

## Capítulo 3

# Modelado del sistema nervioso central de control mediante ecuaciones diferenciales

### 3.1 Introducción

Muchos de los modelos del sistema cardiovascular desarrollados hasta la fecha están modelados sin considerar el efecto de la regulación del SNC de control. Si bien algunos modelos poseen algún tipo de control, éstos son siempre para fines muy específicos de la investigación. Esto es debido a la gran complejidad que supone el control del sistema cardiovascular. En el modelado de los controladores pertenecientes al SNC de control hay que destacar, además de los presentados en la introducción del capítulo anterior, los desarrollados por Beyar (1987), Burattini (1991) y Ying (1992), entre otros.

Beyar ha desarrollado un modelo de la circulación coronaria en el ventrículo izquierdo, el cual describe el flujo de perfusión sanguínea a través del miocardio y el flujo coronario en los vasos epicárdicos. Para este estudio desarrolla un modelo esférico para el ventrículo izquierdo, e incorpora un control del tono venoso de los

pequeños vasos sanguíneos. El modelo se desarrolla para el mejor conocimiento del fenómeno de distribución del flujo de sangre en el miocardio, y su relación con los mecanismos cardíacos.

A partir de señales obtenidas de la experimentación con perros Burattini identifica un modelo, para el estudio de la interacción entre la autorregulación y la barorregulación. Se desarrollan dos modelos uno en lazo abierto y otro realimentado. El modelo desarrollado por Ying (1992) es una combinación de modelado analógico y digital. El modelo del sistema hemodinámico contiene también los mecanismos de regulación del sistema y de los barorreceptores, basados en los trabajos de Burattini (1991). En dicho modelo no están modelados ni el ventrículo derecho ni la circulación pulmonar y se desarrolló para poder incluir e interpretar resultados experimentales.

En el presente capítulo se presenta un modelo para el Sistema Nervioso Central (SNC) de control que genera las señales que son transmitidas a los vasos sanguíneos y al corazón, controlando el sistema hemodinámico. Este modelo se utiliza para analizar la regulación que los mecanismos del SNC de control realizan sobre el sistema cardiovascular, cuando está sometido a diferentes condiciones fisiológicas. Estos mecanismos de regulación actúan sobre el corazón y el lecho vascular para mantener un adecuado flujo sanguíneo, según los cambios en los requerimientos del sistema hemodinámico.

El sistema de control considerado contiene un dispositivo de medida, una unidad para el procesamiento de la información y un mecanismo para introducir los cambios necesarios en los parámetros del sistema hemodinámico. De este modo la regulación del sistema hemodinámico realizada por el SNC forma parte de un sistema global, el sistema cardiovascular controlado. Un cambio paramétrico llevado a cabo por el sistema de control modifica las variables del sistema hemodinámico. Estos nuevos valores de las variables son monitorizadas por el dispositivo de medida, los barorreceptores. De este modo se forma un circuito cerrado, actuando como un sistema de control realimentado.

Con el fin de conseguir una descripción matemática rigurosa de los mecanismos de regulación que componen el SNC de control se utiliza la siguiente metodología.

La regulación del sistema cardiovascular se considera como el resultado de interacciones entre varios subsistemas individuales más simples, que superponen sus comportamientos de una forma compleja. De este modo cada controlador del SNC de control se modela cuantitativamente mediante una función matemática independiente, y las contribuciones de todos los subsistemas se combinan para obtener el comportamiento del sistema global.

En los apartados siguientes se desarrolla un modelo del SNC de control basado en el conocimiento fisiológico del mismo, descrito mediante ecuaciones diferenciales lineales basadas en los trabajos de Leaning (1983), y elementos no lineales propuestos a partir de los trabajos desarrollados por Hyndman (1972). Incluye la monitorización de la presión sanguínea arterial, en el seno carotídeo  $P_{SC}(t)$  y en el arco aórtico  $P_{AA}(t)$ , a través de los barorreceptores. También incluye los controladores del SNC que regulan: la frecuencia cardíaca ( $HR(t)$ ), la resistencia periférica ( $Q_1(t)$ ), la contractilidad miocárdica ( $Q_2(t)$ ), el tono venoso ( $Q_3(t)$ ,  $Q_4(t)$ ), y la resistencia coronaria ( $Q_5(t)$ ). Todos estos controladores difieren tanto en su estructura como en las constantes de tiempo, así como en la forma con que realizan su acción a lo largo de la red vascular. La evaluación del modelo del sistema cardiovascular permite la incorporación del control del flujo coronario por el SNC, así como modificaciones en el control de la frecuencia cardíaca, y la reducción de varios controladores, en orden a obtener una ejecución más rápida y reducir la complejidad de la estimación paramétrica.

## 3.2 Modelado de los barorreceptores

La figura 3.1 muestra el diagrama de bloques del modelo del SNC de control. Los barorreceptores monitorizan la presión sanguínea del seno carotídeo  $P_{SC}(t)$  y del arco aórtico  $P_{AA}(t)$ , y transmiten esta información a los controladores del sistema cardiovascular. Los barorreceptores corresponden al dispositivo de medida del sistema de control.

Los dos barorreceptores mencionados se modelan con la misma configuración. De

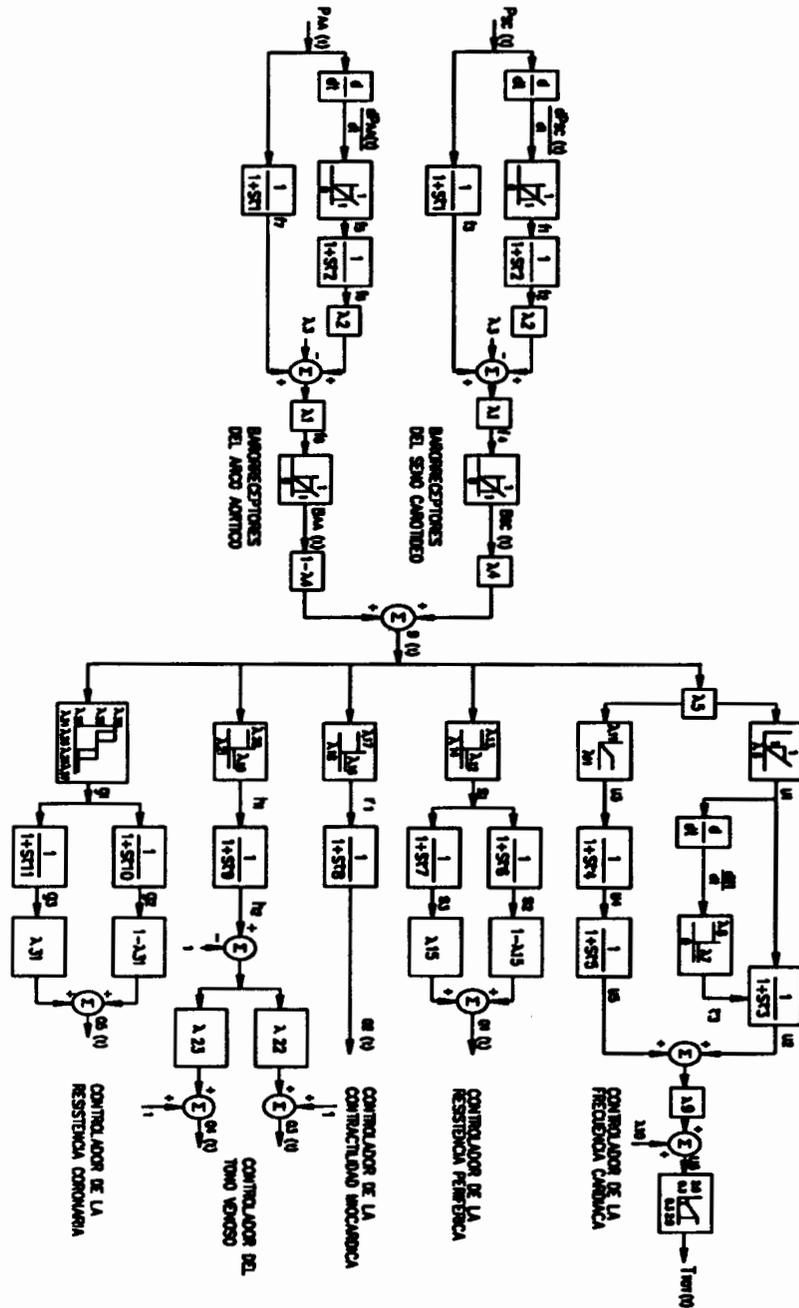


Figura 3.1: Diagrama de bloques del modelo del sistema nervioso central (SNC) de control.

este modo las salidas de los barorreceptores,  $B_{SC}(t)$  y  $B_{AA}(t)$ , se obtienen como la combinación lineal de la derivada temporal positiva de la señal de presión  $(dP/dt)^+$ , filtrada por un sistema de primer orden de constante de tiempo  $\tau_2$ , y la señal de presión filtrada por otro sistema de primer orden, de constante de tiempo  $\tau_1$ . En ambos barorreceptores, la combinación lineal antes mencionada actúa cuando toma valores por encima de un valor constante  $\lambda_3$ . Este parámetro  $\lambda_3$  representa la presión umbral por debajo de la cual los receptores de presión no se activan. El parámetro  $\lambda_2$  es un factor que caracteriza el peso relativo de la sensibilidad a la derivada en este mecanismo receptor de presión y  $\lambda_1$  es una constante.

Las ecuaciones que describen los barorreceptores del seno carotídeo son

$$f_1(t) = \begin{cases} dP_{SC}(t)/dt & , dP_{SC}(t)/dt \geq 0 \\ 0 & , dP_{SC}(t)/dt < 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

$$\frac{df_2(t)}{dt} = \frac{f_1(t) - f_2(t)}{\tau_2} \quad (3.2)$$

$$\frac{df_3(t)}{dt} = \frac{P_{SC}(t) - f_3(t)}{\tau_1} \quad (3.3)$$

$$f_4(t) = \lambda_1 [f_3(t) + \lambda_2 f_2(t) - \lambda_3] \quad (3.4)$$

$$B_{SC}(t) = \begin{cases} f_4(t) & , f_4(t) \geq 0 \\ 0 & , f_4(t) < 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

y las ecuaciones que describen los barorreceptores del arco aórtico son

$$f_5(t) = \begin{cases} dP_{AA}(t)/dt & , dP_{AA}(t)/dt \geq 0 \\ 0 & , dP_{AA}(t)/dt < 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

$$\frac{df_6(t)}{dt} = \frac{f_5(t) - f_6(t)}{\tau_2} \quad (3.7)$$

$$\frac{df_7(t)}{dt} = \frac{P_{AA}(t) - f_7(t)}{\tau_1} \quad (3.8)$$

$$f_8(t) = \lambda_1[f_7(t) + \lambda_2 f_6(t) - \lambda_3] \quad (3.9)$$

$$B_{AA}(t) = \begin{cases} f_8(t) & , f_8(t) \geq 0 \\ 0 & , f_8(t) < 0 \end{cases} \quad (3.10)$$

Se puede definir una señal de entrada  $B(t)$  a los controladores cardíacos, que refleja la salida de los barorreceptores como función de la presión arterial. La combinación lineal de los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico,  $B_{SC}(t)$  y  $B_{AA}(t)$ , respectivamente, es la entrada efectiva,  $B(t)$ , para el sistema nervioso central. Se describe mediante la siguiente ecuación

$$B(t) = \lambda_4 B_{SC}(t) + (1 - \lambda_4) B_{AA}(t) \quad (3.11)$$

siendo  $\lambda_4$  el parámetro que permite cuantificar el peso relativo de la presión del seno carotídeo y del arco aórtico, sobre la señal de entrada al SNC.

### 3.3 Modelado del controlador de la frecuencia cardíaca

En este apartado se presenta el modelado de la acción de los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico sobre la frecuencia cardíaca. El modelo que describe la transmisión de información desde la señal de entrada  $B(t)$  del SNC al controlador de la frecuencia cardíaca  $HR(t)$  se considera distribuido en dos regiones complementarias, cuyas señales de salida son, respectivamente,  $u_2(t)$  y  $u_5(t)$  (figura 3.1). En la primera de ellas predomina el sistema vago o parasimpático,

mientras que la segunda contiene la acción conjunta del sistema simpático y del parasimpático.

La región del modelo correspondiente a la señal  $u_2(t)$  está modelada por un sistema de primer orden que filtra la función de entrada  $B(t)$  cuando las presiones sanguíneas de entrada son elevadas. La constante de tiempo del sistema de primer orden toma distinto valor en función de la derivada de la señal de entrada. Esta región actúa cuando el producto  $\lambda_5 B(t)$  es superior a un nivel umbral  $\lambda_6$ , y se caracteriza por tener respuestas relativamente elevadas y rápidas a la presión sanguínea. La constante  $\lambda_5$  es un factor de ganancia para esta región del modelo.

La región relativa a la señal  $u_5(t)$  modela la acción de las bajas presiones sanguíneas, y su dinámica se aproxima mediante un sistema de segundo orden. La importancia de esta región tiene lugar principalmente cuando  $\lambda_5 B(t)$  es menor que  $\lambda_6$ . Se caracteriza por respuestas relativamente bajas y lentas y el elemento no lineal se satura para valores de  $B(t)$  superiores a  $\lambda_{11}$ . Las constantes de tiempo son del mismo orden de magnitud que la correspondiente a la región anterior.

La salida de este controlador es una combinación lineal de las respuestas de las dos regiones descritas anteriormente y un nivel constante  $\lambda_{10}$ . El periodo cardíaco total  $T_{TOT}(t)$  se obtiene sometiendo la salida del controlador  $u_6(t)$  a una restricción, que limita los valores máximo y mínimo.

A continuación se describen las ecuaciones del modelo que define a este controlador

$$u_1(t) = \begin{cases} \lambda_5 B(t) - \lambda_6 & , \lambda_5 B(t) \geq \lambda_6 \\ 0 & , \lambda_5 B(t) < \lambda_6 \end{cases} \quad (3.12)$$

$$\tau_3(t) = \begin{cases} \lambda_7 & , du_1(t)/dt \geq 0 \\ \lambda_8 & , du_1(t)/dt < 0 \end{cases} \quad (3.13)$$

$$\frac{du_2(t)}{dt} = \frac{u_1(t) - u_2(t)}{\tau_3} \quad (3.14)$$

$$u_3(t) = \begin{cases} \lambda_{11} & , B(t) \geq \lambda_{11} \\ B(t) & , B(t) < \lambda_{11} \end{cases} \quad (3.15)$$

$$\frac{du_4(t)}{dt} = \frac{u_3(t) - u_4(t)}{\tau_4} \quad (3.16)$$

$$\frac{du_5(t)}{dt} = \frac{u_4(t) - u_5(t)}{\tau_5} \quad (3.17)$$

$$u_6(t) = \lambda_9[u_2(t) + u_5(t)] + \lambda_{10} \quad (3.18)$$

$$T_{TOT}(t) = \begin{cases} 2.0 & , u_6(t) \geq 2.0 \\ u_6(t) & , 0.3 \leq u_6(t) < 2.0 \\ 0.3 & , u_6(t) < 0.3 \end{cases} \quad (3.19)$$

### 3.4 Modelado del controlador de la resistencia periférica

La resistencia periférica, que incluye todas las resistencias de los circuitos arteriovenosos, es controlada por los mecanismos de regulación del sistema nervioso central. Al igual que el resto de controladores la señal de entrada es la función  $B(t)$ .

La dinámica del controlador de la resistencia periférica contiene un elemento no lineal de dos posiciones el cual genera una señal  $s_1(t)$ . Esta respuesta se procesa en dos caminos paralelos, donde las dinámicas son aproximadas por un sistema de primer orden, con constantes de tiempo distintas  $\tau_6$  y  $\tau_7$ , respectivamente. La combinación lineal de las señales generadas  $s_2(t)$  y  $s_3(t)$  es la señal de salida del controlador de la resistencia periférica  $Q_1(t)$ .

Las ecuaciones que modelan el controlador de la resistencia periférica son

$$s_1(t) = \begin{cases} \lambda_{12} & , B(t) \geq \lambda_{14} \\ \lambda_{13} & , B(t) < \lambda_{14} \end{cases} \quad (3.20)$$

$$\frac{ds_2(t)}{dt} = \frac{s_1(t) - s_2(t)}{\tau_6} \quad (3.21)$$

$$\frac{ds_3(t)}{dt} = \frac{s_1(t) - s_3(t)}{\tau_7} \quad (3.22)$$

$$Q_1(t) = (1 - \lambda_{15})s_2(t) + \lambda_{15}s_3(t) \quad (3.23)$$

### 3.5 Modelado del controlador de la contractilidad miocárdica

La dinámica del controlador de la contractilidad miocárdica  $Q_2(t)$  se aproxima por un elemento no lineal de dos posiciones en serie con un sistema de primer orden, con una constante de tiempo  $\tau_8$ ,

Las ecuaciones que caracterizan este control, y permiten determinar la variable de salida  $Q_2(t)$ , son

$$r_1(t) = \begin{cases} \lambda_{16} & , B(t) \geq \lambda_{18} \\ \lambda_{17} & , B(t) < \lambda_{18} \end{cases} \quad (3.24)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = \frac{r_1(t) - Q_2(t)}{\tau_8} \quad (3.25)$$

### 3.6 Modelado del controlador del tono venoso

En este apartado se consideran los efectos del control del tono venoso, a través del sistema nervioso central, que se refieren a la constricción y dilatación activa de las venas causado por las variaciones de la presión arterial.

La dinámica del control del tono venoso es similar a la dinámica del control de la contractilidad miocárdica. Dos bloques en serie configuran su dinámica, incluyendo un elemento no lineal de dos posiciones y una función de transferencia con una constante de tiempo  $\tau_9$ . Se consideran dos señales de salida distintas para el control venoso,  $Q_3(t)$  y  $Q_4(t)$ , que difieren entre ellas en su amplitud, y cuya acción sobre la ecuación hemodinámica (2.30) de los compartimentos venosos es la siguiente

$$P(t) = [V(t) - V_r/Q_4] \frac{Q_3}{C} + P_p(t) \quad (3.26)$$

Las ecuaciones que describen al controlador del tono venoso son

$$h_1(t) = \begin{cases} \lambda_{19} & , B(t) \geq \lambda_{21} \\ \lambda_{20} & , B(t) < \lambda_{21} \end{cases} \quad (3.27)$$

$$\frac{dh_2(t)}{dt} = \frac{h_1(t) - h_2(t)}{\tau_9} \quad (3.28)$$

$$Q_3(t) = 1 + \lambda_{22}[h_2(t) - 1] \quad (3.29)$$

$$Q_4(t) = 1 + \lambda_{23}[h_2(t) - 1] \quad (3.30)$$

### 3.7 Modelado del controlador de la resistencia coronaria

Se desarrolla un modelo matemático del controlador de la resistencia coronaria (Vallverdú et al., 1993) con el fin de optimizar la simulación del flujo coronario. El modelo se elabora a partir del análisis de los datos obtenidos experimentalmente en pacientes que realizan la maniobra de Valsalva. La relación entre la señal de entrada  $B(t)$  al controlador y la variable del control neural  $Q_5(t)$  está indicada en la figura 3.1. El modelo considera un primer elemento no lineal de dos posiciones con zona muerta e histéresis que genera la señal  $g_1(t)$ , tal como se muestra en la figura 3.2b. En ciertos casos los efectos de la zona muerta no son apreciables, y en tales casos solamente se considera un único elemento de dos posiciones con histéresis, tal como se muestra en la figura 3.2a. La dinámica de este controlador se completa por la combinación de elementos en paralelo, cada uno con un sistema de primer orden resultando las señales  $g_2(t)$  y  $g_3(t)$ . Las ecuaciones matemáticas propuestas para el módulo del controlador de la resistencia coronaria son

$$\frac{dg_2(t)}{dt} = \frac{g_1(t) - g_2(t)}{\tau_{10}} \quad (3.31)$$

$$\frac{dg_3(t)}{dt} = \frac{g_1(t) - g_3(t)}{\tau_{11}} \quad (3.32)$$

$$Q_5(t) = (1 - \lambda_{31})g_2(t) + \lambda_{31}g_3(t) \quad (3.33)$$

Según la figura 3.2a, si  $g_1(0) = \lambda_{30}$  entonces

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28} & , B(t) \geq \lambda_{27} \\ \lambda_{30} & , B(t) < \lambda_{27} \end{cases} \quad (3.34)$$

si  $g_1(0) = \lambda_{28}$  entonces

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28} & , B(t) \geq \lambda_{24} \\ \lambda_{30} & , B(t) < \lambda_{24} \end{cases} \quad (3.35)$$

De acuerdo con la figura 3.2b, si  $g_1(0) = \lambda_{30}$  entonces

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28} & , B(t) \geq \lambda_{27} \\ \lambda_{29} & , \lambda_{25} \leq B(t) < \lambda_{27} \\ \lambda_{30} & , B(t) < \lambda_{25} \end{cases} \quad (3.36)$$

si  $g_1(0) = \lambda_{28}$  entonces

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28} & , B(t) \geq \lambda_{26} \\ \lambda_{29} & , \lambda_{24} \leq B(t) < \lambda_{26} \\ \lambda_{30} & , B(t) < \lambda_{24} \end{cases} \quad (3.37)$$

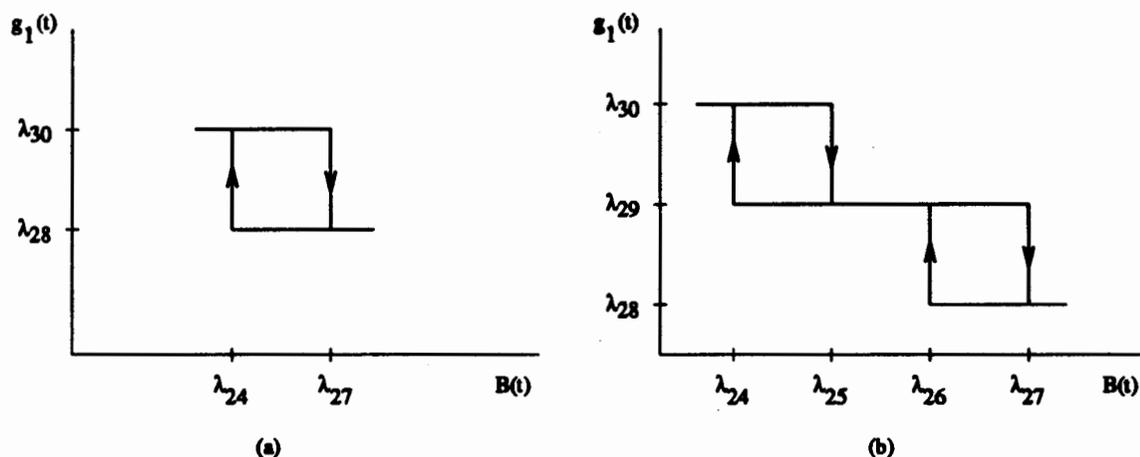


Figura 3.2: *Dinámica no lineal del controlador de la resistencia coronaria: (a) elemento de dos posiciones con histéresis, (b) elemento de dos posiciones con zona muerta e histéresis.*

Del análisis de los datos experimentales se han identificado estas dos dinámicas que diferencian dos grupos de pacientes. Un grupo A correspondiente a la dinámica

representada en la figura 3.2a y un grupo  $B$  que corresponde a la dinámica representada en la figura 3.2b.

### 3.8 Análisis de sensibilidad y reducción del modelo

Para el análisis de sensibilidad del modelo del SNC de control se siguen los mismos criterios considerados en el análisis de sensibilidad del sistema hemodinámico en el apartado 2.4.

Este estudio permite conocer la influencia de los diferentes parámetros, correspondientes a los modelos de los barorreceptores y de los controladores, sobre las variables de salida ( $P_{ADM}$ ,  $P_{AM}$ ,  $P_{AmaxM}$ ,  $F_{CM}$  y  $HR_M$ ) del sistema cardiovascular. Ello permite una posterior reducción de la estructura del modelo, de gran utilidad tanto para su simulación como para las etapas de estimación paramétrica.

El modelo del SNC de control está caracterizado por un gran número de elementos no lineales y por un elevado número de parámetros, lo cual dificulta la etapa de estimación paramétrica. Consecuentemente, es muy importante conocer su peso relativo, y eliminar los parámetros que tienen poca influencia en el comportamiento del modelo. De los datos experimentales registrados en el Laboratorio de Cateterismo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, correspondientes a pacientes con lesiones coronarias realizando la maniobra de Valsalva, y previo al análisis de sensibilidad se conoce la importancia de ciertos parámetros ( $\lambda_9$ ,  $\lambda_{10}$ ,  $\lambda_{24}$  a  $\lambda_{30}$ ), por lo que no han sido incluidos en el análisis de sensibilidad. En consecuencia, el estudio de la sensibilidad se lleva a cabo sobre los parámetros del SNC de control, presentados en la tabla 3.1, excepto los citados anteriormente.

Parámetros ( $P_k$ )	Valor nominal	SNC de control
$\tau_1$	0.8	Barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico
$\tau_2$	0.1	
$\lambda_1$	1.	
$\lambda_2$	1.	
$\lambda_3$	40.	
$\lambda_4$	0.75	
$\tau_4$	2.	Controlador de la frecuencia cardíaca
$\tau_5$	4.	
$\lambda_5$	1.	
$\lambda_6$	80.	
$\lambda_7$	1.5	
$\lambda_8$	4.5	
$\lambda_9$	1.	
$\lambda_{10}$	1.	
$\lambda_{11}$	80.	
$\tau_6$	4.	Controlador de la resistencia periférica
$\tau_7$	20.	
$\lambda_{12}$	0.6	
$\lambda_{13}$	1.4	
$\lambda_{14}$	80.	
$\lambda_{15}$	0.75	
$\tau_8$	10.	Controlador de la contractilidad miocárdica
$\lambda_{16}$	0.6	
$\lambda_{17}$	0.6	
$\lambda_{18}$	80.	
$\tau_9$	14.	Controlador del tono venoso
$\lambda_{19}$	0.7	
$\lambda_{20}$	1.6	
$\lambda_{21}$	80.	
$\lambda_{22}$	1.	
$\lambda_{23}$	1.	
$\tau_{10}$	4.	Controlador de la resistencia coronaria
$\tau_{11}$	20.	
$\lambda_{24}$	80.	
$\lambda_{25}$	90.	
$\lambda_{26}$	130.	
$\lambda_{27}$	140.	
$\lambda_{28}$	0.7	
$\lambda_{29}$	1.	
$\lambda_{30}$	1.	
$\lambda_{31}$	0.75	

Tabla 3.1: *Valores de los parámetros nominales para el modelo del sistema nervioso central (SNC) de control.*

Parámetros $P_k$	Sensibilidad relativa $S_{ik}$ (%)					SNC de control
	$P_{ADM}$	$P_{AM}$	$P_{AmazM}$	$FCM$	$HRM$	
$\lambda_1$	7.6±9.5	25±10	21±8.4	22±12	25±10	Barorreceptores del seno carotídeo
$\lambda_2$	5.6±4	3.9±3.9	2.2±0.6	6.6±5.2	20±20	
$\lambda_3$	7.1±4.3	17±2.9	18±5.1	10±10	7.6±5.8	
$\tau_1$	3.2±3.2	4±4	1.7±1.5	5.2±8	4.6±5	
$\tau_2$	8.6±7.9	9.1±6	8.3±2.3	9.2±8.7	11±10	
$\lambda_1$	7.4±7.6	16±7	11±3.8	14±9	14±4.9	Barorreceptores del arco aórtico
$\lambda_2$	4.4±4.4	7.5±9.5	1.2±0.3	4.9±6.4	9.1±2.2	
$\lambda_3$	3.9±2.5	6.7±3.2	7.5±1.6	7.2±2.3	4.4±4.4	
$\tau_1$	3±3	4±4	0.98±0.98	4.7±7.6	4.2±5.9	
$\tau_2$	9.4±9.4	5±7.2	2.3±1	5.5±8.2	5.8±9.3	
$\lambda_5$	5.6±5.5	3.3±2.8	4.7±2.2	6.5±4.7	24±8.2	Control de la frecuencia cardíaca
$\lambda_6$	4.7±3.9	3.3±2.8	11±3.3	6.5±4.7	25±25	
$\lambda_7$	3.9±3.9	1.3±1	1±0.51	1.5±1.1	3.6±2.6	
$\lambda_8$	4.1±4.4	0.77±0.91	0.69±0.27	0.56±0.35	3.9±3.9	
$\lambda_{11}$	3.8±3	3.3±5	2.9±1	5±7.4	7.2±3.3	
$\tau_4$	4.7±5.1	2.3±4.4	0.53±0.24	8.3±16	2.9±5.5	
$\tau_5$	2.6±4.1	2.3±4.4	0.61±0.13	3.8±7.2	2.7±5	
$\lambda_{12}$	16±13	7.4±3	2.8±1.8	26±8.5	12±8.3	Control de la resistencia periférica
$\lambda_{13}$	11±11	3.7±3.2	3±3.1	16±9.91	4.6±6.1	
$\lambda_{14}$	14±12	6.7±2.8	2.3±2.3	24±24	11±7.9	
$\tau_6$	4.3±8.2	3.1±5.3	1±0.8	4.1±6.7	3.8±6.6	
$\tau_7$	6.9±11	2.7±4.9	1.7±1.7	4.6±7.3	4±6.5	
$\lambda_{16}$	5.1±4.7	6.4±4.6	4±4	11±5.2	10±5.9	Control de la contractilidad miocárdica
$\lambda_{17}$	4.5±3	3.5±3.7	11±3.3	6.3±5	6.2±6.2	
$\lambda_{18}$	4.3±4.3	8±8	3.6±3.2	8.2±3.3	10±7.3	
$\tau_8$	3.7±3.2	6±11	2.5±3.4	2.4±3.7	4.7±8.3	
$\lambda_{19}$	25±25	16±12	26±11	31±23	44±26	Control del tono venoso
$\lambda_{20}$	16±14	7.4±4.4	10±6.2	17±6.2	16±4.9	
$\lambda_{21}$	21±19	12±9.4	25±18	33±24	21±12	
$\lambda_{22}$	12±9.6	4.8±2.7	2.9±5	10±7	12±6.8	
$\lambda_{23}$	4.2±4.1	2.6±4.2	0.8±0.5	4.5±7.1	4.8±6.6	
$\tau_9$	16±15	4.2±5	7.1±7.7	6.3±6.7	4.9±5.6	
$\tau_{10}$	8.9±6.8	0.1±0.07	5±2.8	1.2±0.67	0.14±0.02	Control de la resistencia coronaria
$\tau_{11}$	9.4±5.2	0.19±0.12	4.9±2.9	3.8±3.5	0.41±0.4	

Tabla 3.2: 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  $FCM$  y frecuencia cardíaca media  $HRM$  durante las fases consideradas de la maniobra de Valsalva: maniobra de pre-Valsalva, fase II y fase IV.

### 3.8.1 Metodología

Para el presente estudio el modelo del SNC de control se analiza dentro del modelo cardiovascular total, empleando el modelo hemodinámico reducido presentado en el capítulo anterior. El análisis utiliza un conjunto de valores nominales de los parámetros, obtenidos de los trabajos realizados por Katona (1967), Hyndman (1972) y Leaning (1983). La tabla 3.1 presenta los valores de estos parámetros.

Se define la sensibilidad  $S_{ik}$  mediante la siguiente expresión

$$S_{ik} = \frac{\sum_{j=1}^{N_f} S_{ijk}}{N_f} \quad (3.38)$$

donde  $N_f$  es el número total de fases estudiadas en la maniobra de Valsalva (pre-Valsalva, fase II y fase IV), y  $S_{ijk}$  tiene una expresión similar a la definida en el apartado 2.4.1

$$S_{ijk} = \left| \frac{\frac{\Delta X_{ij}}{X_{ij}}}{\frac{\Delta P_k}{P_k}} \right| 100 \quad (3.39)$$

donde  $X_{ij}$  es la variable de salida  $X_i$  del modelo del sistema cardiovascular, calculada en la fase  $j$  de la maniobra de Valsalva, y  $P_k$  es el parámetro que se analiza del modelo del SNC de control.

### 3.8.2 Resultados

La tabla 3.2 presenta los resultados de la sensibilidad relativa  $S_{ik}$ , obtenidos al variar cada uno de los valores de los parámetros analizados en el modelo del SNC de control.

Durante las diferentes fases de la maniobra de Valsalva los parámetros de los barorreceptores que tienen mayor influencia en las variables de salida son los correspondientes a los barorreceptores del seno carotídeo. Ésto ha sugerido reducir

los dos barorreceptores a un único barorreceptor que monitoriza  $P_{SC}(t)$  como se muestra en la figura 3.3.

Los resultados del análisis de sensibilidad realizados sobre los parámetros del controlador de la frecuencia cardíaca sugieren simplificar el modelo de la figura 3.1 en la siguiente forma:

- (a) La constante de tiempo  $\tau_3$  de la región en la que predomina el sistema parasimpático, definida por  $\lambda_7$  y  $\lambda_8$ , se reduce a un parámetro fijo. Se elimina el factor  $\lambda_5$  debido a que sus efectos pueden incorporarse en el parámetro  $\lambda_9$  que actúa más directamente en la dinámica de este controlador.
- (b) La región correspondiente a la acción conjunta simpática y parasimpática, modelada con un elemento de segundo orden y caracterizado por las constantes de tiempo  $\tau_4$  and  $\tau_5$ , se aproxima a un elemento de primer orden con una única constante de tiempo  $\tau_{12}$ , al tratarse de un sistema de segundo orden sobreamortiguado.
- (c) Se elimina la restricción del periodo cardíaco total,  $T_{TOT}(t)$ , que limita la señal del controlador dentro del intervalo temporal entre 0.3 y 2.0 segundos, debido a que el rango de  $T_{TOT}(t)$  obtenido de los registros clínicos varía dentro de estos límites.

El modelo del controlador de la resistencia periférica cuya señal de entrada se procesa en dos caminos paralelos, como muestra la figura 3.1, se reduce a un único camino, con un sistema de primer orden de constante de tiempo  $\tau_7$ . Ello es posible debido a que el polo correspondiente a la constante de tiempo  $\tau_7$  es dominante respecto al polo relativo a la constante de tiempo  $\tau_6$ . Análogamente se aplican estas consideraciones para reducir el modelo del controlador de la resistencia coronaria. El modelo reducido está constituido por un elemento de dos posiciones con zona muerta e histéresis, o por un único elemento de dos posiciones con histéresis, y conectado a un sistema de primer orden, con una constante de tiempo  $\tau_{11}$ .

El modelo del controlador de la contractilidad miocárdica no se somete a

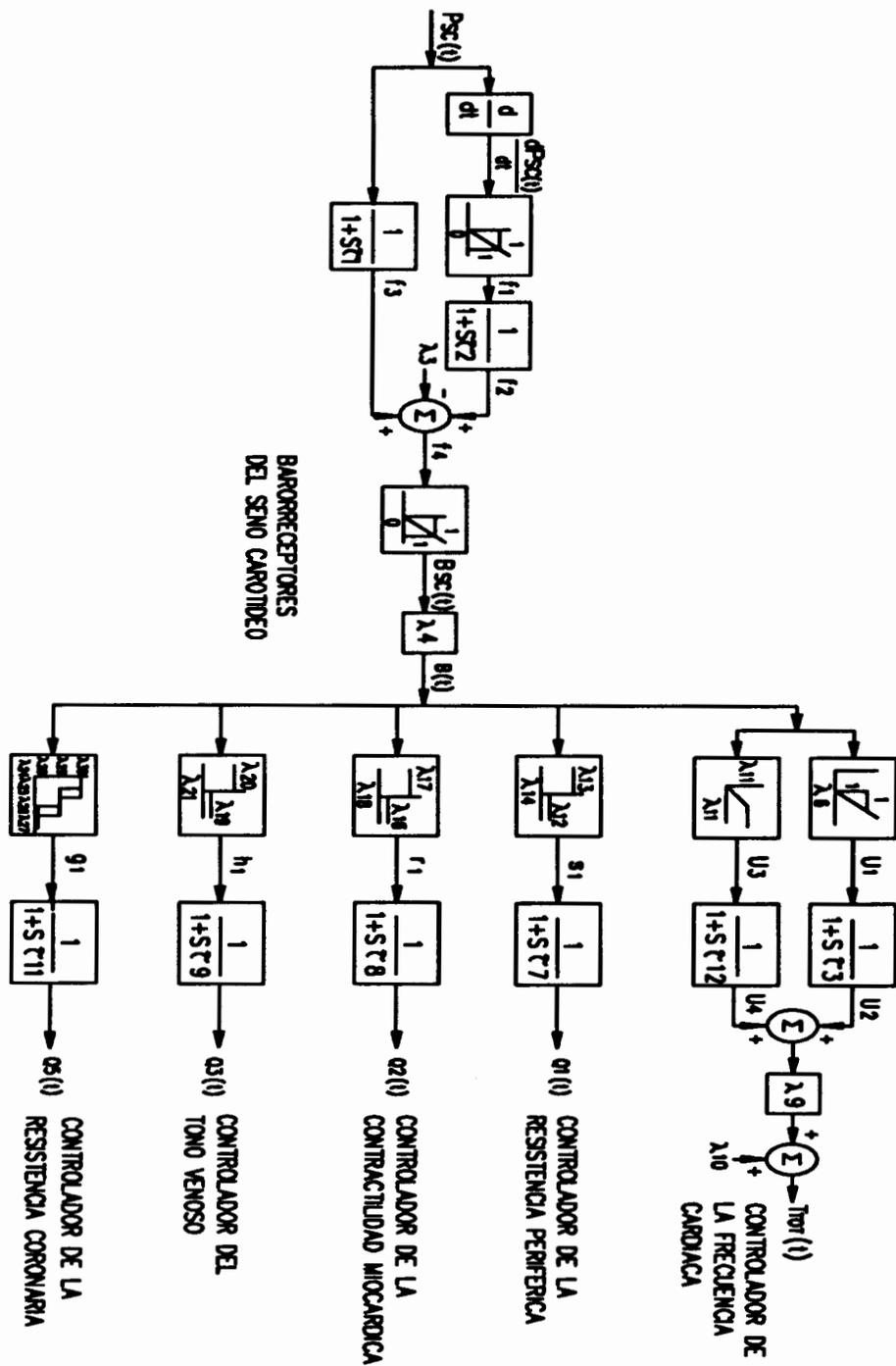


Figura 3.3: Diagrama de bloques del modelo reducido del sistema nervioso central (SNC) de control.

reducción debido a que se considera suficientemente reducido para la validación de las variables de salida del sistema cardiovascular.

El estudio de la sensibilidad del controlador del tono venoso sugiere reducir el modelo. Las dos señales de salida del controlador,  $Q_3(t)$  y  $Q_4(t)$ , se combinan en una sola,  $Q_3(t)$ .

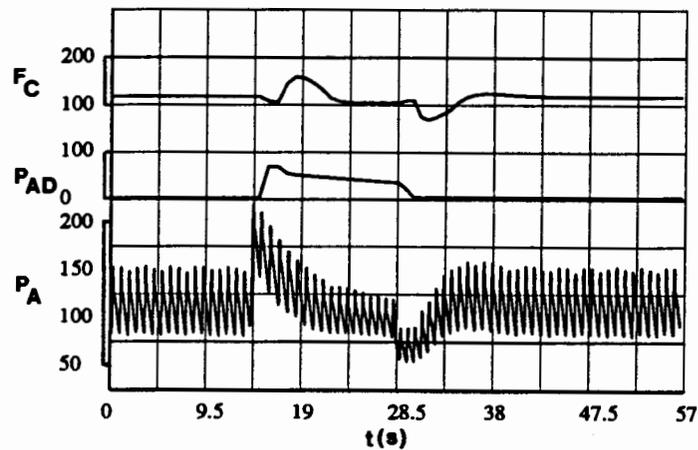


Figura 3.4: Presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$  (mmHg), presión aórtica  $P_A(t)$  (mmHg) y flujo coronario  $F_C(t)$  ( $\text{ml min}^{-1}$ ), durante la maniobra de Valsalva.

La figura 3.3 muestra el modelo reducido del SNC de control obtenido después del análisis de sensibilidad. Este nuevo modelo incluye el control de la frecuencia cardíaca, de la resistencia periférica, de la contractilidad miocárdica, del tono venoso y de la resistencia coronaria, así como también el barorreceptor del seno carotídeo. Los valores de las variables de salida del sistema cardiovascular al aplicar una maniobra de Valsalva estándar, obtenidas de la simulación del modelo reducido presentan diferencias inferiores al 0.8% con relación a los obtenidos de la simulación del modelo completo. En la figura 3.4 se presentan las diferentes morfologías de las presiones auricular derecha  $P_{AD}(t)$ , aórtica  $P_A(t)$  y flujo coronario  $F_C(t)$ , obtenidas durante la simulación del modelo reducido del SNC de control. La figura 3.5 muestra la señal de salida  $B(t)$  de los barorreceptores y las señales de salida  $T_{TOT}(t)$ ,  $Q_1(t)$ ,  $Q_2(t)$ ,  $Q_3(t)$ ,  $Q_5(t)$  de los controladores al aplicar al sistema cardiovascular una

maniobra de Valsalva estándar.

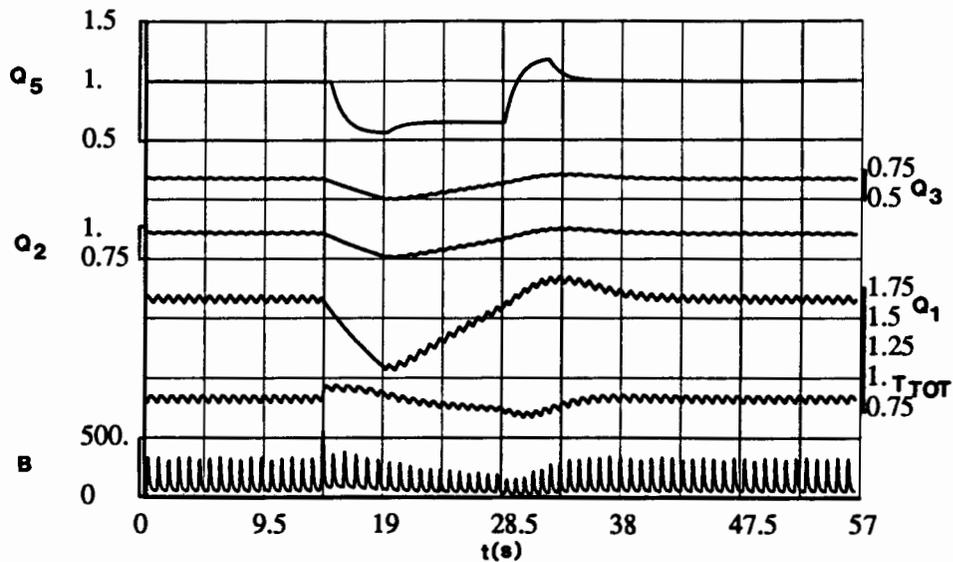


Figura 3.5: Señal de salida  $B(t)$  de los barorreceptores, y de los controladores de la frecuencia cardíaca  $T_{TOT}(t)$ , resistencia periférica  $Q_1(t)$ , contractilidad miocárdica  $Q_2(t)$ , tono venoso  $Q_3(t)$  y resistencia coronaria  $Q_5(t)$  obtenidas por simulación durante una maniobra de Valsalva.

### 3.9 Control del sistema hemodinámico mediante el SNC

Los controladores del SNC de control actúan sobre el sistema hemodinámico mediante la modificación de varios de sus parámetros. En este apartado se exponen cuáles son estos parámetros y cómo son afectados por el control. Las respuestas de los controladores del SNC se calculan en cada paso de integración durante cada latido cardíaco ( $T_{TOT}(t)$ ,  $Q_1(t)$ ,  $Q_2(t)$ ,  $Q_3(t)$  y  $Q_5(t)$ ). Sin embargo, los valores

obtenidos al final de cada latido simulado,  $T_{TOT}$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  y  $Q_5$ , son utilizados para el próximo latido en el modelo hemodinámico.

En general, los estímulos del sistema simpático aumentan la actividad global del corazón, tanto a nivel de la frecuencia cardíaca como de la fuerza de contracción. El estímulo del sistema parasimpático produce principalmente los efectos opuestos, disminución de la actividad global del corazón (Guyton, 1986). La fuerza contráctil del corazón se incorpora en el modelo a través de las elastancias variables en el tiempo. La señal de la salida del controlador de la contractilidad miocárdica  $Q_2$  actúa directamente sobre las elastancias sistólicas de las cuatro cavidades cardíacas, en la forma indicada en las siguientes ecuaciones

$$E_{AD}(t) = X(t)(Q_2 E_{ADS} - E_{ADD}) + E_{ADD} \quad (3.40)$$

$$E_{AI}(t) = X(t)(Q_2 E_{AIS} - E_{AID}) + E_{AID} \quad (3.41)$$

$$E_{VD}(t) = Y(t)(Q_2 E_{VDS} - E_{VDD}) + E_{VDD} \quad (3.42)$$

$$E_{VI}(t) = Y(t)(Q_2 E_{VIS} - E_{VID}) + E_{VID} \quad (3.43)$$

Asimismo la señal de salida del controlador de la frecuencia cardíaca,  $T_{TOT}$ , actúa modificando las senoides truncadas  $X(t)$  e  $Y(t)$  de las ecuaciones (3.40) a (3.43) en la forma indicada en las ecuaciones (2.1) a (2.6).

El sistema nervioso central controla la resistencia periférica mediante la vasodilatación y la vasoconstricción. La vasoconstricción actúa cuando la presión arterial disminuye, mientras que por el contrario la vasodilatación actúa cuando la presión arterial tiende a aumentar. Por tanto el control periférico opera mediante la modificación de la resistencia de los vasos arteriovenosos, permitiendo la señal  $Q_1$  ajustar el flujo sanguíneo periférico  $F_s(t)$  en la forma siguiente

$$F_s(t) = \Delta P(t)/(RQ_1) \quad (3.44)$$

donde  $R$  representa tanto la resistencia del sistema circulatorio periférico abdominal y pulmonar como la del segmento de la cabeza y los miembros superiores.

El control del tono venoso modifica el volumen venoso, y por consiguiente la presión venosa en la forma indicada en la ecuación (3.26).

Por último, la señal de salida del controlador de la resistencia coronaria  $Q_5$  permite regular el flujo coronario  $F_C(t)$ . La incorporación del parámetro  $Q_5$  en la ecuación (2.29) permite obtener la siguiente expresión para el flujo coronario controlado, siendo  $R_C Q_5$  en la fase de pre-Valsalva la resistencia coronaria basal.

$$F_C(t) = [P_A(t) - P_{AD}(t)]/(R_C Q_5) \quad (3.45)$$

### 3.10 Conclusiones

En el presente capítulo se ha desarrollado un modelo del SNC de control. Los mecanismos de regulación del sistema hemodinámico son descritos separadamente. No obstante, estos mecanismos superponen sus acciones de forma compleja, y las variables del sistema cardiovascular, y por tanto las de su modelo, son el resultado de la simultaneidad de las acciones de diversas causas concomitantes.

Por consiguiente, se modelan en primer lugar los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico que monitorizan las variables de entrada del SNC de control,  $P_{SC}(t)$  y  $P_{AA}(t)$ . Se presenta a continuación el desarrollo del modelo del control de la resistencia coronaria, que se obtiene a partir del análisis de los datos experimentales de pacientes realizando la maniobra de Valsalva. Se identifica el controlador de la resistencia coronaria mediante dos modelos. Un modelo contiene un elemento no lineal de dos posiciones con zona muerta e histéresis, en serie con

un sistema de primer orden. El otro modelo identificado contiene un elemento no lineal de dos posiciones con histéresis y se completa con un sistema de primer orden. También se han desarrollado los controladores de la frecuencia cardíaca, resistencia periférica, contractilidad miocárdica y del tono venoso, mediante elementos lineales y no lineales. Todos estos controles son variables en el tiempo.

El modelo se evalúa bajo los criterios de verificación y análisis de sensibilidad. Este estudio de la sensibilidad de las variables de salida del sistema cardiovascular, en función de la variación de los parámetros del SNC de control, es una herramienta útil para reducir el modelo del SNC de control.