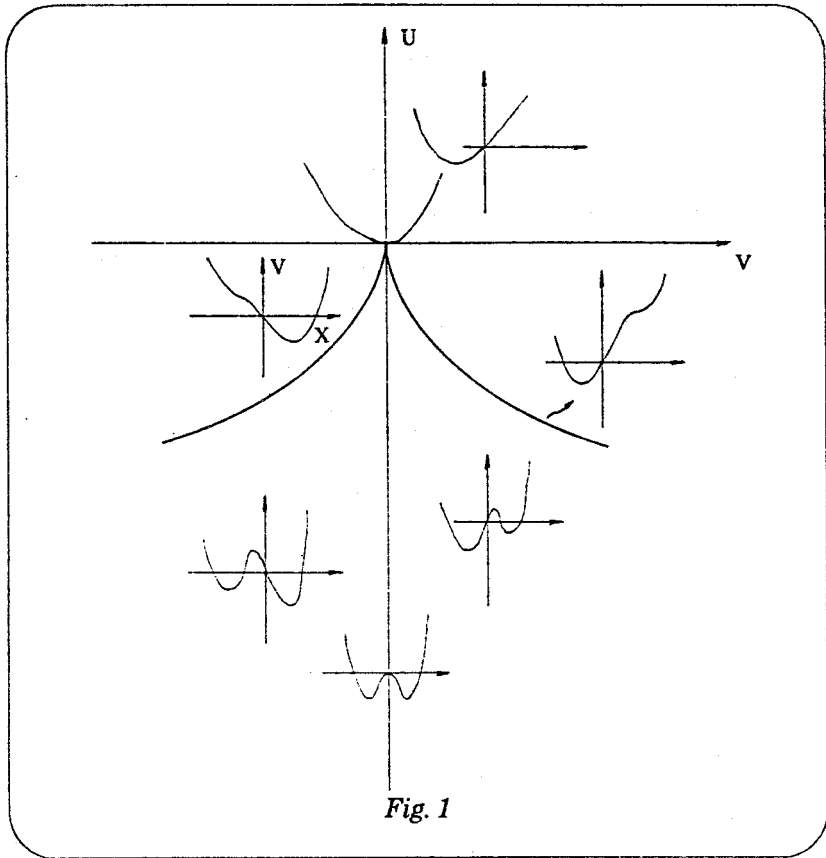
del problema real en donde podemos hacer ensayos y predicciones. Todo esto en base a una reducción en el número de variables implicadas de tal forma que se conserve la cualidad de la dinámica del fenómeno. Es así que la interpretación de numerosos datos experimentales toman una nueva dimensión bajo esta perspectiva.

El por qué la Medicina y las ciencias afines a ella deberían verse auxiliadas bajo este marco teórico, podría originar varias digresiones dirigiéndonos al aspecto técnico sustentario de la Teoría, resaltando el carácter universal de las estructuras en cuanto a permitir una visión ordenada y unificada de fenómenos en apariencia distintos que son motivo de estudio por diferentes ramas de la Ciencia; pero en conclusión, la solidez de un modelo teórico la brindará el grado de correlación entre lo que se afirma en la teoría y el problema real.

Vamos a presentar dos modelos, el primero de ellos es de tipo descriptivo en cuanto a que nos introducirá en el problema de la adecuación de una estructura geométrica a un problema real señalándonos algunos elementos técnicos necesarios para la comprensión del modelo. En este primer caso, nos ocuparemos de analizar la irreversibilidad del Shock ó Choque, estudiado por la Medicina Intensiva. En el segundo caso, desarrollamos un modelo más completo que se ocupa de una problemática compleja como es el de la Encefalopatía Hepática, que tiene la particularidad de poder explicar determinados hechos que se presentan en la investigación médica del problema, que dificultan una comprensión global del fenómeno. Asimismo plantea una orientación en el tratamiento médico para el caso de la insuficiencia hepática fulminante.

Partamos para el análisis del primer problema, describiendo en la Fig. 1, una función potencial que es en realidad una fa-

milia de funciones dependiente de dos variables U y V que denominaremos variables de control.

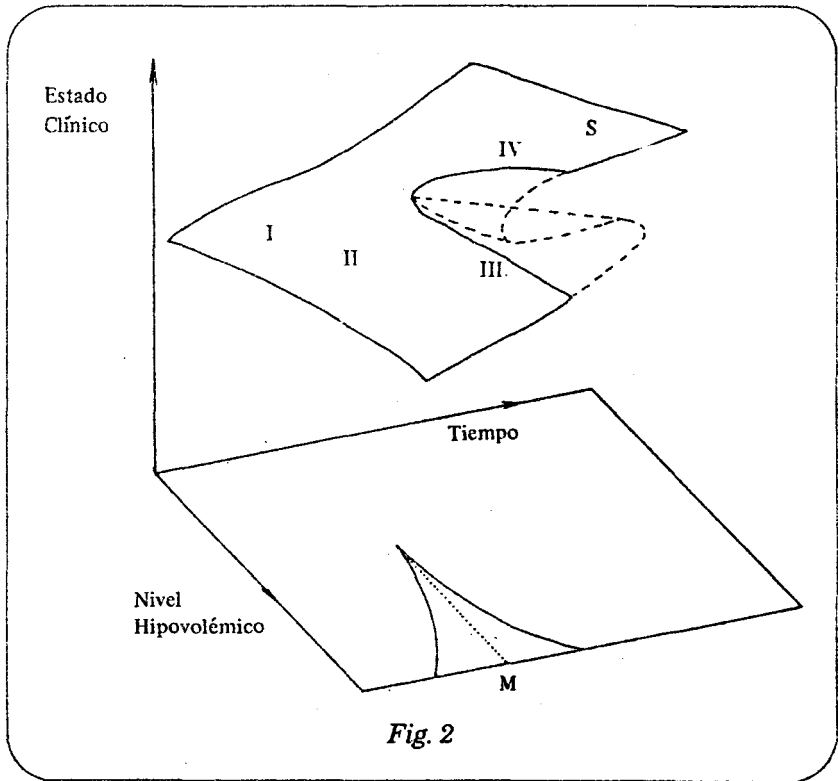


Un mínimo de la función potencial, nos indicará un equilibrio estable del sistema, mientras que un máximo ó un punto de inflexión nos indicará un equilibrio inestable.

El conjunto de puntos críticos ó superficie de equilibrio lo obtenemos hallando la derivada del potencial, obteniendo una es-

estructura geométrica, que en términos técnicos es una variedad diferenciable, que la hemos graficado en la Fig. 2 indicada con la letra S. Los números romanos nos indicarán las diferentes fases evolutivas del Shock, el número IV nos indicará la fase irreversible. El Shock es un proceso de depresión de las funciones vitales del organismo que tiene una etapa en su evolución de irreversibilidad a la que hemos hecho referencia. Estudiamos el tipo de Shock causado por pérdida de fluido vital (hipovolemia) considerando como variables de control al tiempo y al nivel de pérdida del fluido (nivel hipovolémico).

Función Potencia: $X^4/4 - UX^2/2 - VX$



En la zona inferior de la Fig. 2 apreciamos un plano con dos ejes coordenados, cada uno de los cuales lo constituye una variable de control; también apreciamos una curva en forma de cúspide. Dicha curva nos describirá en general un conjunto de puntos (denominado conjunto de catástrofes) en el espacio de control, donde la ubicación del mínimo de la función potencial se realiza mediante un cambio brusco de estado.

Las líneas punteadas indican como es la superficie considerada en su totalidad; por las características que presenta el problema que estamos estudiando, consideramos sólo la parte señalada con líneas continuas (en el lenguaje técnico estaríamos aplicando una convención, denominada en este caso convención de Maxwell), constituyendo ahora el "conjunto de catástrofes" la línea punteada señalada por la letra M.

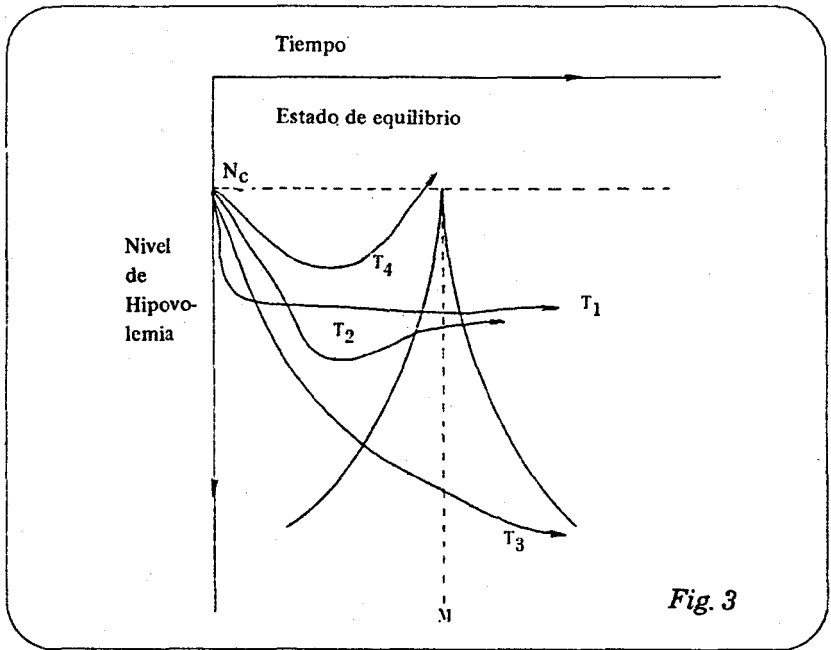


Fig. 3

Si analizamos diferentes trayectorias sobre el espacio de control Fig. 3, reproduciremos diferentes problemas que se presentan con el Shock en la realidad.

En la Trayectoria T_1 : Tenemos un nivel de hipovolemia mantenido más o menos constante, en donde con el transcurso del tiempo al atravesar el eje M, entra en la etapa de irreversibilidad IV.

En la Trayectoria T_2 : En dicha trayectoria apreciamos un proceso hipovolémico parcialmente contrarrestado y que desemboca también en una fase irreversible con el transcurso del tiempo.

En la Trayectoria T_3 : En esta trayectoria tenemos un proceso progresivo sin corrección de volemia y que llega hasta la fase IV.

En la Trayectoria T_4 : Finalmente en esta trayectoria tenemos un proceso de Shock contrarrestado, que no llega a la fase IV, ingresando a un estado de equilibrio y recuperación.

La estructura geométrica descrita nos está indicando como causas de la aparición de un estado de irreversibilidad:

- a) El transcurso del tiempo sin tratamiento con un nivel de hipovolemia superior al crítico (trayectorias T_1, T_3).
- b) No está corregido adecuadamente el factor hipovolémico (trayectoria T_2).

El modo de contrarrestar estas causas, según se aprecia en la Fig. 3, implicará un tratamiento que coincide con el que básicamente se sigue en el caso real, que es la corrección adecuada del nivel hipovolémico en el tiempo preciso, tendiente a superar el nivel crítico: N_c (terapia con fluidos), un ingreso del paciente en la Zona IV haría inútil este esfuerzo de corrección.

En el segundo caso analizamos la Encefalopatía Hepática; en términos generales es una alteración del estado de conciencia y función neurológica anormal producto de una afección hepática. Las variables de control que se consideraron fueron: la concentración de amonio en la sangre; los ácidos grasos de cadena corta y la acumulación de falsos neurotransmisores.

Muchos esfuerzos se han realizado para hallar una correlación entre la concentración de amonio en la sangre y el estado neuropsíquico de pacientes con encefalopatía hepática. Sin embargo, las concentraciones de amonio no se correlacionan con la severidad del síndrome; luego las numerosas investigaciones no han demostrado un paralelismo entre la progresiva agravación clínica y la elevación de amonio sanguíneo en pacientes con encefalopatía hepática. Veremos que esto puede tener una explicación dinámica en el análisis que efectuemos más adelante en un modelo geométrico adecuado. Con los ácidos grasos de cadena corta suceder un fenómeno análogo, existiendo escasa correlación entre el estado cerebral de pacientes con cirrosis y los niveles hemáticos de ácidos grasos. Con respecto a los falsos neurotransmisores, se ha postulado su papel relevante dentro del desarrollo del síndrome.

El cuadro clínico que se presenta sintéticamente revela los siguientes estados: 1) Estado de delirio. 2) Estupor. 3) Coma agitado. 4) Coma calmo hipotónico. 5) "Coma de passé". El modelo geométrico que proponemos es el que nos proporciona la denominada "Cola de Milano" con la elección de ejes señalada en la Fig. 4.

La función potencial tomará diferentes formas de acuerdo a la posición del punto (U, V, W) en el espacio de control. Tal como apreciamos en el modelo anterior, el análisis de la naturaleza de los puntos críticos de la función potencial es lo que nos llevará a la descripción del comportamiento de dicha función luego anali-

zando las raíces de la ecuación: $X^4 + UX^2 + VX + W = 0$ llegaremos a las figuras 5 y 6 para los diferentes casos.

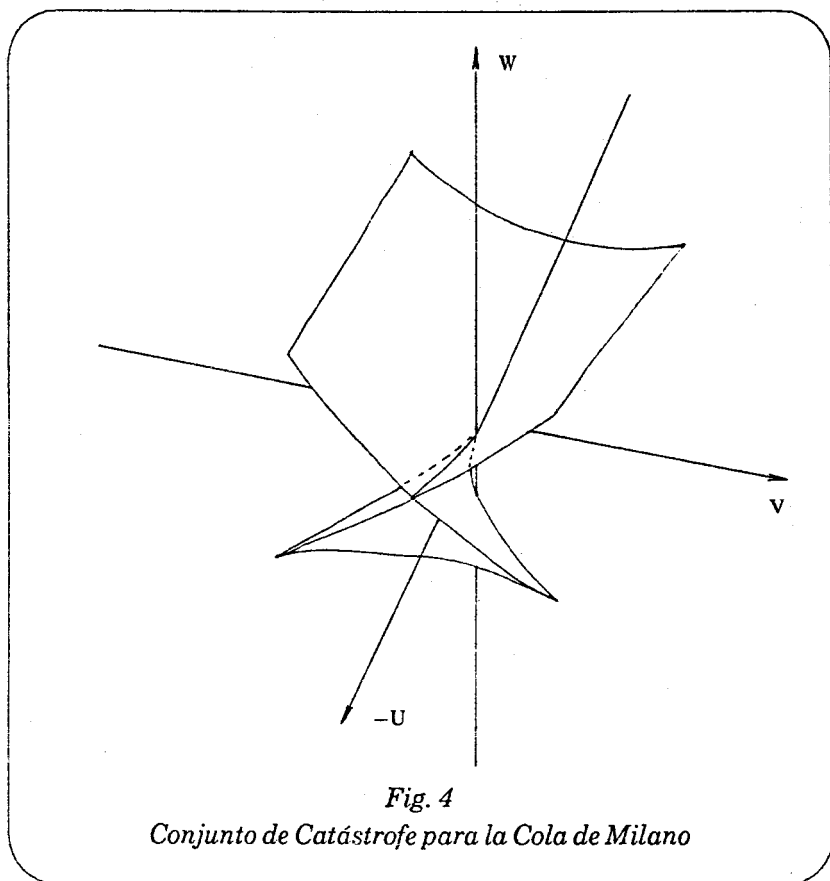


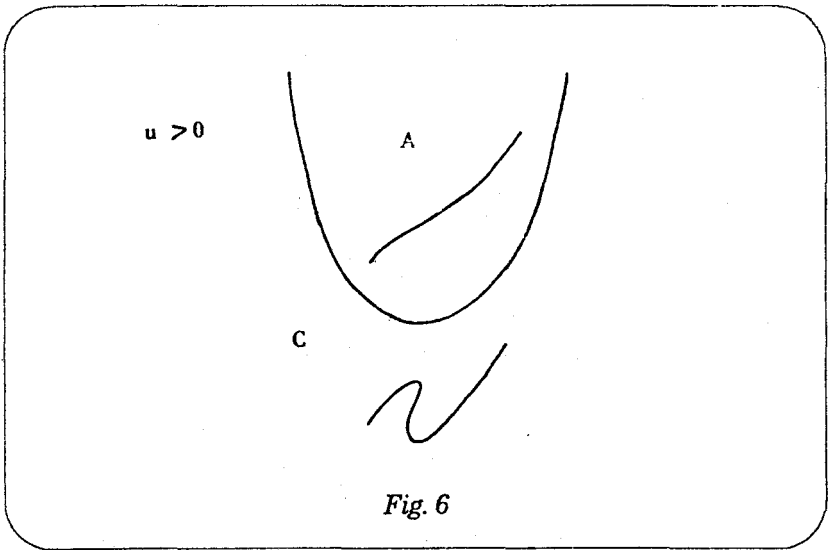
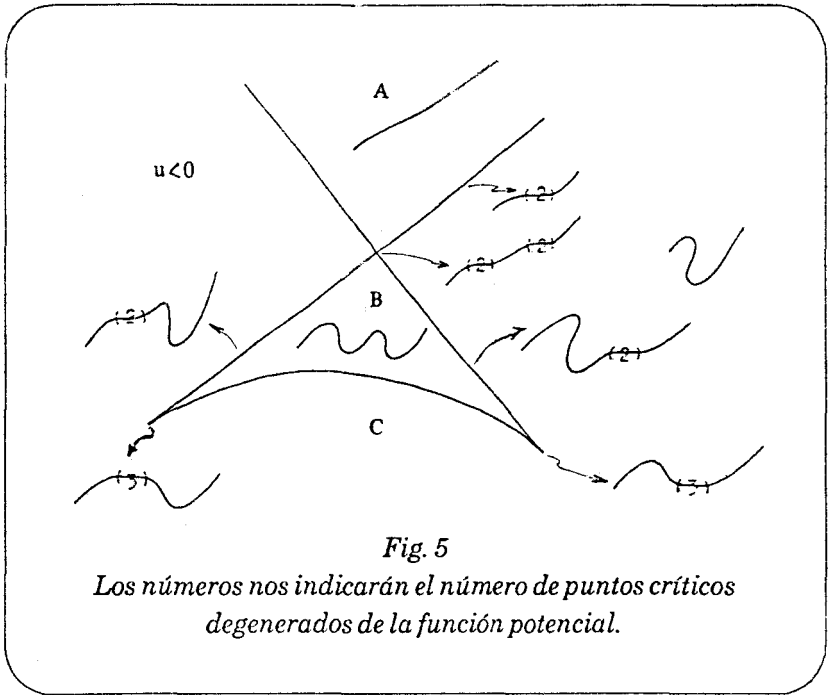
Fig. 4
Conjunto de Catástrofe para la Cola de Milano

Función Potencial: $X^5/5 + UX^3/3 + VX^2/2 + WX$

W = Concentración de falsos neurotransmisores.

-U = Concentración de amonio sanguíneo con signo negativo.

V = Concentración de ácidos grasos de cadena corta.



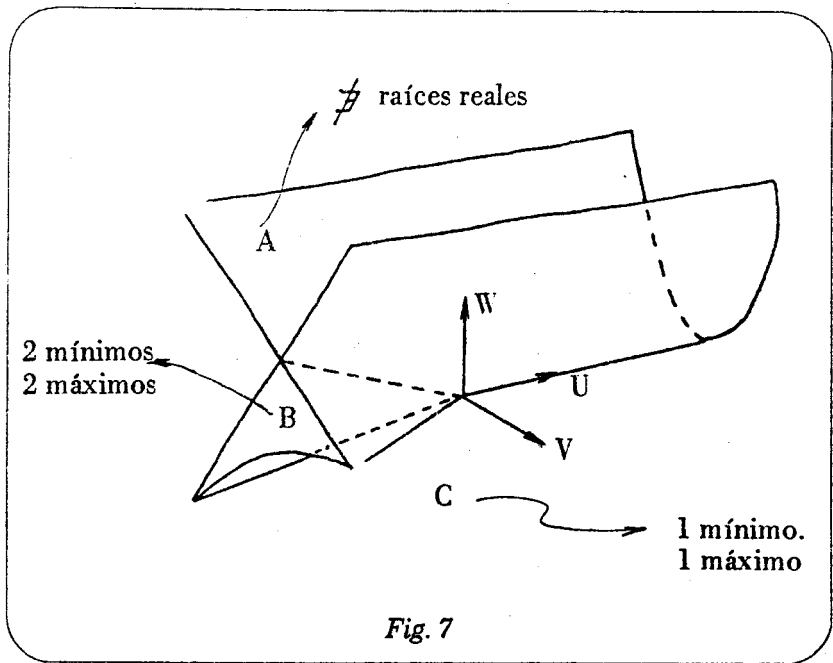


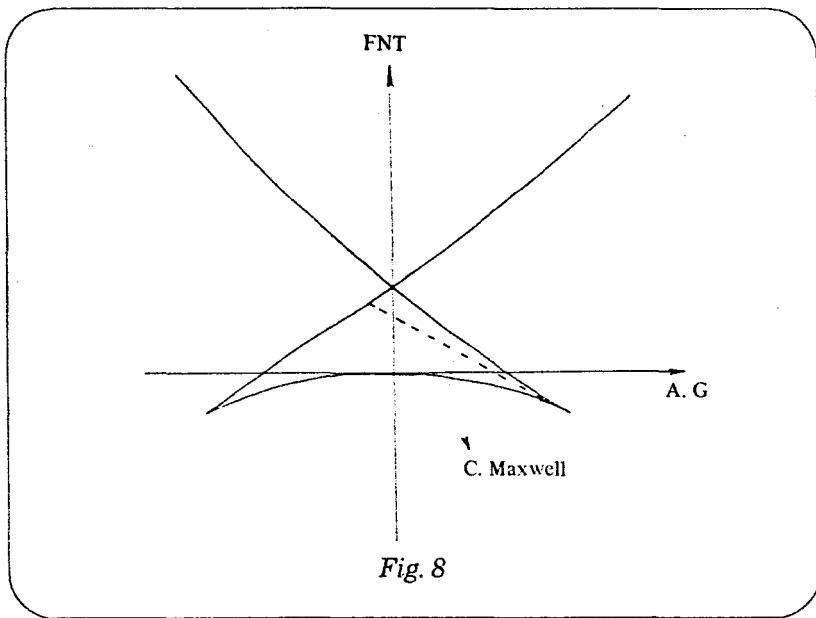
Fig. 7

En las figuras indicadas, hemos señalado 3 regiones: A, B y C. En la región A, la ecuación no tiene raíces reales (son imaginarias conjugadas); con lo que la función potencial no poseerá ni máximos ni mínimos.

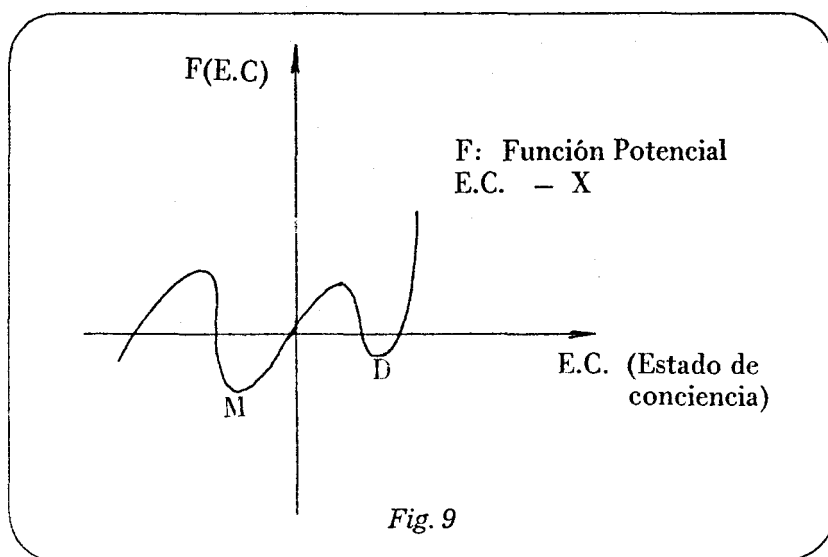
En la región B, la ecuación tiene sus cuatro raíces reales, existiendo dentro de dicha región 2 mínimos y 2 máximos en la función potencial. Finalmente, en la región C, la ecuación posee 2 raíces reales; la función potencial tendrá sólo un máximo y un mínimo, Fig. 7. Denominaremos catástrofe al cambio discontinuo o súbito experimentado por los estados de un proceso en su transición entre dos regímenes estables de la función potencial, cuando las variables de control que influyen el comportamiento del mismo, varían suavemente en la vecindad de un determinado punto. Luego tendremos lo siguiente:

La patología daría un primer paso en su génesis con la elevación del nivel de amonio, actuando en nuestro modelo como variable de control, dicha concentración con signo negativo. El paciente inicialmente se encontraría en el régimen derecho: D (Fig. 9), la elevación del amonio lo sitúa en el interior del triángulo curvilíneo, estando potencialmente dispuesto a sufrir la encefalopatía.

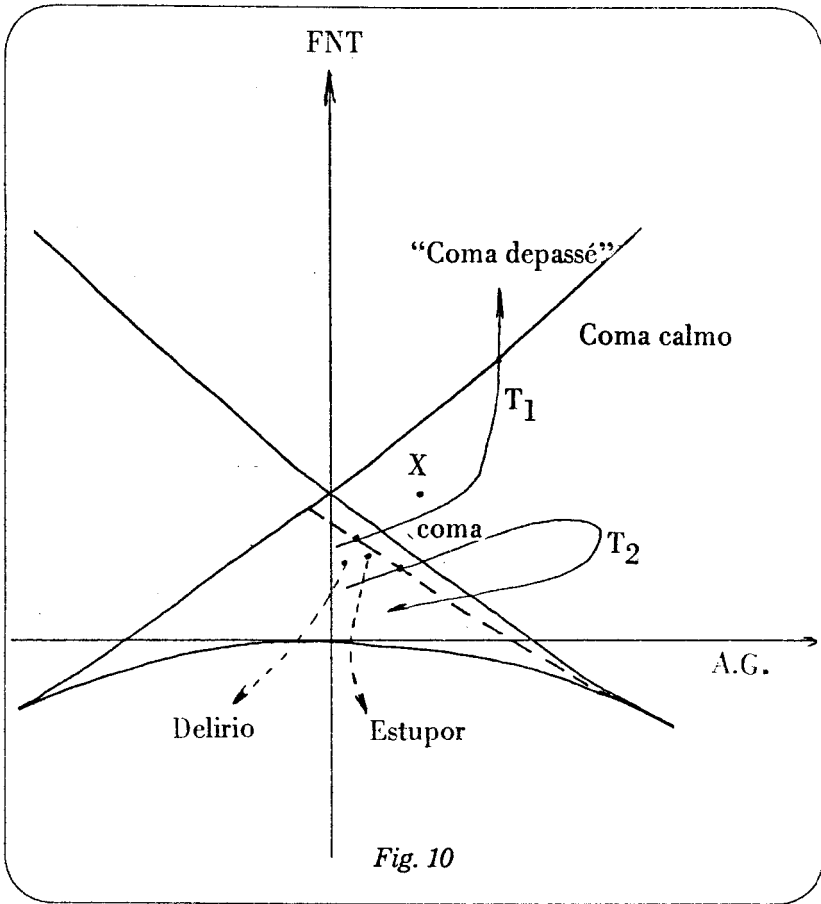
En la trayectoria T_1 (Fig. 10), observamos las diferentes fases de la agravación progresiva del cuadro clínico; notemos que el nivel de amonio puede permanecer más o menos constante, sin embargo el proceso evolutivo de agravamiento seguirá su curso, dependiendo ahora de los ácidos grasos (A.G) y de los falsos neurotransmisores (FNT); explicándose los resultados experimentales, en particular los de amonio sanguíneo de Gonzales Bacón a los cuales nos referimos anteriormente.



El coma o catástrofe ocurrirá en el punto donde atraviesa la trayectoria el conjunto de Maxwell; el régimen derecho D, pasa hacia el régimen medio M; en el "coma de passé", el paciente entra en un estado inestable descrito anteriormente, que lo conduce al fallecimiento, desapareciendo el régimen medio hacia $-\infty$ ocurriendo otra catástrofe. Notemos finalmente la no correlación entre la progresión del agravamiento de la encefalopatía y la concentración de los ácidos grasos, la cual puede llegar a un nivel más o menos constante; resultado también acorde con los datos experimentales.



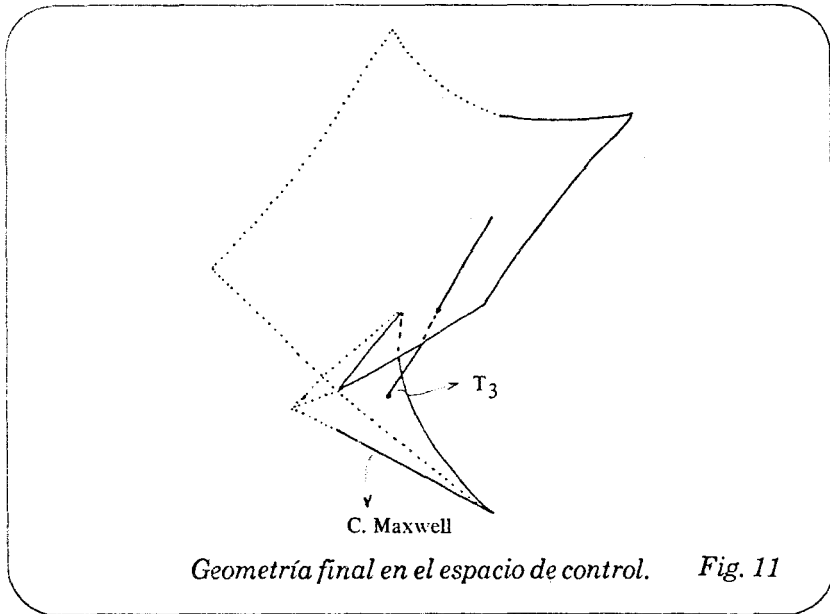
En la trayectoria T_2 tenemos un coma reversible; notemos la disminución en la concentración de los ácidos grasos. Observemos que un aumento de nivel en dicha concentración con un FNT más o menos bajo, puede llevar hacia un coma reversible, del tipo enunciado en la bibliografía sobre las investigaciones con dichos ácidos.



Analizando las variables de control en el modelo geométrico, podemos observar ciertas consecuencias con respecto a la dinámica de la patología cuyo estudio nos ocupa. Por ejemplo, si un paciente estuviera en un estado de coma en el punto señalado con la letra "x" en la Fig. 10; tenemos que una reducción exclusiva en el nivel de amonio (en valor absoluto), manteniéndose los niveles patológicos de FNT y A.G. indicados, podría profundizar el estado de coma hasta el "coma dépassé", como lo indica la trayectoria T3 en la Fig. 11.

Por otro lado, siguiendo con el paciente en coma en el punto "x" en la Fig. 10, observamos que una reducción en el nivel de FNT, puede sacarlo del estado de coma al atravesar el conjunto de Maxwell. Luego es relevante como primera medida la reducción en el nivel de FNT, que como evidencia el modelo juega un papel de mucha importancia, acompañándose luego, de una reducción en amonio y A.G.

Otra investigación que sugiere el modelo, es la relacionada con la encefalopatía hepática en el caso fulminante; se diferencia del caso crónico que hemos tratado, principalmente en su aspecto evolutivo, presentándose el coma rápidamente. Se desarrolla este proceso en pacientes cuya función hepática antes del inicio de la enfermedad se presupone que era normal; cualquiera sea la terapéutica asumida, la mortalidad es muy elevada (alrededor del 80%).



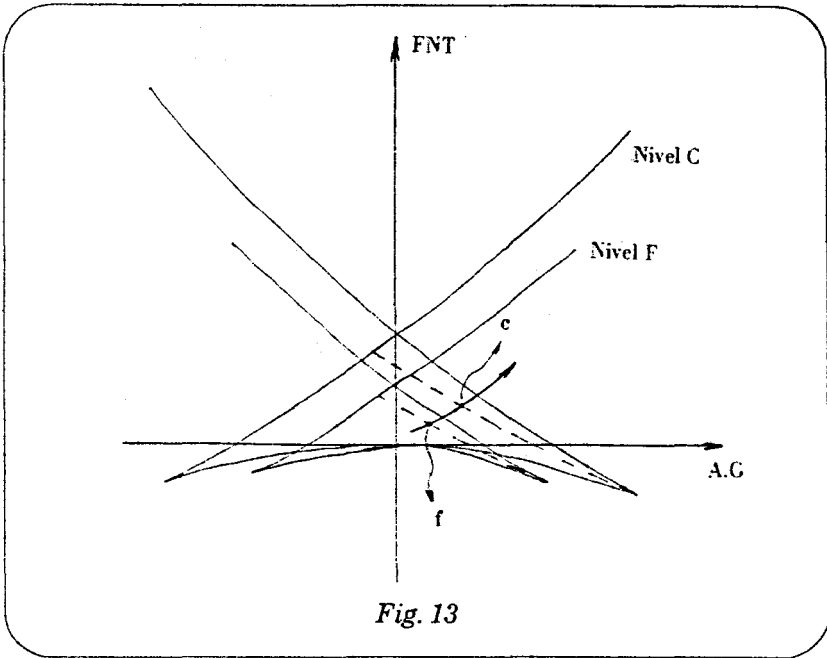


Fig. 13

Luego de todo esto se infiere que un **tratamiento** para esta patología aguda sería una **elevación en el nivel de amonio** hasta un nivel de cronicidad (nivel C), antes que se produzca el coma; esto en teoría retardaría la aparición de éste. Se procederá luego a bajar, principalmente el nivel de FNT (existen drogas para ello como la L'dopa). Elevar el nivel de amonio en un paciente agudo después de su entrada al coma, en teoría, (figuras 12-13), podría también ser de beneficio, inclusive hasta lograr revertir el coma, siempre que los niveles no fueran tan altos como para ingresar en alguna "Catástrofe encadenada", (en donde una de las variables actuaría como control en el modelo de otro proceso).

El **amonio** cuya presencia es cuestionada en estas patologías, jugaría dentro de ciertos límites de acuerdo al desarrollo de nuestro modelo geométrico, un **papel también de retardo** en las

crisis encefalopáticas; explicándose de esta manera los niveles altos en casos de cronicidad.

Bibliografía.

- [1] *Arnold, V.I.* Catastrophe Theory. Moscow 1981.
- [2] *Bröcker, T.H. and Lander, L.,* Differentiable Germs and Catastrophes. Cambridge University Press 1975.
- [3] *Callahan, J.,* A Geometric Model of Anorexia and its Treatment. Mathematics Institute University of Warwick 1981.
- [4] *Chillingworth, D.R.J.,* Structural Stability of Mathematical Models: The Role of the Catastrophe Method. Department of Mathematics University of Southampton. En: Mathematical Modelling. J.G. Andrews R.R. Mc Lone p. 231–258. London 1976.
- [5] *Gilmore, R.,* Catastrophe Theory for Scientists and Engineers. Wiley interscience, 1981.
- [6] *Golubitsky, M. Guillemin, V.,* Stable Mappings and their Singularities. Springer – Verlag. 1980.
- [7] *Güttinger, W.,* Catastrophe Geometry in Physics and Biology. En: Physics and Mathematics of the Nervous System. Conrad – Guttinger – Dalcin ed. p. 2–30. Springer Verlag 1974.
- [8] *Hirsch, M. Smale, S.,* Differential Equations Dynamical Systems and Linear Algebra.

- [9] *Lovesio, Carlos* Medicina Intensiva. El Ateneo. Buenos Aires 1981.
- [10] *Lu, Y.C.*, Singularity Theory and an Introduction to Catastrophe Theory. Springer, Berlin and New York 1976.
- [11] *Northcott, D.B.*, Ideal Theory. Cambridge University Press. 1968.
- [12] *Poston, T. Stewart, I.*, Catastrophe Theory and its Applications. Pitman 1978.
- [13] *Saunders, P.T.*, An Introduction to Catastrophe Theory.
- [14] *Singer, I.M., Thorpe, J.*, Manifolds. Lecture Notes on Elementary Topology and Geometry.
- [15] *Sotomayor, J.*, Singularidades das Aplicações Diferenciais. Impa.
- [16] *Thom, R.*, Structural Stability and Morphogenesis. Benjamín - Addison Wesley, New York 1975.
- [17] *Zeeman, E.C., Trotman, D.*, The Classification of elementary Catastrophes of Codimension ≤ 5 . En: Structural Stability the Theory of Catastrophes and Applications in the Sciences. p. 263-327. Springer Verlag 1976.

Una exposición de los aspectos técnicos, así como los detalles del campo médico, de las problemáticas expuestas, se podrán consultar en el trabajo: Tesis: Magister en Matemáticas P.U.C. "Modelos Geométricos en Medicina Intensiva", Francisco Pasquel Carbajal.