

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Programa de Doctorado:

BIOINGENIERÍA

Tesis Doctoral

**MODELADO Y SIMULACIÓN DEL
SISTEMA DE CONTROL CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES CON LESIONES CORONARIAS**

M. Montserrat Vallverdú Ferrer

Instituto de Cibernética

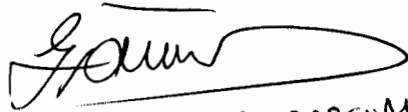
Agosto de 1993

Director: Prof. Pere Caminal Magrans

Barcelona, 22.10.1993

"Modelado y simulación del sistema de control cardiovascular en pacientes con lesiones coronarias." de la doctoranda Maria Montserrat Vallverdú Ferrer.
Qualificació: Anta, cum laude, per unanimitat

President



GABRIEL FERRATE PASCUAL

Secretari

Eugeni València Leonardo

Vocal



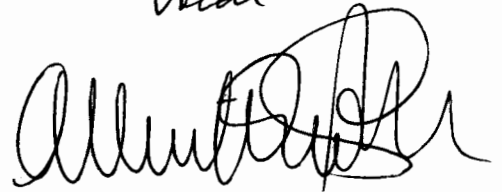
RAFAEL HUBERT GARRIDO

Vocal



LAURAJA ROMERO

Vocal



ALBERT ORIOL BOSCH

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
ADMINISTRACIÓ D'ASSUMPTES ACADÈMICS

Aquesta Tesi ha estat enregistrada
a la pàgina 54 amb el número 504

Barcelona, 16 Desembre 1993

L'ENCARREGAT DEL REGISTRE.



Als meus pares

Agradecimientos

El trabajo que se presenta en esta tesis doctoral ha sido desarrollado en el marco de un proyecto de investigación financiado por la CICYT y del convenio de colaboración existente entre la Universitat Politècnica de Catalunya y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sin este soporte y el del Instituto de Cibernética, donde se ha desarrollado este trabajo, no hubiera sido posible su realización. Desearía expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado conmigo en su realización, en particular:

Al Dr. Pere Caminal, catedrático de la Universitat Politècnica de Catalunya, que ha dirigido esta tesis con admirable dedicación. Durante todo el tiempo de su realización, ha sabido proporcionarme las guías más acertadas y me ha brindado constantemente su apoyo y cooperación.

Al Dr. Rafael Huber, catedrático de la Universitat Politècnica de Catalunya, quien supo comunicarme, desde sus clases, el interés por el modelado y la simulación de sistemas, y posteriormente me ha brindado, en numerosas ocasiones, su colaboración en el desarrollo de la tesis.

Al Dr. M.J. Korenberg, Associate professor del Department of Electrical Engineering de Queen's University, en cuyo laboratorio realicé una estancia, financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia, y me introdujo en el campo de la identificación y modelado paramétrico no lineal de sistemas.

Al Dr. J.M. Augé, responsable de la división de Hemodinámica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por haberme proporcionado las señales de las variables

cardiovasculares que obtuvo de sus pacientes mediante cateterismo cardíaco, que sin ellas la validación del modelo no hubiera podido ser llevada a cabo, y por haber compartido su amplia experiencia en medicina.

A la Sra. Neus Gil por su ayuda en la preparación de las figuras de la tesis y al Sr. Emili Sanroma, que me ha prestado su colaboración en la preparación del software y hardware para la realización de esta tesis.

A todos los miembros del Instituto de Cibernética, que me han animado constantemente a llevar adelante este proyecto, y muy especialmente al Dr. Raul Suárez que me ha prestado además su valiosísima colaboración para la presentación de este texto, y a mis compañeros de la división de Bioingeniería por brindarme en todo momento su amistad.

Finalmente, al Dr. John Bustamante, con mi mayor aprecio y admiración por la dedicación que ha puesto en la revisión de este texto, y al Sr. Carl Slack que me ha ayudado en la laboriosa edición de este texto y, muy especialmente, por haberme infundido, en todo momento, ánimos para llevar esta tesis a su fin.

Resumen de la tesis doctoral

MODELADO Y SIMULACIÓN DEL SISTEMA DE CONTROL CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LESIONES CORONARIAS

Realizada por: *M. Montserrat Vallverdú Ferrer.*

Dirigida por: *Pere Caminal Magrans.*

El interés general de los modelos para el análisis y la comprensión de sistemas complejos multiparamétricos y multicontrolados aparece remarcado en el dominio de la Bioingeniería. El desarrollo de estos modelos es particularmente relevante para el estudio del sistema cardiovascular, que comprende el sistema hemodinámico (corazón y vasos sanguíneos) y el Sistema Nervioso Central (SNC) de control.

En el presente trabajo se presenta un modelo del sistema cardiovascular desarrollado con suficiente detalle para analizar la regulación del SNC de control cuando el sistema cardiovascular está sometido a la acción de diferentes señales de las presiones intratorácica e intraabdominal.

En el capítulo 1 se presenta la descripción de los objetivos y alcance de la tesis, así como también la descripción de algunos conceptos y técnicas utilizados o mencionados en la presente tesis.

En el capítulo 2 se propone un modelo del sistema hemodinámico considerando con más detalle, respecto a estudios previos, aquellos elementos que van a permitir

el análisis de los mecanismos de control del sistema cardiovascular. Se presenta una estructura compartimental del sistema hemodinámico, incluyendo las cuatro cámaras cardíacas y el sistema arteriovenoso. Las ecuaciones diferenciales del modelo, para el cálculo de las presiones y flujos dentro de cada compartimento del sistema hemodinámico, se deducen a partir de las ecuaciones de Navier-Stokes.

Para el desarrollo de este estudio se consideran las presiones intratorácica e intraabdominal como señales de entrada al sistema hemodinámico. Como señales de salida a este sistema se consideran las señales que pueden ser medidas experimentalmente en las sesiones de cateterismo: presiones de la aurícula derecha y aórtica, flujo sanguíneo coronario y frecuencia cardíaca.

Se realiza la verificación del modelo y el análisis de sensibilidad de las variables de salida, que permite reducir la gran complejidad del modelo para facilitar la estimación paramétrica, así como obtener un tiempo de cálculo menor.

En el capítulo 3 se desarrolla en primer lugar un modelo del sistema nervioso central de control basado en el conocimiento fisiológico del mismo, descrito mediante ecuaciones diferenciales lineales y elementos no lineales. Como aportación más novedosa está el modelado del control de la resistencia coronaria, propuesto a partir del análisis de los datos experimentales de pacientes realizando la maniobra de Valsalva. Se modelan asimismo los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico que monitorizan las variables de entrada del SNC de control, la presión sanguínea del seno carotídeo y la presión sanguínea del arco aórtico. Las señales de salida del SNC de control son: el control de la frecuencia cardíaca, control de la resistencia periférica, control de la contractilidad miocárdica, control del tono venoso y control de la resistencia coronaria.

El modelo se evalúa bajo los criterios de verificación y análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad resulta una herramienta útil para reducir el modelo, en orden a obtener una ejecución más rápida y reducir la complejidad de la estimación paramétrica.

En el capítulo 4 se propone la identificación de un modelo paramétrico no

lineal (NARMAX), para cada uno de los controladores pertenecientes al sistema nervioso central de control. El interés de este modelado está en la obtención de una estructura del SNC más simple que el planteado con ecuaciones diferenciales, pero sin perder rango de validez en los resultados, y con una estimación paramétrica más rápida. Se propone una nueva metodología para realizar una búsqueda ortogonal rápida, con el fin de identificar sistemas no lineales de estructura desconocida. Se realiza un estudio comparativo entre los diferentes modelos MA (Moving Average), AR (AutoRegressive), ARX (AutoRegressive with eXogenous inputs) y NARMAX (Non-linear AutoRegressive Moving Average with eXogenous inputs) del SNC de control.

En el capítulo 5 se realiza el ensamblaje del sistema hemodinámico con el SNC de control el cual permite el análisis del sistema cardiovascular global. Este ensamblaje del modelo hemodinámico se realiza tanto con el modelo de SNC de control identificado con ecuaciones diferenciales, como con el identificado con el modelo paramétrico.

El modelo del sistema cardiovascular se evalúa bajo el criterio de validación. Para ello se utilizan registros clínicos de pacientes bajo condiciones experimentales: condiciones de equilibrio (fase de pre-Valsalva) y durante la maniobra de Valsalva, (fases II y IV).

El objetivo de la etapa de validación consiste en estimar los parámetros del modelo para adaptar su comportamiento a cada paciente específico. Ésto se alcanza mediante la optimización de una función criterio, función de las variables de salida del modelo y los datos clínicos obtenidos del paciente.

Se comparan los resultados de la simulación del sistema cardiovascular cuando el SNC es identificado con un modelo no lineal de ecuaciones diferenciales, con respecto a los obtenidos cuando es identificado con un modelo paramétrico no lineal.

Los modelos propuestos permiten analizar el comportamiento de los elementos de control que actúan en el sistema cardiovascular y clasificar los pacientes en diferentes grupos dependiendo del distinto comportamiento de su SNC de control.

La explotación del modelo permite estudiar la predicción de la relación entre el suministro de oxígeno al miocardio y la demanda de oxígeno de las fibras cardíacas, cuando los pacientes con lesiones coronarias realizan diferentes maniobras de aumento de las presiones intratorácica e intraabdominal. Los resultados obtenidos son de gran interés, pues dan respuesta a la controversia existente sobre si resultan beneficiosos o no estos aumentos de presión, por otro lado tan frecuentes en la vida ordinaria. Se han identificado dos grupos de pacientes, con modelos diferentes para el controlador de la resistencia coronaria, de manera que para un grupo la realización de esta maniobra mejora la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno, mientras que para los pacientes del otro grupo disminuye respecto a la zona de reposo, pudiendo provocar la muerte súbita de origen cardíaco.

Índice

1	Introducción	1
1.1	Sistema cardiovascular	3
1.1.1	Fisiología	3
1.1.1.1	Sistema hemodinámico	5
1.1.1.2	Sistema nervioso central	7
1.1.2	Cateterismo cardíaco	8
1.1.2.1	Determinación del flujo coronario	10
1.1.3	Maniobra de Valsalva	11
1.2	Descripción de los objetivos y alcance de la tesis	13
2	Modelado del sistema hemodinámico	17
2.1	Introducción	17
2.2	Modelado del corazón	20
2.3	Modelado del sistema arteriovenoso	27
2.3.1	Modelado del sistema arterial	27
2.3.2	Modelado del sistema periférico	32

2.3.3	Modelado del sistema venoso	33
2.3.4	Modelado del sistema de circulación pulmonar	38
2.4	Análisis de sensibilidad y reducción del modelo	39
2.4.1	Metodología	40
2.4.2	Resultados	43
2.5	Conclusiones	46
3	Modelado del SNC de control mediante ecuaciones diferenciales	49
3.1	Introducción	49
3.2	Modelado de los barorreceptores	51
3.3	Modelado del controlador de la frecuencia cardíaca	54
3.4	Modelado del controlador de la resistencia periférica	56
3.5	Modelado del controlador de la contractilidad miocárdica	57
3.6	Modelado del controlador del tono venoso	58
3.7	Modelado del controlador de la resistencia coronaria	59
3.8	Análisis de sensibilidad y reducción del modelo	61
3.8.1	Metodología	64
3.8.2	Resultados	64
3.9	Control del sistema hemodinámico mediante el SNC	68
3.10	Conclusiones	70
4	Identificación del SNC de control mediante modelado paramétrico	73
4.1	Introducción	73

4.2	Modelado paramétrico no lineal mediante ecuaciones en diferencias	76
4.3	Algoritmo de estimación empleando polinomios ortogonales	79
4.3.1	Selección de los términos del modelo NARMAX mediante una búsqueda ortogonal rápida	84
4.4	Algoritmo para determinar la estructura del modelo del SNC de control	87
4.5	Identificación del SNC de control	97
4.5.1	Elección de los máximos retardos considerados en el modelo paramétrico	97
4.5.2	Identificación del controlador de la frecuencia cardíaca	99
4.5.3	Identificación del controlador de la resistencia periférica	109
4.5.4	Identificación del controlador de la contractilidad miocárdica	119
4.5.5	Identificación del controlador del tono venoso	125
4.5.6	Identificación del controlador de la resistencia coronaria	131
4.5.7	Análisis de sensibilidad	142
4.6	Conclusiones	145
5	Análisis del sistema cardiovascular mediante técnicas de simulación	147
5.1	Introducción	147
5.2	Datos experimentales	149
5.2.1	Respuestas hemodinámicas a la maniobra de Valsalva	150
5.3	Simulación del modelo del sistema cardiovascular	156
5.4	Validación del modelo	159
5.4.1	Estimación paramétrica del modelo del sistema cardiovascular	160

5.4.1.1	Elección del algoritmo de optimización	166
5.5	Resultados de la validación	173
5.5.1	Comparación entre los dos modelos del sistema cardiovascular	177
5.5.2	Estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico	180
5.5.3	Estimación de los parámetros del modelo del sistema nervioso central de control	184
5.6	Efectos de las presiones P_{ITO} y P_{IAB} sobre las variables cardiovasculares	187
5.6.1	Área presión-volumen del ventrículo izquierdo	192
5.6.2	Análisis de la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio al variar las características de la maniobra de Valsalva	194
5.6.3	Discusión de los resultados	205
5.7	Conclusiones	206
6	Conclusiones	209
6.1	Aportaciones de la tesis	210
6.2	Extensiones Futuras	213
	Referencias	215

Lista de Figuras

1.1	<i>Representación esquemática del sistema cardiovascular.</i>	4
1.2	<i>Presión de la aurícula izquierda $P_{AI}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg) y presión del ventrículo izquierdo $P_{VI}(t)$ (mmHg).</i>	6
1.3	<i>Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg) y flujo coronario $F_C(t)$ ($ml\ min^{-1}$), obtenidos por cateterismo cardíaco durante la maniobra de Valsalva. De izquierda a derecha aparecen las siguientes fases: Pre-Valsalva, I, II, III y IV.</i>	12
2.1	<i>Elastancias de las cuatro cámaras cardíacas.</i>	21
2.2	<i>a-2b: Flujo sanguíneo $F_{AIVI}(t)$ ($ml\ s^{-1}$) a través de la válvula mitral. (a) Constante de tiempo de apertura τ_{AIVI}. (b) $\tau_{AIVI} = 0$.</i>	24
2.3	<i>Esquema del modelo del sistema hemodinámico. Las regiones torácica y abdominal están sometidas a variaciones de presión.</i>	28
2.4	<i>Colapso venoso en la vena cava superior (VCS) durante la realización de una maniobra de Valsalva. Presión de la vena cava superior $P_{VCS}(t)$ (mmHg), flujo sanguíneo entre la vena cava superior y la aurícula derecha $F_{VCSAD}(t)$ ($ml\ s^{-1}$), volumen sanguíneo en la vena cava superior $V_{VCS}(t)$ (ml).</i>	35
2.5	<i>Esquema del modelo reducido del sistema hemodinámico.</i>	45

2.6	<i>Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión ventrículo izquierdo $P_{VI}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg), flujo aórtico $F_{VIA}(t)$ (ml s^{-1}), flujo mitral $F_{AIVI}(t)$ (ml s^{-1}).</i>	46
3.1	<i>Diagrama de bloques del modelo del sistema nervioso central (SNC) de control.</i>	52
3.2	<i>Dinámica no lineal del controlador de la resistencia coronaria: (a) elemento de dos posiciones con histéresis, (b) elemento de dos posiciones con zona muerta e histéresis.</i>	60
3.3	<i>Diagrama de bloques del modelo reducido del sistema nervioso central (SNC) de control.</i>	66
3.4	<i>Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg) y flujo coronario $F_C(t)$ (ml min^{-1}), durante la maniobra de Valsalva.</i>	67
3.5	<i>Señal de salida $B(t)$ de los barorreceptores, y de los controladores de la frecuencia cardíaca $T_{TOT}(t)$, resistencia periférica $Q_1(t)$, contractilidad miocárdica $Q_2(t)$, tono venoso $Q_3(t)$ y resistencia coronaria $Q_5(t)$ obtenidas por simulación durante una maniobra de Valsalva.</i>	68
4.1	<i>Señal de salida del controlador de la frecuencia cardíaca $T_{TOT}(t)$: (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4 y (e) paciente 5.</i>	89
4.2	<i>Señal de salida del controlador de la resistencia periférica $Q_1(t)$: (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4 y (e) paciente 5.</i>	90
4.3	<i>Señal de salida del controlador de la contractilidad miocárdica $Q_2(t)$: (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4 y (e) paciente 5.</i>	91

- 4.4 Señal de salida del controlador del tono venoso $Q_3(t)$: (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4 y (e) paciente 5. 92
- 4.5 Señal de salida del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$ del grupo A de pacientes: (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3. . . 93
- 4.6 Representación de la señal de salida del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$ del grupo B de pacientes: (a) paciente 4, (b) paciente 5. 93
- 4.7 Esquema del algoritmo de cálculo para el modelado del SNC de control 96
- 4.8 Error $mse2$ con relación a distintos retardos máximos considerados, donde $N_x = N_y$, para los modelos no lineales del controlador de la resistencia periférica $Q_1(t)$ 98
- 4.9 Diagrama del controlador de la frecuencia cardíaca. La señal de entrada es la presión del seno carotídeo $P_{SC}(t)$ y $T_{TOT}(t)$ es la señal de salida del controlador. 100
- 4.10 Representación del error $mse2$ obtenido al identificar el controlador de la frecuencia cardíaca $T_{TOT}(t)$ con modelos (a) AR, (b) ARX, (c) MA y (d) NARMAX, con un número de términos $M = 1$ hasta $M = 6$, para el paciente 1. 104
- 4.11 Señales $T_{TOT}(t)$ real (r) y simulada (s): (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4, (e) paciente 5. 107
- 4.12 Diagrama del controlador de la resistencia periférica. La señal de entrada es la presión del seno corotídeo $P_{SC}(t)$ y $Q_1(t)$ es la señal de salida del controlador. 110
- 4.13 Representación del error $mse2$ obtenido al identificar el controlador de la resistencia periférica $Q_1(t)$ con modelos (a) AR, (b) MA, (c) ARX y (d) NARMAX, con un número de términos $M = 1$ hasta $M = 6$, para el paciente 1. 113

- 4.14 *Señales $Q_1(t)$ real (r) y simulada (s): (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4, (e) paciente 5. 117*
- 4.15 *Diagrama del controlador de la contractilidad miocárdica. La señal de entrada es la presión del seno carotídeo $P_{SC}(t)$ y $Q_2(t)$ es la señal de salida del controlador. 119*
- 4.16 *Señales $Q_2(t)$ real (r) y simulada (s): (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4, (e) paciente 5. 123*
- 4.17 *Diagrama del controlador del tono venoso. La señal de entrada es la presión del seno carotídeo $P_{SC}(t)$ y $Q_3(t)$ es la señal de salida del controlador. 125*
- 4.18 *Señales $Q_3(t)$ real (r) y simulada (s): (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3, (d) paciente 4, (e) paciente 5. 128*
- 4.19 *Diagrama del controlador de la resistencia coronaria. La señal de entrada es la presión del seno carotídeo $P_{SC}(t)$ y $Q_5(t)$ es la señal de salida del controlador. 131*
- 4.20 *Representación del error mse2 obtenido al identificar el controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$, del grupo A de pacientes, con modelos (a) AR, (b) MA, (c) ARX y (d) NARMAX, con un número de términos $M = 1$ hasta $M = 6$, para el paciente 1. 134*
- 4.21 *Señales $Q_5(t)$, del grupo A de pacientes, real (r) y simulada (s): (a) paciente 1, (b) paciente 2, (c) paciente 3. 136*
- 4.22 *Señales $Q_5(t)$, del grupo B de pacientes, real (r) y simulada (s): (d) paciente 4, (e) paciente 5. 140*
- 5.1 *Esquema del modelo del sistema hemodinámico y su regulación mediante el SNC de control. 157*
- 5.2 *Esquema general del proceso de optimización. 162*

- 5.3 *Diagrama de bloques para la estimación paramétrica del modelo del sistema cardiovascular* 165
- 5.4 *Estructura modular del paquete ICDSL con el módulo PODS.* 168
- 5.5 *Estructura modular del paquete ICDSL con el módulo NAg.* 169
- 5.6 *Ilustración esquemática del área presión-volumen ventricular. W_E es el trabajo mecánico, E_P es la energía potencial de final de sístole. . .* 192
- 5.7 *Representación de las curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo obtenidas por simulación de latidos pertenecientes a las fases de la maniobra de Valsalva: (1) Pre-Valsalva, (2) fase II y (3) fase IV. . .* 194
- 5.8 *Respuesta del modelo a diferentes presiones intratorácica e intraabdominal para un paciente del grupo A con afección coronaria. Registro del cateterismo cardíaco (0), maniobra de Valsalva de referencia (ref), 50% más de amplitud (a), 50 % más de duración (b), dos maniobras consecutivas (c). Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg), flujo coronario $F_C(t)$ (ml min^{-1}). . .* 196
- 5.9 *Respuesta del modelo a diferentes presiones intratorácica e intraabdominal para un paciente del grupo B con afección coronaria. Registro del cateterismo cardíaco (0), maniobra de Valsalva de referencia (ref), 50% más de amplitud (a), 50 % más de duración (b), dos maniobras consecutivas (c). Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg), flujo coronario $F_C(t)$ (ml min^{-1}). . .* 197

Lista de Tablas

2.1	<i>Valores nominales de las resistencias R, compliancias C, inertancias L, volúmenes de realajación V_r y grados de retroceso α del flujo venoso.</i>	41
2.2	<i>Valores nominales de las elastancias cardíacas E, durante la sístole S y la diástole D cardíaca, y el área máxima A de las válvulas pulmonar y aórtica.</i>	42
2.3	<i>Resultados del análisis de sensibilidad relativa de las variables de salida del modelo del sistema cardiovascular: Presión de la aurícula derecha media P_{ADM}, presión aórtica media P_{AM}, presión aórtica máxima media P_{AmazM}, flujo coronario medio F_{CM}, con respecto a cambios de los parámetros (P_k) del modelo hemodinámico.</i>	44
3.1	<i>Valores de los parámetros nominales para el modelo del sistema nervioso central (SNC) de control.</i>	62
3.2	<i>Resultados del análisis de sensibilidad relativa de las variables de salida del modelo del sistema cardiovascular: presión de la aurícula derecha media P_{ADM}, presión aórtica media P_{AM}, presión aórtica máxima media P_{AmazM}, flujo coronario medio F_{CM} y frecuencia cardíaca media HR_M durante las fases consideradas de la maniobra de Valsalva: maniobra de pre-Valsalva, fase II y fase IV.</i>	63

-
- 4.1 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la frecuencia cardíaca, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 2$ términos. 101*
- 4.2 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la frecuencia cardíaca, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 3$ términos. 102*
- 4.3 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la frecuencia cardíaca, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 4$ términos. 103*
- 4.4 *Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} y n_{yk} , y del mínimo error cuadrático medio mse1 y mse2, del modelo del controlador de la frecuencia cardíaca, para las señales de cada paciente. Valor medio μ , desviación tipo σ 106*
- 4.5 *Errores mse1 y mse2 obtenidos al estimar los parámetros $\overline{\theta_m}$ del modelo del controlador de la frecuencia cardíaca, cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los cinco pacientes. 108*
- 4.6 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia periférica, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 2$ términos. 111*
- 4.7 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia periférica, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 3$ términos. 111*
- 4.8 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia periférica, a partir de las señales de los pacientes, para modelos $M = 5$ términos. 112*

- 4.9 Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} , n_{yk} y del mínimo error cuadrático medio $mse1$ y $mse2$, del modelo del controlador de la resistencia periférica, para las señales de cada paciente. Valor medio μ , desviación tipo σ 115
- 4.10 Errores $mse1$ y $mse2$ obtenidos al estimar los parámetros $\bar{\theta}_m$ del modelo del controlador de la resistencia periférica cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los pacientes. 118
- 4.11 Errores $mse2$ de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la contractilidad miocárdica, a partir de las señales de los pacientes, para modelos de $M = 2$ términos. 120
- 4.12 Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} , n_{yk} y del mínimo error cuadrático medio $mse1$ y $mse2$, del modelo del controlador de la contractilidad miocárdica, para las señales de cada paciente. Valor medio μ , desviación tipo σ 122
- 4.13 Errores $mse1$ y $mse2$ obtenidos al estimar los parámetros $\bar{\theta}_m$ del modelo del controlador de la contractilidad miocárdica cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los pacientes. . . . 124
- 4.14 Errores $mse2$ de los modelos obtenidos en la identificación del controlador del tono venoso, a partir de las señales de los pacientes, para los modelos de $M = 2$ términos. 126
- 4.15 Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} , n_{yk} y del mínimo error cuadrático medio $mse1$ y $mse2$, del modelo del controlador del tono venoso, para las señales de cada paciente. Valor medio μ , desviación tipo σ 127
- 4.16 Errores $mse1$ y $mse2$ obtenidos al estudiar los parámetros $\bar{\theta}_m$ del modelo del controlador del tono venoso cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los pacientes. Valor medio μ , desviación tipo σ 130

- 4.17 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia coronaria, a partir de las señales $Q_5(t)$ del grupo A de pacientes, para los modelos de $M = 4$ términos.* 132
- 4.18 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia coronaria, a partir de las señales $Q_5(t)$ del grupo A de pacientes, para los modelos $M = 5$ términos.* 133
- 4.19 *Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} , n_{yk} y del mínimo error cuadrático medio mse1 y mse2, del modelo del controlador de la resistencia coronaria, para las señales de cada paciente del grupo A. Valor medio μ , desviación tipo σ* 135
- 4.20 *Errores mse1 y mse2 obtenidos al estimar los parámetros $\overline{\theta_m}$ del modelo del controlador de la resistencia coronaria cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los pacientes del grupo A. . .* 137
- 4.21 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia coronaria, a partir de las señales $Q_5(t)$ de los pacientes del grupo B, para los modelos de $M = 4$ términos. . .* 138
- 4.22 *Errores mse2 de los modelos obtenidos en la identificación del controlador de la resistencia coronaria, a partir de las señales $Q_5(t)$ del grupo B de pacientes, para los modelos de $M = 5$* 138
- 4.23 *Valores del vector paramétrico θ_m , de los retardos n_{xj} , n_{yk} y del mínimo error cuadrático medio mse1 y mse2, del modelo del controlador de la resistencia coronaria, para las señales de cada paciente del grupo B. Valor medio μ , desviación tipo σ* 140
- 4.24 *Errores mse1 y mse2 obtenidos al estimar los parámetros $\overline{\theta_m}$ del modelo del controlador de la resistencia coronaria cuando los retardos son n_{xj} y n_{yk} , aplicado a las señales de los pacientes.* 141

- 4.25 *Resultados del análisis de sensibilidad relativa de las variables de salida del modelo del sistema cardiovascular: presión de la aurícula derecha media P_{ADM} , presión aórtica media P_{AM} , presión aórtica máxima media P_{AmazM} , flujo coronario medio F_{CM} y frecuencia cardíaca media HR_M , durante las fases consideradas de la maniobra de Valsalva: maniobra de pre-Valsalva, fase II y fase IV.* 144
- 5.1 *Valores de la presión media de la aurícula derecha P_{ADM} (mmHg), presión aórtica media P_{AM} (mmHg) y presión aórtica máxima media P_{AmazM} (mmHg), durante la maniobra de Valsalva del grupo de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ . .* 152
- 5.2 *Valores del flujo coronario medio F_{CM} (ml min^{-1}) y la frecuencia cardíaca media HR_M (latidos min^{-1}) durante la maniobra de Valsalva del grupo de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ* 153
- 5.3 *Valores de la presión media de la aurícula derecha P_{ADM} (mmHg), presión aórtica media P_{AM} (mmHg) y presión aórtica máxima media P_{AmazM} (mmHg), durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ* 154
- 5.4 *Valores del flujo coronario medio F_{CM} (ml min^{-1}) y la frecuencia cardíaca media HR_M (latidos min^{-1}) durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ . . .* 155
- 5.5 *Estudio comparativo de diferentes técnicas de estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico. $f_{\infty} = 53.2$ y el número máximo de evaluaciones es 200.* 171
- 5.6 *Estudio comparativo de diferentes técnicas de estimación de los parámetros del modelo del SNC de control mediante modelos NARMAX (modelo 1) y mediante ecuaciones diferenciales (modelo 2). $f_{\infty 1} = 87.$, $f_{\infty 2} = 98.$ y el número máximo de evaluaciones es 200.* 172

- 5.7 *Valores de la presión media de la aurícula derecha P_{ADM} (mmHg), presión aórtica media P_{AM} (mmHg) y presión aórtica máxima media P_{AmaxM} (mmHg), durante la simulación de la maniobra de Valsalva, del grupo de pacientes con afección coronaria. SNC de control modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio μ , desviación tipo σ 174*
- 5.8 *Valores del flujo coronario medio F_{CM} (ml min⁻¹) y la frecuencia cardíaca media HR_M (latidos min⁻¹) durante la maniobra de Valsalva del grupo de pacientes con afección coronaria. SNC de control modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio μ , desviación tipo σ 174*
- 5.9 *Valores de la presión media de la aurícula derecha P_{ADM} (mmHg), presión aórtica media P_{AM} (mmHg) y presión aórtica máxima media P_{AmaxM} (mmHg), durante la simulación de la maniobra de Valsalva, del grupo de pacientes con afección coronaria. SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 175*
- 5.10 *Valores del flujo coronario medio F_{CM} (ml min⁻¹) y la frecuencia cardíaca media HR_M (latidos min⁻¹) durante la maniobra de Valsalva del grupo de pacientes con afección coronaria. SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 176*
- 5.11 *Valores de la presión media de la aurícula derecha P_{ADM} (mmHg), presión aórtica media P_{AM} (mmHg) y presión aórtica máxima media P_{AmaxM} (mmHg), durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 177*

- 5.12 *Valores del flujo coronario medio F_{CM} ($ml\ min^{-1}$) y la frecuencia cardíaca media HR_M ($latidos\ min^{-1}$) durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 178*
- 5.13 *Número de evaluaciones y tiempo de cálculo medios de la estimación paramétrica del modelo del sistema hemodinámico. 179*
- 5.14 *Número de evaluaciones y tiempo de cálculo medios de la estimación paramétrica del modelo del SNC de control, modelado mediante modelos NARMAX (modelo 1) y modelado mediante ecuaciones diferenciales (modelo 2). 179*
- 5.15 *Parámetros estimados del modelo del sistema hemodinámico correspondientes a pacientes con afección coronaria. SNC modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio μ , desviación tipo σ 180*
- 5.16 *Estimación de los parámetros hemodinámicos de los pacientes con afección coronaria. SNC modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 181*
- 5.17 *Estimación de los parámetros hemodinámicos del grupo de control. SNC modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 181*
- 5.18 *Valores de la resistencia coronaria ($mmHg\ min\ ml^{-1}$) del grupo de pacientes con afección coronaria durante la simulación del sistema cardiovascular, para el SNC de control modelado mediante modelos NARMAX (modelo 1) y mediante ecuaciones diferenciales (modelo 2). Valor medio μ , desviación tipo σ 182*
- 5.19 *Valores de la resistencia coronaria ($mmHg\ min\ ml^{-1}$) del grupo de control durante la simulación del sistema cardiovascular, para el SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio μ , desviación tipo σ 183*

- 5.20 *Parámetros estimados del modelo del SNC de control, modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio μ , desviación tipo σ* 185
- 5.21 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la frecuencia cardíaca $T_{TOT}(t)$ del grupo de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ* 186
- 5.22 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la frecuencia cardíaca $T_{TOT}(t)$ del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ* 187
- 5.23 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia periférica $Q_1(t)$, contractilidad miocárdica $Q_2(t)$ y tono venoso $Q_3(t)$ del grupo de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ* 188
- 5.24 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia periférica $Q_1(t)$, contractilidad miocárdica $Q_2(t)$ y tono venoso $Q_3(t)$, del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ* 189
- 5.25 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$, para el grupo A de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ* 190
- 5.26 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$, para el grupo A de pacientes del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ* 190
- 5.27 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$, para el grupo B de pacientes con afección coronaria. Valor medio μ , desviación tipo σ* 191
- 5.28 *Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la resistencia coronaria $Q_5(t)$, para el grupo B de pacientes del grupo de control. Valor medio μ , desviación tipo σ* 191

- 5.29 *Análisis de la demanda de oxígeno en distintas fases de la maniobra de Valsalva (MV) con relación a la zona de pre-MV (APV/APV₀), obtenida por simulación de la MV en el grupo A de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor, (b) duración 50 % mayor, (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. Valor medio μ , desviación tipo σ 198*
- 5.30 *Análisis de la demanda de oxígeno en distintas fases de la maniobra de Valsalva (MV) con relación a la zona de pre-MV (APV/APV₀), obtenida por simulación de la MV en el grupo B de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor, (b) duración 50 % mayor, (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. Valor medio μ , desviación tipo σ 199*
- 5.31 *Análisis de la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno en distintas fases de la MV con relación a la zona de pre-MV (RSD/RSD₀), obtenida por simulación en el grupo A de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor, (b) duración 50 % mayor, (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. Valor medio μ , desviación tipo σ 200*
- 5.32 *Estudio comparativo de la relación RSD/RSD₀, entre las fases de pre-MV, II y IV, del grupo A de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor, (b) duración 50 % mayor, (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. La significación estadística (p) se ha calculado aplicando la prueba de la t de Student. 202*
- 5.33 *Análisis de la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno en distintas fases de la MV con relación a la zona de pre-MV (RSD/RSD₀), obtenida por simulación en el grupo B de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor, (b) duración 50 % mayor, (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. Valor medio μ , desviación tipo σ 203*

- 5.34 *Estudio comparativo de la relación RSD/RSD_0 , entre las fases de pre-MV, II y IV, del grupo B de pacientes: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor , (b) duración 50 % mayor , (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. La significación estadística (p) se ha calculado aplicando la prueba de la t de Student. 204*
- 5.35 *Estudio comparativo de la relación RSD/RSD_0 entre el grupo A y B de pacientes, en la fase II: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor , (b) duración 50 % mayor , (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. 204*
- 5.36 *Estudio comparativo de la relación RSD/RSD_0 entre el grupo A y B de pacientes, en la fase IV: (ref) MV de referencia, (a) amplitud 50 % mayor , (b) duración 50 % mayor , (c) dos MV consecutivas separadas 2 s. 205*

Capítulo 1

Introducción

La Bioingeniería es una disciplina relativamente reciente que estudia la aplicación de los principios y métodos de las Ciencias Exactas, en general, y de la Ingeniería, en particular, a la solución de problemas de las Ciencias Biológicas y Médicas. Esta aplicación ha sido extendida, más recientemente, a los sistemas asistenciales de la salud.

En los últimos años ha aumentado considerablemente la utilización de métodos de análisis y modelado de sistemas dinámicos a la resolución de problemas en biología y medicina. Estas técnicas pueden proporcionar descripciones precisas de procesos dinámicos complejos, indicar caminos para mejorar diseños experimentales o probar hipótesis. La aplicación de estas técnicas a los sistemas fisiológicos proporciona una amplia comprensión de la naturaleza y comportamiento de los complejos procesos que se presentan en dichos sistemas. Si bien la mayoría de las aplicaciones de los modelos han sido en áreas de investigación biológica y médica, actualmente se incrementa su uso en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La aportación principal de esta tesis es el estudio mediante técnicas de modelado y simulación del Sistema Nervioso Central (SNC) de control del sistema cardiovascular, en pacientes con afecciones coronarias. El desarrollo de un modelo del SNC de control viene motivado por el hecho que diversas actividades diarias pueden causar

aumentos en las presiones intratorácica e intraabdominal, y existe controversia sobre los efectos que estos aumentos de presión pueden causar en pacientes con lesiones coronarias. Se produce un aumento de la presión intratorácica e intraabdominal al levantar pesos, durante el acto de defecar y al orinar. También se observan aumentos importantes de la presión intratorácica en los trompetistas y las personas que practican el yoga. La influencia de los aumentos de estas presiones en la frecuencia cardíaca, y en las presiones arterial y venosa está experimentalmente bien documentada en animales y humanos (Shimada et al, 1986; Ellenbogen et al., 1989). Sin embargo, la influencia de estas maniobras en pacientes con lesiones coronarias no está completamente determinada. Por una parte se ha sugerido la utilidad de la maniobra de Valsalva, con el consiguiente aumento de las presiones intratorácica e intraabdominal, como una medida beneficiosa para aliviar la angina de pecho (Pepine et al., 1979). Por otra parte se ha descrito que en manifestaciones de isquemia (afección del tejido miocárdico como consecuencia de una disminución de la irrigación sanguínea de forma temporal) esta maniobra puede causar arritmias letales provocando la muerte súbita (Berant et al., 1969; Benchimol et al., 1972), por lo que el fundamento científico de esta respuesta no es conocido suficientemente. Por ello, el análisis del sistema de control cardiovascular, mediante técnicas de modelado y simulación, puede resultar de una gran ayuda para un mejor conocimiento de la fisiología cardiovascular, para un mejor diagnóstico de cardiopatías, así como para la elección de la terapia más adecuada.

El análisis del SNC resulta de gran importancia pues genera las señales que son transmitidas desde el cerebro a los vasos sanguíneos y al corazón, controlando el sistema hemodinámico. Basados en estos conceptos se desarrolla un modelo del sistema cardiovascular formado por un modelo del sistema hemodinámico y un modelo del SNC de control. De esta forma el modelo global caracteriza las relaciones del sistema hemodinámico (flujos, presiones y volúmenes) con los controladores pertenecientes al sistema nervioso central que regulan al sistema hemodinámico.

Para la validación del modelo del sistema cardiovascular resulta de gran utilidad disponer de datos experimentales de pacientes realizando la maniobra de Valsalva (realización de un esfuerzo espiratorio con la glotis ocluída), pues en tales

circunstancias actúan de forma significativa los mecanismos de control pertenecientes al sistema nervioso central.

El desarrollo del trabajo aquí presentado se ha realizado en el marco de un proyecto de investigación financiado por la CICYT, y del convenio de colaboración existente entre la Universitat Politècnica de Catalunya y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A continuación se presentan algunos conceptos y técnicas relacionados con el sistema cardiovascular, de modo que se facilite la comprensión de este trabajo, así como también se presenta la descripción de los objetivos y alcance de la tesis.

1.1 Sistema cardiovascular

1.1.1 Fisiología

El sistema cardiovascular está formado por el sistema hemodinámico (corazón y vasos sanguíneos) y controlado por el sistema nervioso central. El sistema cardiovascular es un sistema dinámico y complejo en el que cabe considerar el llenado y vaciado pulsátil de los ventrículos, el flujo de la sangre a través de todo el organismo, el control realizado por el sistema nervioso central, así como también la interacción del sistema cardiovascular con otros sistemas. La figura 1.1 presenta un esquema simplificado del sistema cardiovascular que es la base del modelado desarrollado en la presente tesis.

El control cardiovascular se realiza mediante dos clases de actuaciones. La primera es la autorregulación, la cual es llevada a cabo por las propiedades hemodinámicas del propio sistema cardiovascular. La segunda es la realizada por el sistema nervioso central de control. Un sistema cardiovascular sin control del sistema nervioso central se dice que no está controlado, aunque pueda tener autorregulación. Ciertas funciones reguladoras nerviosas y hormonales son mucho más rápidas actuando que la autorregulación, por lo que el SNC de control determinará la

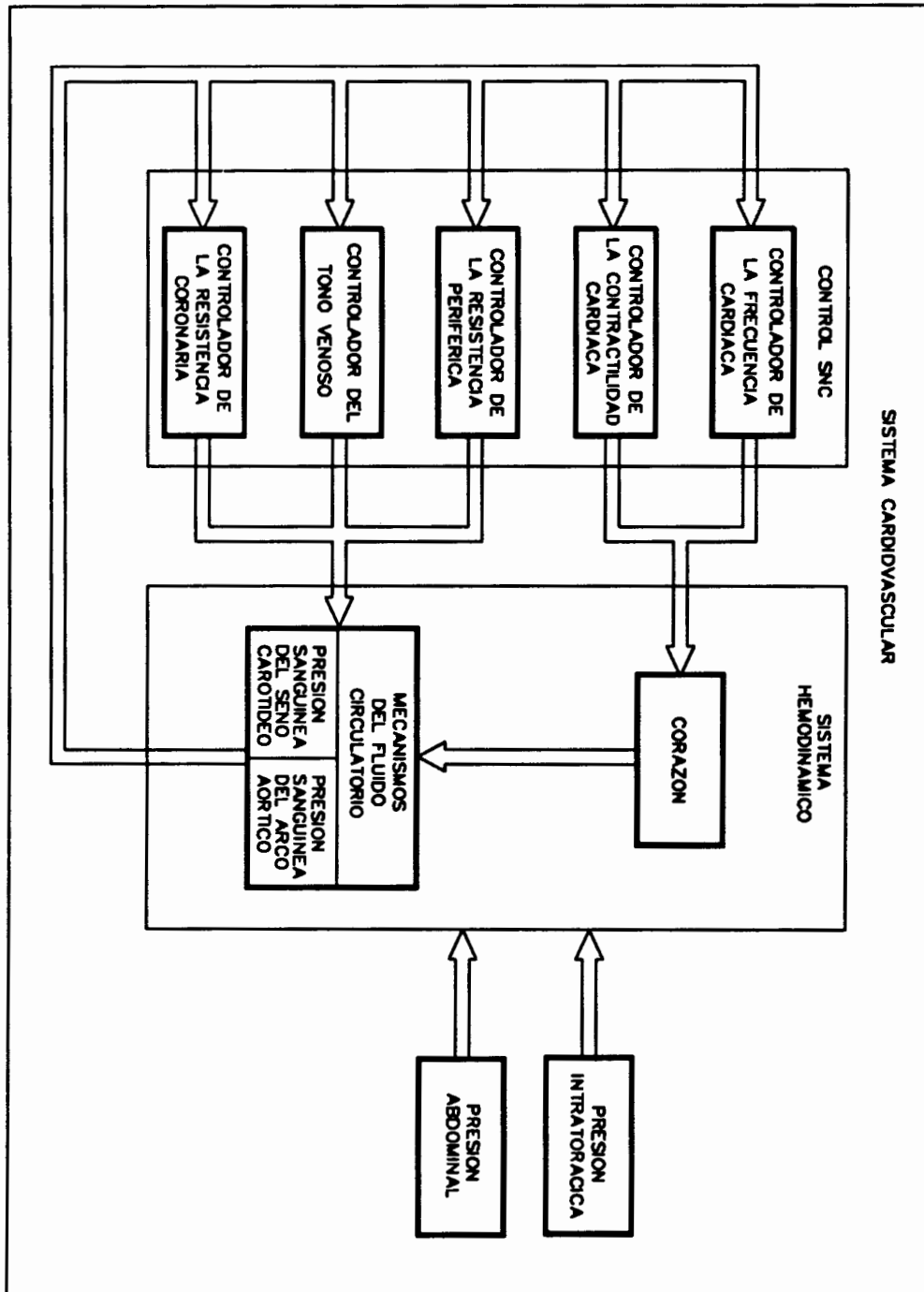


Figura 1.1: Representación esquemática del sistema cardiovascular.

dinámica de la respuesta cardiovascular.

1.1.1.1 Sistema hemodinámico

La función primaria del sistema hemodinámico es asegurar la circulación continua de la sangre para el transporte de oxígeno y sustancias metabólicas a los tejidos, así como eliminar los productos de oxidación. La sangre circula por las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, los cuales presentan características muy diferenciadas.

Las arterias son los vasos que soportan mayor presión y su pared está compuesta por tres capas. En el exterior está la capa adventicia formada por tejido conectivo, en el centro una capa media gruesa compuesta por músculo liso y fibras elásticas en disposición circular, y por último, en el interior está la capa delgada llamada íntima formada por endotelio plano. El sistema vascular periférico está formado por las arteriolas, capilares y vénulas. Por su parte las arteriolas son las ramificaciones de las arterias y por esta razón bastante parecidas a éstas, pero no tienen tejido elástico en la capa media. Los capilares constituyen una red de canalizaciones con diámetros muy pequeños que se extienden en superficies grandes. De esta forma la velocidad de la sangre es pequeña, permitiendo la óptima ósmosis bioquímica necesaria a las células. Las vénulas recogen la sangre a la salida de los capilares. Tienen un diámetro mayor y las paredes más delgadas que las arteriolas correspondientes. Por último, la venas poseen mucho tejido fibroso blando y poco músculo liso en la capa media, por lo que sus paredes son delgadas. La mayor parte de las venas tienen válvulas membranosas, a poca distancia unas de otras, que obligan a la sangre a circular sólo en dirección al corazón.

La función de cada vaso es distinta. Mientras la función de las arterias es distribuir la sangre a las diversas partes del organismo, la función de las arteriolas reside en controlar el volumen de sangre que va a una determinada zona. Esto se logra cambiando el tono muscular, el cual a su vez produce variaciones de calibre, y por tanto del flujo de sangre. Por su parte las vénulas y venas recogen la sangre de los capilares y la envían al corazón.

El corazón es el órgano encargado de hacer circular la sangre. Está formado por cuatro cámaras, dos aurículas y dos ventrículos, que actúan como bombas unidireccionales. En primer lugar pasa la sangre de la aurícula al ventrículo por gradiente de presión, complementándose el vaciado con una contracción auricular final. A continuación se contrae el ventrículo impulsando la sangre a la red vascular. Para que este sistema sea efectivo existen cuatro válvulas cardíacas. La válvula tricúspide localizada entre la aurícula y el ventrículo derecho, la válvula mitral entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, la válvula pulmonar a la salida del ventrículo derecho y la válvula aórtica a la salida del ventrículo izquierdo. La válvula mitral está formada por dos aletas y la tricúspide por tres. La fisiología de las válvulas pulmonar y aórtica es similar, y ambas tienen forma semilunar.

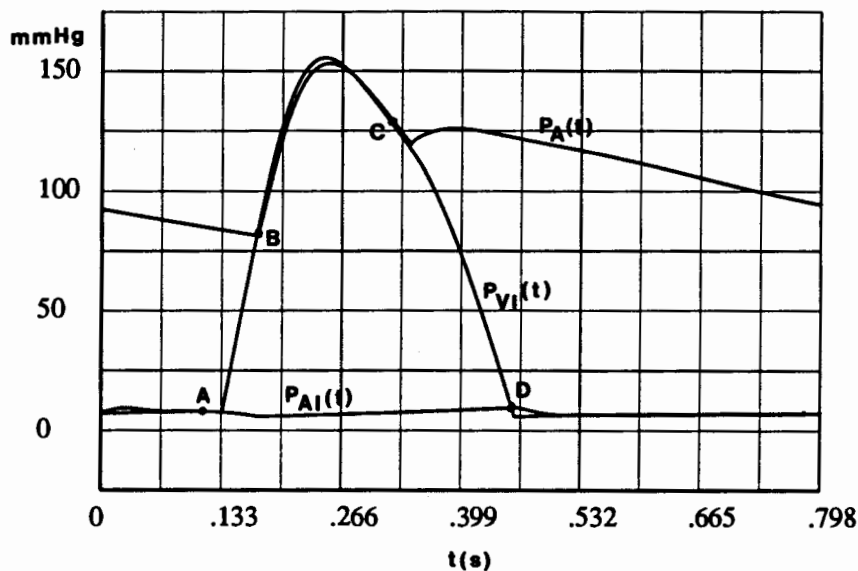


Figura 1.2: Presión de la aurícula izquierda $P_{AI}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg) y presión del ventrículo izquierdo $P_{VI}(t)$ (mmHg).

En la figura 1.2 está representada la presión de la arteria aórtica $P_A(t)$, de la aurícula izquierda $P_{AI}(t)$ y del ventrículo izquierdo $P_{VI}(t)$ durante un ciclo cardíaco. La contracción ventricular empieza en el punto A, donde se cierra la válvula mitral. La contracción es isovolumétrica hasta el punto B, donde se abre la válvula aórtica

y se empieza a vaciar el ventrículo (periodo eyectivo). En *C* se cierra la válvula aórtica, que corresponde al final de sístole e inicio de diástole, y empieza la relajación muscular isovolumétrica hasta el punto *D*, donde se abre la válvula mitral para empezar de nuevo el llenado del ventrículo.

1.1.1.2 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central esta formado por la médula espinal, encéfalo (cerebro y cerebelo) e hipotálamo. Este sistema controla entre otros el sistema hemodinámico, generando las señales que regulan los vasos sanguíneos y el corazón. Estas señales son transmitidas desde los sistemas simpático y parasimpático o vagal, produciendo los estímulos en los órganos y sistemas donde actúan.

La monitorización de la información que obtiene el SNC de las actividades del organismo, y en particular del sistema hemodinámico se realiza a través de barorreceptores, quimiorreceptores, etc. Por las características del presente trabajo solamente se consideran los barorreceptores, o sensores de presión sanguínea, que generan las entradas del SNC.

Los barorreceptores están localizados en las paredes de las principales arterias, incluyendo las arterias carotídea y aorta. Estos barorreceptores monitorizan, respectivamente, la presión del seno carotídeo y del arco aórtico y transmiten la información al sistema nervioso central de control. Cuando estos receptores monitorizan un cambio de presión, transmiten esta señal a los controladores del SNC que inhiben la actividad simpática o parasimpática.

En general, la estimulación simpática aumenta la contracción y la frecuencia cardíaca, así como la resistencia al flujo de la sangre en el sistema vascular periférico, y el tono venoso. Por el contrario, los estímulos parasimpáticos disminuyen el bombeo del corazón, pero la disminución de la resistencia vascular periférica y el tono venoso se realiza con menos intensidad comparado con la estimulación simpática. Cada uno de los controladores detecta la señal de error y proporciona la actuación vagal y/o simpática que regula principalmente la frecuencia cardíaca, resistencia

vascular periférica, contractilidad miocárdica y tono venoso.

1.1.2 Cateterismo cardíaco

Para obtener señales precisas de presiones y flujos de la sangre en el corazón y en los vasos cercanos a él es necesario realizar las mediciones de estas variables directamente dentro de los vasos y/o cámaras correspondientes. Esto puede realizarse insertándose un catéter a través de los vasos periféricos, mediante el procedimiento conocido con el nombre de cateterismo. Esta técnica de medida corresponde a un método directo, para diferenciarse de los llamados indirectos.

Un catéter consiste en un tubo de plástico flexible radioopaco (por ejemplo poliuretano), aproximadamente de un metro de longitud y con un diámetro externo de hasta 3 mm, que se coloca mediante cirugía menor o inserción percutánea para acceder al punto de interés a lo largo de una vena o arteria (Webster, 1992).

Los métodos directos son todos invasivos, tanto si se trata de medidas en un punto (cámaras del corazón, sistema vascular periférico), como medidas entre dos puntos (por ejemplo, diferencias de presión en válvulas). En el caso de las medidas en un punto hay que hacer previamente un ajuste del nivel cero, debido a que todas las presiones fisiológicas son relativas, compensando así las variaciones de la presión atmosférica.

Hay tres técnicas de medida alternativas que corresponden a los métodos directos: emplear un catéter y un transductor extravascular, o un catéter con un transductor intravascular, o implantar un transductor y emplear telemetría (la utilización de esta técnica está limitada al campo experimental).

Cuando se emplea un transductor de presión extravascular su principio de funcionamiento suele basarse en la utilización de un diafragma como sensor, y un sistema para medir su deformación. Su deformación global puede medirse con un transductor capacitivo, y su deformación central con un transductor inductivo. La presión a medir se transmite desde el interior del cuerpo hasta el transductor

mediante un catéter lleno de agua salina, desgasificada y con heparina.

Con un transductor de presión intravascular situado directamente en el extremo del catéter, sin columna de fluido intermedia, se obtiene una respuesta frecuencial plana hasta frecuencias más altas, pudiéndose incluso detectar los sonidos cardíacos. En este caso, el transductor suele estar basado en un diafragma y galgas semiconductoras. Hay modelos recientes que detectan la deflexión del diafragma mediante fibras ópticas. La reflexión del haz luminoso depende de la curvatura del diafragma y, por tanto, de la diferencia de presiones entre sus dos caras. Este sistema óptico elimina los riesgos asociados a la presencia de conductores eléctricos en el interior del cuerpo.

Los principales problemas de los transductores intravasculares son su difícil calibración, su inestabilidad térmica, su fragilidad en algunos casos, y su limitada sensibilidad debido a sus reducidas dimensiones. Dada la necesidad de tener una presión igual a la atmosférica en el otro lado del diafragma, hay que tener un conducto de aire a lo largo del catéter y cuidar que no se obstruya.

En el presente trabajo se ha utilizado el método directo consistente en emplear un catéter y un transductor extravascular. Existen una serie de fuentes de error en las medidas directas de la presión sanguínea, que pueden alterar los resultados. Un posible error es el debido a la energía cinética del flujo sanguíneo, debido a que la presión depende de la dirección en que se mide. Otro posible error es debido a la respuesta dinámica del sistema. Pero todos estos errores pueden solventarse en mayor o menor medida. El primero de ellos sugiere el apartar el catéter del centro del vaso, si el flujo es laminar, o acceder a vasos pequeños. El segundo error se soluciona si se trabaja con un sistema de gran rigidez, de modo que se obtenga un ancho de banda muy grande y un amortiguamiento pequeño.

Los métodos indirectos tienen la ventaja de ser no invasivos, pero son subjetivos en la interpretación de los resultados, y no permiten obtener fácilmente la forma de onda de la presión. Suelen basarse en el empleo de un esfigmomanómetro.

1.1.2.1 Determinación del flujo coronario

Para la determinación del flujo coronario se han venido desarrollando sofisticados métodos: Aclaramiento de gases, videodensitometría, medidores electromagnéticos, técnica doppler, tomografía por emisión de positrones, y termodilución. Estos métodos permiten conocer de forma exhaustiva el flujo coronario en la experimentación con animales (Ashikawa et al., 1986; Chilian et al., 1986), pero presentan ciertos inconvenientes cuando se aplican a la determinación del flujo coronario en humanos (Brunken et al., 1986; Marcus et al., 1987).

De todos los métodos indicados, se utiliza el método de termodilución para la determinación del flujo coronario de los pacientes evaluados en este trabajo. Se trata de medir el flujo sanguíneo de forma continua en un vaso local. El método se basa en inducir un cambio de temperatura en la sangre en un determinado punto de la circulación, y registrar el cambio de temperatura obtenido en otro punto distal del primero. Para que el método sea válido la temperatura debe ser uniforme en todo el área del vaso, en el punto de detección del cambio de temperatura. La inyección de indicador debe ser suficientemente elevada como para crear turbulencia dentro del vaso cuyo flujo se estudia, y de esta forma producir una buena mezcla. El flujo sanguíneo se determina a través de la ecuación de equilibrio del calor, en donde el calor ganado por el indicador es igual al calor perdido por la sangre, cuando no hay pérdida de calor en el sistema.

Los catéteres para medir el flujo sanguíneo por termodilución continua llevan dos termistores, uno en la pared externa para determinar la temperatura de la sangre y de la mezcla, y otro en el lumen para determinar la temperatura del indicador en el punto de entrada en la circulación.

Las ventajas que ofrece este método son poder realizar una determinación continua del flujo y poder repetir varias veces la medición sin influir en el resultado, siendo muy preciso y fiable en la medida. Además se detectan cambios rápidos en la circulación coronaria, y todo ello con un equipamiento simple y no costoso.

1.1.3 Maniobra de Valsalva

La maniobra de Valsalva consiste en hacer un esfuerzo espiratorio con la nariz y la boca cerradas, impidiendo el paso del aire y provocando aumentos en las presiones intratorácica e intraabdominal. Esta maniobra fue descrita por Antonio Maria de Valsalva (1704), y utilizada en el estudio del oído, para aumentar la presión en la trompa de Eustaquio y movilizar la membrana timpánica.

La maniobra de Valsalva está presente en situaciones o actos que se realizan ordinariamente en la vida normal (Berant et al., 1969; Benchimol et al., 1972; Pepine et al., 1979). Esta maniobra ha sido durante tiempo y continua siendo una prueba muy útil en el campo de la cardiología, pues origina importantes cambios hemodinámicos en un tiempo reducido. Por esta razón se utiliza en la valoración del funcionamiento cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (Labovitz et al., 1985) o después de intervenciones, así como en la valoración de la actividad eléctrica y funcionamiento del sistema nervioso central de control (Palatini et al., 1987; Sanders et al., 1989), al provocar cambios bruscos en las señales que actúan sobre los barorreceptores (Augé, 1990; Intyre et al., 1992). La facilidad de su realización, unido a los importantes cambios hemodinámicos que origina, ha motivado que sea de gran valor en el diagnóstico de enfermedades cardíacas e incluso en ocasiones con eficacia terapéutica.

En la maniobra de Valsalva se distinguen cuatro fases con las consiguientes repercusiones cardiovasculares:

Fase I: Aumento brusco de la presión arterial a un nivel similar al incremento de la presión intratorácica. La presión transmural de las arterias no se altera de forma significativa, y los barorreceptores aórticos no son estimulados.

Fase II: El mantenimiento de la presión intratorácica reduce el retorno venoso en relación al aumento de presión, con lo que el gasto cardíaco disminuye con la caída rápida de la presión intraluminal que provoca la respuesta de los barorreceptores, que se traduce en un reflejo de vasoconstricción para equilibrar la caída de la presión aórtica secundaria a la reducción del gasto cardíaco y en un aumento de la frecuencia

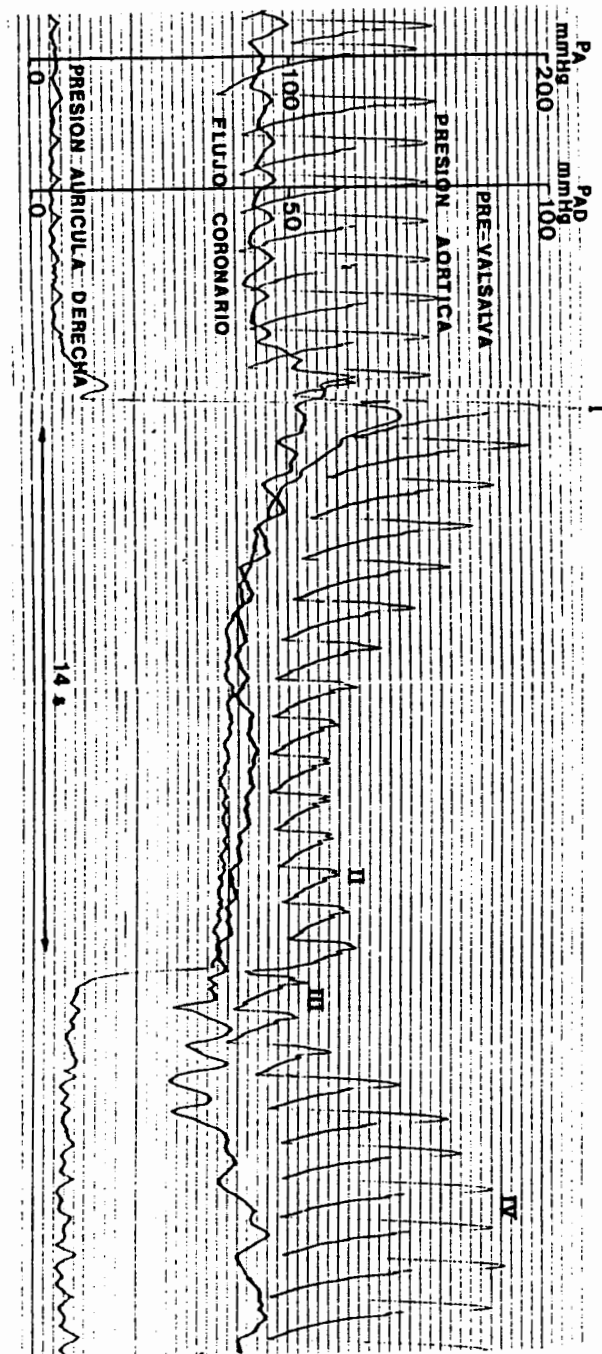


Figura 1.3: Presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$ (mmHg), presión aórtica $P_A(t)$ (mmHg) y flujo coronario $F_C(t)$ (ml min^{-1}), obtenidos por cateterismo cardíaco durante la maniobra de Valsalva. De izquierda a derecha aparecen las siguientes fases: Pre-Valsalva, I, II, III y IV.

cardíaca.

Fase III: Al cesar la maniobra desaparece el aumento de la presión intratorácica, y al faltar este soporte la presión arterial cae en proporción a la disminución de la presión intratorácica, de igual modo la presión de la aurícula vuelve a su valor basal.

Fase IV: La normalización de la presión en la aurícula derecha facilita el retorno venoso con lo que aumenta el gasto cardíaco que unido a la vasoconstricción originada en la fase II provoca un aumento de la presión arterial. El aumento de la presión transmural estimula a los barorreceptores, produciendo una bradicardia y progresivamente la presión arterial vuelve al nivel basal.

En la figura 1.3 se presenta la realización de una maniobra de Valsalva. En ella se observa la evolución temporal de la presión de la aurícula derecha $P_{AD}(t)$, presión aórtica $P_A(t)$ y flujo coronario $F_C(t)$. Las presiones $P_{AD}(t)$ y $P_A(t)$ son obtenidas por cateterización cardíaca y el $F_C(t)$ por termodilución.

1.2 Descripción de los objetivos y alcance de la tesis

El trabajo objeto de la presente tesis doctoral constituye una contribución al estudio de los mecanismos de control del sistema cardiovascular, a través del sistema nervioso central de control, mediante técnicas de modelado y simulación. Para ello se propone el desarrollo y evaluación de un modelo del sistema hemodinámico, y de un modelo del sistema nervioso central que controla el sistema hemodinámico. Así mismo, la simulación del sistema cardiovascular permite analizar la repercusión de los aumentos de las presiones intratorácica e intraabdominal en pacientes con lesiones coronarias, en pacientes sin afección coronaria, y estudiar su incidencia en la muerte súbita, de enorme interés clínico. Como soporte para el estudio, se utilizan las señales cardiovasculares de un grupo de pacientes con afección coronaria y un grupo

sin afección, obtenidas por cateterismo cardíaco en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Describiendo con más detalle los objetivos de este trabajo, se pueden enumerar los siguientes aspectos.

1. **Modelado del sistema hemodinámico.** En el capítulo 2 se propone un modelo del sistema hemodinámico considerando con más detalle, respecto a estudios previos, aquellos elementos que van a permitir el análisis de los mecanismos de control del sistema cardiovascular. Se presenta una estructura compartimental del sistema hemodinámico, incluyendo las cuatro cámaras cardíacas y el sistema arteriovenoso. Las ecuaciones diferenciales del modelo, para el cálculo de las presiones y flujos dentro de cada compartimento del sistema hemodinámico, se deducen a partir de las ecuaciones de Navier-Stokes.

Para el desarrollo de este estudio se consideran las presiones intratorácica e intraabdominal como señales de entrada al sistema hemodinámico. Como señales de salida a este sistema se consideran las señales que pueden ser medidas experimentalmente en las sesiones de cateterismo: presiones de la aurícula derecha y aórtica, flujo sanguíneo coronario y frecuencia cardíaca.

Se realiza la verificación del modelo y el análisis de sensibilidad de las variables de salida, que permite reducir la gran complejidad del modelo para facilitar la estimación paramétrica, así como obtener un tiempo de cálculo menor.

2. **Modelado del sistema nervioso central (SNC) de control mediante ecuaciones diferenciales.** En el capítulo 3 se desarrolla en primer lugar un modelo del sistema nervioso central de control basado en el conocimiento fisiológico del mismo, descrito mediante ecuaciones diferenciales lineales y elementos no lineales. Como aportación más novedosa está el modelado del control de la resistencia coronaria, propuesto a partir del análisis de los datos experimentales de pacientes realizando la maniobra de Valsalva. Se modelan asimismo los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico que monitorizan las variables de entrada del SNC de control, la presión sanguínea

del seno carotídeo y la presión sanguínea del arco aórtico. Las señales de salida del SNC de control son: el control de la frecuencia cardíaca, control de la resistencia periférica, control de la contractilidad miocárdica, control del tono venoso y control de la resistencia coronaria.

El modelo se evalúa bajo los criterios de verificación y análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad resulta una herramienta útil para reducir el modelo, en orden a obtener una ejecución más rápida y reducir la complejidad de la estimación paramétrica.

3. Identificación del sistema nervioso central de control mediante modelado paramétrico. En el capítulo 4 se propone la identificación de un modelo paramétrico no lineal (NARMAX), para cada uno de los controladores pertenecientes al sistema nervioso central de control. El interés de este modelado está en la obtención de una estructura del SNC más simple que el planteado con ecuaciones diferenciales, pero sin perder rango de validez en los resultados, y con una estimación paramétrica más rápida. Se propone una nueva metodología para realizar una búsqueda ortogonal rápida, con el fin de identificar sistemas no lineales de estructura desconocida. Se realiza un estudio comparativo entre los diferentes modelos MA (Moving Average), AR (AutoRegressive), ARX (AutoRegressive with eXogenous inputs) y NARMAX (Non-linear AutoRegressive Moving Average with eXogenous inputs) del SNC de control.

4. Análisis del sistema cardiovascular mediante técnicas de simulación. En el capítulo 5 se realiza el ensamblaje del sistema hemodinámico con el SNC de control el cual permite el análisis del sistema cardiovascular global. Este ensamblaje del modelo hemodinámico se realiza tanto con el modelo de SNC de control identificado con ecuaciones diferenciales, como con el identificado con el modelo paramétrico.

El modelo del sistema cardiovascular se evalúa bajo el criterio de validación. Para ello se utilizan registros clínicos de pacientes bajo condiciones experimentales: condiciones de equilibrio (fase de pre-Valsalva) y durante la

maniobra de Valsalva, (fases II y IV).

El objetivo de la etapa de validación consiste en estimar los parámetros del modelo para adaptar su comportamiento a cada paciente específico. Ésto se alcanza mediante la optimización de una función criterio, función de las variables de salida del modelo y los datos clínicos obtenidos del paciente.

Se comparan los resultados de la simulación del sistema cardiovascular cuando el SNC es identificado con un modelo de ecuaciones diferenciales, con respecto a los obtenidos cuando es identificado con un modelo paramétrico no lineal.

Los modelos propuestos permiten analizar el comportamiento de los elementos de control que actúan en el sistema cardiovascular, y clasificar los pacientes en diferentes grupos dependiendo del distinto comportamiento de su SNC de control.

Como aplicación directa de los modelos propuestos del sistema de control cardiovascular se analizan, mediante simulación, las modificaciones del flujo coronario (suministro de oxígeno al miocardio) y del área presión-volumen del ventrículo izquierdo (demanda de oxígeno) cuando los pacientes realizan determinadas maniobras. La relación entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico puede ser un buen marcador para detectar la probabilidad de aparición de arritmias letales en los pacientes con lesiones coronarias.