

MODELOS y SIMULACIÓN

CURSO 2024

Compartimentales

Dr. Ricardo L. Armentano
Lic en Ing Biol Lucia Lemes



23/9/2024

1

Los diferentes abordajes de la modelización

MODELADO DEL SISTEMA	MODELADO DE LOS DATOS	VALIDACIÓN DEL MODELO
Modelos estáticos Modelado lineal Modelado distribuido Modelado no lineal Modelado compartimental Modelado variable en el tiempo Modelado estocástico	Modelado de una sola variable que ocurre espontáneamente Modelado de una sola variable en respuesta a una perturbación Dos variables causalmente relacionadas Modelado de entrada/salida para control Modelado de entrada/salida: Respuesta a impulsos y deconvolución	Estrategias de validación Validación de un modelo único - Enfoque básico Validación de un modelo único - Cuantitativo adicional Herramientas para modelos identificados numéricamente Validación de modelos competidores

Modelado lineal

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado lineal	El modelo circulatorio de Windkessel Eliminación de un solo compartimento Intercambio de gases La dinámica de una extremidad oscilante Un modelo de regulación de la glucosa

Modelado no lineal

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado no lineal	El modelo del potencial de acción Dinámica enzimática Barorreceptores Control nervioso central de la frecuencia cardíaca

Modelado distribuido

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado distribuido	Intercambio sangre-tejido Eliminación hepática de materiales Médula renal

Modelado compartimental

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado compartimental	Regulación del receptor de insulina Modelado de la acción de la insulina Regulación de la hormona tiroidea Modelado del control químico de la respiración

Modelado variable en el tiempo

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado variable en el tiempo	Un ejemplo de modelado cardíaco

Modelado estocástico

MODELADO DEL SISTEMA	Ejemplos
Modelado estocástico	Modelado celular Secreción de insulina Modelo de Markov

Modelado datos

MODELADO DE LOS DATOS	Ejemplos
Modelado de una sola variable que ocurre espontáneamente	Temperatura Potasio en la orina Ritmos gastrointestinales Series temporales hormonales

Modelado datos

MODELADO DE LOS DATOS	Ejemplos
Modelado de una sola variable en respuesta a una perturbación	Datos de monitoreo de glucosa en el hogar Respuesta a la terapia farmacológica - Predicción de Respuesta del broncodilatador

Modelado datos

MODELADO DE LOS DATOS	Ejemplos
Dos variables causalmente relacionadas	Hormona/hormona y Sustrato/hormona Series Respuesta del sodio en la orina a la carga de agua

Modelado datos

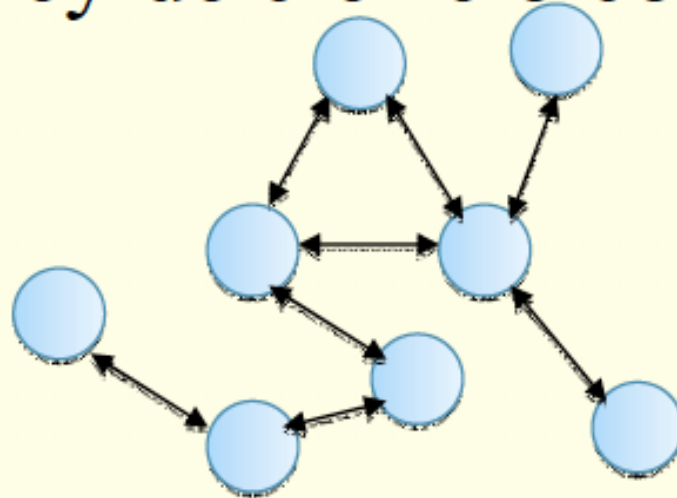
MODELADO DE LOS DATOS	Ejemplos
Modelado de entrada/salida para control	Control de la pupila Control de la glucosa en sangre mediante insulina Control de la presión arterial mediante nitroprusido sódico

Modelado datos

MODELADO DE LOS DATOS	Ejemplos
Modelado de entrada/salida: Respuesta a impulsos y deconvolución	Estimación de la respuesta al impulso La Integral de Convolución Reconstrucción de la entrada

Compartimental:

- El sistema puede ser subdividido en un conjunto acotado de subsistemas (variables endógenas)
- Sistemas estables
- Existe una ley de cierre o conservación



Definiciones Compartimento...

- 1948: Sheppard estudia problemas de cinética química y define compartimento como: “**volumen fijo de material homogéneo**”.
- Posteriormente: “**Cantidad** de algún material que **actúa cinéticamente**, tanto si está **mezclado** como si forma parte de una **reacción química** ó en **transporte de material** entre dos regiones.”

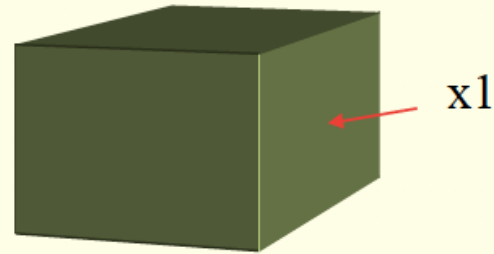
Compartimento

definición actual

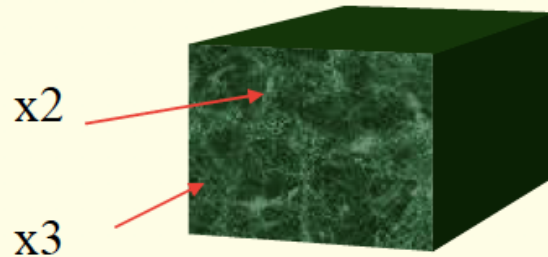
Región o volumen cuya
distribución de
sustancia o energía es
uniforme

Definiciones Compartimento...

- I. Cantidad de un material en un espacio físico.

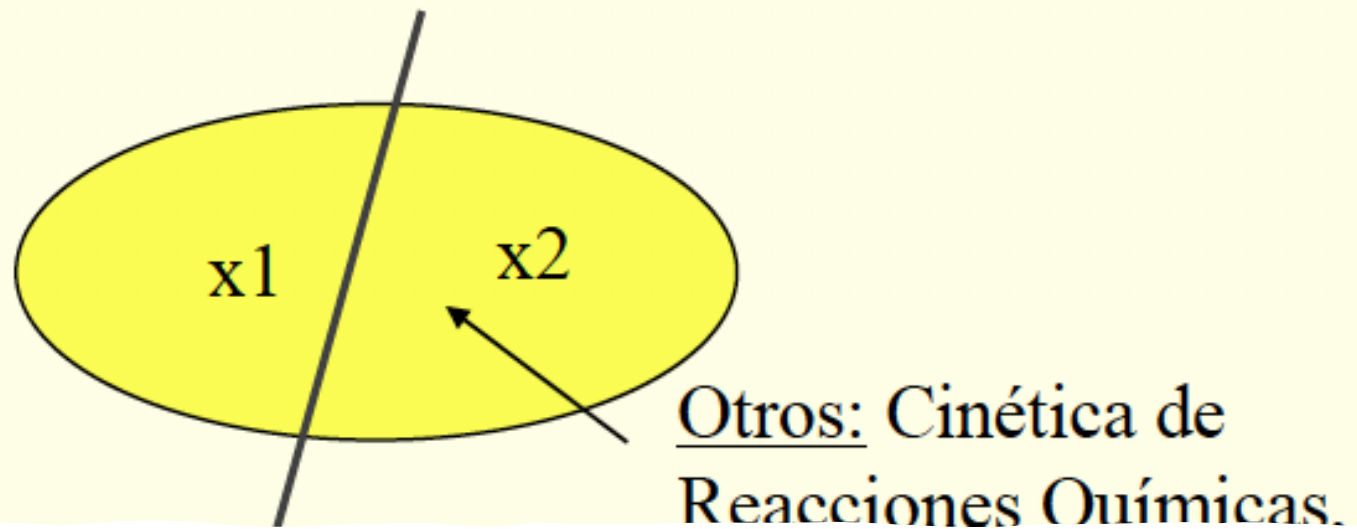
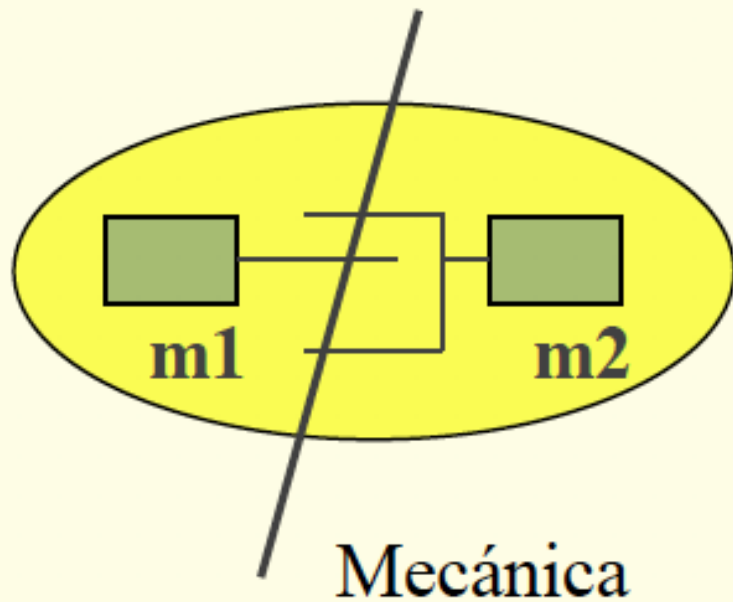
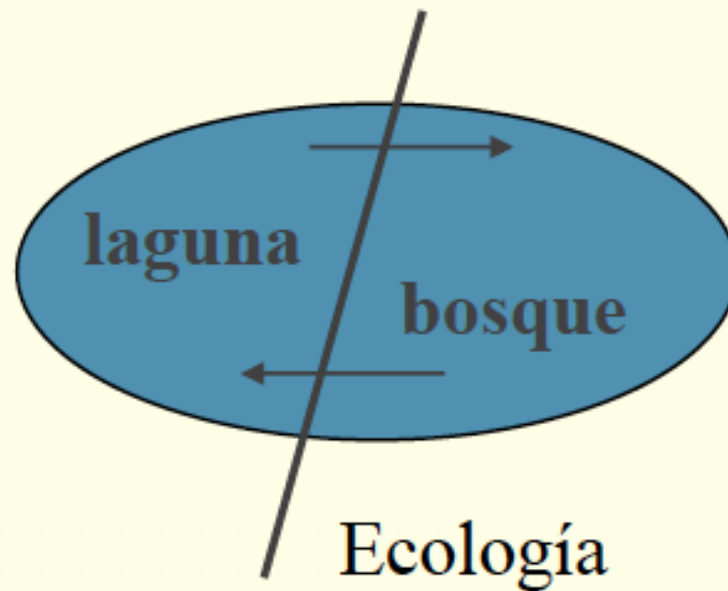
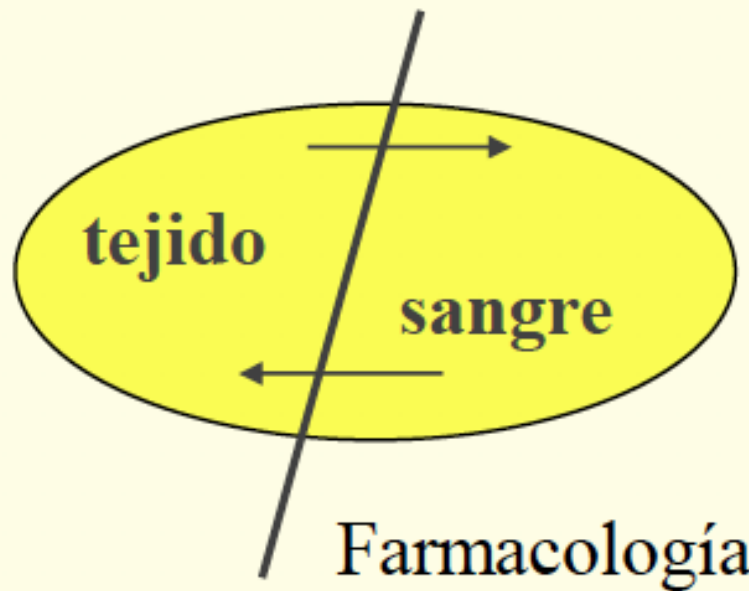


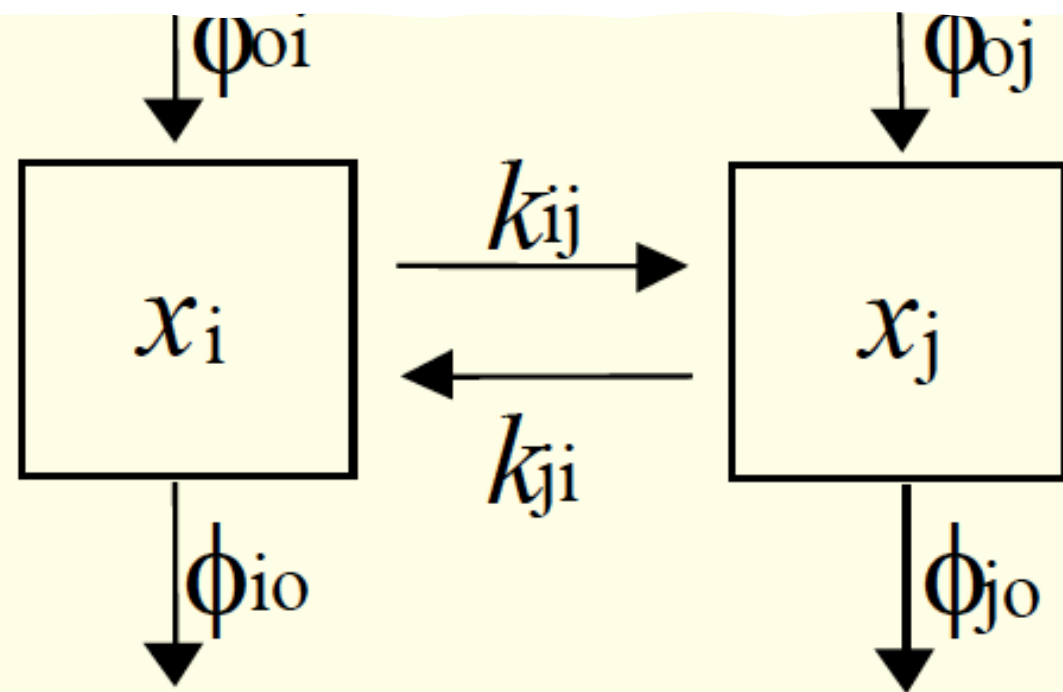
- II. Diferentes sustancias en un mismo espacio físico.



Compartimento: características

- **Diferentes compartimentos** pueden ser diferentes **sustancias, energías**, materiales, etc.
- El **transporte de flujo** de uno a otro significa una transformación que no necesita estar acompañada de otro volumen, es decir, esta **transformación puede ocurrir en un mismo espacio físico**.
- Existe una ley de **conservación** de alguna cantidad (masa, energía o cualquier otra entidad física).



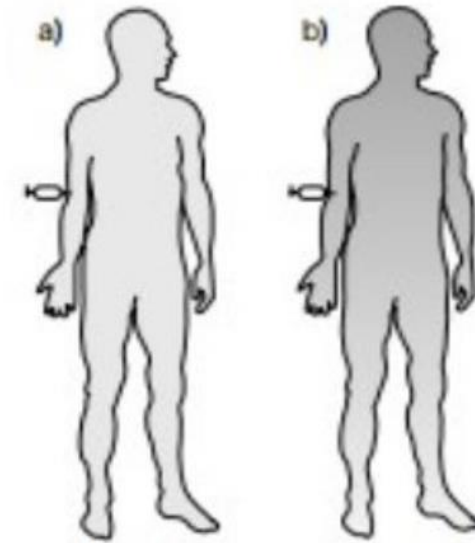


- Lo que sale debe ser igual a lo que entra (por unidad de tiempo) \rightarrow Conservación
- Lo que hizo al análisis compartimental particularmente atractivo en ciencias físicas o biológicas es su “**intuitiva razonabilidad**”.

MODELOS COMPARTIMENTALES

1-MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

- ✓ Es el modelo más simple, por el sentido unidireccional del ingreso y eliminación del fármaco.
- ✓ No hay barreras que dividan al organismo en compartimientos.
- ✓ Se aplica a fármacos capaces de repartirse uniformemente por **TODOS** los tejidos y órganos.
- ✓ Acá el fármaco se administra por cualquier vía .
- ✓ La velocidad de distribución es **ALTA**



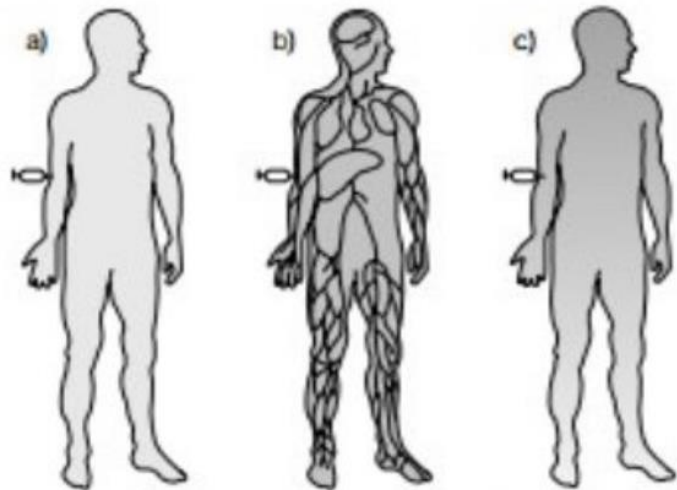
Modelo monocompartimental

- a) antes de la administración.
- b) después de la administración del fármaco. su distribución es rápida y uniforme.

MODELOS COMPARTIMENTALES

2- MODELO BICOMPARTIMENTAL.

- ✓ Modelo donde hay dos compartimientos el intercambio entre los distintos tejidos, órganos y fluidos es más **LENTO**.
- ✓ En este modelo consideramos: compartimiento central y periférico



- a) antes de la administración
- b) inmediatamente después el fármaco difunde a los órganos bien irrigados.
- c) luego se equilibra con el resto del organismo .

MODELOS COMPARTIMENTALES



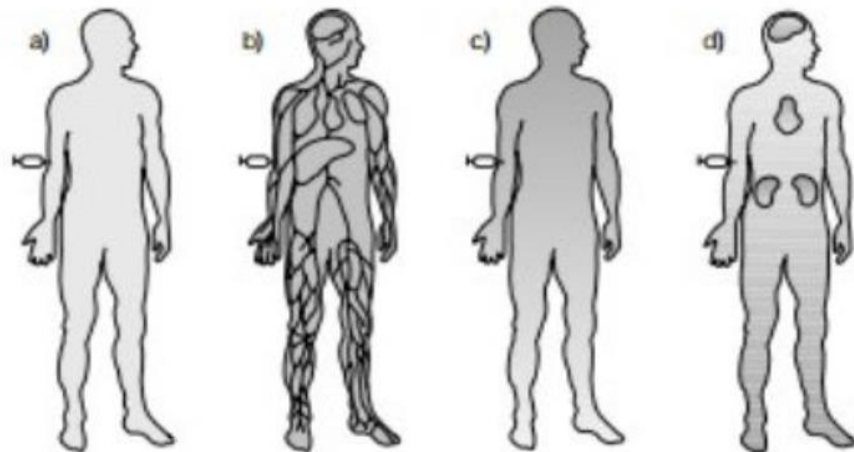
3- MODELO TRICOMPARTIMENTAL.

Se caracteriza por la existencia de 3 compartimientos:

C. central: caracterizada por: Alta perfusión permite la entrada y salida de fármacos con facilidad.

C. periférico I: formado por los órganos con perfusión intermedia.

C. periférico II: formado por órganos de baja perfusión.



- a) antes de la administración.
- b) inmediatamente después el fármaco difunde a los órganos bien irrigados.
- c) luego se equilibra con el resto del organismo.
- d) la acumulación continua en los órganos a los que el fármaco se fija fuertemente.

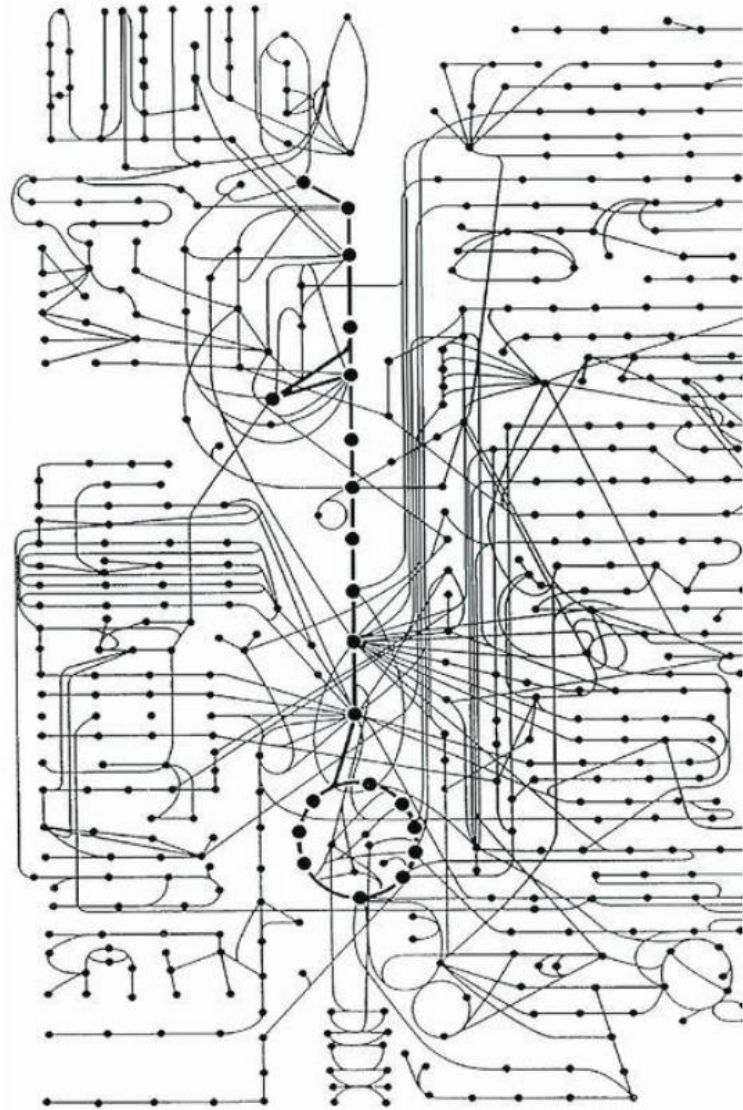


Diagrama en Bloques del funcionamiento vital de una bacteria

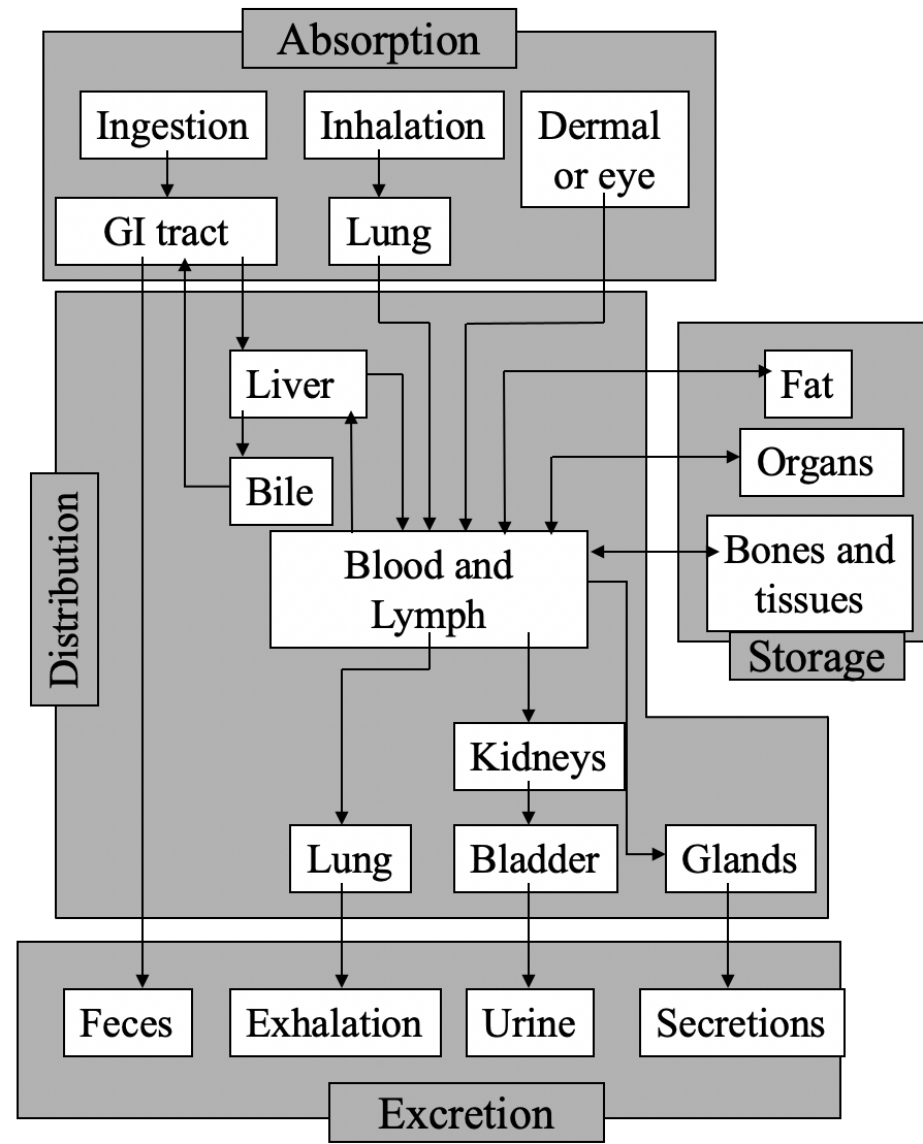
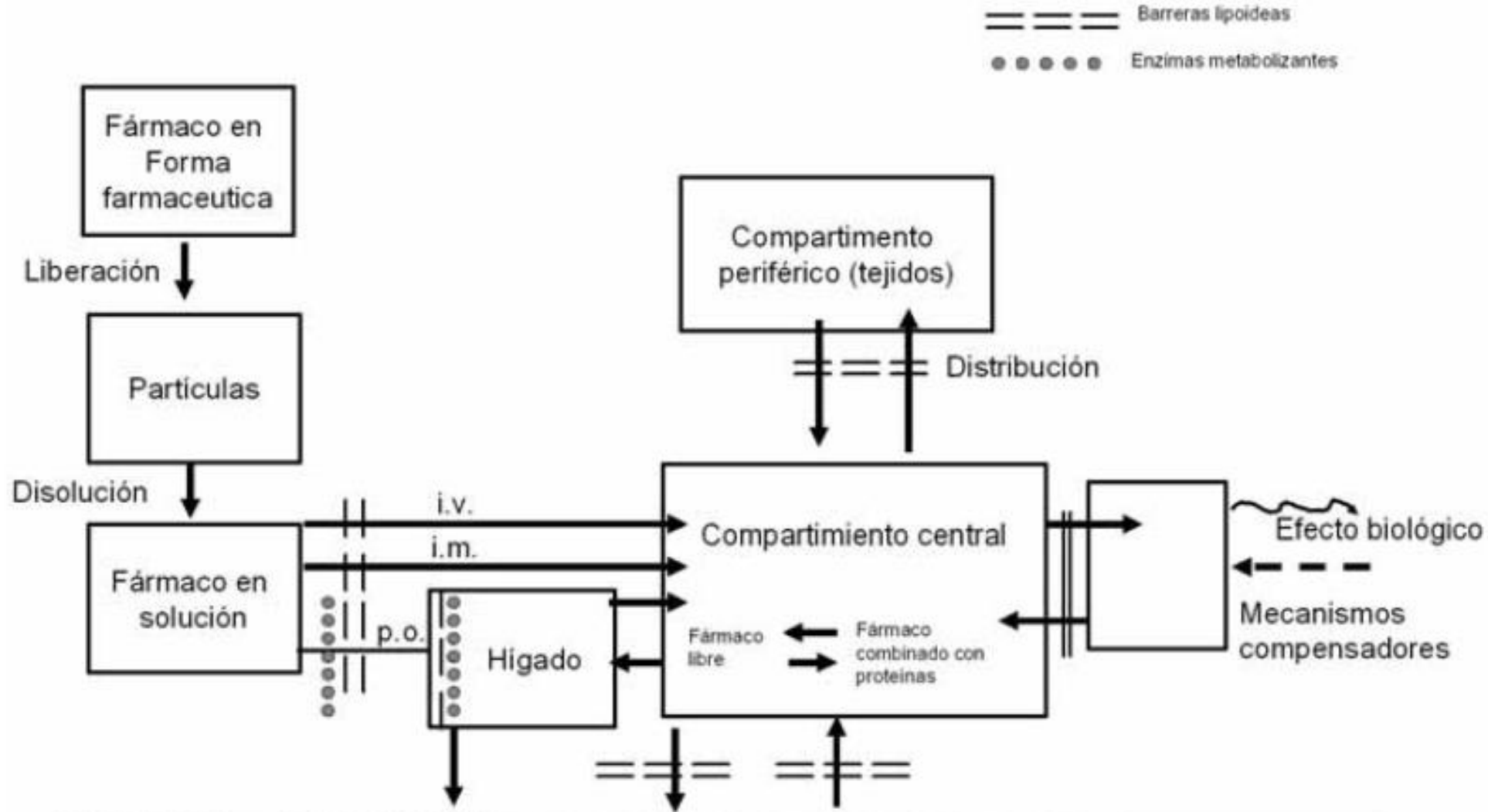
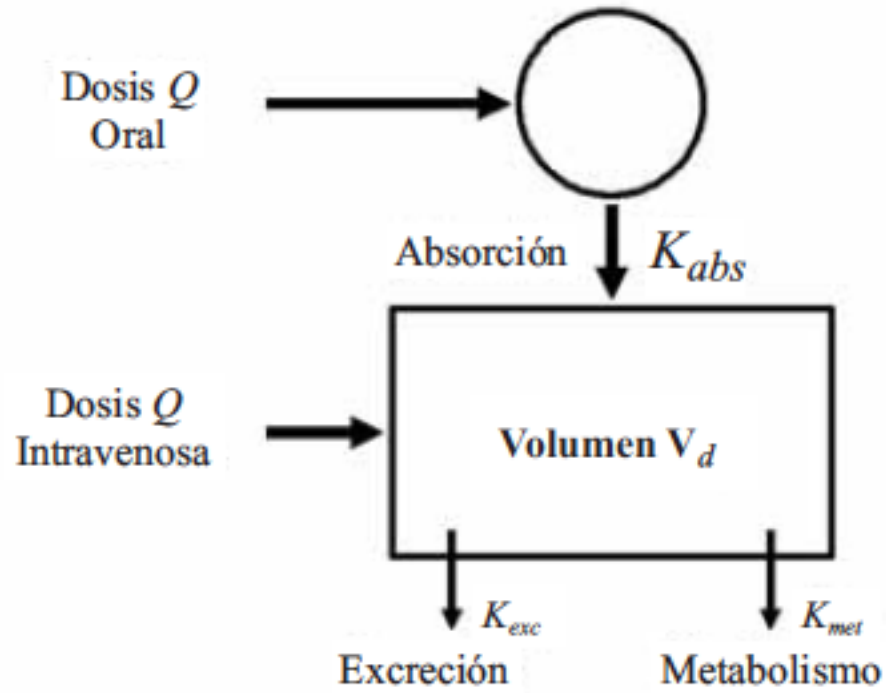


Diagrama en Bloques del modelo multi compartimental de un animal

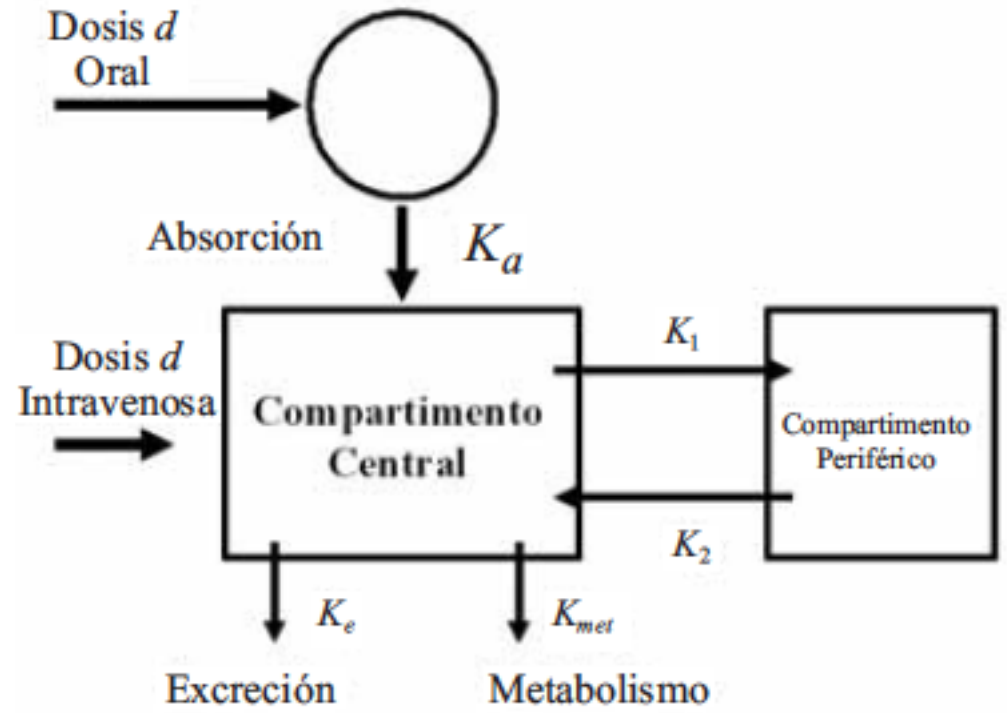


ABSORCION	METABOLISMO	EXCRECION	REABSORCION	LUGAR DE ACCION	RESPUESTA OBSERVADA
Gastrointestinal	Activación	Urinaria	Renal, tubular	Sistemas enzimáticos	Terapéutica
Percutánea	Desactivación	Biliar	Enterohepática	o "receptores"	Tóxica
Subcutánea	Polarización	Pulmonar		o órganos específicos	
Intramuscular		Saliva			
Ocular, nasal					
Pulmonar					
Sublingual, etc					

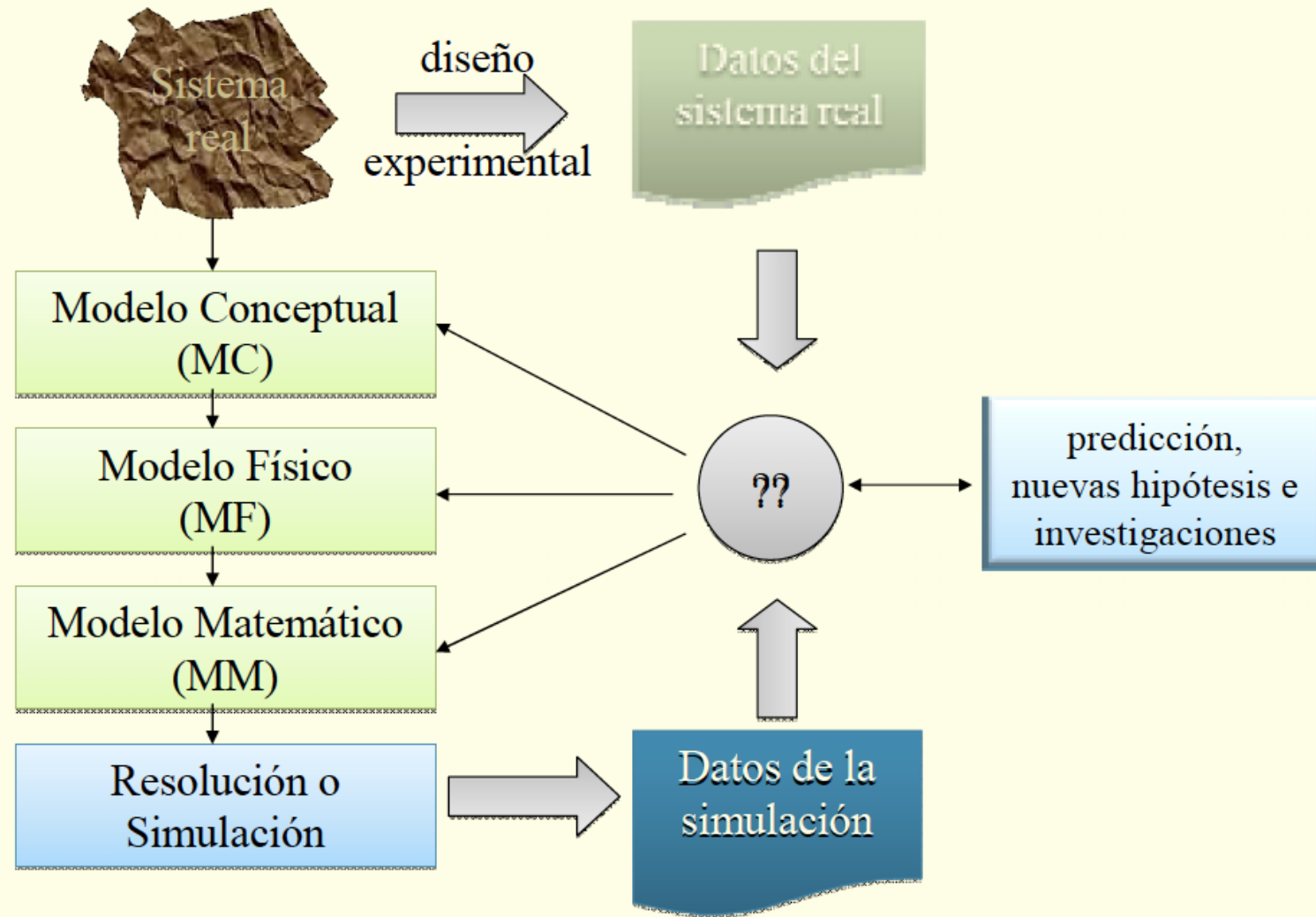
Modelo de 1 compartimento



Modelo de 2 compartimentos

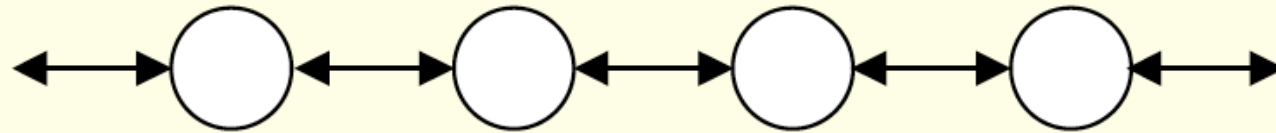


Etapas de la modelización



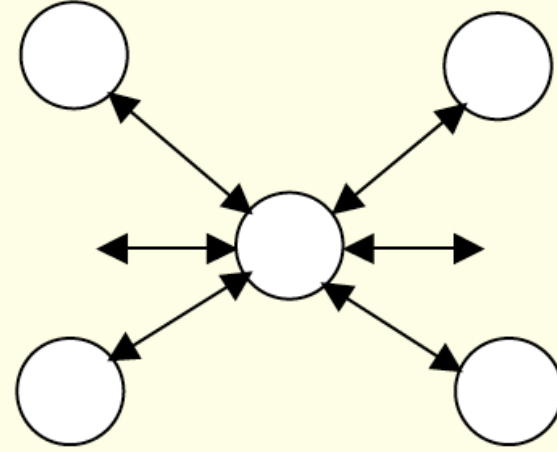
MC \rightarrow MF: sistemas catenarios

- Los compartimentos están conectados en serie y cada compartimento intercambia exclusivamente con el precedente y con el siguiente



MC \rightarrow MF: sistemas mamilares

- Un compartimento central (madre) está rodeado por compartimentos periféricos (hijos) que intercambian exclusivamente con el compartimento central



MF \rightarrow MM: ecuaciones

- Los modelos compartimentales son normalmente representados mediante **sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden.**

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = f_1(t, q_1, q_2, \dots, q_N); q_1(t_0) = q_{1,0} \\ \frac{dq_2}{dt} = f_2(t, q_1, q_2, \dots, q_N); q_2(t_0) = q_{2,0} \\ \vdots \\ \frac{dq_N}{dt} = f_N(t, q_1, q_2, \dots, q_N); q_N(t_0) = q_{N,0} \end{cases}$$

- Tanto las constantes como las variables son **no negativas**
- Generan sistemas **estables**

Resolución o Simulación

La resolución puede abordarse de distintas formas:

1. Utilizando autovalores y autovectores:

Casos de entradas puntuales ($i(t)=0$, en $t=0$) o continuas constante ($i(t)=i$).

2. Utilizando la transformada de Laplace:

Cuando las entradas $i(t)$ son variables en el tiempo.

3. Utilizando métodos de simulación numérica:

Cuando los procedimientos 1 y 2 son difíciles de utilizar o se prefiere la simulación numérica.

4. Aplicación de fórmulas que dan la solución directa:

Obtenidas por algunos de los métodos anteriores, a sistemas que cumplen determinadas condiciones.

Resolución por autovalores y autovectores

- El MM (lineal) con el que estamos tratando:

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = k_{11}q_1 + k_{12}q_2, \dots, k_{1N}q_N + b_1(t); & q_1(t_0) = q_{1,0} \\ \frac{dq_2}{dt} = k_{21}q_1 + k_{22}q_2, \dots, k_{2N}q_N + b_2(t); & q_2(t_0) = q_{2,0} \\ \vdots \\ \frac{dq_N}{dt} = k_{N1}q_1 + k_{N2}q_2, \dots, k_{NN}q_N + b_N(t); & q_N(t_0) = q_{N,0} \end{cases}$$

puede re-escribirse en forma matricial.

Resolución por autovalores y autovectores

- Como:

$$\mathbf{q}'(t) = \mathbf{K} \mathbf{q}(t) + \mathbf{B}(t)$$

- donde:
 - \mathbf{K} es la matriz ($N \times N$) de los coeficientes de transferencia $\{k_{ij}\}$, que los consideramos constantes.
 - $\mathbf{q}(t) = \{q_1, q_2, \dots, q_N\}^T$ es el vector columna que indica la variable en cada compartimento en función de t .
 - $\mathbf{B}(t) = \{b_1(t), b_2(t), \dots, b_N(t)\}^T$ es la vector columna que indica las incorporaciones desde el exterior y las salidas al exterior desde cada compartimento.

Resolución por autovalores y autovectores

- La solución completa, o general, es la suma de la **solución del sistema homogéneo**:

$$\mathbf{q}'(t) = \mathbf{K} \mathbf{q}(t)$$

más la **solución particular**.

- Cuando los elementos de \mathbf{K} son constantes, el sistema admite soluciones de la forma:

$$\mathbf{q} = \mathbf{v} e^{\alpha t}$$

siendo \mathbf{v} el **autovector** y α los **autovalores** de \mathbf{K} .

Resolución por autovalores y autovectores

- Estos autovalores y el autovector de la matriz \mathbf{K} se obtienen a partir de la solución de la siguiente ecuación:

$$|\mathbf{K} - \alpha \mathbf{I}| \mathbf{v} = \mathbf{0}$$

siendo \mathbf{I} la matriz identidad.

Consideremos el sistema masa-resorte representado en la Fig. 1

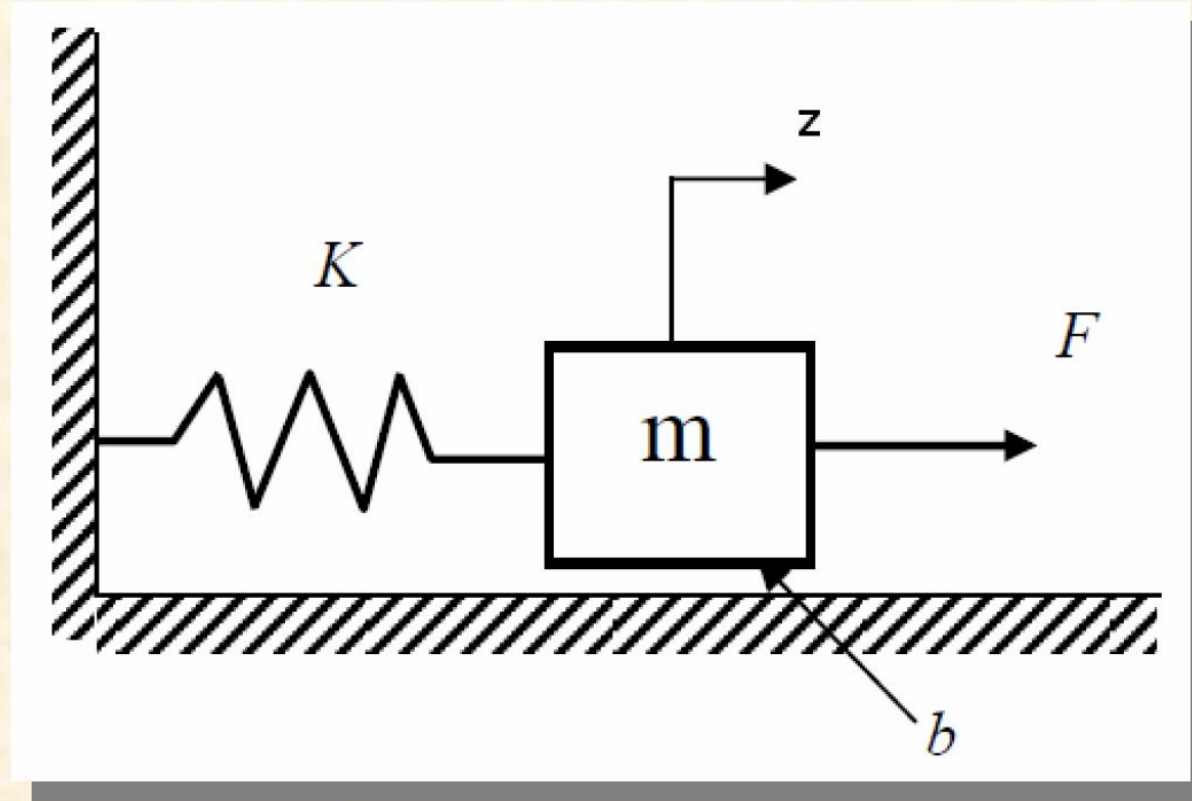


Figura 1: Sistema masa-resorte

La ecuación diferencial que describe la dinámica del sistema es:

$$m\ddot{z}(t) = F - kz(t) - b\dot{z}(t)$$

VARIABLES DE ESTADO

Definición: Las **Variables de Estado** son variables internas del sistema, cuyo conocimiento para todo tiempo, junto con el conocimiento de las entradas, permite computar cualquier otra variable del sistema.

Definición: El mínimo número de variables de estado linealmente independientes, que permiten determinar cualquier otra variable del sistema es el denominado **orden del sistema**.

Donde se asumió que el resorte tiene una característica lineal y que el rozamiento es de tipo viscoso, es decir, la fuerza de roce es proporcional a la velocidad.

En este caso podemos definir como variables de estado la posición y la velocidad de la masa “m”, es decir:

$$x_1(t) = z(t)$$

$$x_2(t) = z'(t)$$

Las Ecuaciones de Estado resultan entonces:

EE

$$\begin{cases} x_1'(t) &= x_2(t) \\ x_2'(t) &= \frac{1}{m}F - \frac{k}{m}x_1(t) - \frac{b}{m}x_2(t) \end{cases}$$

En este caso (**sistema lineal**), las EE pueden escribirse en forma matricial

EE

$$\underbrace{\begin{bmatrix} x_1'(t) \\ x_2'(t) \end{bmatrix}}_{X'(t)} = \underbrace{\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{k}{m} & -\frac{b}{m} \end{bmatrix}}_A \underbrace{\begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{bmatrix}}_{X(t)} + \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{m} \end{bmatrix}}_B \underbrace{F(t)}_{u(t)}$$

Es decir, son de la forma

EE

$$X'(t) = AX(t) + Bu(t)$$

donde: A es la **matriz de transición** $X(t)$ es el **vector de estado**

B es la **matriz de entrada** $u(t)$ es el **vector de entrada**

Suponiendo que nos interesan como salidas del sistema la posición de la masa “m” y la fuerza de rozamiento, la ecuación de salida resulta:

ES

$$\begin{cases} y_1(t) = x_1(t) \\ y_2(t) = bx_2(t) \end{cases}$$

que en este caso (**sistema lineal**) puede escribirse en forma matricial

ES

$$\underbrace{\begin{bmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \end{bmatrix}}_{Y(t)} = \underbrace{\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & b \end{bmatrix}}_C \underbrace{\begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{bmatrix}}_{X(t)} + \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}}_D \underbrace{F(t)}_{u(t)}$$

Es decir, la **Ecuación de Salida** es de la forma

ES $Y(t) = CX(t) + Du(t)$

donde: C es la **matriz de salida**

D es la **matriz de transferencia directa**

$Y(t)$ es el **vector de salida**

$X(t)$ es el **vector de estado**

$u(t)$ es el **vector de entrada**

Ejemplo: Consideremos un sistema de 2do. orden representado por su Función Transferencia de la forma

$$G(s) = \frac{\omega_n^2}{s^2 + 2\xi\omega_n s + \omega_n^2} = \frac{Y(s)}{U(s)} \quad (5)$$

de donde puede obtenerse la Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO) que describe el comportamiento dinámico del sistema

$$y''(t) + 2\xi\omega_n y'(t) + \omega_n^2 y(t) = \omega_n^2 u(t) \quad (6)$$

Definiendo como variables de estado:

$$\begin{cases} x_1(t) = y(t) \\ x_2(t) = y'(t) \end{cases}$$

Calculemos los autovalores de la matriz A. Debemos hallar las raíces de la ecuación característica

$$\det(\lambda I - A) = 0 \quad (8)$$

Es decir:

$$\det\left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\omega_n^2 & -2\xi\omega_n \end{bmatrix}\right) = 0$$

$$\det\left(\begin{bmatrix} \lambda & -1 \\ \omega_n^2 & \lambda + 2\xi\omega_n \end{bmatrix}\right) = 0$$

$$\lambda(\lambda + 2\xi\omega_n) + \omega_n^2 = 0$$

$$\lambda^2 + 2\xi\omega_n\lambda + \omega_n^2 = 0 \quad (9)$$

Puede verse que las raíces de la ec. (9) (es decir, los **autovalores de la matriz A**) coinciden con la raíces del polinomio denominador de la Función Transferencia del sistema en ec. (5) (es decir, los **polos de la FT**).

autovalores de A = polos de G(s)

Esto se da siempre que la realización en espacio de estado sea mínima, por lo que no existiría cancelación de polos y ceros en la FT. En general se verifica:

autovalores de A \supseteq polos de G(s)

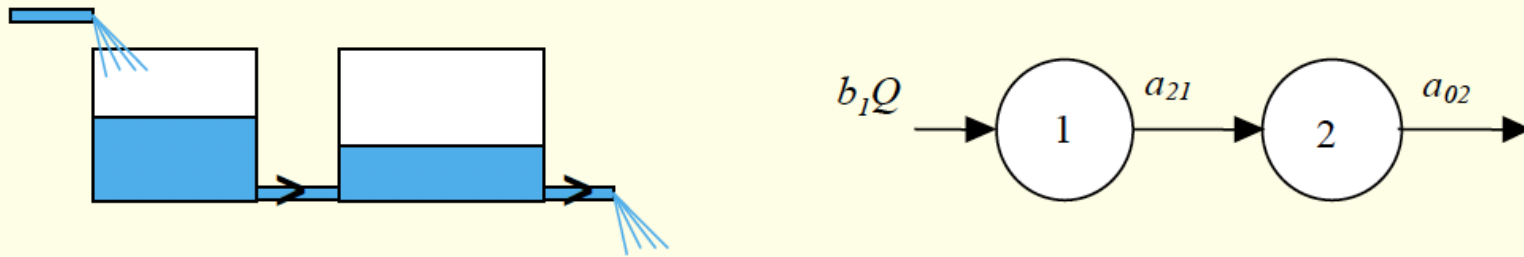
Resolución por autovalores y autovectores

- La solución del sistema anterior (diferente de la trivial $\mathbf{v} = \mathbf{0}$) para el caso en que los α sean reales y diferentes conduce a la solución general:

$$\mathbf{q} = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\alpha_1 t} + \dots + c_n \mathbf{v}_n e^{\alpha_n t}$$

- donde c_1, \dots, c_n , son constantes arbitrarias que se determinan a partir de las condiciones iniciales.

Ej.1: Sistema catenario elemental



$$\frac{dq_1}{dt} = b_1 Q(t) - a_{21} q_1(t)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = a_{21} q_1(t) - a_{02} q_2(t)$$

Ej.1: Sistema catenario elemental

$$\frac{dq_1}{dt} = -a_{21} q_1(t) + b_1 Q(t)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = a_{21} q_1(t) - a_{02} q_2(t)$$

- Supongamos que:

$$- b_1(0) = b_1,$$

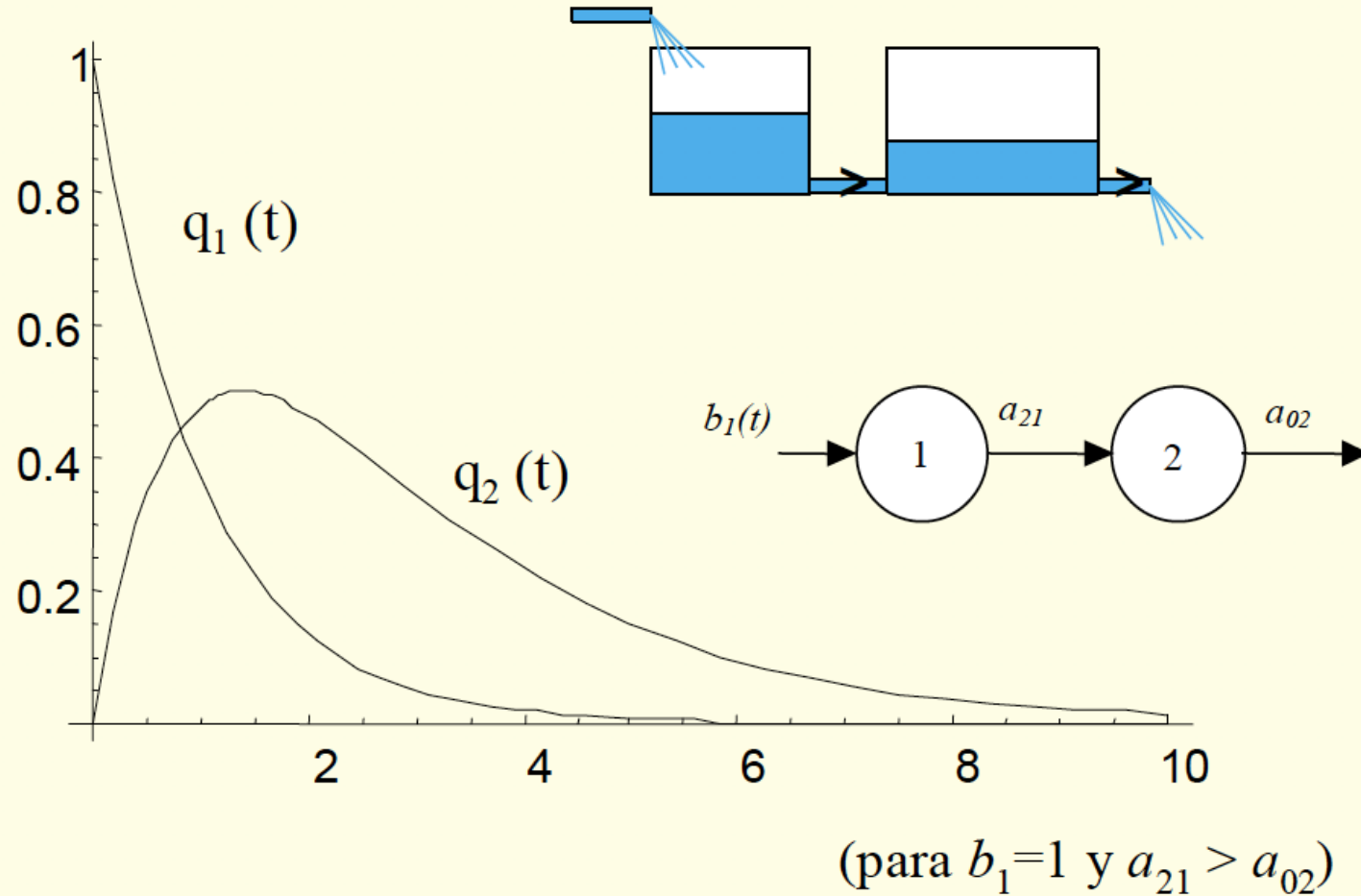
$$- q_1(0) = b_1,$$

$$- q_2(0) = 0$$

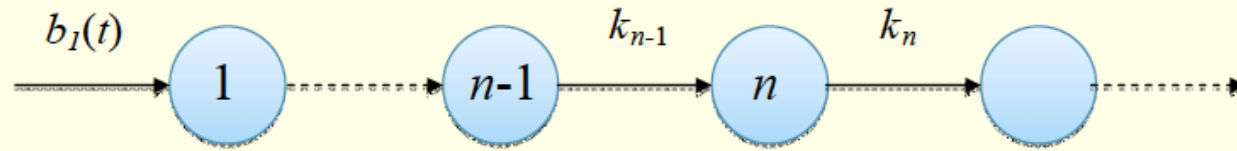
- entonces: $q_1(t) = b_1 e^{-a_{21} t}$

$$q_2(t) = - \frac{a_{21} b_1 (e^{-a_{02} t} - e^{-a_{21} t})}{-a_{02} + a_{21}}$$

Ej.1: Sistema catenario elemental



Ej. I: Sistema catenario elemental



$$q_n(t) = b_1 \prod_{j=1}^{n-1} k_j \left(\sum_{j=1}^n \frac{e^{-k_j t}}{\prod_{i=1, i \neq j}^n (k_i - k_j)} \right)$$

Ej.2: Difusión por Membrana

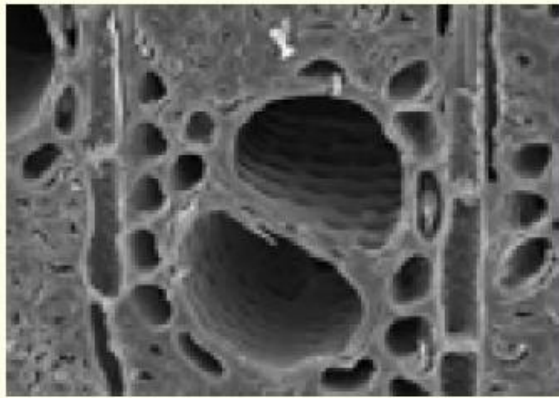
Consideraciones:

- El **volumen** de cada compartimento permanece **constante**.
- Cualquier sustancia que ingresa a un compartimento se **distribuye instantáneamente** (homogeneidad).
Lejos del punto de saturación
- La **cantidad de materia que egresa** por unidad de tiempo es **proporcional a la cantidad total** en el compartimento (conservación).

Ej.2: consideraciones

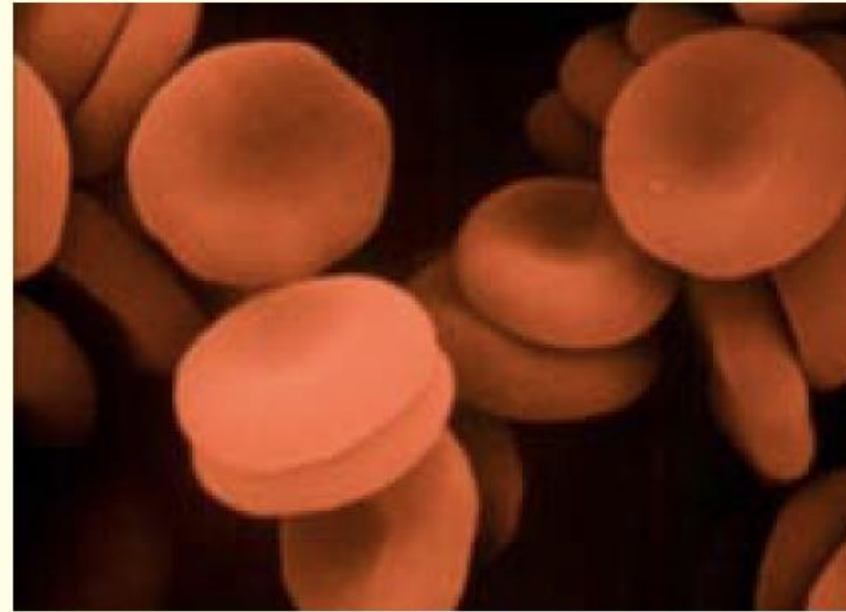
- La membrana porosa ofrece **resistencia** al pasaje de fluido.
- **No hay reacción** entre los elementos de cada compartimento.
- El **transporte es pasivo** en la dirección del gradiente de concentración.

Fenómenos de difusión por membrana



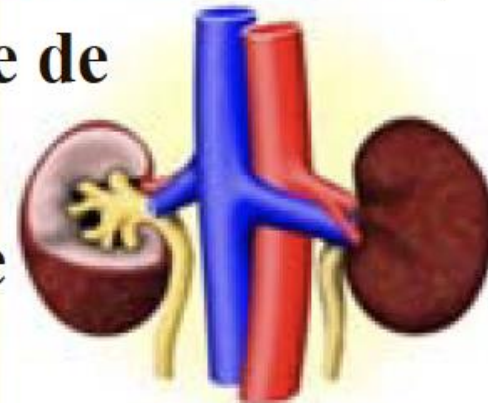
**Transporte
de nutrientes**

**Transporte
de fármacos**

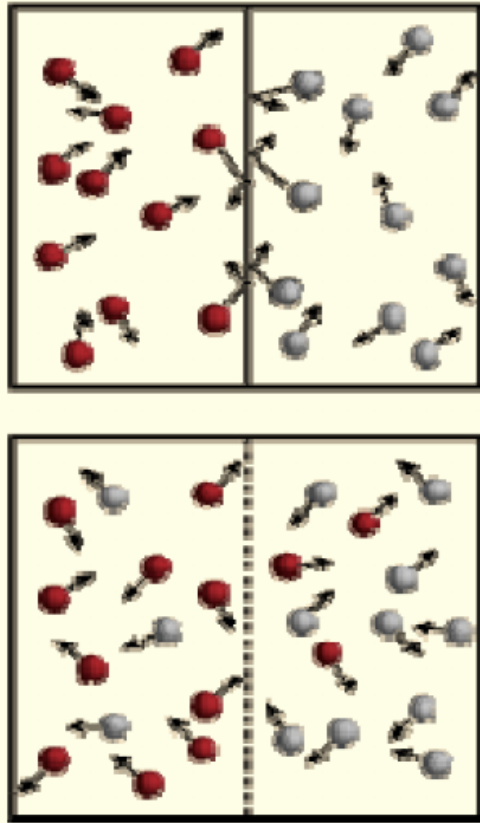


**Transporte de
oxígeno**

**Transporte de
desechos**



Difusión: definición



- La difusión es un **proceso** por el cual diversas partículas materiales se introducen en un medio.
- Esto **aumenta la entropía** del sistema conjunto, siendo un proceso físico **irreversible**.
- Normalmente los procesos de difusión están sujetos a la **Ley de Fick**.

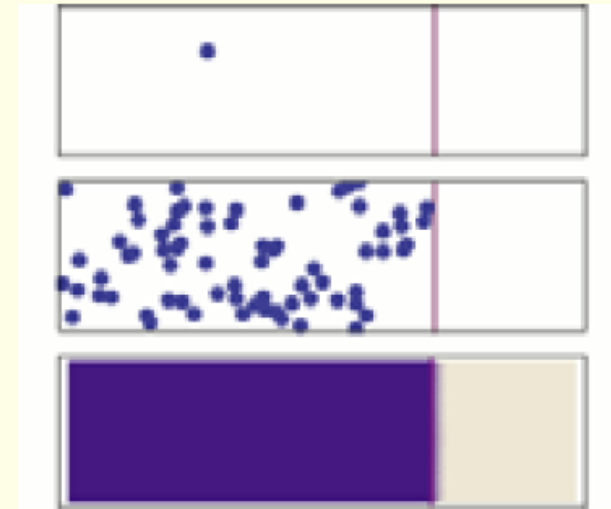
Difusión: Ley de Fick

- En honor del médico alemán Adolf Eugen Fick (1829-1901).
- Estudio la difusión y osmosis de un gas a través de una membrana.
- En 1855 derivó sus leyes de la difusión.



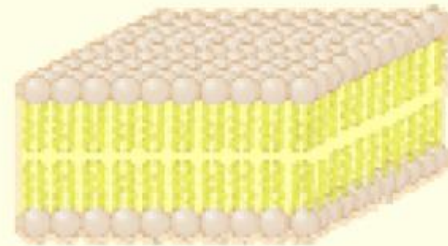
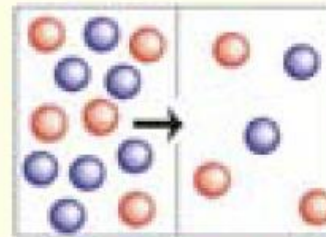
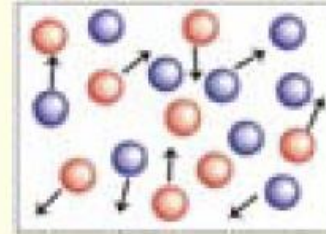
Difusión: Ley de Fick

- El paso aleatorio de las moléculas se lleva a cabo desde las regiones con mayor concentración hacia las de menor concentración.
- El flujo de sustancia irá en el sentido opuesto del gradiente de concentración (en las soluciones el disolvente se mueve en el sentido del gradiente).



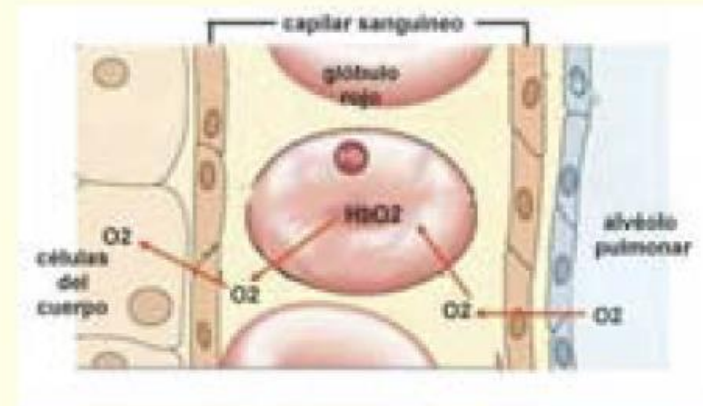
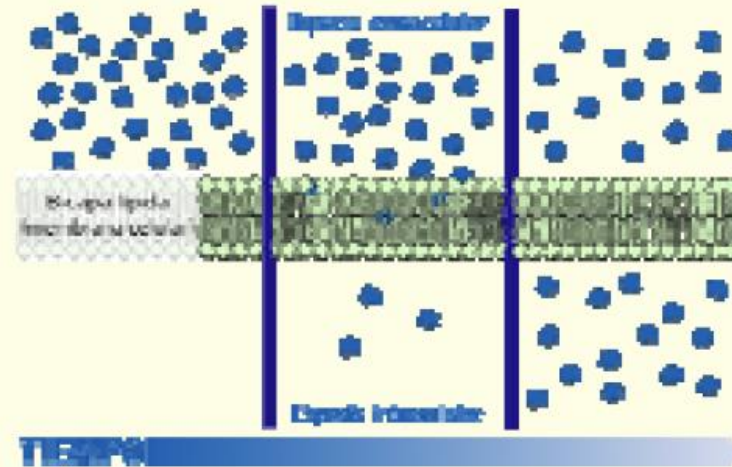
Difusión: casos

- Libre.
- Por membrana:
 - Biológica.
 - Artificial.



Membranas biológicas: células y epitelios

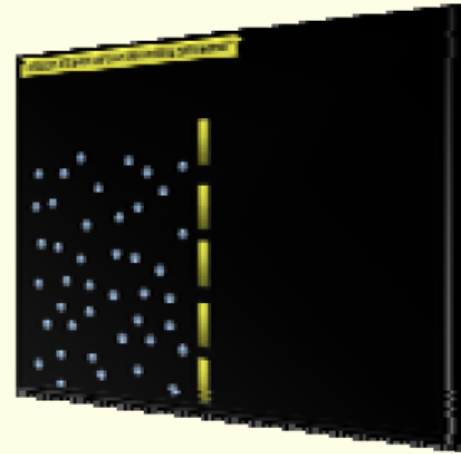
- Una membrana permeable puede permitir el paso selectivo de partículas o gases.
- La difusión es frecuente como forma de transporte entre las células.



Ley de Fick

- Ley de Fick (para flujos pequeños): q número efectivo de partículas que atraviesan en la unidad de tiempo un área A perpendicular a la dirección en la que tiene lugar la difusión

$$\frac{dq}{dt} = -DA \frac{dc}{dx}$$

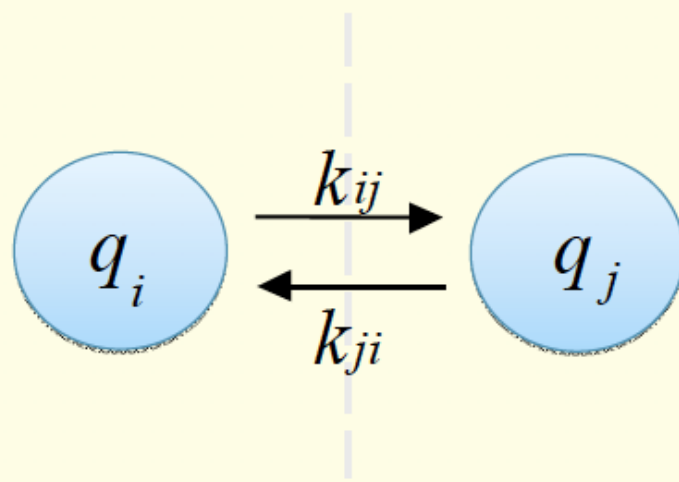


siendo D el coeficiente de difusión de la especie de concentración c y dx es el espesor de la membrana.

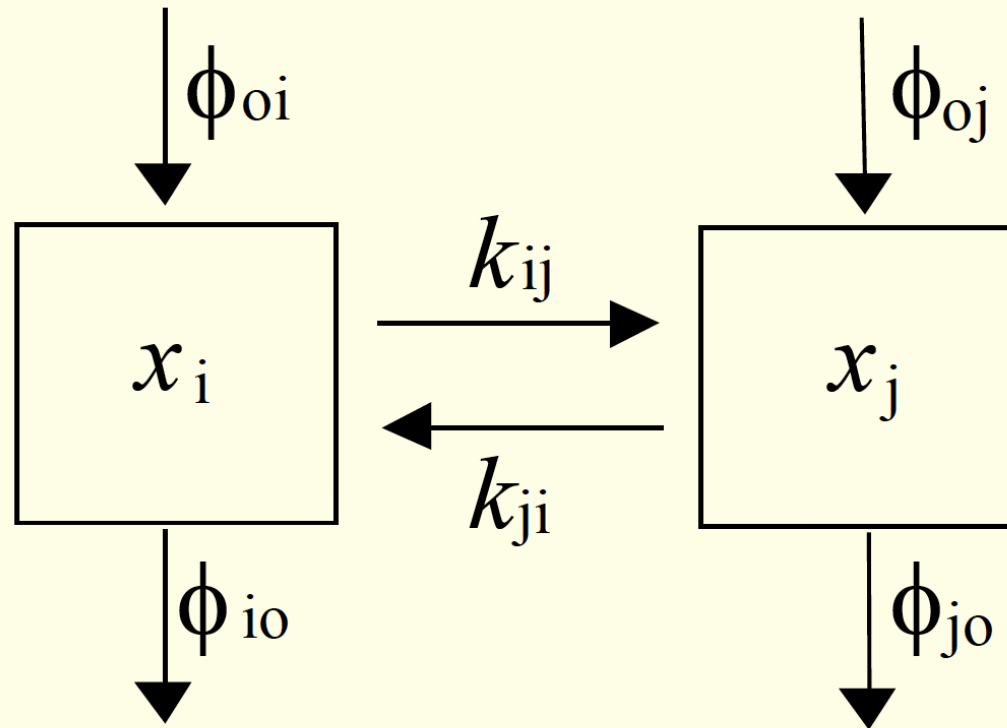
Ley de Fick en compartimentos

- Si suponemos volúmenes constantes y distribución homogénea (y el resto de las condiciones anteriores):

$$\frac{dq_i}{dt} = -DA \frac{dc}{dx} = -\frac{DA}{dx} \left(\frac{q_i}{v_i} - \frac{q_j}{v_j} \right) = k_{ji}q_j - k_{ij}q_i$$



Ej.2: difusión por membrana



$$\frac{dx_i}{dt} = \phi_{oi} + \sum k_{ji} x_j - \sum k_{ij} x_i - \phi_{io}$$

Otros ejemplos...

- Intercambio de gases inertes en la respiración de los mamíferos
- Competencia de Gases
- Anestesia por inhalación
- Isótopos trazadores
- Transporte de O₂ en la Microcirculación Cerebral

Resultados de modelos compartimentados

- Consta de un número finito de compartimentos
- Subsistemas homogéneos, bien mezclados y agrupados
- cinéticamente lo mismo
- Intercambio entre nosotros y con el medio ambiente
- Las transferencias entre compartimentos representan el flujo de material
- Tasa de cambio de la cantidad de material en cada compartimento descrita por el ODE de primer orden
- Principio de equilibrio de masa

Ámbitos de aplicación de los modelos compartimentados

Se utiliza ampliamente en::

- Farmacocinética y anestesia (cinética de fármacos)
- Biomedicina/Control Biomédico (Tumor Targeting)
- Sistemas de reacción química (cadenas enzimáticas, reactores nucleares)

Además:

- Ingeniería Eléctrica (Sistemas agrupados de líneas de transmisión, filtros, redes de escaleras)
- Ecosistemas (Modelos Ecológicos)
- Computación Neuronal (Redes Neuronales)
- Industrias de Procesos (Modelos de Caja Negra)

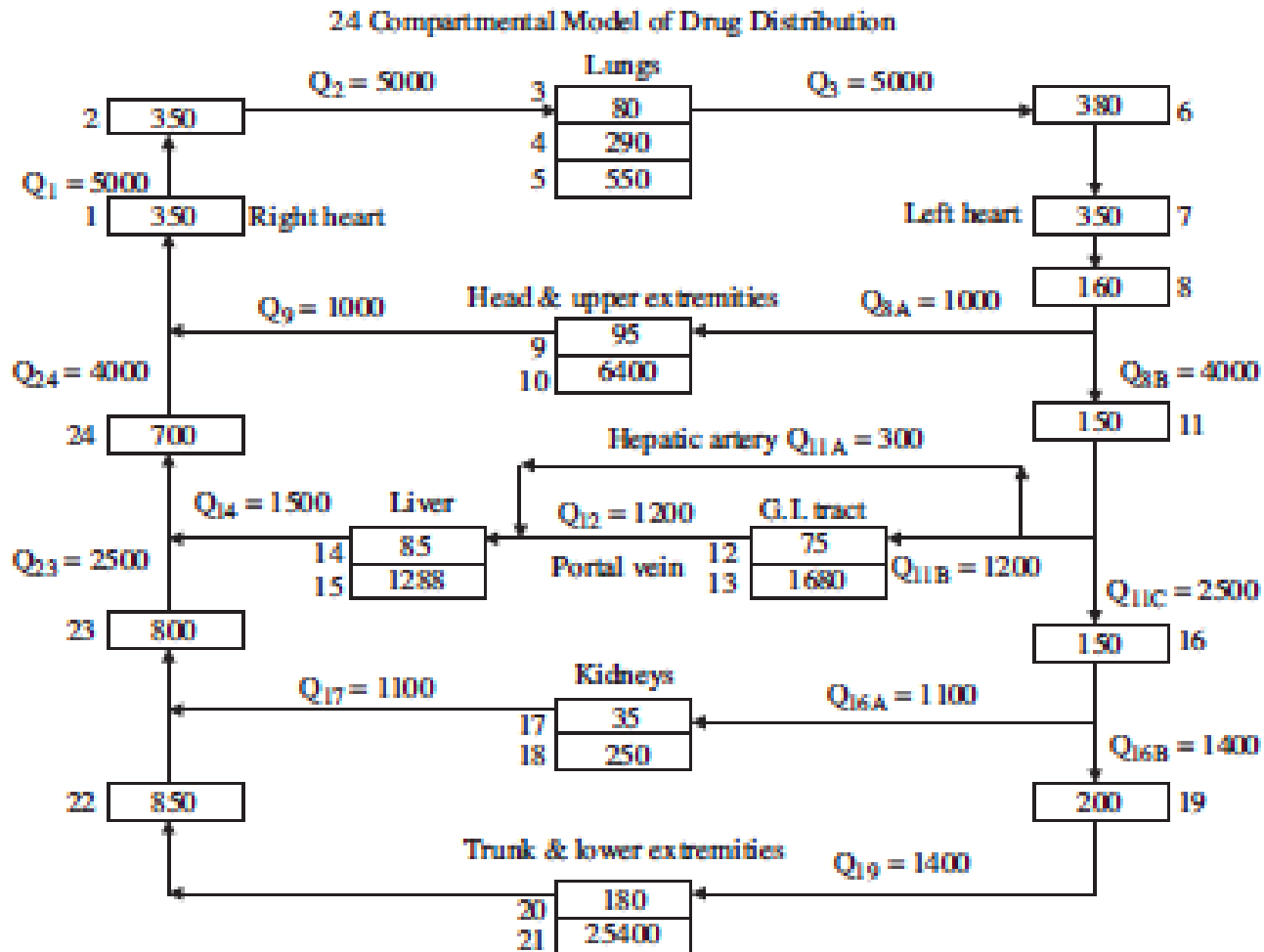


FIGURE 1.1 A generalized multicompartiment (24) model of the human body to analyze drug distribution in the body. The numbers in the compartments represent volumes in milliliters. The numbers on the lines are flow rates in ml/min.

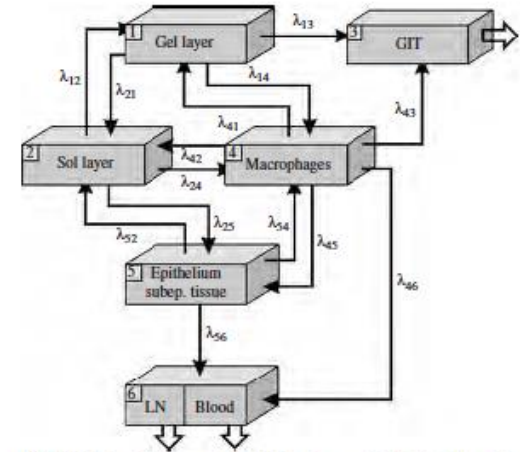
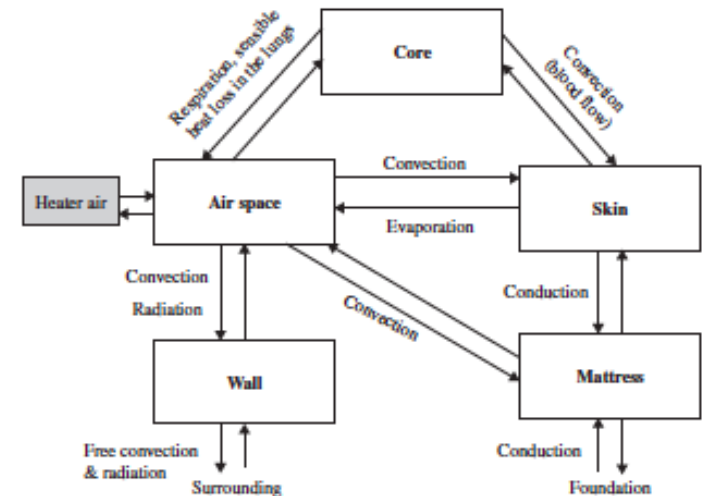
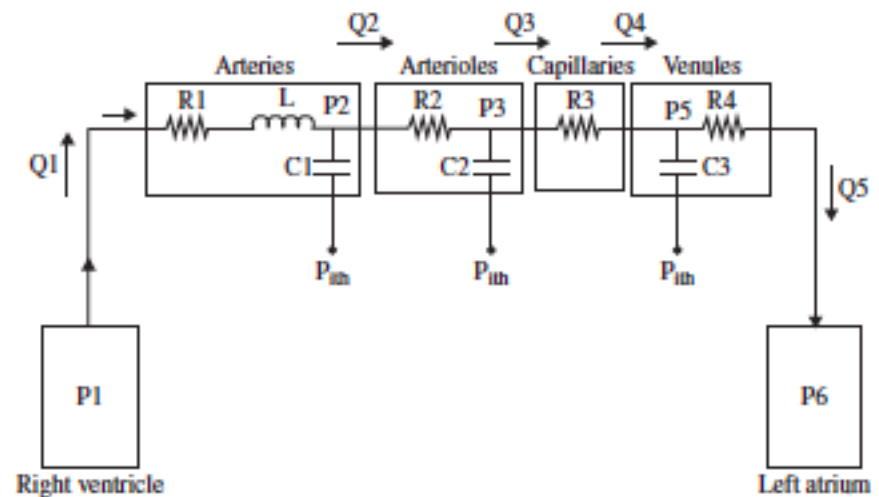
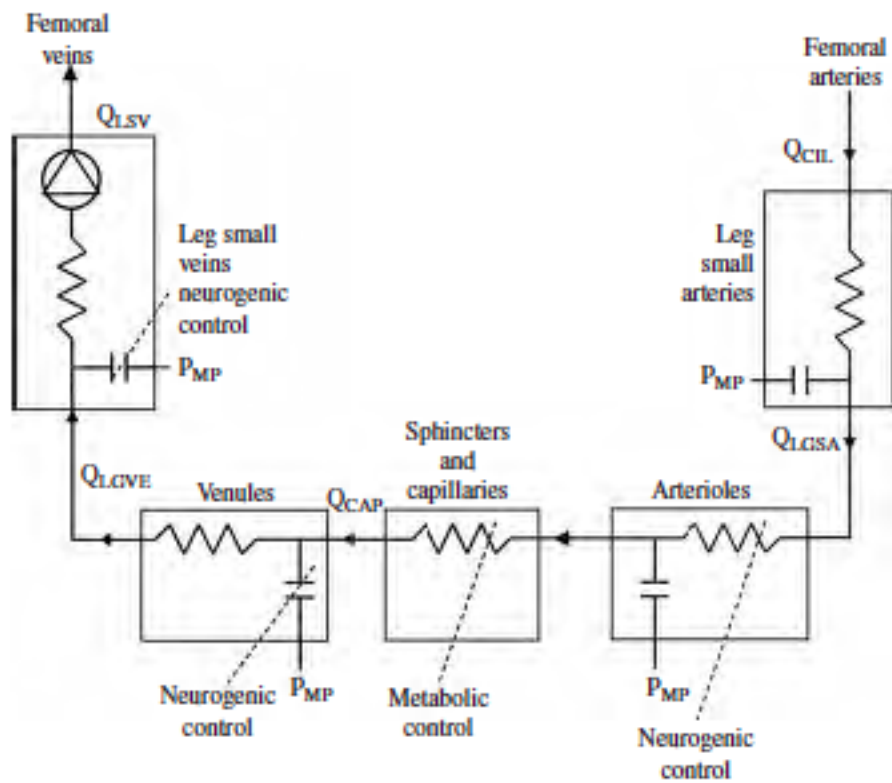


FIGURE 1.3 A multicompartimental model for the clearance of inhaled insoluble particles from the lung. [Reproduced with permission from Sturm (2007).]





Pulmonary circulation model

47 METHOD FOR DIAGNOSING,
MONITORING AND TREATING
HYPERTENSION

[75] Inventors: Jay N. Cohn, Minneapolis; Stanley
M. Finkelstein, St. Louis Park, both
of Minn.

[73] Assignee: Regents of the University of
Minnesota, Minneapolis, Minn.

[21] Appl. No.: 652,294

[22] Filed: Feb. 5, 1991

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 250,315, Sep. 28, 1988, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 228,820, Aug. 2, 1988, Pat. No. 4,899,758, which is a continuation of Ser. No. 824,629, Jan. 31, 1986, abandoned.

Cl. 5 A61B 5/02
..... 128/672
Search 128/672-675;
364/413.02-413.05

References Cited

nal of Hypertension, Apr. 1987, vol. 5, No. 2, pp. 179-184.

"Post-Synaptic Alpha-Blockade and Brachial Artery Compliance in Essential Hypertension," Jaime Levenson et al., Journal of Hypertension, Feb. 1984, vol. 2, No. 1, pp. 37-41.

"Arterial Compliance in Permanent Essential Hypertension: Preliminary Report" by A. C. Simon et al., Angiology, May 1987, vol. 29, No. 5, pp. 402-409.

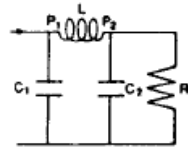
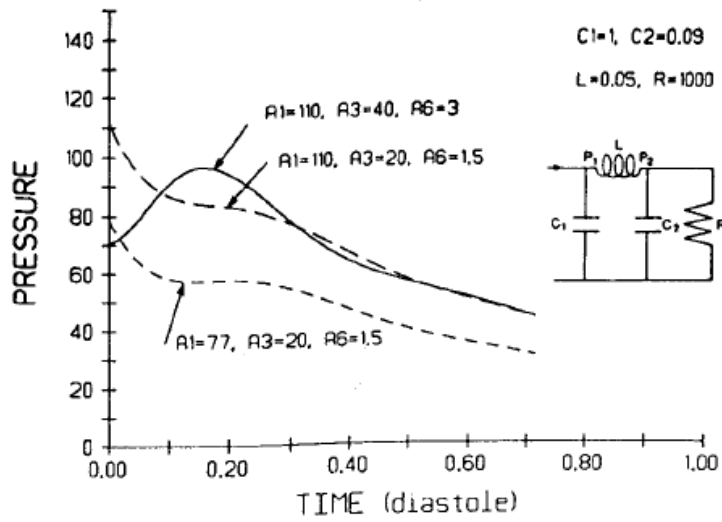
"Forearm Arterial Compliance: The Validation of a Plethysmographic Technique for the Measurement of Arterial Compliance," by D. Fitchett et al., Clinical Science, Jul. 1984, vol. 67, No. 1, pp. 69-72.

"Systolic Hypertension in Arteriosclerosis Obliterans of the Lower Limbs" by Levenson et al., Clinical and Exper. Hypertension—Theory & Practice, 1982, A4(7), pp. 1059-1072.

Article, "Vascular Impedance in Health, Hypertension, Heart Failure", S. M. Finkelstein et al., (1983) p. 202

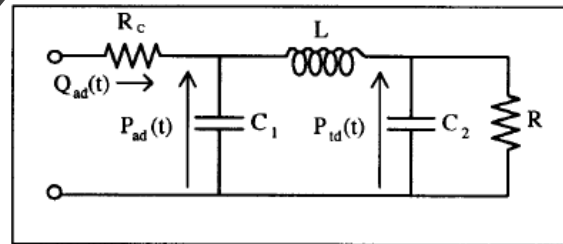
Article, "Vascular Impedance by Pulse Contour/" Kessel Analysis (PCWA)", S. M. Finkelstein (1984), p. 27.

Article, "Vasoconstrictor Drug Effect on Arterial Compliance by Pulse Contour Analysis"



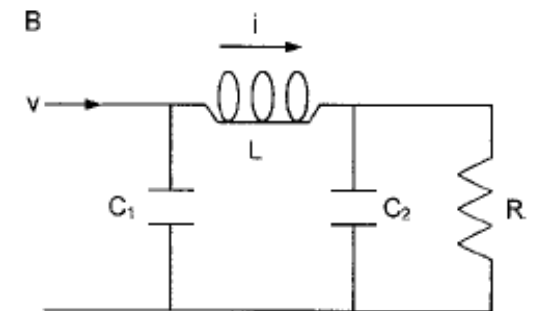
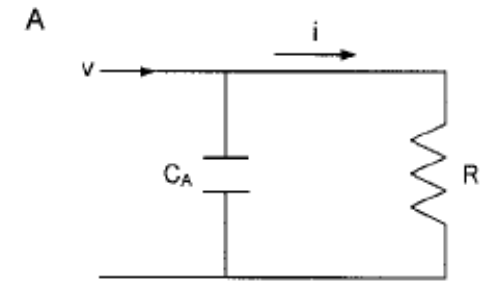
$$Y(t) = a_1 \exp(-a_2 t) + a_3 \exp(-a_4 t) \cos(a_5 t - a_6)$$

$$P(t) = \underbrace{A_1 \exp(-A_2 t)}_A + \underbrace{A_3 \exp(-A_4 t) \cos(A_5 t + A_6)}_B$$

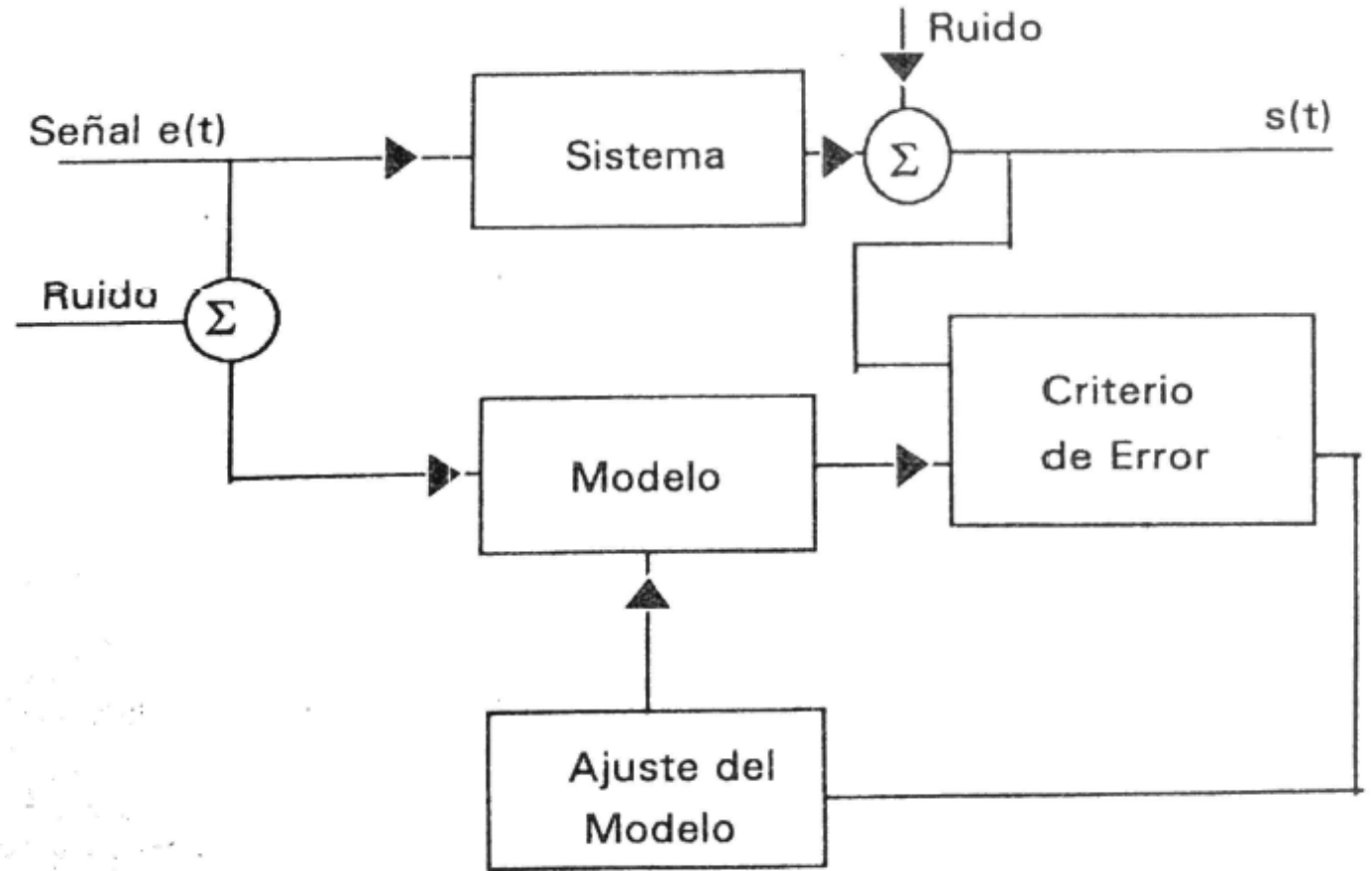


$$\frac{d^3 P_1}{dt^3} + \frac{1}{RC_2} \frac{d^2 P_1}{dt^2} + \left(\frac{1}{LC_1} + \frac{1}{LC_2} \right) \frac{dP_1}{dt} + \frac{1}{RLC_1 C_2} P_1 = 0$$

$$\frac{d^3 P_2}{dt^3} + \frac{1}{RC_2} \frac{d^2 P_2}{dt^2} + \left(\frac{1}{LC_1} + \frac{1}{LC_2} \right) \frac{dP_2}{dt} + \frac{1}{RLC_1 C_2} P_2 = 0$$



IDENTIFICACION DE LOS PARAMETROS DE UN MODELO -VALIDACIÓN-



$$\frac{W(z)}{X(z)} = \frac{\sum_{j=0}^m \beta_j \cdot z^{-j}}{1 - \sum_{i=1}^p \alpha_i \cdot z^{-i}}$$

$$w_n = \sum_{i=1}^p \alpha_i' \cdot w_{n-i} + \sum_{j=0}^m \beta_j' \cdot x_{n-j}$$

La expresión anterior representa en el espacio generado por los coeficientes α_i y β_j un hiperparaboloide de $p + m + 1$ dimensiones que posee un mínimo absoluto en el punto dado por

$$\begin{aligned} \alpha_i &= \alpha_i' & 1 \leq i \leq p \\ \beta_j &= \beta_j' & 0 \leq j \leq m \end{aligned}$$

El problema de estimar los coeficientes se reduce a calcular los coeficientes α_i y β_j que minimizan el error cuadrático ξ .

El error entre la salida del sistema físico y modelo:

$$e_n = y_n - w_n$$

como el sistema será:

$$y_n = \sum_{i=1}^p \alpha_i \cdot y_{n-i} + \sum_{j=0}^m \beta_j \cdot x_{n-j}$$

$$e_n = \sum_{i=1}^p (\alpha_i - \alpha_i') \cdot y_{n-i} + \sum_{j=0}^m (\beta_j - \beta_j') \cdot x_{n-j}$$

El error cuadrático medio (ECM) es una magnitud positiva que se indica como

$$\xi = E(e_n^2)$$

Método de resolución directo

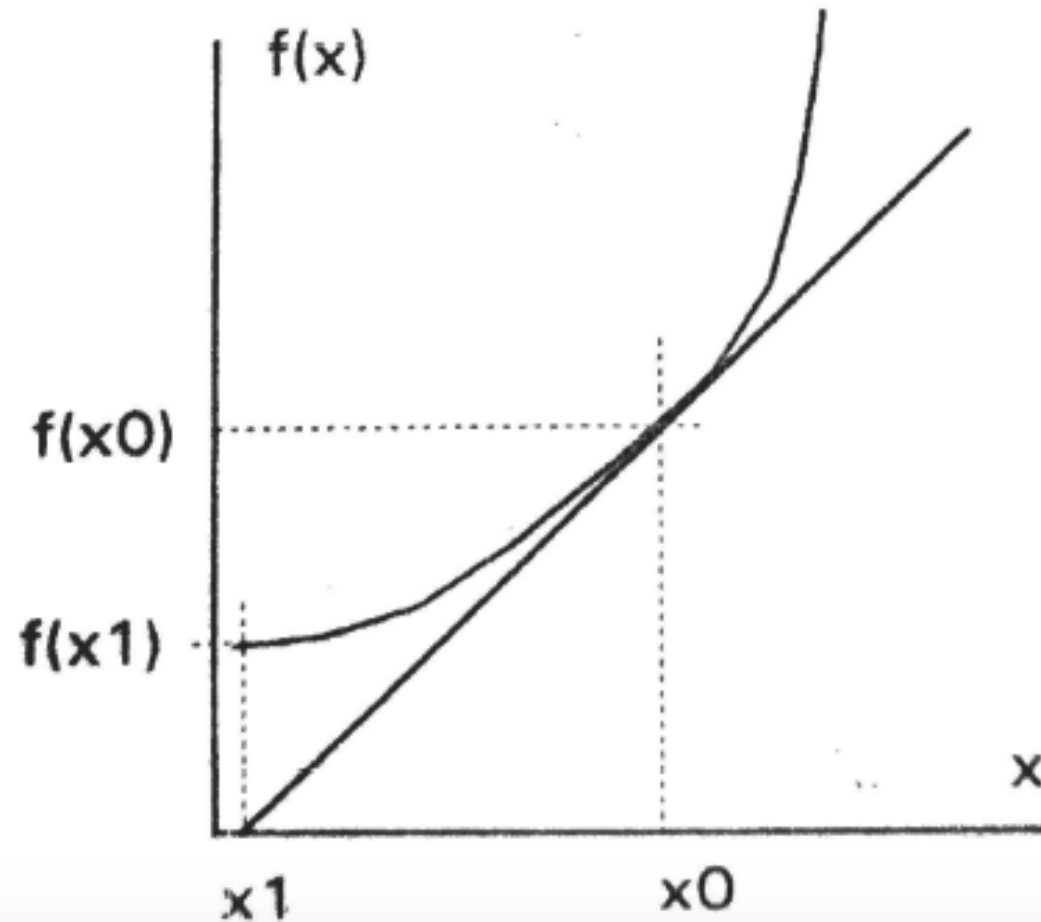
Los métodos de resolución directa consisten en calcular el punto en que se anulan todas las derivadas parciales del error cuadrático medio.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi}{\partial \alpha_i} &= 0 & 1 \leq i \leq p \\ \frac{\partial \xi}{\partial \beta_j} &= 0 & 0 \leq j \leq m \end{aligned}$$

Dado que la función ξ no posee máximos para los valores finitos de α_i y β_j la solución de las ecuaciones conduce al mínimo deseado. Si se trata de un proceso cuasiestacionario, debe emplearse con cautela el concepto de ergodicidad estimando la esperanza matemática de ECM como una suma temporal dentro del período de estacionariedad del proceso. El cálculo debe repetirse periódicamente.

Método de gradiente mediante el método de Newton:

Este consiste en descender sobre el hiperparaboloide de ECM siguiendo la dirección dada por el método de Newton-Raphson para la determinación de una raíz y por medio de una sencilla transformación, el mínimo:



$$x_1 = x_0 - \frac{f(x_0)}{f'(x_0)}$$

$$x_{k+1} = x_k - \frac{f(x_k)}{f'(x_k)} \quad k = 0, 1, \dots$$

La convergencia depende del valor inicial y de la naturaleza de $f(x)$. Si ahora tomamos

$$f(x) = \xi'(x)$$

en vez de un cero se tendrá un mínimo y

$$\alpha_i^{\mu+1} = \alpha_i^{\mu} - \mu \cdot \frac{\xi'(x)}{\xi''(x)} \quad 1 \leq i \leq p$$

$$\beta_j^{\mu+1} = \beta_j^{\mu} - \mu \cdot \frac{\xi'(x)}{\xi''(x)} \quad 0 \leq j \leq m$$

$$\begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \vdots \\ \lambda_n \end{bmatrix}^{k+1} = \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \vdots \\ \lambda_n \end{bmatrix}^k - \mu \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ \frac{\partial^2 \xi}{\partial \lambda_1^2} & & & \\ & 1 & & 0 \\ & \frac{\partial^2 \xi}{\partial \lambda_2^2} & & \\ & & \dots & \\ 0 & & & \frac{1}{\frac{\partial^2 \xi}{\partial \lambda_n^2}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \xi}{\partial \lambda_1} \\ \frac{\partial \xi}{\partial \lambda_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial \xi}{\partial \lambda_n} \end{bmatrix}$$

$$\alpha_i^{n+1} = \alpha_i^n + 2 \cdot \mu \cdot e_n \cdot y_{n-1}$$

$$\beta_j^{n+1} = \beta_j^n + 2 \cdot \mu \cdot e_n \cdot x_{n-1}$$

$$e_n = y_n - \sum_{i=1}^p \alpha_i^n \cdot y_{n-i} - \sum_{j=0}^m \beta_j^n \cdot x_{n-j}$$

$$\lambda_{k+1} = \lambda_k + \mu \cdot (-\nabla_k)$$

o sea

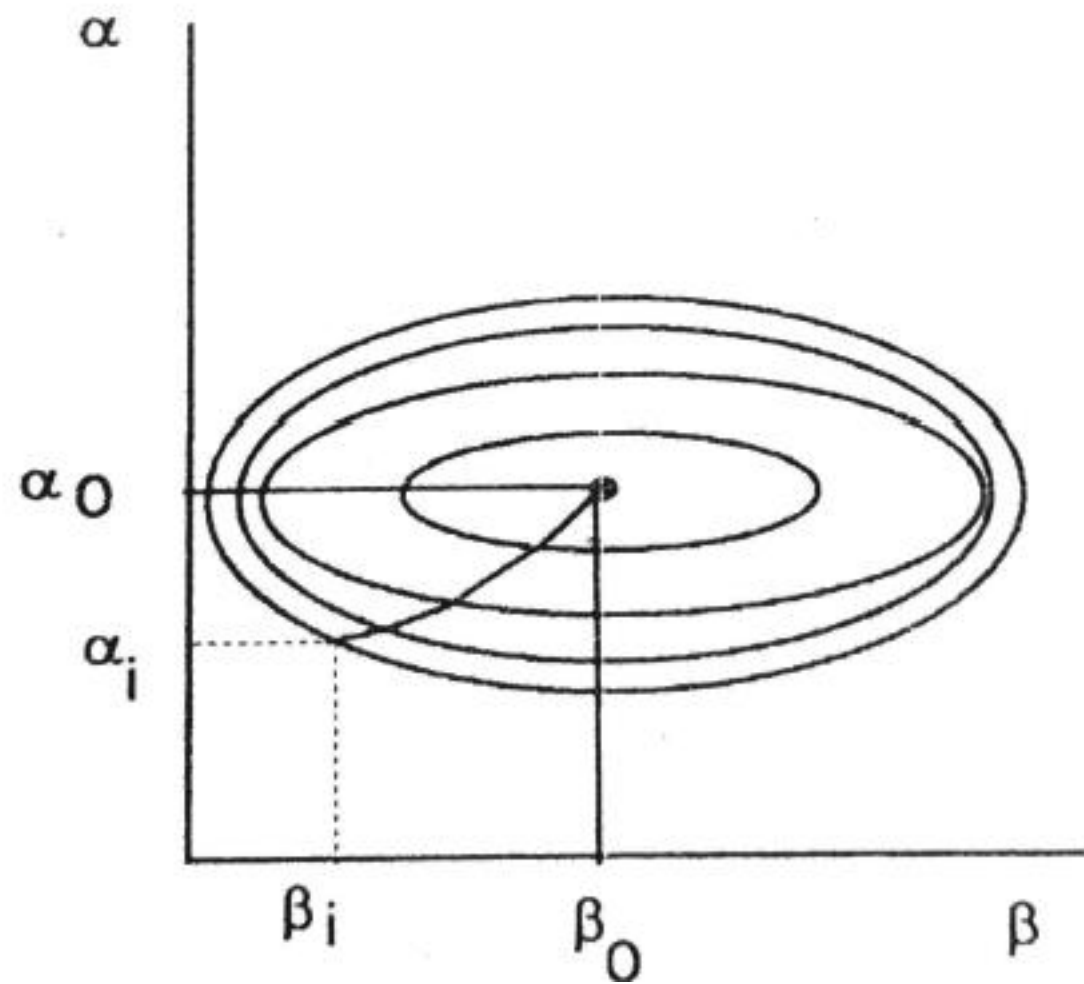
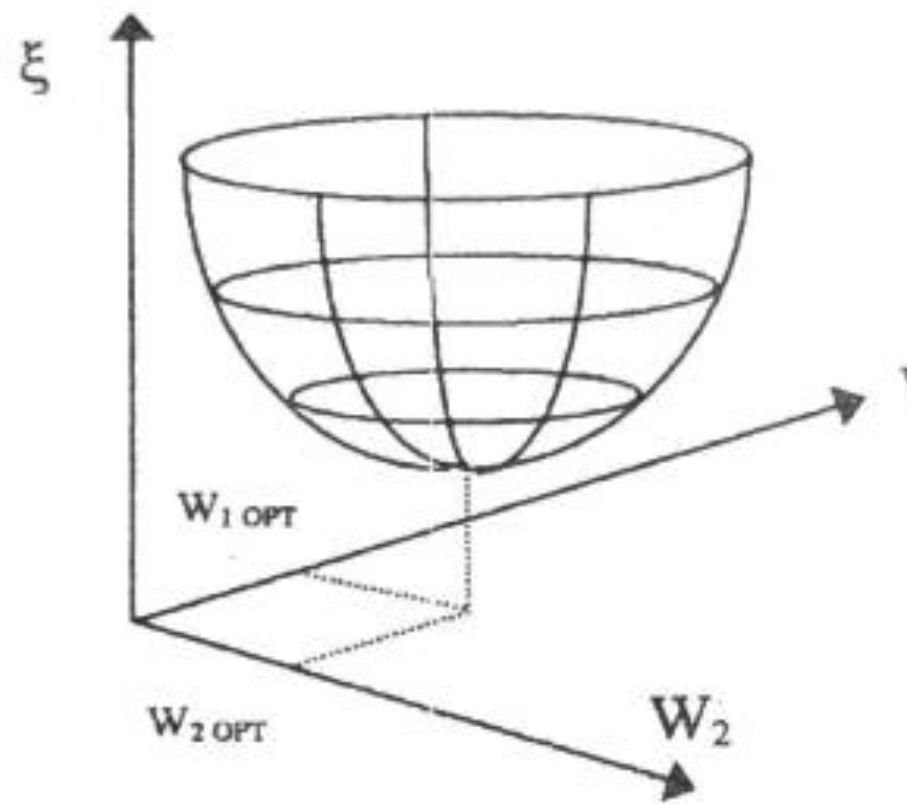
$$\alpha_i^{n-1} = \alpha_i^n - \mu \cdot \frac{\partial \xi}{\partial \alpha_i} \quad 1 \leq i \leq p$$

$$\beta_j^{n-1} = \beta_j^n - \mu \cdot \frac{\partial \xi}{\partial \beta_j} \quad 0 \leq j \leq m$$

Donde el supraíndice indica el orden de iteración.

$$\alpha_i^{n+1} = \alpha_i^n - \mu \cdot \frac{\partial (e_n^2)}{\partial \alpha_i} \quad 1 \leq i \leq p$$

$$\beta_j^{n+1} = \beta_j^n - \mu \cdot \frac{\partial (e_n^2)}{\partial \beta_j} \quad 0 \leq j \leq m$$



Superficie de performance del error cuadrático

Un ejemplo de actualidad

MODELOS MATEMÁTICOS COMPARTIMENTALES EN EPIDEMIOLOGÍA

El estudio de los brotes epidémicos y sus posibles causas se remonta a la Grecia clásica: Hipócrates (459-377 a.C.) escribió que el temperamento de las personas, los hábitos y el medio ambiente que las rodea condicionan el desarrollo de una enfermedad. Sin embargo, el abordaje matemático no se producirá hasta el siglo XVIII. En 1760, el médico y matemático D. Bernoulli (1700-1782) presentó un modelo matemático para evaluar la efectividad de la variolación como técnica de prevención contra la viruela, formulando y resolviendo su conocida ecuación diferencial y evaluando los resultados en términos de las medidas de control adoptadas.

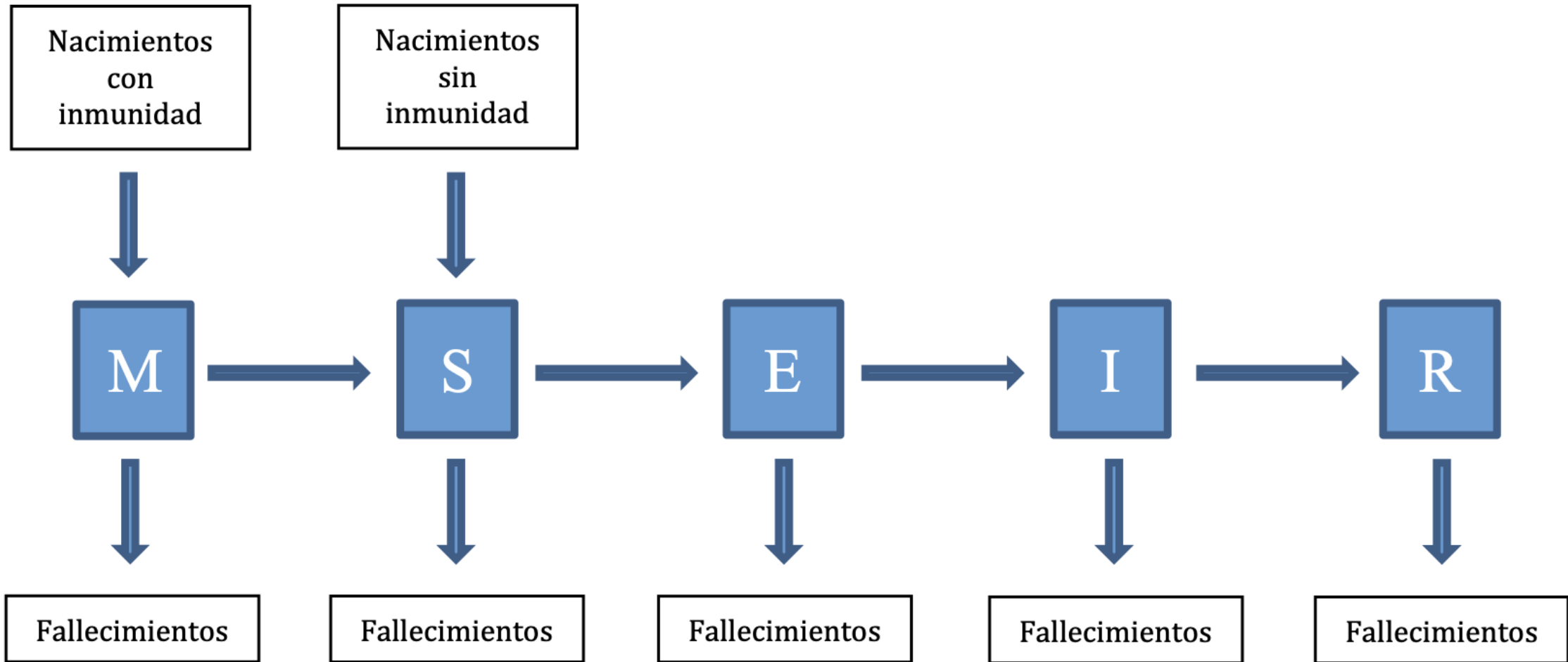
La transmisión de una enfermedad es un fenómeno complejo en el que intervienen numerosos factores: el entorno del patógeno y sus huéspedes, la población expuesta, la dinámica de ésta... La epidemiología matemática pretende modelizar la implantación y expansión de los patógenos en una población dada.

Gracias a los trabajos de L. Pasteur (1822-1895), R. Koch (1843-1910) y otros, se conocieron los mecanismos de transmisión de una enfermedad, lo que permitió desarrollar teorías matemáticas adecuadas para explicar los procesos de propagación. La primera contribución importante, debida a W. Hamer (1906), se conoce como *ley de acción de masas* y expresa que la tasa a la que se propaga una enfermedad es proporcional al número de individuos susceptibles de contraerla, multiplicado por el número de infecciosos. R. Ross (1911), como consecuencia de su trabajo sobre el ciclo completo de la malaria humana que le valió el premio Nobel en 1902, formuló el principio de acción de masas para un modelo continuo. Poco después, Kermack y McKendrick (1927) establecieron el *teorema del umbral*, el cual postula que la introducción de un individuo infeccioso en una comunidad no dará lugar a un brote epidémico a menos que la densidad de la población susceptible exceda cierto valor crítico.

Según la OMS, *“la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud”*. Constituye una parte importante de la medicina preventiva e integra los métodos y principios de ciencias como medicina, matemáticas, estadística, demografía, sociología y salud ambiental, para estudiar la salud y controlar las enfermedades en grupos humanos bien definidos. Sus objetivos son:

- Identificar las causas de la enfermedad y los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de enfermar.
- Determinar la extensión de la enfermedad.
- Estudiar la historia natural de la enfermedad y su pronóstico.
- Evaluar nuevas medidas, tanto preventivas como curativas.
- Detectar cambios en la frecuencia de enfermedad en las poblaciones, identificando a subgrupos en una población con alto riesgo de enfermar (niños, embarazadas, polimedicados, pacientes con algún tipo de insuficiencia).

El problema fundamental en epidemiología se puede resumir de la siguiente manera: uno o más infectados son introducidos en una comunidad de individuos con cierto grado de susceptibilidad a la enfermedad en cuestión. Ésta comienza a propagarse de los individuos infecciosos a los susceptibles. Los primeros dejan de serlo debido a que se recuperan o fallecen, y el número de personas que no son afectadas por la enfermedad va disminuyendo. Finalmente, después de un periodo de tiempo, la epidemia cesa. Cabe preguntarse si ésta se detuvo debido a que ya no existen individuos susceptibles o por la interacción de varios factores, como facilidad de transmisión del agente infeccioso, recuperación del huésped y mortalidad, en cuyo caso todavía quedan muchos individuos susceptibles.



M: Individuos inmunizados

S: Individuos susceptibles de padecer la enfermedad

E: Individuos expuestos a un determinado patógeno

I: Individuos infectados

R: Individuos que se han recuperado

Modelo	Descripción	Diagrama de flujo	Ecuaciones diferenciales
SIS con nacimientos y muertes	Se consideran nacimientos a lo largo del tiempo, existiendo así una renovación de individuos susceptibles a la enfermedad. Los individuos mueren por la enfermedad o de forma natural.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S) + \gamma I, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I$
SIR con nacimientos y muertes	Ampliación del modelo SIR teniendo en cuenta nacimientos y muertes.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S), \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
SIRS	Extensión del modelo SIR, donde los individuos recuperados pierden la inmunidad y vuelven a ser susceptibles.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + fR, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R - fR$
SEIS	Aparece la clase de individuos expuestos <i>E</i> , en los que la enfermedad se encuentra en un período de incubación durante el cual no pueden infectar a otros. Además, los enfermos nunca devienen inmunes.		$\frac{dS}{dt} = B - \beta SI - \mu S + \gamma I, \quad \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I$
SEIR	Es igual que el modelo SEIS, pero con población recuperada.		$\frac{dS}{dt} = B - \beta SI - \mu S, \quad \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
MSIR	Se tiene en cuenta una nueva clase de individuos <i>M</i> , formada por los niños nacidos con inmunidad pasiva que tras un tiempo la pierden y son susceptibles de padecer la enfermedad.		$\frac{dM}{dt} = B - \delta MS - \mu M, \quad \frac{dS}{dt} = \delta MS - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
MSEIR	Modelo derivado del MSIR, en el cual existe un período de latencia entre el de susceptibilidad y el infeccioso.		$\frac{dM}{dt} = B - \delta MS - \mu M, \quad \frac{dS}{dt} = \delta MS - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \quad \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
MSEIRS	Similar al MSEIR, pero donde la inmunidad en la clase <i>R</i> es temporal y los individuos acaban retornando a susceptibles.		Cf. Weber, Weber y Milligan (2001)

M: Población infantil con inmunidad pasiva.
S: Individuos susceptibles.
E: Individuos expuestos y en latencia.
I: Individuos infectados.
R: Individuos recuperados con inmunidad.
N: Población total.

t: Tiempo
1/γ: Tiempo promedio de infección (para un solo individuo).
δ: Tiempo promedio de inmunidad temporal.
1/ε: Tiempo promedio de incubación.

β: Tasa de contagios (probabilidad de que una persona enferme al estar en contacto con un infectado).
μ: Tasa promedio de defunciones (probabilidad de que un individuo infectado muera debido a la enfermedad).
f: Tasa promedio de pérdida de inmunidad en individuos recuperados.
B: Tasa promedio de nacimientos.

Enfermedad microparasitaria. La enfermedad es causada por un virus (por ejemplo, el sarampión), una bacteria (por ejemplo, la tuberculosis) o un insecto (por ejemplo, la malaria). La característica básica es que un individuo o está enfermo, o está sano.

Enfermedad macroparasitaria. La enfermedad es transmitida por un gusano (por ejemplo, la tenia o lombriz solitaria), o un artrópodo (por ejemplo, la pulga). En tales casos, es relevante el grado de adquisición de la enfermedad.

Enfermedad endémica. Es aquella que persiste todo el tiempo en la población.

Epidemia. Brote temporal de una enfermedad mayor de lo usual en una población.

Incidencia. Número de casos nuevos de una enfermedad durante un periodo de tiempo específico. La incidencia muestra la probabilidad de que una persona en esa población resulte afectada por la enfermedad.

Infectividad. Capacidad de un agente patógeno (bacteria, virus...) para invadir un organismo y provocar en él una infección. Viene dada por la expresión

$$(n^{\circ} \text{ infectados} / n^{\circ} \text{ susceptibles}) \times 100.$$

Intervalo de serie. Tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

Número reproductivo básico o intrínseco R_0 . Es el principal parámetro utilizado en epidemiología y se define como el promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo durante su periodo de infecciosidad, en una población de susceptibles. Si $R_0 > 1$ se producirá un brote epidémico, mientras que si $R_0 < 1$ la enfermedad acabará por desaparecer. Si $R_0 = 1$, cada individuo se reemplazará a sí mismo y no se producirá epidemia.

Prevalencia. Número total de individuos infectados en un tiempo dado. Se relaciona estrechamente con los costos de la epidemia.

Tasa de reproducción efectiva R_e . Es igual al producto de R_0 por la fracción de individuos susceptibles de la población:

$$R_e = R_0 \frac{S}{N},$$

donde S es el número de susceptibles en un instante dado y N el tamaño de la población. El valor de R_0 dependerá de las características epidemiológicas de la enfermedad y de la población. Para una población y una enfermedad particulares, R_0 toma un valor constante. En cambio R_e , por depender del número de susceptibles, es una variable que cambia con el tiempo, aun para una misma población y enfermedad.

Umbrales. Son valores críticos de variables como la tasa intrínseca de reproducción, la densidad de la población susceptible, o la densidad de la población vector, que deben ser rebasados para que ocurra un brote epidémico en la población o una enfermedad permanezca de forma endémica en la comunidad.

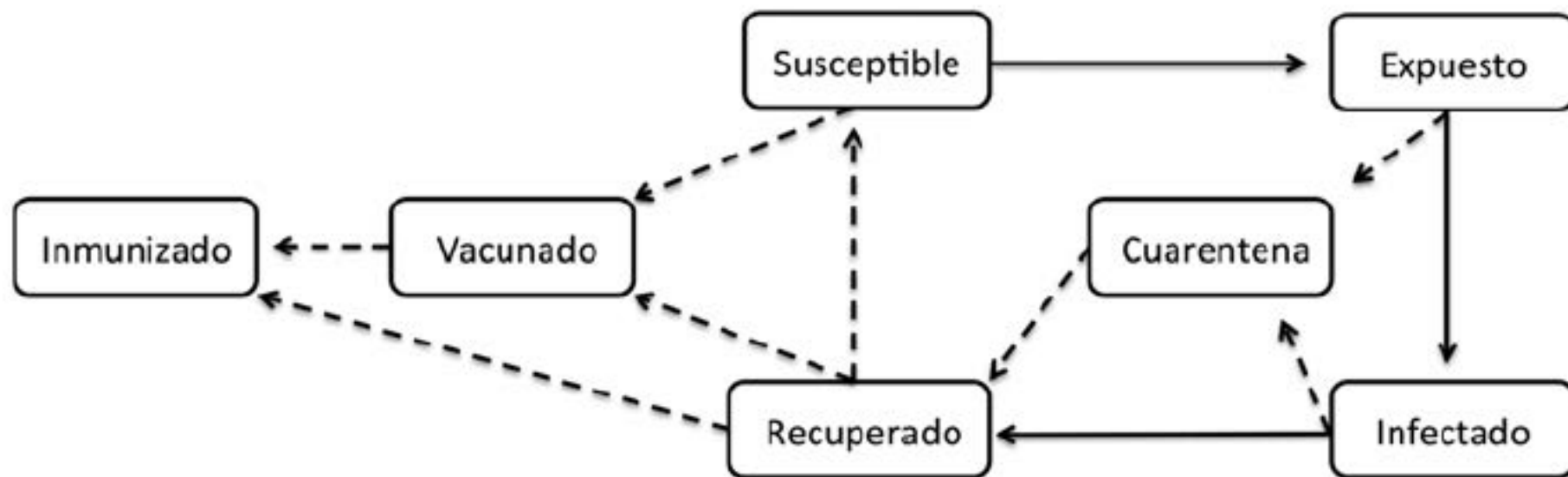
Modelos matemáticos epidemiológicos

Existen dos grandes tipos de modelos matemáticos epidemiológicos: deterministas y estocásticos. En un modelo determinista es posible controlar todos los factores que intervienen en el estudio del fenómeno, y predecir sus resultados con exactitud; bajo este modelo, un solo sujeto causa una epidemia generalizada. En un modelo estocástico no es posible controlar todos los factores concurrentes, de manera que los resultados no son únicos, sino que cada uno se genera con una probabilidad determinada y, por lo tanto, existe la posibilidad de que la epidemia se extinga. Los que consideraremos en este trabajo serán de tipo **determinista**.

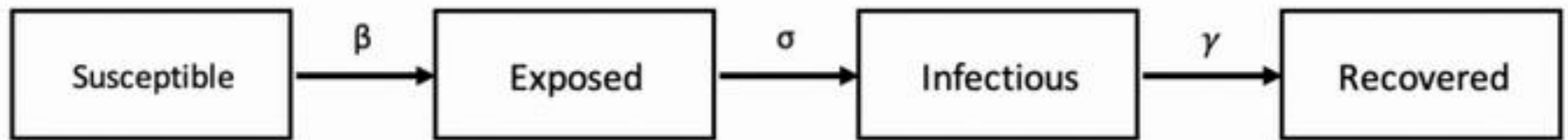
Agente	Persona→Persona	Persona→Medioambiente Medioambiente→Persona	Reservorio→Vector Vector→Persona	Reservorio→Persona
Virus (tipo SIR)	sarampión varicela paperas rubeola viruela gripe poliomielitis herpes VIH/SIDA SRAG/coronavirus		arbovirus: fiebre amarilla dengue encefalitis fiebre de la garrapata fiebre pappataci virus del Nilo occidental	rabia hantavirus
Bacterias (tipo SIS o SIRS)	gonorrea tuberculosis neumonía meningitis estreptococo tos ferina	fiebre tifoidea cólera enfermedad del legionario	peste enfermedad de Lyme	brucelosis tularemia ántrax
Protozoarios	sífilis	amebiasis	paludismo/malaria trypanosomiasis: africana/enfermedad del sueño americana/enfermedad de Chagas en animales/nagana leishmaniasis	
Helmintos		dracunculiasis	esquistosomiasis filariasis oncocercosis	triquinosis
Priones	kuru			encefalopatía espongiiforme bovina/enfermedad de las vacas locas variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob/ prurigo lumbar

Modelo	Enfermedades que modeliza
SI	Enfermedades víricas que causan infección vitalicia, como el VIH.
SIS	Enfermedades que no confieren inmunidad tras la infección, como las producidas por agentes bacterianos (meningitis meningocócica, peste, enfermedades de transmisión sexual) y protozoarios (malaria, enfermedad del sueño).
SIR	Enfermedades víricas en las que una vez infectado el individuo adquiere inmunidad vitalicia, como el sarampión, la rubeola, las paperas o la viruela.

Enfermedad infecciosa	Huésped	R_0	Referencia
Virus de inmunodeficiencia felina (VIF)	Gatos domésticos	1.1 – 1.5	Smith (2001)
Rabia	Perros (Kenya)	2.44	Kitala <i>et al.</i> (2002)
Moquillo de la foca	Focas	2 – 3	Swinton <i>et al.</i> (1998)
Tuberculosis	Ganado	2.6	Goodchild y Clifton-Hadley (2001)
Gripe	Humanos	3 – 4	Murray (1989)
Enfermedad de pies y boca	Granjas de ganado (UK)	3.5 – 4.5	Ferguson <i>et al.</i> (2001b)
Viruela	Humanos	3.5 – 6	Gani y Leach (2001)
Rubeola	Humanos (UK)	6 – 7	Anderson y May (1991)
Varicela	Humanos (UK)	10 – 12	Anderson y May (1991)
Sarampión	Humanos (UK)	16 – 18	Anderson y May (1982)
Tos ferina	Humanos (UK)	16 – 18	Anderson y May (1982)



SEIR Model



$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}$$

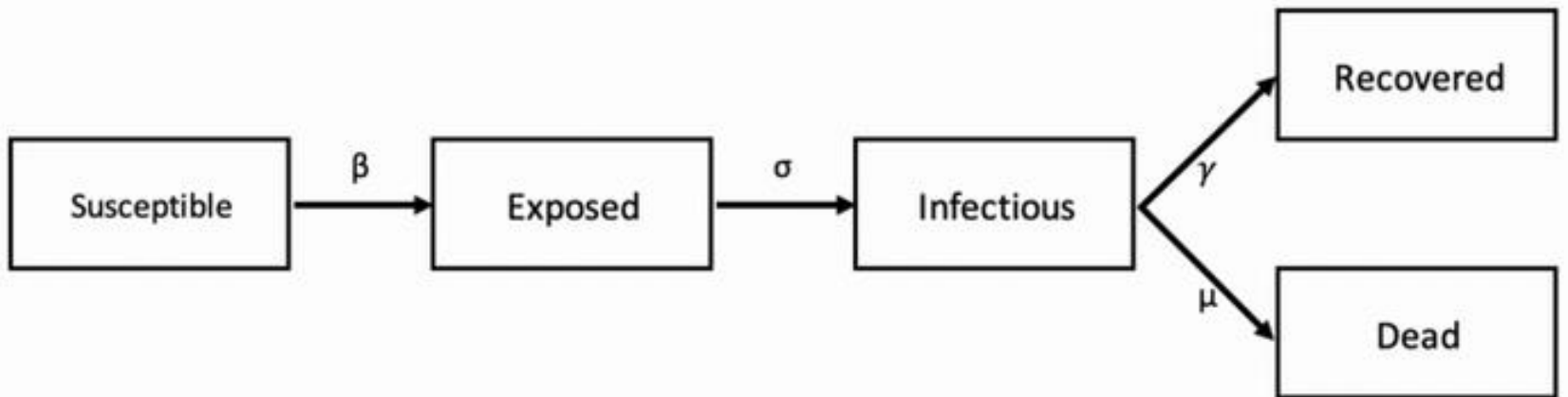
$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \sigma E$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

$$N = S + E + I + R$$

SEIRD Model



$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \sigma E$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I - \mu I$$

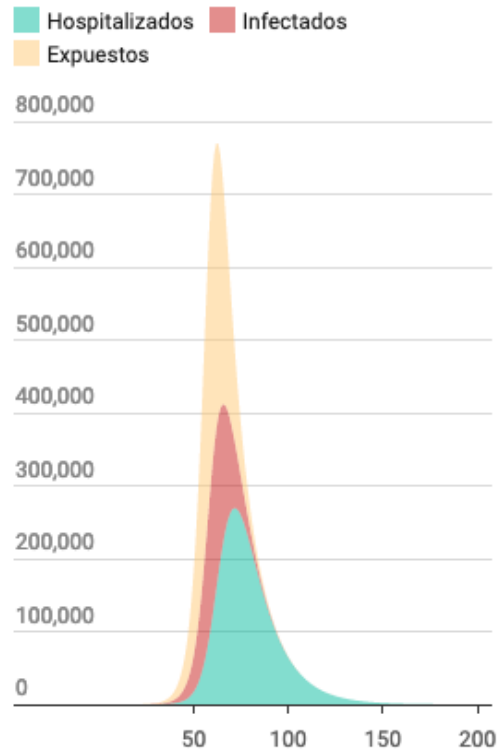
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu I$$

$$N = S + E + I + R + D$$

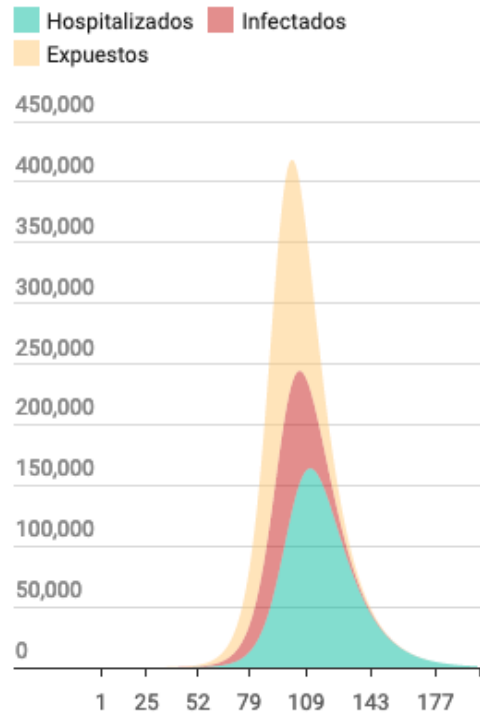
Sin distanciamiento social

A una tasa constante de transmisión de $R_0 = 2.2$, el pico de hospitalizaciones superaría las 250.000 aproximadamente a los 2 meses de la detección del primer caso



Distanciamiento social medio

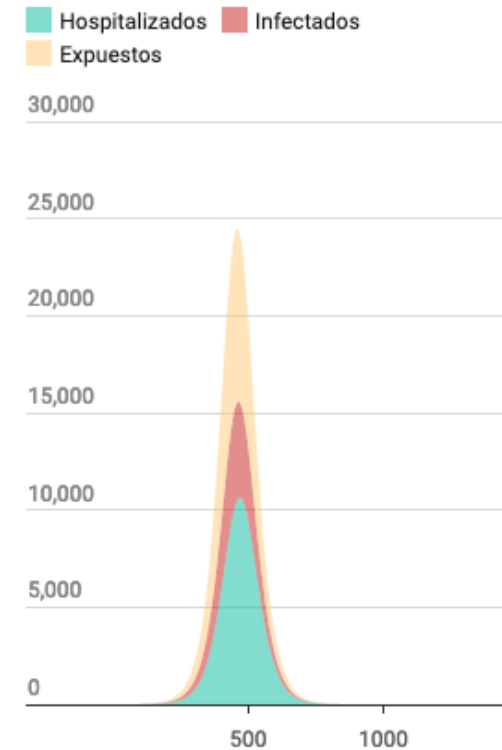
Suponiendo una disminución en la transmisión del 25%, lo que llevaría el R_0 a un valor de 1.65, observamos que el pico de hospitalizaciones es aproximadamente 160.000 pero se da luego de los 3 meses



Get the data - Created with Datawrapper

Distanciamiento social fuerte

Si la transmisión se baja un 50%, es decir a un R_0 de 1.1, el pico de hospitalización sería aproximadamente 10,000 pero se daría recién luego de más de 1 año de comenzada la epidemia



Resumen. *La pandemia de la COVID-19 que azota al mundo globalmente, en nuestro país surgió, aproximadamente, en los primeros días de marzo. Como consecuencia se tomaron una serie de medidas, en particular aquellas ligadas al distanciamiento social, lo que en teoría disminuye la velocidad de contagio. En este trabajo utilizamos un modelo de compartimentos de tipo SEIR para modelizar la epidemia. Este modelo habitualmente predice crecimiento exponencial del número de infectados. La observación de ese número en Uruguay muestra una evolución más parsimoniosa. Usando una aproximación lineal de las ecuaciones diferenciales, suponiendo que una primera etapa el número de susceptibles permanece más o menos constante, se puede ver que los diferentes compartimentos juegan un papel para el crecimiento de los infectados, algunos asociados a exponentes positivos o nulos y otros a exponentes negativos.*

$$\begin{aligned} \frac{de(t)}{dt} &= \beta i_d(t) + \mu\beta i_{nd}(t) - \frac{1}{Z}e(t) \\ \frac{di_d(t)}{dt} &= \frac{1}{Z}\alpha e(t) - \frac{1}{D}i_d(t) \\ \frac{di_{nd}(t)}{dt} &= \frac{1}{Z}(1-\alpha)e(t) - \frac{1}{D}i_{nd}(t) \\ \frac{dr(t)}{dt} &= \frac{1}{D}(i_d(t) + i_{nd}(t)) \end{aligned}$$

(con la fracción de susceptibles $s(t) \approx 1$).

Si bien, el problema de indeterminación de parámetros sigue presente, podemos utilizar en este caso que la solución general de sistemas de ecuaciones diferenciales lineales es conocida y toma la forma de **suma de exponenciales**. Esto es así, en la medida en que los parámetros permanezcan aproximadamente constantes en el tiempo (al menos en una ventana razonablemente acotada). Por ejemplo, en cualquier modelo con cinco compartimentos, de los cuales tres representan tipos de individuos que están cursando la enfermedad, la fracción de individuos infectados documentados será la suma de **tres exponenciales**:

$$i_d(t) = a_1 \exp(\lambda_1 t) + a_2 \exp(\lambda_2 t) + a_3 \exp(\lambda_3 t)$$

$$x' = ax$$

cuya solución general conocemos de sobra:

$$x(t) = ce^{at}$$

Extrapolando esta idea a sistemas generales de dimensión n , podríamos pensar que una matriz fundamental de soluciones del sistema $\mathbf{x}' = A\mathbf{x}$ es

$$\mathbf{X}(t) = e^{tA},$$

y que, en consecuencia, la solución general del sistema es

$$\mathbf{x}(t) = e^{tA}\mathbf{c}$$

- Frecuentemente se suele suponer que en los estadios iniciales de un brote epidémico uno de los compartimentos domina y por lo tanto el número de infectados se comporta de acuerdo con una única exponencial. Esto no corresponde con los datos observados en el Uruguay
- Se puede asumir que la dinámica de cualquiera de los compartimentos de la población es linealmente dependiente del estado de cada uno de los compartimentos que componen la población dentro de períodos acotados de tiempo
- Esto determina una dinámica exponencial (creciente o decreciente) a lo largo del tiempo. Cuando todos los individuos de una población participan de forma suficientemente similar en la dinámica o cuando ésta se explica esencialmente por el comportamiento de un subgrupo de la población, entonces la dinámica del sistema sigue un régimen exponencial.

Ajuste con $a_1 e^{c_1 t}$, $r^2=0.877$

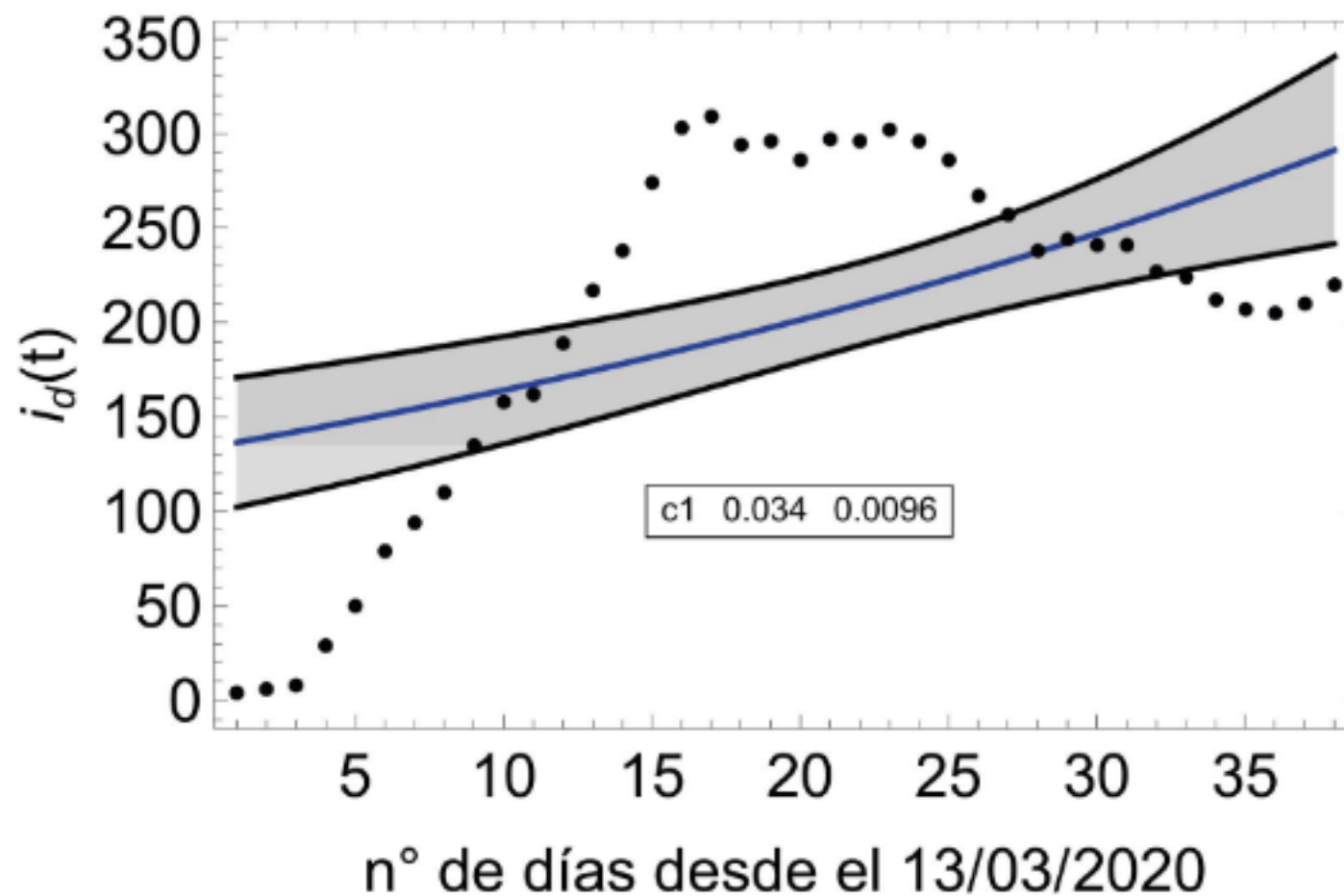


Figura 1: Ajuste con una única exponencial del número de infectados documentados $i_d(t)$. Se ignoran en esta figura el número de testeos realizados por duplicado (el efecto de dichos casos fue testeado también sin efectos significativos en los exponentes ajustados). Se señalan los parámetros de ajuste obtenidos en un intervalo de confianza del 90%. La zona sombreada corresponde a ajustes con un margen de confianza estadístico del 90%.

Ajuste con $a_1 e^{c_1 t} + a_2 e^{c_2 t}$, $r^2 = 0.982$

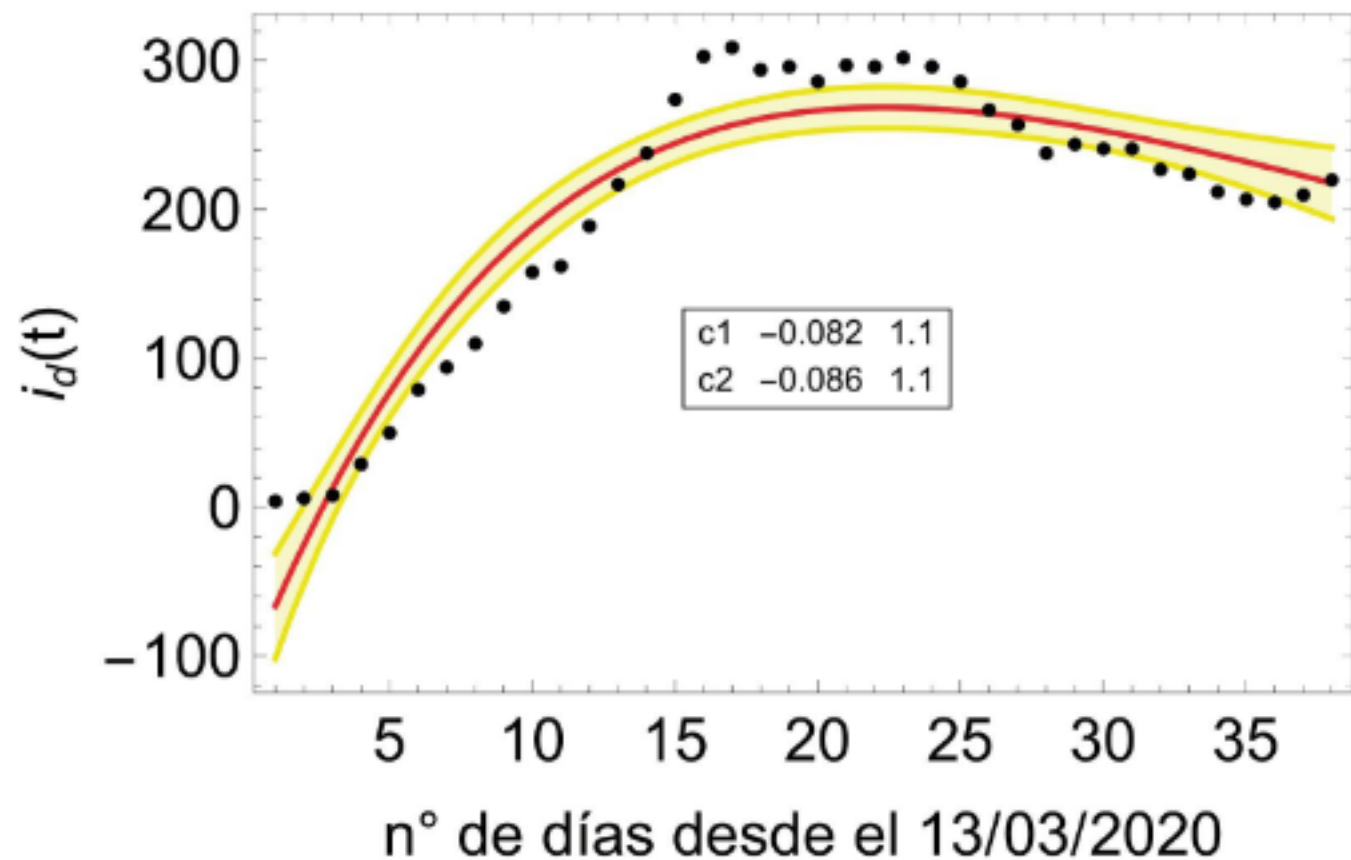


Figura 2: Ajuste con dos exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figura 1. Se observa que el coeficiente de correlación del ajuste mejora con el número de exponenciales pero, al mismo tiempo, la precisión de estimación de los parámetros individuales empeora cuando se incluyen más de tres exponenciales.

Ajuste con $a_1e^{c_1t}+a_2e^{c_2t}+a_3e^{c_3t}$, $r^2=0.995$

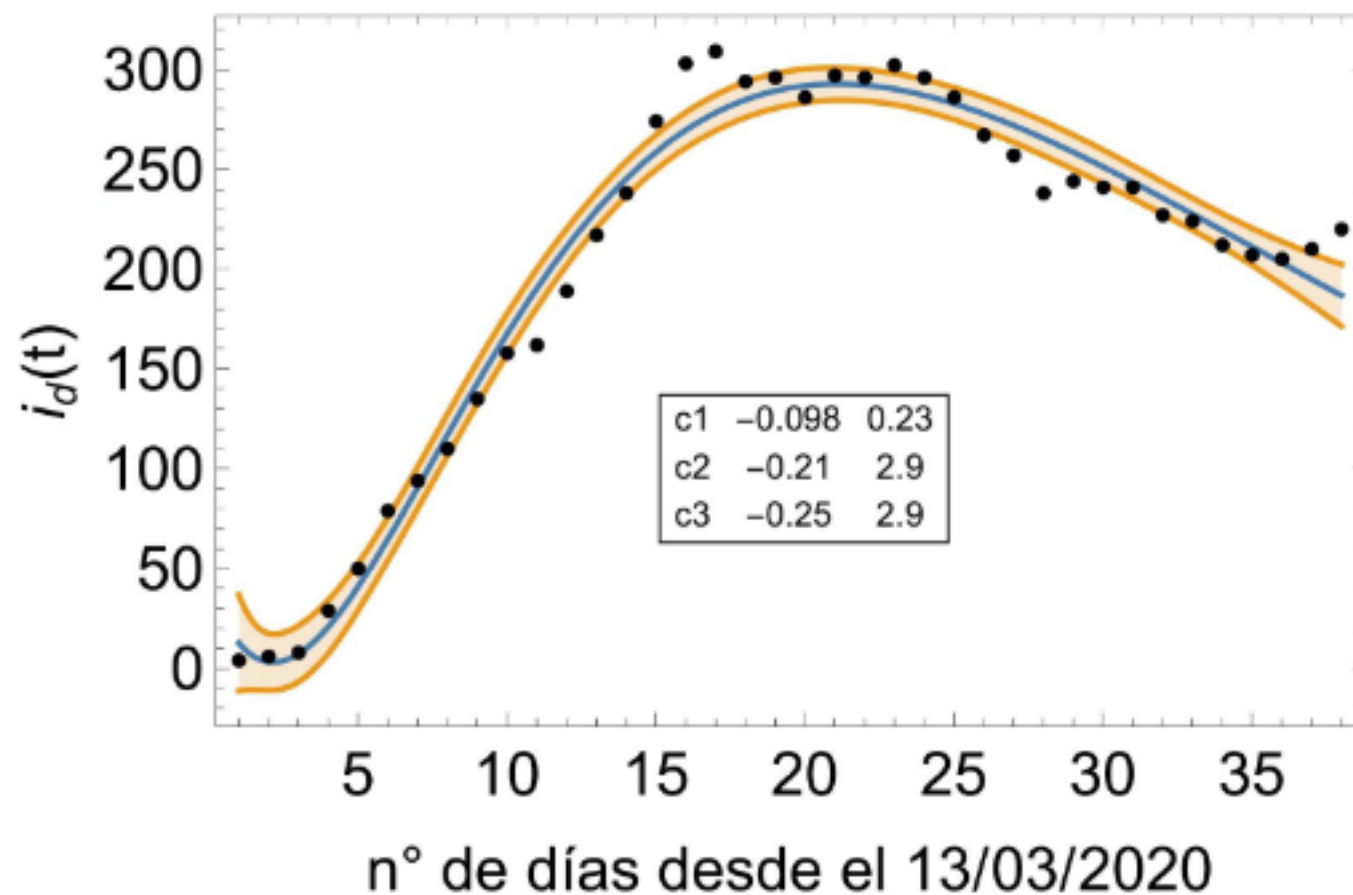
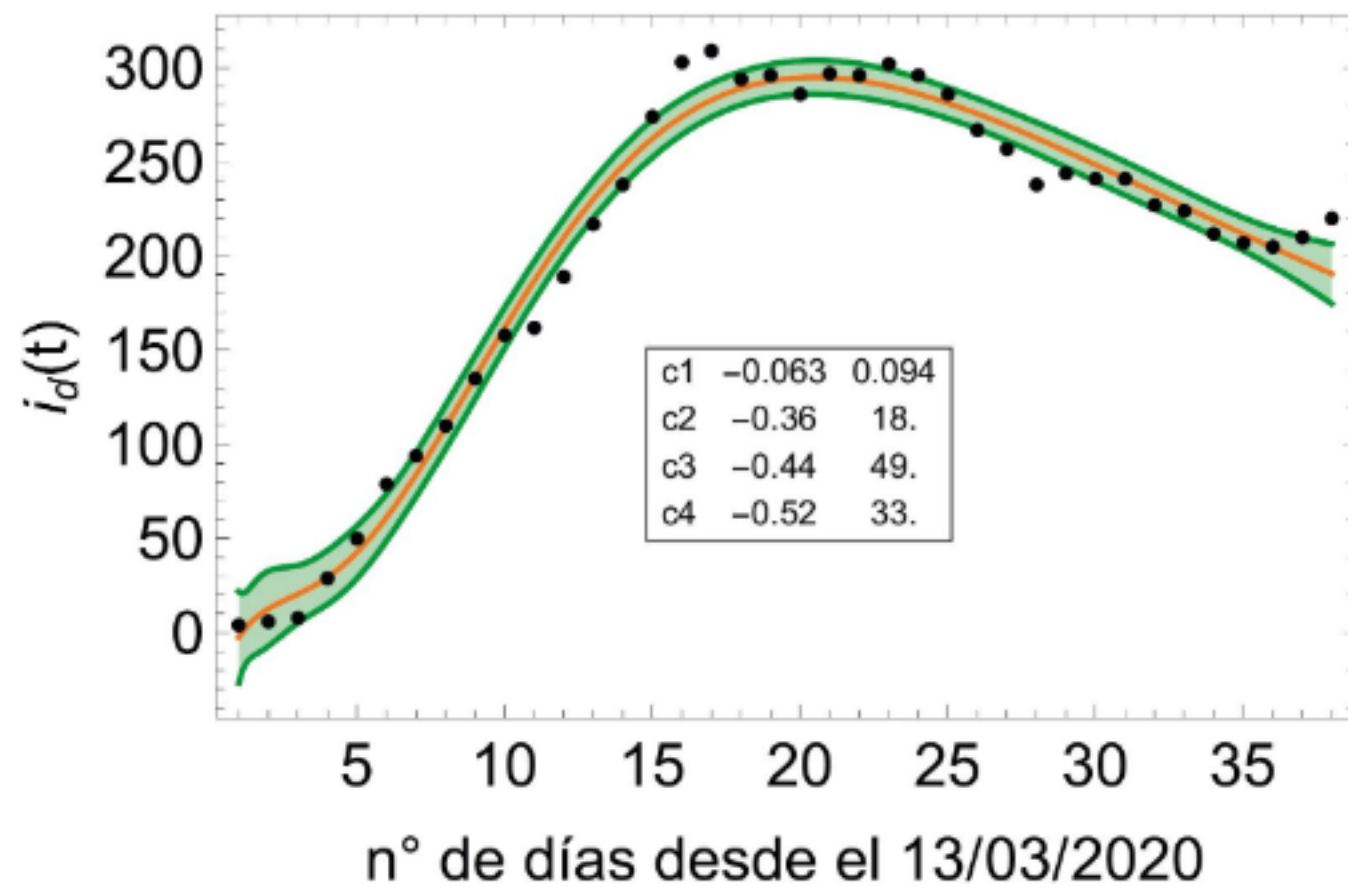


Figura 3: Ajuste con tres exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figuras 1 y 2.

Ajuste con $\sum_{i=1}^{i=4} a_i e^{c_i t}$, $r^2=0.996$



Figura

4: Ajuste con cuatro exponenciales del número de infectados documentados $i_d(t)$. Ver comentarios Figuras 1 y 2.

Anexo: Espacio de estado

Espacio de Estados

Comencemos con unas definiciones formales sobre lo que son las variables de estado en los sistemas de control:

- El espacio de estado es una forma de representar un sistema dinámico en función de n ecuaciones en diferencia
- **Variables de Estado:** son el conjunto más pequeño de variables que determina el comportamiento dinámico de un sistema.

Partiendo de la premisa que todo **sistema dinámico lineal (LTI)**, podemos representarlo como un bloque (Caja Negra) el cual posee un número de entradas y salidas como puede verse a continuación.



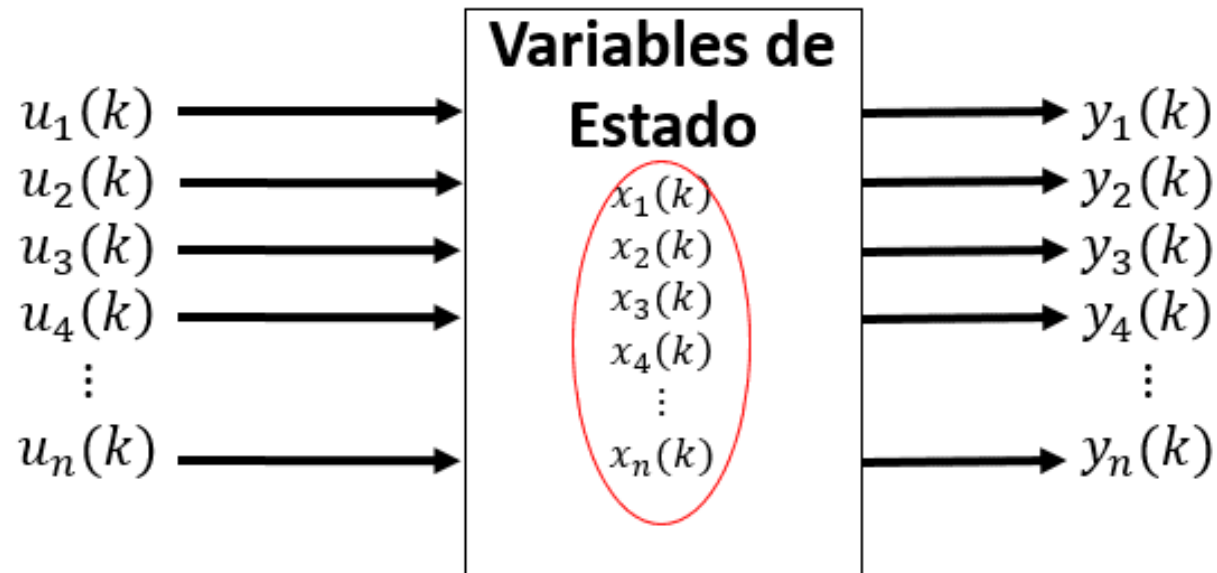
No obstante, esta representación de caja negra, no nos dice mucho al respecto de la **evolución** que tendrá el sistema con el tiempo al momento de perturbarlo con una señal en la entrada.

Para eso existen diferentes formas de **modelar el comportamiento** de todo sistema, que puede ser a través del dominio transformado de Laplace usando [Funciones de transferencia](#), puede ser a través del dominio de la frecuencia usando el [Diagrama de Bode](#), o en este caso usando la representación de variables de estados.

Las salidas del sistema puede estar conformado por un conjunto de respuestas a las entradas.

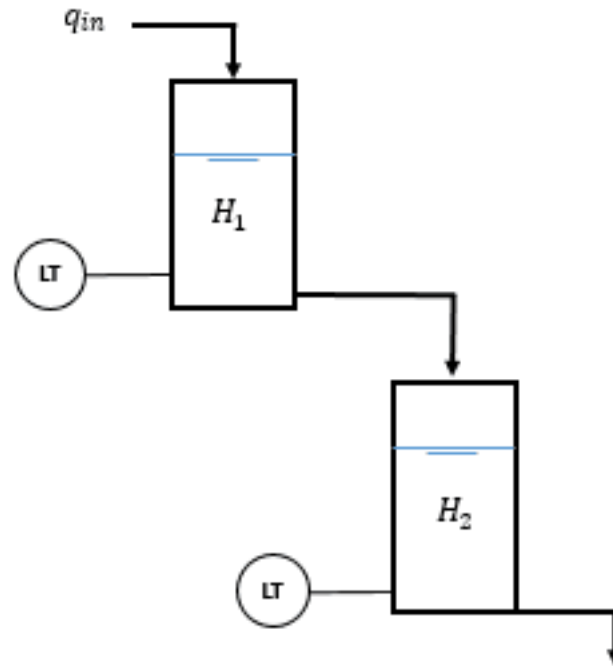
Así, internamente, podríamos decir que el sistema o el modelo está conformado por unas **variables de estado**.

Dicho esto, el sistema anterior, puede ser desglosado como:



El modelado de sistemas en el espacio de estados es muy común en diferentes ingenierías, como ya lo comentamos anteriormente.

Por ejemplo, si tuviésemos **dos tanques en cascada**, con los que se muestran en figura, en los que se quisiera controlar el nivel del segundo tanque (H_2) con el flujo de entrada que ingresa al primer tanque (q_{in}), en el **enfoque clásico** solo se utilizaría, como información para el control, el **nivel del segundo tanque**, pero, *¿por que no usar la información sobre el nivel del primer tanque que también es fácilmente medible?*



La **función de transferencia** del tanque 2 para controlar la altura H_2 , la cual es representada por:

$$G(s) = \frac{H_2(s)}{Q_{in}(s)} = \frac{K_2}{A_1(s + K_3)(s + K_1)}$$

las constantes A_1, K_i , $i = 1; 2; 3$, están asociadas a las áreas de los tanques y a las aperturas (orificios) de salida del líquido.

En **la teoría de control moderno** aparece la representación en variables de estado o espacio de estados.

Donde el sistema de tanques los podemos representar, basándonos en las **ecuaciones diferenciales de primer orden** que relacionan flujo y nivel en cada uno de los tanques, de la forma:

$$\frac{dh_1(t)}{dt} = \frac{1}{A_1}q_{in}(t) - K_1h_1(t)$$

$$\frac{dh_2(t)}{dt} = K_2h_1(t) - K_3h_2(t)$$

Si se definen los estados empleando la siguiente notación:

$$x_1(t) = h_1(t)$$

$$\dot{x}_1(t) = \frac{dh_1(t)}{dt}$$

$$x_2(t) = h_2(t)$$

$$\dot{x}_2(t) = \frac{dh_2(t)}{dt}$$

$$u(t) = q_{in}(t)$$

Se procede a reemplazar en las ecuaciones diferenciales cada uno de los estados definidos anteriormente. De esa forma nuestra ecuación queda representada como:

$$\dot{x}_1(t) = \frac{1}{A_1}u(t) - K_1x_1(t)$$

$$\dot{x}_2(t) = K_2x_1(t) - K_3x_2(t)$$

Las dos ecuaciones diferenciales de primer orden mostradas anteriormente, pueden ser representadas en su forma matricial de la siguiente forma:

Donde la ecuación de estados es:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -K_1 & 0 \\ K_2 & -K_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{1}{A_1} \\ 0 \end{bmatrix} u$$

Y la ecuación de salida del sistema (en este caso la altura del tanque 2):

$$y = \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$$

Las dos ecuaciones anteriores son las variables de estado del sistema de los dos tanques en cascada, sin embargo dicha representación en espacio de estados puede ser simplificada como:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t)$$

$$y(t) = Cx(t) + Du(t)$$

Variables de Estado Tiempo Discreto

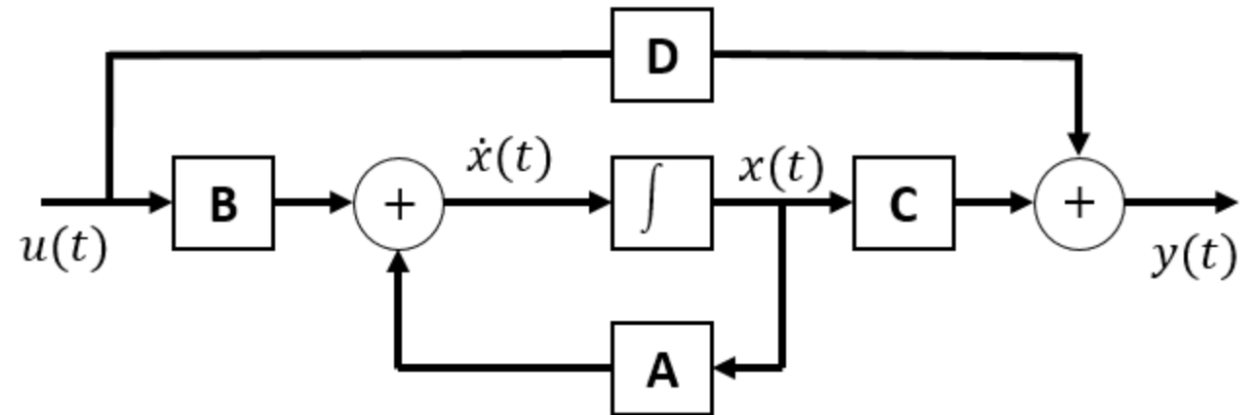
La representación de un sistema dinámico en espacio de estados de forma discreta, no varía mucho, y es representada de la misma forma, solo que con las señales en tiempo discreto:

$$x(k + 1) = Ax(k) + Bu(k)$$

$$y(k) = Cx(k) + Du(k)$$

Diagrama de bloques en Variables de Estado

A partir de las ecuaciones de las variables de estado podremos representar el espacio de estados a diagrama de bloques:



Las ecuaciones en variables de estado pueden ser representados por este diagrama de bloques.

Variables de Estado

Las variables de estado o espacio de estados son la representación de cualquier sistema o proceso empleados por la **teoría del control moderno**. Este tipo de representación en variables de estado brinda mucha **más información dinámica** del sistema, y si estas interesado (a) en conocer más sobre el espacio de estados, tenemos una entrada que explica **al detalle** las diferencias y el porque usar [variables de estado en control](#).

Como concepto básico, podemos ver que la representación en espacio de estados es representado matricialmente por 4 elementos

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) + Du(t) \end{cases}$$

- A= Matriz dinámica
- B= Matriz de control
- C= Matriz de lectura
- D= Matriz de paso

Transformando Laplace:

$$s\mathbf{X}(s) - \mathbf{X}(0) = \mathbf{A}\mathbf{X}(s) + \mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

$$\mathbf{Y}(s) = \mathbf{C}\mathbf{X}(s) + \mathbf{D}\mathbf{U}(s)$$

Factorizando $\mathbf{X}(s)$ en la (39)

$$(s\mathbf{I} - \mathbf{A})\mathbf{X}(s) = \mathbf{X}(0) + \mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

multiplicando por la izquierda ambos miembros de esta última ecuación por $(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}$

$$\underbrace{(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})}_{\mathbf{I}}\mathbf{X}(s) = (s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{X}(0) + (s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

$$\mathbf{X}(s) = \underbrace{(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{X}(0)}_{\substack{\text{respuesta a los estados} \\ \mathbf{U}(s)=0}} + \underbrace{(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s)}_{\substack{\text{respuesta a la entrada} \\ \mathbf{X}(0)=0}}$$

sustituyéndose $\mathbf{X}(s)$ en la (40), tendremos

$$\mathbf{Y}(s) = \underbrace{\mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{X}(0)}_{\substack{\text{salida con } \mathbf{X}(0) \neq 0 \\ \text{y } \mathbf{U}(s)=0}} + \underbrace{\mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\mathbf{U}(s) + \mathbf{D}\mathbf{U}(s)}_{\substack{\text{salida con } \mathbf{U}(s) \neq 0 \\ \text{y } \mathbf{X}(0)=0}}$$

Antitransformando Laplace:

$$L^{-1}[(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}] = e^{\mathbf{A}t}$$

De esta forma, se pueden expresar las ecuaciones

$$\mathbf{X}(s) = L(e^{\mathbf{A}t})\mathbf{X}(0) + L(e^{\mathbf{A}t})\mathbf{B}\mathbf{U}(s)$$

$$\mathbf{Y}(s) = \mathbf{C}L(e^{\mathbf{A}t})\mathbf{X}(0) + \mathbf{C}L(e^{\mathbf{A}t})\mathbf{B}\mathbf{U}(s) + \mathbf{D}\mathbf{U}(s)$$

Relación entre las ecuaciones dinámicas y la matriz respuesta al impulso

Tomemos ahora la transformada de Laplace de la representación por variables de estado

$$\mathbf{Y}(s) = [\mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B} + \mathbf{D}]\mathbf{U}(s)$$

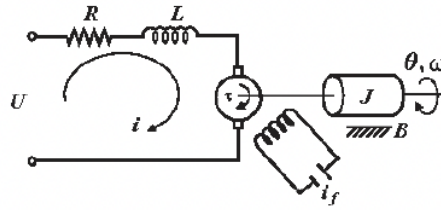
De ésta última obtenemos

$$\mathbf{G}(s) = [\mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B} + \mathbf{D}]$$

la “Matriz Función de Transferencia” del sistema definido por (24) y (25), la cual es una matriz racional propia y gobierna la respuesta de estado cero. Esta última es la transformada de Laplace de la Matriz respuesta al impulso dada por

$$\mathbf{G}(t) = \mathbf{C}e^{\mathbf{A}t}\mathbf{B} + \mathbf{D}\delta(t) .$$

Obtener el modelado del motor de corriente continua de campo fijo que se muestra a continuación en el espacio de estados, considerando para ello que R , L son la resistencia y la inductancia del motor, J el momento de inercia del robot, B el amortiguamiento viscoso y K_t y K_b constantes eléctricas del motor



Para obtener las ecuaciones de movimiento se tienen que considerar las distintas ecuaciones del sistema. Como se sabe, en un motor de campo fijo (o controlado por inducido) se considera que i_f es constante, por lo que el par desarrollado por el motor dependerá de la intensidad $i(t)$:

$$\tau(t) = K_t i(t)$$

dicho par debe vencer la inercia y la fricción del sistema:

$$\tau(t) = J\dot{\omega}(t) + B\omega(t)$$

donde ω es la velocidad angular del motor. Trabajando con dicha ecuación:

$$\dot{\omega}(t) = \frac{\tau(t)}{J} - \frac{B}{J}\omega(t) = \frac{K_t}{J}i(t) - \frac{B}{J}\omega(t)$$

La tensión de control $U(t)$ aplicada generará una intensidad $i(t)$ que provocará el giro del motor:

$$U(t) = L\dot{i}(t) + Ri(t) + e_b(t)$$

donde $e_b(t)$ es la fuerza contraelectromotriz:

$$e_b(t) = K_b\omega(t)$$

A partir de estas dos últimas ecuaciones:

$$U(t) = L\dot{i}(t) + Ri(t) + K_b\omega(t) \Rightarrow \dot{i}(t) = \frac{1}{L}U(t) - \frac{R}{L}i(t) - \frac{K_b}{L}\omega(t)$$

Las ecuaciones de estado y salida del sistema se pueden obtener considerando que las variables de estado del sistema son la intensidad y la velocidad angular del motor:

$$X(t) = \begin{Bmatrix} i(t) \\ \omega(t) \end{Bmatrix}$$

por lo tanto la ecuación de estado será:

$$\begin{Bmatrix} \dot{i}(t) \\ \dot{\omega}(t) \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{R}{L} & -\frac{K_b}{L} \\ \frac{K_t}{J} & -\frac{B}{J} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} i(t) \\ \omega(t) \end{Bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{L} \\ 0 \end{bmatrix} U(t)$$

La ecuación de salida depende, como no podía ser de otra forma, de las salidas que tenga el sistema. En el caso del motor lo más lógico es considerar que la salida será la velocidad del eje del motor. Así:

$$y(t) = [0 \quad 1] \begin{Bmatrix} i(t) \\ \omega(t) \end{Bmatrix} + 0U(t)$$

Una de las principales ventajas que presenta la representación interna reside en la potencia de modelado de sistemas que tiene. Por ejemplo, si consideramos que la salida del sistema no es la velocidad sino la intensidad del motor, lo único que cambiaría de la representación interna sería la ecuación de salida:

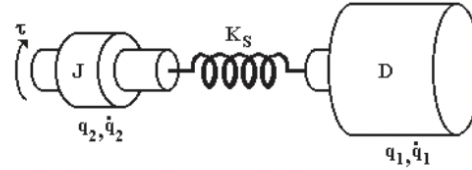
$$y(t) = [1 \quad 0] \begin{Bmatrix} i(t) \\ \omega(t) \end{Bmatrix} + 0U(t)$$

Con la representación interna es muy simple obtener el modelo de sistemas con más de una entrada y/o salida. Si por ejemplo consideramos que el sistema tiene dos salidas (la intensidad y la velocidad) lo único que cambiaría en el modelo sería la ecuación de salida:

$$\begin{Bmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} i(t) \\ \omega(t) \end{Bmatrix} + 0U(t)$$

donde y_1 se corresponde con la velocidad e y_2 con la intensidad.

Considérese el robot con una única articulación flexible que se representa a continuación, donde q_2 , q_1 , J y D corresponden a las posiciones y a las inercias del actuador y del elemento terminal respectivamente. En el robot flexible el par (τ) aplicado al actuador genera un movimiento que se transmite al elemento terminal mediante un resorte con constante elástica K_s . Obtener el modelo del sistema en el espacio de estados.



Las ecuaciones que rigen la dinámica de este robot son dos: una relacionada con la parte del actuador y la segunda relacionada con la parte del elemento terminal:

$$J\ddot{q}_2(t) - K_s q_1(t) = \tau(t)$$

$$D\ddot{q}_1(t) + D\dot{q}_2(t) + K_s q_1(t) = 0$$

Como en el ejemplo anterior, se va a considerar que el par es generado por la intensidad del motor de corriente continua, y dicha intensidad depende de la tensión de control aplicada:

$$V(t) = I(t)R_m + K_e \dot{q}_2(t) \Rightarrow I(t) = \frac{1}{R} V(t) - \frac{K_e}{R} \dot{q}_2(t)$$

de esta forma

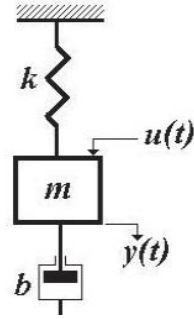
$$\tau(t) = K_e I(t) = \frac{K_e}{R} V(t) - \frac{K_e^2}{R} \dot{q}_2(t)$$

A partir de las ecuaciones diferenciales anteriores se puede modelar al robot flexible en el espacio de estados considerando que las variables de estado son las posiciones y velocidades del actuador y del elemento terminal:

$$X(t) = \begin{Bmatrix} q_2(t) \\ q_1(t) \\ \dot{q}_2(t) \\ \dot{q}_1(t) \end{Bmatrix}$$

y que la entrada es la tensión aplicada en el actuador. Por lo tanto, la ecuación del estado del robot flexible será:

Obtener la representación interna del sistema mecánico compuesto por una masa m , un resorte de constante k y un amortiguador de constante b que se muestra a continuación.



Se va a considerar que la salida de este sistema mecánico es el desplazamiento $y(t)$ de la masa, desplazamiento que estará en función de la entrada que se le aplique $u(t)$. La ecuación de este sistema es la siguiente:

$$m\ddot{y}(t) + b\dot{y}(t) + ky(t) = u(t)$$

Como se puede apreciar, se trata de un sistema de segundo orden, por lo que el sistema tendrá dos variables de estado. Asignando una variable de estado a la posición y otra a la velocidad:

$$\begin{cases} x_1(t) = y(t) \\ x_2(t) = \dot{y}(t) \end{cases} \Rightarrow X(t) = \begin{cases} y(t) \\ \dot{y}(t) \end{cases}$$

y trabajando con la ecuación del sistema:

$$\ddot{y}(t) = x_2(t) = \frac{1}{m}u(t) - \frac{b}{m}\dot{y}(t) - \frac{k}{m}y(t)$$

Así se podrá obtener la representación interna del sistema expresando en forma matricial estas últimas ecuaciones:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \end{cases} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -k/m & -b/m \end{bmatrix} \begin{cases} x_1(t) \\ x_2(t) \end{cases} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1/m \end{bmatrix} u(t)$$

$$y(t) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{cases} x_1(t) \\ x_2(t) \end{cases} + 0u(t)$$

Consideremos el circuito *RLC* mostrado en la Figura 5:

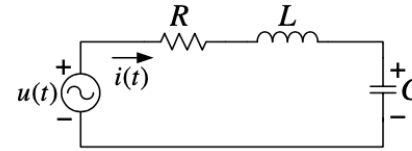


Figura 5 – Circuito *RLC*. Modelo por variables de estado. Ejemplo 1.

Planteando la ecuación de Kirchoff de las tensiones en la malla tenemos:

$$u(t) = i(t)R + L \frac{di}{dt} + \frac{1}{C} \int i(t)dt \quad (13)$$

Por otro lado, la corriente en el capacitor está dada por la siguiente expresión:

$$i_c(t) = i_L(t) = i(t) = C \frac{dv_c}{dt} \quad (14)$$

donde, $v_c(t)$ es la tensión en bornes del capacitor. Elijamos como primer posible conjunto de variables de estado a la corriente que circula en el inductor y a la tensión en bornes del capacitor.

Aún más, escojamos como variable de salida a la tensión del capacitor. Así tenemos el siguiente vector de estado: $\mathbf{x}(t) = [x_1(t) \quad x_2(t)]^T = [v_c(t) \quad i_L(t)]^T$. O sea que, $\dot{x}_1 = \frac{dv_c}{dt}$ y $\dot{x}_2 = \frac{di_L}{dt}$.

Con esa elección y a partir de las ecuaciones (13) y (14) podemos obtener las siguientes ecuaciones dinámicas:

$$\begin{aligned} \frac{di_L}{dt} &= \frac{1}{L}u(t) - \frac{R}{L}i_L(t) - \frac{1}{L}v_c(t) \\ \frac{dv_c}{dt} &= \frac{1}{C}i_L(t) \end{aligned} \quad (15)$$

Estas ecuaciones diferenciales de primer orden pueden escribirse en forma matricial de la siguiente forma:

$$\begin{bmatrix} \dot{v}_c \\ \dot{i}_L \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1/C \\ -1/L & -R/L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_c(t) \\ i_L(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 1/L \end{bmatrix} u(t) \quad (16)$$

Las ecuaciones de estado en (15) o la (16) describen el comportamiento del circuito de la Figura 5 y define la relación que existe entre la entrada y el estado del sistema, donde este último está formado por la dinámica de la tensión en bornes del capacitor y la dinámica de la corriente que

circula en el inductor. De la ecuación (16) se observa que la misma es de la forma:

$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}u(t)$, donde,

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & 1/C \\ -1/L & -R/L \end{bmatrix} \text{ y } \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1/L \end{bmatrix}, \quad (17)$$

La matriz \mathbf{A} nos da los “autovalores” del sistema dinámico. Dando valores a los elementos del sistema podemos graficar la ubicación de estos autovalores en el plano frecuencial complejo. Sean, $R = 10\Omega$, $L = 100\mu\text{H}$ y $C = 20\mu\text{F}$, tenemos los siguientes autovalores: $\{-5279, -94721\}$. Estos son polos sobre el eje real negativo del plano s , los que están representados en la Figura 6.

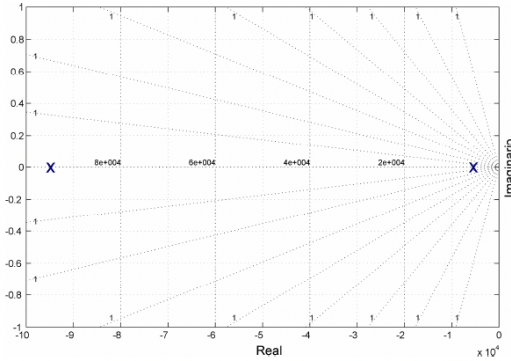


Figura 6 – Autovalores del sistema dinámico de la Figura 5.

Finalmente, la ecuación de salida de este sistema es dada por la siguiente ecuación:

$$y(t) = v_c(t), \quad (18)$$

o en forma matricial:

$$y(t) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_c(t) \\ i_L(t) \end{bmatrix}, \quad (19)$$

La ecuación (19) es del tipo $y(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t)$, donde $\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$, es llamada “matriz de salida”.

Es interesante mostrar que el orden de las variables de estado en la ecuación matricial no altera la dinámica del sistema. O sea, puedo escoger $\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) & x_2(t) \end{bmatrix}^T = \begin{bmatrix} i_L(t) & v_c(t) \end{bmatrix}^T$, y nuestra ecuación de estado resulta:

$$\begin{bmatrix} \frac{di_L}{dt} \\ \frac{dv_c}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -R/L & -1/L \\ 1/C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i_L(t) \\ v_c(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1/L \\ 0 \end{bmatrix} u(t), \quad (20)$$

circula en el inductor. De la ecuación (16) se observa que la misma es de la forma:

$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}u(t)$, donde,

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & 1/C \\ -1/L & -R/L \end{bmatrix} \text{ y } \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1/L \end{bmatrix}, \quad (17)$$

La matriz \mathbf{A} nos da los “autovalores” del sistema dinámico. Dando valores a los elementos del sistema podemos graficar la ubicación de estos autovalores en el plano frecuencial complejo. Sean, $R = 10\Omega$, $L = 100\mu\text{H}$ y $C = 20\mu\text{F}$, tenemos los siguientes autovalores: $\{-5279, -94721\}$. Estos son polos sobre el eje real negativo del plano s , los que están representados en la Figura 6.

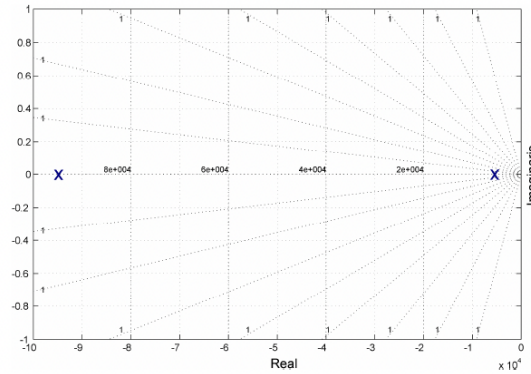


Figura 6 – Autovalores del sistema dinámico de la Figura 5.

Finalmente, la ecuación de salida de este sistema es dada por la siguiente ecuación:

$$y(t) = v_c(t), \quad (18)$$

o en forma matricial:

$$y(t) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_c(t) \\ i_L(t) \end{bmatrix}, \quad (19)$$

La ecuación (19) es del tipo $y(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t)$, donde $\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}$, es llamada “matriz de salida”.

Es interesante mostrar que el orden de las variables de estado en la ecuación matricial no altera la dinámica del sistema. O sea, puedo escoger $\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) & x_2(t) \end{bmatrix}^T = \begin{bmatrix} i_L(t) & v_c(t) \end{bmatrix}^T$, y nuestra ecuación de estado resulta:

$$\begin{bmatrix} \frac{di_L}{dt} \\ \frac{dv_c}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -R/L & -1/L \\ 1/C & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i_L(t) \\ v_c(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1/L \\ 0 \end{bmatrix} u(t), \quad (20)$$