

# Capítulo 5

## Análisis del sistema cardiovascular mediante técnicas de simulación

### 5.1 Introducción

A lo largo de los capítulos precedentes se ha identificado y modelado el sistema hemodinámico y el SNC de control. En este capítulo se presenta la simulación de dos modelos del sistema cardiovascular y se analizan los resultados obtenidos. Ambos modelos están compuestos por el modelo del sistema hemodinámico desarrollado en el capítulo 2, pero difieren en el modelado del SNC de control. Un modelo del sistema cardiovascular contiene el modelo del SNC de control modelado mediante ecuaciones diferenciales y desarrollado en el capítulo 3, y el otro contiene el SNC de control modelado mediante modelos NARMAX y desarrollado en el capítulo 4. La resolución de las ecuaciones que intervienen permite estudiar el comportamiento del sistema cardiovascular global.

Uno de los objetivos de este capítulo es validar el modelo del sistema cardiovascular mediante la estimación de sus parámetros. La validación se realiza

utilizando las señales de presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$ , presión aórtica  $P_A(t)$ , flujo sanguíneo coronario  $F_C(t)$  y frecuencia cardíaca  $HR(t)$ , obtenidas durante sesiones de cateterismo de un grupo de pacientes con afección coronaria y otro sin afección. Mediante la estimación paramétrica se particulariza el modelo del sistema cardiovascular a cada paciente. El conjunto de parámetros del modelo que garantizan la minimización de la función criterio para cada paciente se obtiene mediante algoritmos de optimización.

La comparación entre los resultados obtenidos con los dos modelos del SNC de control pretende demostrar que con el modelo NARMAX, de estructura más simple que el desarrollado con ecuaciones diferenciales, se obtienen los resultados obtenidos por cateterismo con un margen de error suficientemente pequeño para los objetivos del estudio. Además la estimación de sus parámetros se realiza con mayor rapidez y facilidad que con el modelo desarrollado mediante ecuaciones diferenciales.

La simulación de los modelos del sistema cardiovascular identificados permiten un análisis efectivo de la función del sistema cardiovascular bajo varias condiciones experimentales. En primer lugar, mediante la simulación del modelo del sistema cardiovascular se puede predecir la respuesta del sistema cuando éste está sometido a diferentes presiones intratorácica  $P_{ITO}(t)$  e intraabdominal  $P_{IAB}(t)$ , tanto en pacientes con afección coronaria como en pacientes sin afección. En segundo lugar, permite el estudio de la regulación del sistema cardiovascular llevado a cabo por el SNC de control mediante los controladores de la frecuencia cardíaca  $HR(t)$ , de la resistencia periférica  $Q_1(t)$ , de la contractilidad miocárdica  $Q_2(t)$ , del tono venoso  $Q_3(t)$  y de la resistencia coronaria  $Q_5(t)$ .

Otro estudio que se presenta en este capítulo es la evaluación de las influencias relativas de las variaciones de las presiones intratorácica e intraabdominal sobre el flujo coronario, y sobre la demanda de oxígeno en pacientes con lesiones arteriales coronarias, y comparando los resultados con los obtenidos del grupo de pacientes de control.

La influencia de ciertos aumentos de las presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$  en pacientes con lesiones coronarias no está completamente determinada. Diversos estudios

sugieren que la maniobra de Valsalva predispone a arritmias letales potenciales en pacientes con afecciones arteriales coronarias, debido a que esta maniobra induce disminución del flujo coronario. Por otro lado otros estudios sugieren que la maniobra de Valsalva reduce abruptamente los determinantes de la demanda cardíaca de oxígeno, aliviando la angina de pecho. Basado en estos conceptos se estudian las variaciones de la relación suministro-demanda de oxígeno del miocardio durante diferentes aplicaciones de la maniobra. Se realiza un análisis comparativo entre la evolución de esta relación suministro-demanda de oxígeno en el grupo *A* y el grupo *B* de pacientes, diferenciados ambos por tener diferente dinámica del controlador de la resistencia coronaria. Para el cálculo de la demanda de oxígeno del músculo cardíaco se utiliza el área presión-volumen del ventrículo izquierdo APV, que es un buen índice para medir la demanda de oxígeno del miocardio, aunque no es viable su cálculo durante las sesiones de cateterismo.

## 5.2 Datos experimentales

El presente estudio se realiza a partir de las variables fisiológicas obtenidas durante sesiones de cateterismo cardíaco, de dos grupos de pacientes. Un grupo está formado por diez pacientes con obstrucciones en las arterias coronarias superiores o iguales al 70 %, y otro por seis pacientes con lesiones inferiores al 30 %. Este último grupo puede considerarse formado por pacientes sin lesiones coronarias, o grupo de control, y se estudia con el fin de comparar sus resultados con los obtenidos del grupo con afección coronaria. El grupo de pacientes coronarios tienen angina de pecho fácilmente evocada (clase funcional II o III, según la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society) durante un diagnóstico de cateterismo cardíaco. Ninguno de los pacientes de los dos grupos ha presentado evidencia clínica de otras patologías cardíacas asociadas. Ambos grupos de pacientes tienen una edad media de 50 años.

Las variables fisiológicas de interés son la presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$ , presión aórtica  $P_A(t)$ , flujo sanguíneo coronario  $F_C(t)$  y la frecuencia cardíaca

$HR(t)$ . Las presiones de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$  y aórtica  $P_A(t)$  se obtienen simultáneamente utilizando transductores de presión Gould P23 XL HP, y catéteres Swan-Ganz 7F. Los catéteres están provistos de un globo para su enclavamiento en una rama arterial pulmonar, con dos orificios distal y proximal para el registro simultáneo de presiones y de un termistor para determinar el gasto cardíaco. El flujo sanguíneo del seno coronario  $F_C(t)$  se mide por termodilución continua (Stewart, 1989) y para ello se ha utilizado un catéter Wilton-Webster 8F, provisto de dos electrodos para electroestimulación. La frecuencia cardíaca  $HR$  es calculada a partir de la señal electrocardiográfica estándar.

Los pacientes fueron instruidos cuidadosamente para inspirar y hacer una espiración sostenida y forzada con la glotis ocluida, para realizar la maniobra de Valsalva. La realización de esta maniobra permitirá analizar el efecto de aumentos de presión intratorácica e intraabdominal sobre el sistema cardiovascular. Todos los pacientes mantuvieron un cambio de la presión auricular derecha de valor medio 43 mmHg, y la duración de la maniobra de Valsalva fue variable con un tiempo promedio de 12 s.

### **5.2.1 Respuestas hemodinámicas a la maniobra de Valsalva**

Las variables fisiológicas son obtenidas durante las siguientes fases que forman la maniobra de Valsalva (figura 1.3):

- Fase de pre-Valsalva.
- Fase I, en el pico inicial de la presión sistólica, inmediatamente después de empezar el esfuerzo.
- Fase II, durante la plataforma después que la presión sistólica declina justo antes de acabar el esfuerzo.
- Fase III, en la máxima disminución de la presión sistólica, inmediatamente después de la realización del esfuerzo.

- Fase IV, en el máximo valor de la recuperación de la presión sistólica después de la realización del esfuerzo.

A partir de las señales de presión auricular derecha  $P_{AD}(t)$ , presión aórtica  $P_A(t)$ , flujo coronario  $F_C(t)$  y frecuencia cardíaca  $HR(t)$  se calculan para cada una de las diferentes fases de la maniobra de Valsalva los siguientes valores promedio: presión media de la aurícula derecha ( $P_{ADM}$ ), presión aórtica media ( $P_{AM}$ ), presión aórtica máxima media ( $P_{AmazM}$ ), flujo coronario medio ( $F_{CM}$ ) y frecuencia cardíaca media ( $HR_M$ ).

Los resultados hemodinámicos, obtenidos durante el cateterismo cardíaco, se presentan en las tablas 5.1 a 5.4. Los valores de las variables fisiológicas de las tablas 5.1 y 5.2 corresponden al grupo de pacientes con afecciones coronarias, mientras que en la tabla 5.3 y 5.4 se presentan los resultados obtenidos del grupo de control. Solamente los valores promedio, calculados en las fases de pre-Valsalva (pre-MV), II y IV, están representados en cada una de estas tablas, ya que estas fases son las más significativas para el presente estudio.

A continuación se presenta el análisis de las respuestas hemodinámicas a la maniobra de Valsalva (tablas 5.1 a 5.4), calculandose la significación estadística aplicando la prueba de la t de Student. Durante la fase II, la presión media de la aurícula derecha  $P_{ADM}$  aumenta a un valor promedio de 43  $mmHg$ , tanto para el grupo de pacientes con afección coronaria como para el grupo de control. En la fase IV esta señal recupera aproximadamente el valor de la fase de pre-Valsalva en ambos grupos de pacientes.

La presión aórtica media  $P_{AM}$  tiene valores promedio similares en la fase de pre-Valsalva y en la fase II,  $106 \pm 11$   $mmHg$  y  $107 \pm 8$   $mmHg$ , respectivamente, para el grupo de pacientes coronarios. De forma similar se comporta el grupo de control, para el cual  $P_{AM}$  toma el valor promedio  $108.5 \pm 8$   $mmHg$  en la fase de pre-Valsalva y  $112 \pm 18$   $mmHg$  en la fase II. El aumento que presenta la fase IV con respecto a la fase de pre-Valsalva es sólo un 5.7 % para el grupo con lesiones coronarias (tabla 5.1) pero este porcentaje es del 16 % para el grupo de control (tabla 5.3), observándose un considerable incremento con respecto al grupo anterior, con una

Paciente	$P_{ADM}$			$P_{AM}$			$P_{AmazM}$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	4	38	5	107	99	119	150	120	168
2	5	38	5	119	113	125	164	136	177
3	2	54	2	84	104	86	131	120	138
4	3	45	3	113	117	116	142	136	147
5	4	40	4	107	107	107	162	120	161
6	2	33	4	115	122	138	150	141	184
7	2	35	2	90	102	96	130	126	135
8	5	45	5	109	97	106	153	106	149
9	7	52	7	118	99	123	160	108	165
10	2	48	2	99	108	105	154	123	160
$\mu$	3.5	43	4	106	107	112	149.5	123.5	158
$\pm\sigma$	1.5	7	1.5	11	8	14	11	11	15

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.02$ ). El valor medio de la presión aórtica máxima  $P_{AmaxM}$  obtenida en el grupo con afección coronaria disminuye significativamente (17.5%) durante la fase II y aumenta 5.7 % durante la fase IV, en relación a su valor promedio de la fase basal o de pre-Valsalva. La disminución del valor de esta variable en la fase II es de 12.5 % con respecto a la fase basal, para el grupo de control, y aumenta aproximadamente un 15 % en la fase IV con respecto a esta fase de pre-Valsalva. La diferencia entre los dos grupos en la fase IV es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), no siendo significativa en las restantes fases.

Paciente	$F_{CM}$			$HR_M$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	123	106	118	77	82	70
2	113	87	121	72	75	70
3	112	89	126	70	75	66
4	123	81	128	80	83	78
5	148	82	147	73	78	73
6	131	83	144	92	93	86
7	153	116	169	67	69	65
8	144	84	130	78	90	72
9	140	60	135	88	92	83
10	133	88	153	57	66	56
$\mu$	132	87.5	137	75	80	72
$\pm\sigma$	13.5	14	15	9.5	9	8.5

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

El flujo coronario medio  $F_{CM}$  con  $132 \pm 13.5 \text{ ml min}^{-1}$  en la fase basal pasa a tener un valor promedio de  $87 \pm 14 \text{ ml min}^{-1}$  en la fase II, representando una disminución del 33%, para el grupo de pacientes coronarios. Para el grupo de control,  $F_{CM}$  con  $123.5 \pm 20 \text{ ml min}^{-1}$  en la fase de pre-Valsalva pasa a tener un valor promedio  $78 \pm 22.5 \text{ ml min}^{-1}$  en la fase II, que representa una disminución del 37 %. Durante la fase IV el flujo coronario aumenta 3.8% su valor, con respecto a la fase de pre-Valsalva en el grupo con afección coronaria y 17 % en el grupo de control. Esta diferencia es estadísticamente significativa,  $p < 0.05$ .

Paciente	$P_{ADM}$			$P_{AM}$			$P_{AmaxM}$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	1	80	2	109	130	126	160	148	195
2	4	72	6	124	142	144	166	158	170
3	5	20	6	108	103	112	145	136	160
4	1	28	2	110	96	148	140	102	189
5	3	24	4	102	105	109	146	127	160
6	4	36	4	99	95	115	142	115	165
$\mu$	3	43	4	108.5	112	125.5	150	131	173
$\pm\sigma$	1.5	23.5	1.6	8	18	15	9.5	19	14

Tabla 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  $P_{AmaxM}$  (mmHg), durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

La frecuencia cardíaca del grupo con afección coronaria aumenta a  $80 \pm 9 \text{ latidos min}^{-1}$  en la fase II con respecto al valor  $75 \pm 9.5 \text{ latidos min}^{-1}$  en la zona de pre-Valsalva, y disminuye aproximadamente un 4% durante la fase IV con respecto a la fase basal. Mientras que  $HR_M$  del grupo de control tiene un aumento en la



fase II con respecto a su valor de pre-Valsalva del 19 %, la diferencia entre los dos grupos en esta fase II es estadísticamente significativa ( $p < 0.02$ ). La caída de la frecuencia cardíaca en la fase IV, en este grupo de control, con respecto a la fase de pre-Valsalva es de 3 %. Comparando los dos grupos de pacientes, tienen un valor medio más elevado de la frecuencia cardíaca los pacientes con lesiones coronarias, tal como se observa al comparar las tablas 5.2 y 5.4, esta diferencia es estadísticamente significativa en la fase de pre-MV ( $p < 0.02$ ) y en la fase IV ( $p < 0.05$ ).

Paciente	$F_{CM}$			$HR_M$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	100	35	129	49	72	48
2	151	86	172	66	80	66
3	109	87	114	68	72	66
4	103	65	155	73	95	68
5	137	102	154	74	81	75
6	142	95	148	60	65	57
$\mu$	123.5	78	145	65	77.5	63
$\pm\sigma$	20	22.5	19	8.5	9.5	8.6

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

En general, los pacientes con afección coronaria tienen menos variaciones durante la fase II de la maniobra de Valsalva, indicando una disminución de la capacidad de respuesta.

### 5.3 Simulación del modelo del sistema cardiovascular

En los capítulos precedentes se presenta el desarrollo de un modelo del sistema hemodinámico y dos modelos para el SNC de control. Se describe el SNC de control mediante un modelo con ecuaciones diferenciales, presentado en el capítulo 3, y mediante un modelado NARMAX, presentado en el capítulo 4. En la figura 5.1 está representado, en forma esquemática, el modelo del sistema cardiovascular global formado por el modelo del sistema hemodinámico y el modelo del SNC de control, y la incidencia de cada controlador sobre el modelo del sistema hemodinámico. La actuación de las variables de salida de los controladores sobre el modelo del sistema hemodinámico está descrito en el capítulo 3.

Las señales de salida del sistema cardiovascular, presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$ , presión aórtica  $P_A(t)$ , presión aórtica máxima  $P_{Amax}(t)$ , flujo sanguíneo coronario  $F_C(t)$  y frecuencia cardíaca  $HR$ , están afectadas por las perturbaciones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$ , en la forma descrita en los capítulos precedentes. La realización de la maniobra de Valsalva permite modificar voluntariamente estas presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$ . Normalmente, la presión intratorácica  $P_{ITO}(t)$  no supera la presión intraabdominal  $P_{IAB}(t)$ , debido a que el diafragma no puede aguantar tal diferencia de presiones. Por esta razón ambas presiones se consideran idénticas.

La simulación del modelo del sistema cardiovascular con el modelo del SNC de control descrito mediante ecuaciones diferenciales o mediante modelos NARMAX se realiza utilizando el lenguaje de simulación ICDSL (Instituto de Cibernética Digital Simulation Language). Éste es un lenguaje de simulación de propósito general para sistemas continuos (Guasch et al., 1985). El modelo ha sido implementado en un computador VAX 11/785 y posteriormente en un computador ALPHA station 3400.

Las ecuaciones que gobiernan el comportamiento del modelo del sistema cardiovascular, con el SNC de control modelado mediante ecuaciones diferenciales, son resueltas utilizando el método de Runge-Kutta-Fehlberg con longitud de paso de integración variable. Cuando el modelo del sistema cardiovascular contiene el modelo

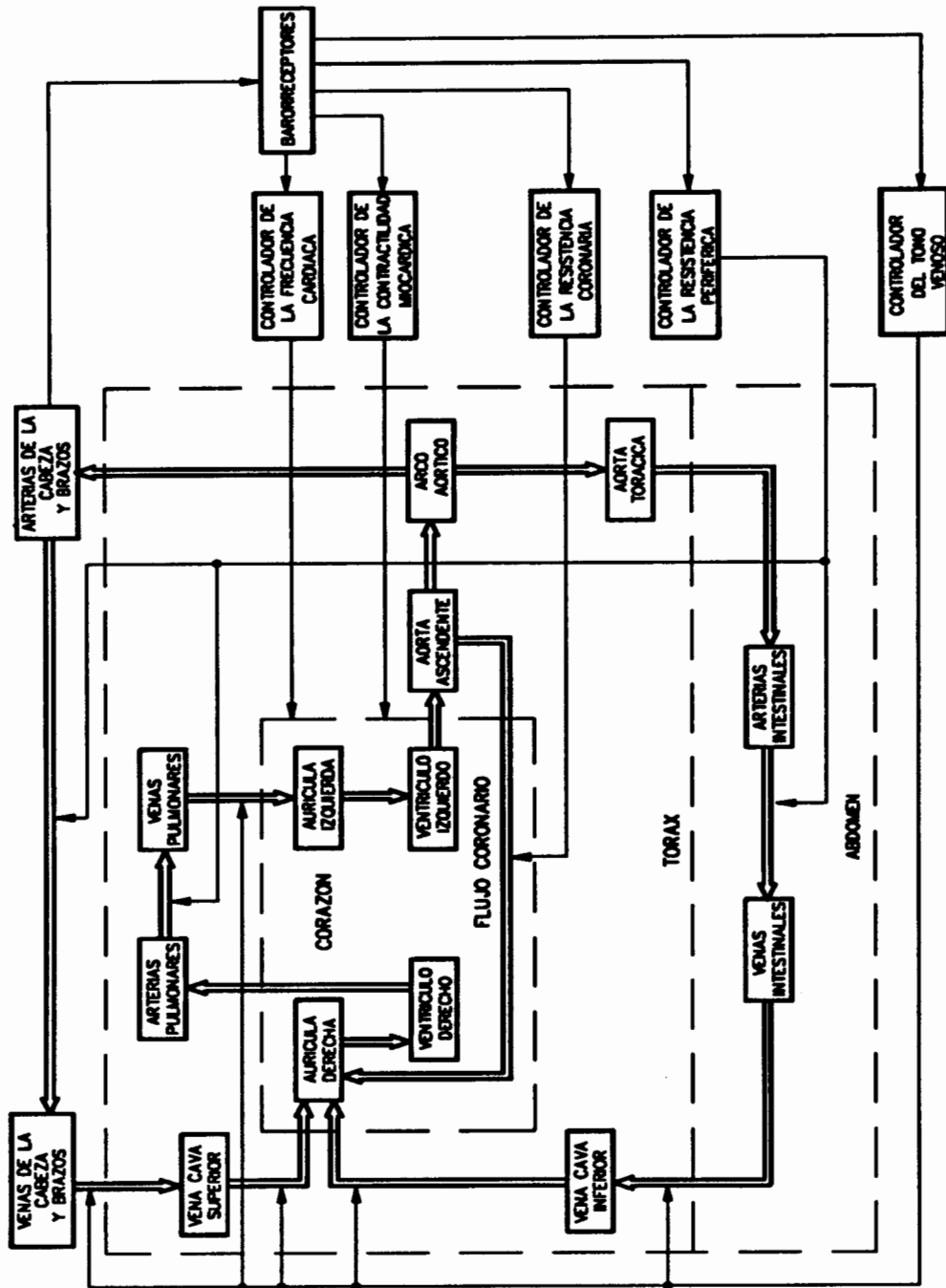


Figura 5.1: Esquema del modelo del sistema hemodinámico y su regulación mediante el SNC de control.

del SNC de control desarrollado mediante modelos paramétricos, las ecuaciones del modelo son resueltas utilizando el método trapezoidal o de Euler modificado de paso fijo.

El paso fijo de integración utilizado para la simulación del sistema cardiovascular, cuando el SNC de control es modelado con una estructura matemática NARMAX, es de 1.2 ms. Este paso de integración es el mayor con el que se obtienen resultados precisos. El tiempo medio necesario para realizar una simulación correspondiente a una maniobra de Valsalva de 40 segundos es de 8.5 minutos de CPU en un computador VAX 11/785 y de 7 segundos de CPU en el computador ALPHA station 3400.

El programa está diseñado para presentar los siguientes gráficos de salida: presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$ , presión de la aorta ascendente  $P_A(t)$  y flujo coronario medio  $F_{CM}(t)$ . Estas salidas gráficas del modelo del sistema cardiovascular tienen una resolución temporal de 60 ms. El programa también presenta una relación de las siguientes variables en cada zona estudiada de la maniobra de Valsalva: presión de la aurícula derecha media ( $P_{ADM}$ ), presión de la aorta ascendente media ( $P_{AM}$ ), presión aórtica máxima media ( $P_{AmazM}$ ), flujo coronario medio ( $F_{CM}$ ), frecuencia cardíaca media ( $HR_M$ ), y área presión-volumen media del ventrículo izquierdo ( $APV$ ). Esta última variable es un índice cardíaco correlacionado con la demanda de oxígeno del ventrículo izquierdo, presentado más exhaustivamente en el apartado 5.6.1. Cada una de estas variables son calculadas de la siguiente forma

$$P_{ADM} = \frac{\int_{t_0}^{t_f} P_{AD}(t) dt}{t_f - t_0}$$

$$P_{AM} = \frac{\int_{t_0}^{t_f} P_A(t) dt}{t_f - t_0}$$

$$P_{AmazM} = \frac{\sum_{i=1}^{N_i} [P_{Amaz}]_i}{N_i}$$

$$F_{CM} = \frac{\int_{t_0}^{t_f} F_C(t) dt}{t_f - t_0}$$

$$HR_M = \frac{\sum_{i=1}^{N_l} [HR]_i}{N_l}$$

donde  $t_0$  es el tiempo de inicio de una fase de la maniobra de Valsalva y coincide con el inicio de la sístole auricular,  $t_f$  es el tiempo final de la misma fase de la maniobra de Valsalva, y coincide con el final de un latido.  $N_l$  es el número de latidos que forman cada una de las fases de la maniobra de Valsalva.

La simulación del modelo del sistema cardiovascular produce respuestas variables con el tiempo. Las soluciones analíticas de las respuestas del control del SNC se calculan a lo largo de un latido, no obstante los valores finales de un latido serán utilizados en el modelo hemodinámico para el latido siguiente. El tiempo inicial de simulación corresponde al inicio de la sístole auricular.

## 5.4 Validación del modelo

La etapa de validación es muy importante en el desarrollo de la simulación de un modelo. Hay que destacar que la validación es un problema ambiguo, debido a que parece natural que un modelo se desarrolla para duplicar el comportamiento de un sistema con el fin de ser investigado. No obstante, no es posible conseguir duplicar el comportamiento de un sistema real mediante la simulación de un modelo, ya que el modelo es sólo una representación simplificada del sistema. Consecuentemente, en la etapa de validación no se obtiene un modelo estrictamente válido o inválido, sino que se obtiene un alto grado de confianza en el modelo y en sus resultados.

La validación del modelo del sistema cardiovascular se realiza mediante la estimación de los parámetros que más influyen en las señales de salida. Dichos parámetros han sido seleccionados en los capítulos precedentes después de un análisis de la sensibilidad de las variables de salida del modelo. La validación del modelo de este sistema se determina bajo dos condiciones experimentales: condición de equilibrio (fase de pre-Valsalva) y durante las dos fases de interés, para el presente trabajo, de la maniobra de Valsalva (fases II y IV). Teniendo en cuenta el rango de variabilidad de las señales cardiovasculares en un mismo paciente, se acepta

una máxima diferencia entre los valores de las variables fisiológicas obtenidas por simulación y las obtenidas por cateterismo cardíaco del  $\pm 10\%$ .

Este estudio se hace extensible tanto para el modelo del sistema cardiovascular cuando el SNC de control está modelado mediante ecuaciones diferenciales, así como cuando es descrito mediante modelos NARMAX. Se pretende demostrar que con los modelos paramétricos no lineales desarrollados, de estructura mucho más simple que el desarrollado utilizando funciones de transferencia de primer y segundo orden, y funciones algebraicas no lineales, se obtienen resultados de las variables cardiovasculares semejantes a los obtenidos en una sesión de cateterismo, con un error inferior al  $\pm 10\%$ . Asimismo su estimación paramétrica se realiza con mayor rapidez y facilidad que con el modelo desarrollado mediante ecuaciones diferenciales. El modelo del sistema cardiovascular se particulariza para cada paciente, ya sea del grupo de pacientes con afección coronaria o del grupo de control.

#### **5.4.1 Estimación paramétrica del modelo del sistema cardiovascular**

La estimación paramétrica consiste en encontrar los valores para un conjunto de parámetros del modelo, de estructura fija, los cuales hacen que su comportamiento sea la mejor aproximación al sistema real. El objetivo de la validación del modelo mediante la estimación paramétrica es determinar los valores de los parámetros desconocidos del modelo, con el fin de ajustar el comportamiento del modelo a cada paciente específico. La determinación de los valores óptimos de los parámetros del modelo del sistema cardiovascular es muy importante para el estudio del comportamiento predictivo del sistema.

El estudio que se plantea consiste en estimar los parámetros del modelo hemodinámico y los del SNC de control, a partir de las señales obtenidas durante las sesiones de cateterismo. Se aplican las técnicas convencionales de estimación paramétrica en la identificación de los parámetros no medibles directamente en un paciente, y cuyo análisis de sensibilidad demuestra que son los que afectan en mayor

proporción a las variables de salida del modelo del sistema cardiovascular.

En la optimización paramétrica se consideran dos vectores, constituidos por los siguientes conjuntos de variables o parámetros:

- Las variables  $Y_{ij}$ , donde  $Y_i$  denota los valores de la presión aórtica media  $P_{AM}$ , presión aórtica máxima media  $P_{AmazM}$ , presión de la aurícula derecha media  $P_{ADM}$ , flujo coronario medio  $F_{CM}$  y frecuencia cardíaca media  $HR_M$ . El sufijo  $j$  denota las fases de la maniobra de Valsalva que se analizan.
- Los parámetros  $P_k$ , cuyos valores se estiman. El vector paramétrico  $P_k$  está formado por los parámetros pertenecientes a los modelos del sistema hemodinámico y del SNC de control. Los parámetros del modelo del sistema hemodinámico que se estiman son la resistencia del flujo coronario  $R_C$ , la resistencia equivalente a los circuitos periféricos  $R_P$ , y el coeficiente  $K_{VIA}$  que afecta al área de la válvula aórtica. El vector paramétrico  $P_k$  a estimar del modelo del SNC de control, modelado mediante ecuaciones diferenciales, incluye los parámetros pertenecientes al controlador de la frecuencia cardíaca ( $\lambda_9, \lambda_{10}, \tau_3, \tau_{12}$ ), resistencia periférica ( $\lambda_{12}, \lambda_{13}, \lambda_{14}, \tau_7$ ), contractilidad miocárdica ( $\lambda_{16}, \lambda_{17}, \lambda_{18}, \tau_8$ ), tono venoso ( $\lambda_{19}, \lambda_{20}, \lambda_{21}$ ) y resistencia coronaria del grupo  $A$  de pacientes ( $\lambda_{24}, \lambda_{27}, \lambda_{28}, \lambda_{30}, \tau_{11}$ ) y del grupo  $B$  de pacientes ( $\lambda_{24}, \lambda_{25}, \lambda_{26}, \lambda_{27}, \lambda_{28}, \lambda_{29}, \lambda_{30}, \tau_{11}$ ). Cuando el SNC de control es modelado mediante modelos NARMAX los parámetros correspondientes al vector  $P_k$  que pertenecen al controlador de la frecuencia cardíaca son  $\theta_0, \theta_1, \theta_2$  y  $\theta_3$ , a la resistencia periférica  $\theta_0$  y  $\theta_1$ , a la contractilidad miocárdica  $\theta_1$ , al tono venoso  $\theta_0$  y  $\theta_1$  y a la resistencia del flujo coronario del grupo  $A$  de pacientes  $\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3$  y  $\theta_4$ , y al grupo  $B$  de pacientes  $\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3$  y  $\theta_4$ .

La estimación paramétrica está basada en la minimización del cuadrado de las desviaciones entre la señal simulada  $Y_s$  y la señal real  $Y_c$ . Esto se realiza mediante la minimización de una función criterio  $f_c$ . La técnica de estimación paramétrica y la simulación del modelo del sistema cardiovascular son ensamblados de la forma indicada en la figura 5.2. El bloque de optimización representado en esta figura

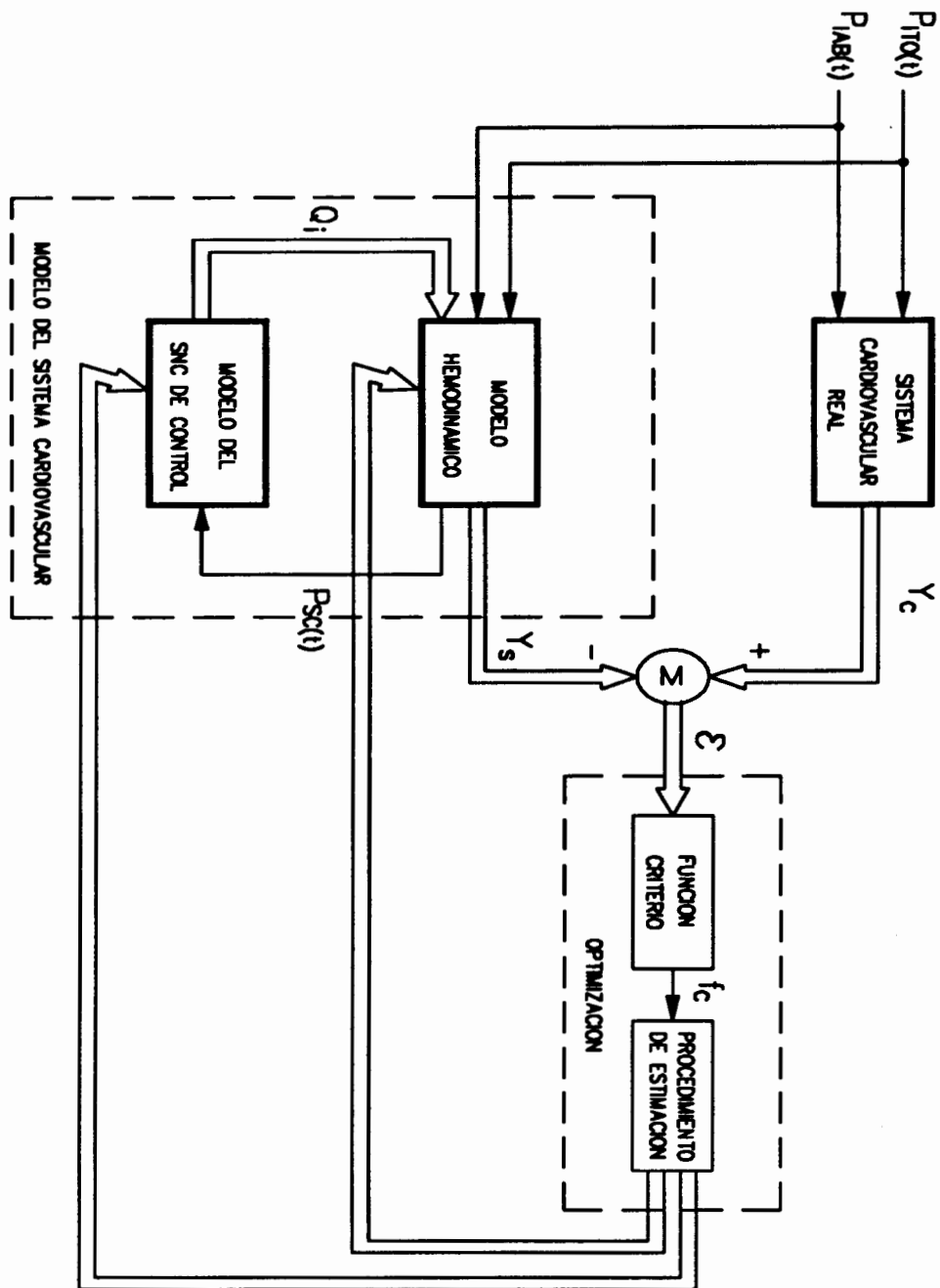


Figura 5.2: Esquema general del proceso de optimización.



procesa la información que se dispone a la salida del sistema real y a la salida del modelo cardiovascular global. En él se calcula la función criterio  $f_c$  que es definida como la norma de una función error  $\varepsilon = Y_c - Y_s$ , que refleja la discrepancia entre las señales de salida del sistema real  $c$  y las del modelo  $s$

$$f_c = \sum_{j=0}^m \sum_{i=1}^n \left( \frac{Y_{ijc} - Y_{ijs}}{Y_{ijc}} \right)^2 \quad 100 \quad (5.1)$$

donde  $n$  es el número de variables de salida del modelo que son validadas en cada una de las fases ( $j$ ) de la maniobra de Valsalva. Las variables  $Y_{ijc}$  y  $Y_{ijs}$  se obtienen por cateterismo cardíaco y simulación, respectivamente. Debido a las diferencias en magnitud que presentan los valores de las variables  $Y_{ij}$  se realiza la normalización presentada en la ecuación (5.1). Esta función criterio  $f_c$  se calcula a través de la simulación del modelo, cuando las señales de entrada al mismo son las presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$  obtenidas durante la realización de una maniobra de Valsalva, y proporciona un valor escalar al final de cada simulación, para cada conjunto de valores del vector paramétrico  $P_k$ .

De la información obtenida del análisis de sensibilidad realizada sobre las variables de salida del modelo, y también fruto de la experiencia y conocimiento del modelo adquiridas durante la simulación del mismo, se ha trazado una metodología para realizar la estimación paramétrica.

La estimación del vector paramétrico  $P_k$  del sistema cardiovascular se realiza en dos grupos de parámetros, que si bien diferenciados todos ellos actúan directamente sobre las variables de salida del sistema cardiovascular, tal como se constata en el análisis de sensibilidad. Un grupo de parámetros son los pertenecientes al modelo del sistema hemodinámico y el otro al modelo del SNC de control. La estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico se realiza durante la zona de pre-Valsalva, cuando los controladores pertenecientes al SNC de control prácticamente no actúan. Mientras que los parámetros de los controladores son estimados durante las fases de pre-Valsalva, II y IV de la maniobra de Valsalva, y es en las fases II y IV donde dichos controladores tienen su máxima actuación, regulando en mayor grado

al sistema.

La figura 5.3 muestra la metodología seguida para la estimación paramétrica del modelo del sistema cardiovascular. Las presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$  son estimadas en la zona de pre-Valsalva considerando  $f_c$  como función exclusiva de la  $P_{ADM}$ . Los parámetros  $R_P$ ,  $K_{VIA}$  y  $R_C$  son calculados en las siguientes etapas durante la fase de pre-Valsalva. La función criterio considerada durante la estimación de  $R_P$  y  $K_{VIA}$  depende de las variables hemodinámicas  $P_{AM}$  y  $P_{AmazM}$ , y durante la estimación de  $R_C$  depende de  $F_{CM}$ . Después de esta primera etapa de estimación de los parámetros del modelo hemodinámico y de las presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$ , en la zona de pre-Valsalva, empieza una segunda etapa donde se estiman mayoritariamente los parámetros del modelo del SNC de control.

En primer lugar son calculados los valores de la  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$  para la zona I, II, III y IV de la maniobra de Valsalva, y seguidamente se calculan los parámetros del SNC de control tal como se indica en el diagrama de bloques de la figura 5.3. No menos importante en el proceso de estimación paramétrica es la inicialización de las variables de estado con valores que reduzcan al máximo las zonas transitorias de las señales de salida del modelo del sistema. Estos valores iniciales se obtienen de los valores de las variables de estado al final de la simulación de la fase de pre-Valsalva representada mediante 60 latidos cardíacos. Por su parte, el vector paramétrico  $P_k$  inicial está formado por los valores de los parámetros referenciados en los capítulos anteriores.

Este algoritmo de cálculo finaliza cuando se cumple una de las siguientes dos condiciones: cuando el error definido como

$$\varepsilon_1 = \sum_{j=0}^m \sum_{i=1}^n \left| \frac{Y_{ijc} - Y_{ijs}}{(m+1)n} \right| 100 \quad (5.2)$$

es menor que  $\pm 10\%$ , o bien porque el número de iteraciones  $I$  alcanza su valor máximo  $N$ . Este valor  $N$  es de 30 iteraciones para el modelo del sistema cardiovascular desarrollado con ecuaciones diferenciales, y de 3 para el desarrollado con modelado NARMAX.

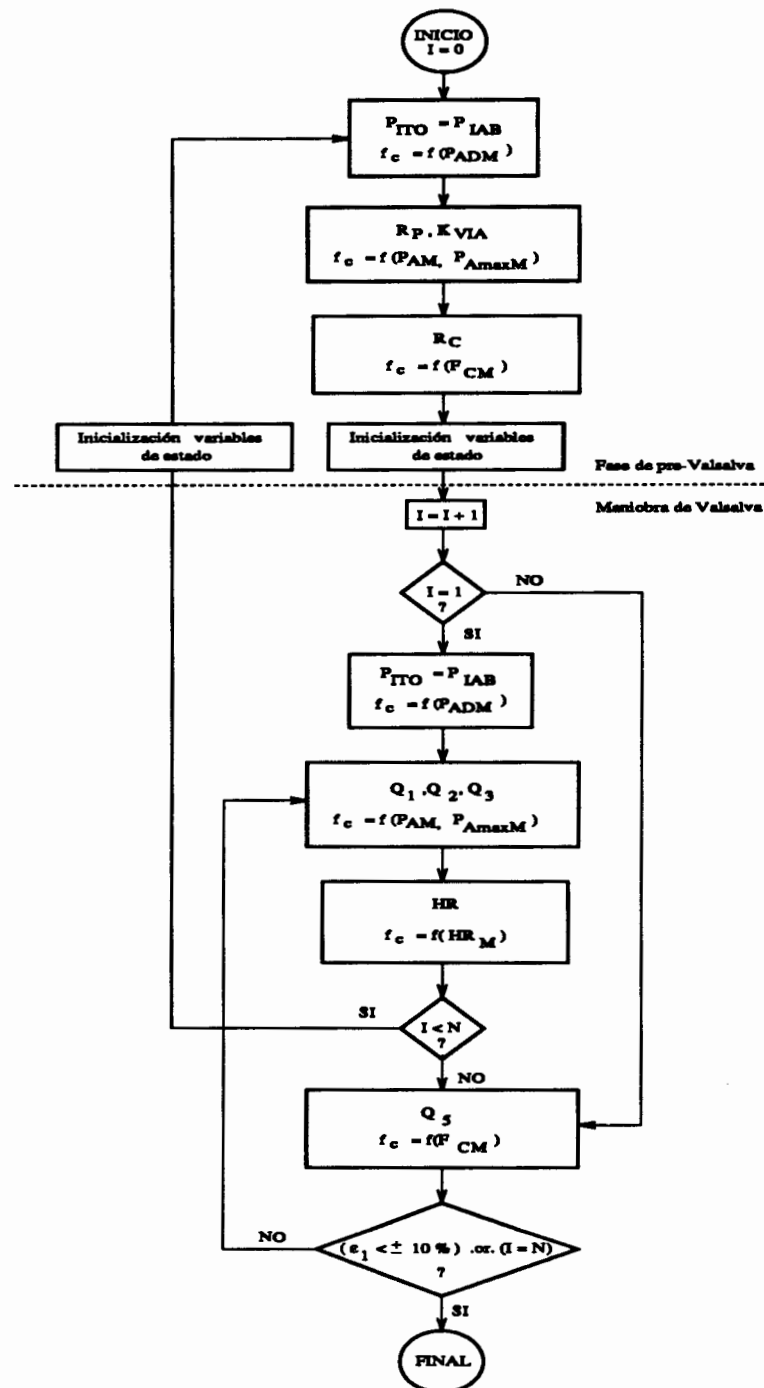


Figura 5.3: Diagrama de bloques para la estimación paramétrica del modelo del sistema cardiovascular

Algunos de los valores de los parámetros estimados tienen significado físico, así ocurre con los valores de las resistencias  $R_C$ ,  $R_P$  y  $K_{VIA}$  los cuales no pueden ser negativos. Esto implica tener que limitar estos valores a la región positiva de los números reales.

Con los valores indicados del número máximo de iteraciones  $I$  descritas en el algoritmo se obtienen valores de las variables simuladas siempre con un error inferior al  $\pm 10\%$ , tal como se constata en las tablas de resultados presentados en el apartado 5.5.

#### 5.4.1.1 Elección del algoritmo de optimización

La función criterio puede considerarse como una superficie de  $k$ -dimensiones, donde  $k$  es el número de parámetros  $P_k$  ajustables. Su convergencia se evalúa por medio de algoritmos de optimización. Estos algoritmos de optimización y estimación realizan un análisis matemático de la evolución de la función criterio hallando el mínimo de la superficie paramétrica, aunque los métodos no pueden decidir si se alcanza un mínimo local o total, ni si esta función está cerca o lejos del punto óptimo. Dada la función criterio  $f_c$  y una técnica de optimización, el camino seguido por el método queda fijado una vez que se ha elegido el vector paramétrico inicial. El valor inicial de estos parámetros influye en gran medida sobre la mayor o menor rapidez para que el algoritmo alcance la solución.

Para escoger la técnica de optimización de  $f_c$  se realiza un análisis previo de diferentes softwares convencionales. Se han considerado las técnicas incluidas en el módulo PODS (Parameter Optimization Dynamic System) (Birta, 1984) y la librería NAG (Numerical Algorithms Group) (NAG library, 1987). El módulo PODS está formado por diferentes algoritmos de optimización: Método del descenso rápido y paso óptimo (GRAD) (Eykhoff, 1974), método de Davidon-Fletcher-Powell (DFP) (Eykhoff, 1974), método de Powell sin derivadas (POWEL) (Powel, 1970), variación de la búsqueda directa (ESQ) (Powel, 1970) y método simplex de Nelder y Mead (SIMPLX) (Birta, 1984). Todos estos algoritmos no admiten restricciones en los parámetros a estimar del sistema. Por esta razón de todos los algoritmos de

búsqueda correspondientes a la librería NAg se considera para el presente estudio la subrutina denominada quasi-Newton (Ljung, 1987), la cual admite restricciones en los parámetros a estimar.

El módulo PODS tiene una gran facilidad de implementación en lenguajes de simulación digital. Sus diferentes algoritmos de optimización pueden ser utilizados con el software de simulación ICDSL con la misma facilidad y transparencia que un algoritmo de integración, ya que el módulo PODS solamente requiere una región terminal en el modelo descrito mediante el software ICDSL. La librería NAg se caracteriza por no llamar directamente al simulador, sino que actúa primero sobre el módulo para que éste llame al simulador por medio de una función externa, obteniéndose una estructura menos compacta que la obtenida con el módulo PODS. La librería NAg está codificada en doble precisión, por tanto para que sea compatible con los programas ICDSL es preciso cambiar a simple precisión todas aquellas instrucciones fortran que lleven implícitamente definida la doble precisión.

En las figuras 5.4 y 5.5 está representado en forma modular el paquete ICDSL con los software de optimización PODS y NAg, respectivamente. En la figura 5.4 se observa cómo el programa de simulación ICDSL se describe como un programa principal y el procedimiento de búsqueda PODS como una subrutina. No obstante, para el procedimiento de optimización NAg (figura 5.5), la búsqueda se describe como un programa principal y el programa ICDSL como una subrutina.

A continuación se exponen las principales características de cada una de las subrutinas de optimización:

Las subrutinas POWEL, ESQ y SIMPLX pertenecen a los métodos de búsqueda directa, en los cuales no es necesaria la evaluación de las derivadas de la función criterio. Solamente se requiere la capacidad de evaluar la función criterio para la determinación de un mínimo. Sin embargo, las subrutinas de optimización GRAD, DFP y NAg-quasi-Newton pertenecen a los métodos de gradiente. Estos métodos emplean una medida de la pendiente de la función criterio para hallar la mejor dirección en la que avanzar, con el fin de obtener el óptimo en un tiempo de cálculo reducido.

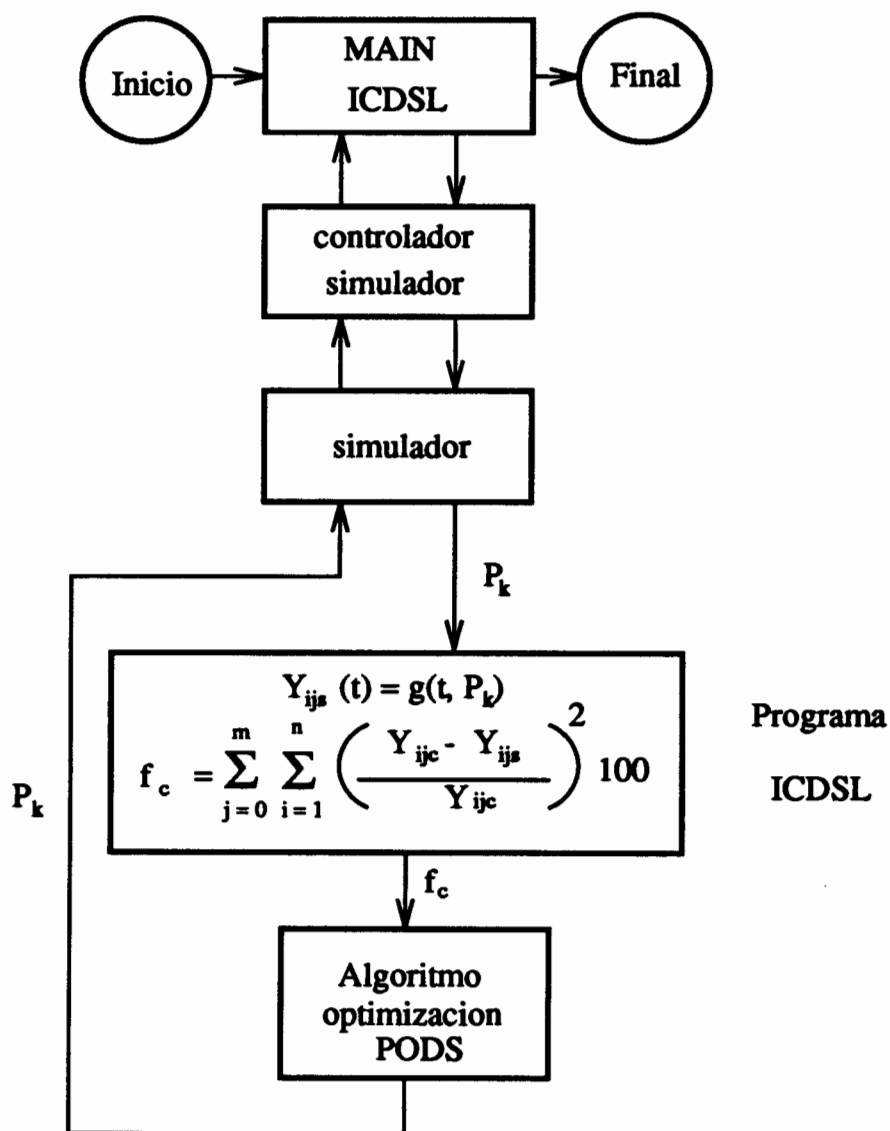


Figura 5.4: Estructura modular del paquete ICDSL con el módulo PODS.

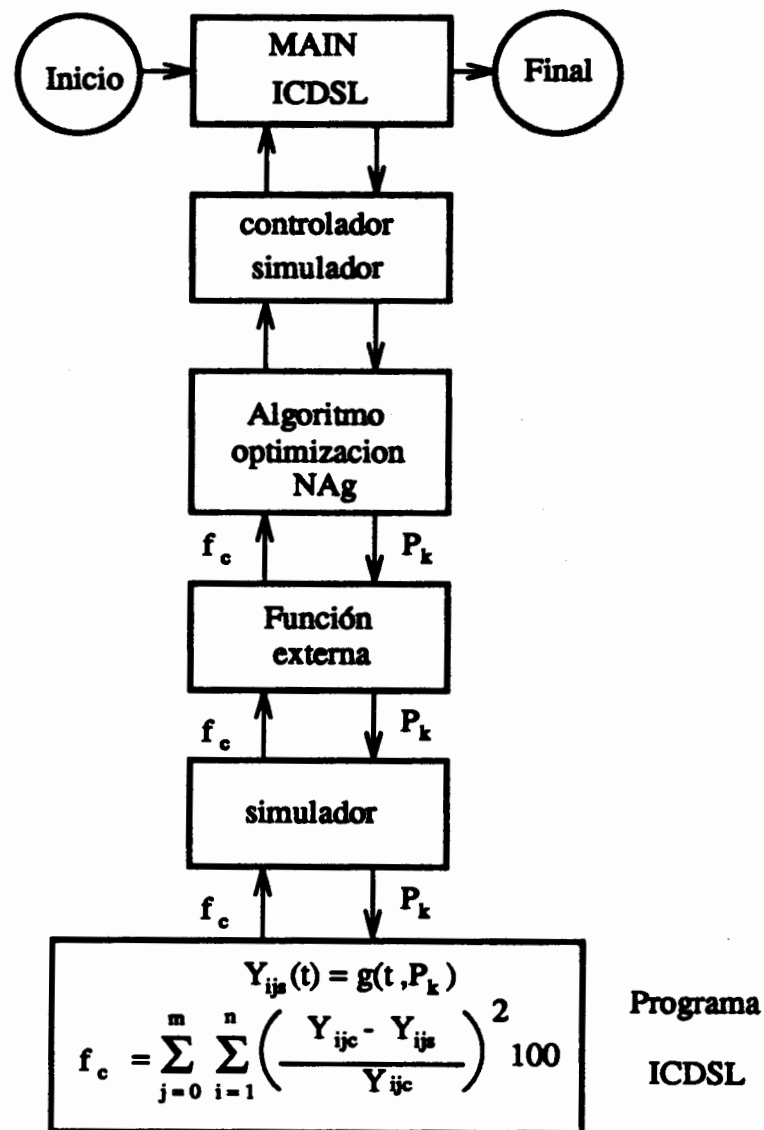


Figura 5.5: Estructura modular del paquete ICDSL con el módulo NAg.

El método de POWEL (Powel, 1970) se basa en modificar un parámetro cada vez para hallar el óptimo de una función criterio, en un número finito de pasos. Cada iteración del proceso comienza con una búsqueda a lo largo de un número de direcciones linealmente independientes, de forma que cambie un parámetro cada vez y asegure el óptimo de la función criterio en un número finito de pasos.

El método ESQ (Powel, 1970) puede ser considerado como una particularización del algoritmo POWEL, puesto que cada una de sus iteraciones es idéntica a la iteración inicial del método de Powell.

El método SIMPLX (Birta, 1984) se basa en la evaluación de los resultados del sistema en un conjunto de puntos formando un simplex en el espacio paramétrico y formando continuamente nuevos simplex. Para ello existen tres operaciones características: reflexión, expansión y contracción. El simplex se mueve en la dirección del punto óptimo cambiando continuamente en tamaño y forma para amoldarse al tipo de superficie paramétrica que atraviesa.

El método GRAD (Eykhoﬀ, 1974) emplea una medida de la pendiente de la función criterio como indicación de la mejor dirección en la que avanzar, a fin de obtener el óptimo en un mínimo tiempo de cálculo. Esta dirección se calcula a través de las derivadas parciales de la función criterio con respecto a cada uno de los parámetros a estimar.

El método DFP (Eykhoﬀ, 1974) se basa en calcular el vector gradiente para diversos puntos del espacio paramétrico de modo que se localizan aquellos valores de los parámetros para los cuales el gradiente es cero y la matriz Hessiana (matriz cuyos elementos son la segunda derivada de la función criterio) es definida positiva.

El método NAg-quasi-Newton (Ljung, 1987) utiliza el algoritmo de quasi-Newton para encontrar el mínimo de una función criterio, sujeto a restricciones con límite superior e inferior de los parámetros a estimar del sistema.

Dos condiciones dentro del módulo PODS y la librería NAg pueden finalizar el proceso de minimización. Estas son el número máximo de evaluaciones de la función criterio, especificado por el usuario, y cuando el algoritmo no puede progresar en el



proceso de minimización. Cuando el proceso de minimización finaliza por una de estas dos causas, el módulo PODS y la librería NAg presentan los valores óptimos relativos de los parámetros obtenidos durante todo el proceso, y el valor de la  $f_c$  resultante.

La precisión con que se calcula la función criterio  $f_c$  y el vector paramétrico  $P_k$  afecta directamente al número de evaluaciones necesarias para localizar el mínimo. La precisión en la solución del modelo se regula con el paso de integración. Un algoritmo de integración preciso y un paso pequeño facilitan el proceso de minimización aunque incrementa el tiempo para efectuar cada evaluación de la función criterio.

Técnica de estimación	Función criterio $f_c$	Número de evaluaciones	Tiempo de cálculo
GRAD	52.9	13	1min 41s
DFP	50.9	21	2min 31s
ESQ	1.4	52	6min 30s
POWEL	1.3	41	5min 7s
SIMPLX	53.2	2	.25s
NAg-quasi-Newton	30.2	11	1min 22s

Tabla 5.5: Estudio comparativo de diferentes técnicas de estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico.  $f_{c0} = 53.2$  y el número máximo de evaluaciones es 200.

Para escoger la técnica más eficiente para el proceso de optimización se realiza el estudio comparativo de las diferentes técnicas de optimización y estimación

Técnica de estimación	Función criterio $f_c$		Número de evaluaciones		Tiempo de cálculo	
	modelo 1	modelo 2	modelo 1	modelo 2	modelo 1	modelo 2
GRAD	35.6	82.7	25	24	3min 1.5s	2min 54s
DFP	32.2	89	27	23	3min 19s	2min 50s
ESQ	16.8	71	42	11	5min 6s	1min 20s
POWEL	14.3	68	36	14	4min 27s	1min 44s
SIMPLX	41.9	97.6	9	10	1min 9.5s	1min 17s
NAG-quasi-Newton	24.5	80.5	11	19	1min 33s	2min 18s

Tabla 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).  $f_{c01} = 87.$ ,  $f_{c02} = 98.$  y el número máximo de evaluaciones es 200.*

paramétrica presentadas. La tabla 5.5 muestra la función criterio  $f_c$  obtenida durante la estimación de los parámetros del modelo hemodinámico, el número de evaluaciones con que finaliza cada proceso y el tiempo de cálculo total utilizado. La función criterio inicial  $f_{c0}$  tiene el valor de 53.2 y el número de evaluaciones máximo para alcanzar el óptimo por cada técnica es de 200. De todas las técnicas analizadas, las subrutinas POWEL y ESQ obtienen la  $f_c$  menor. Las restantes técnicas no han progresado en su búsqueda. Por los resultados obtenidos la subrutina POWEL se escoge para la estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico.

Un procedimiento similar se sigue para escoger la técnica más eficiente para la estimación de los parámetros del modelo del SNC de control (tabla 5.6). El estudio se hace extensivo tanto al modelado mediante modelos NARMAX (modelo 1) así como con ecuaciones diferenciales (modelo 2). La función criterio inicial para el modelo 1 es 87, y 98 para el modelo 2, y el número máximo de evaluaciones para ambos es de 200. La técnica más eficiente es también la empleada en la subrutina

POWEL.

Como conclusión de este apartado, el software que se utiliza para la estimación paramétrica es el módulo PODS y el algoritmo incorporado es el POWEL, por ser el más eficaz en la serie de pruebas realizadas. Debido a que este algoritmo no tiene en cuenta las restricciones en los parámetros se limita cada parámetro hemodinámico dentro de la región de los números reales positivos. Cuando la optimización de  $f_c$  encuentra valores negativos para algunos de dichos parámetros éstos se reinician mediante los valores iniciales de los parámetros, y la  $f_c$  es optimizada de nuevo con el nuevo vector paramétrico.

## 5.5 Resultados de la validación

En este apartado se presentan los resultados de la validación de los modelos del sistema cardiovascular. La validación de los dos modelos presentados de ese sistema se realiza mediante su estimación paramétrica, cuando el modelo es perturbado por las presiones  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$ , identificadas a partir de la maniobra de Valsalva realizada por cada paciente durante una sesión de cateterismo.

En las tablas 5.7 y 5.8 se presentan los valores de las variables obtenidas durante la validación del modelo del sistema cardiovascular, para un grupo de cinco pacientes con afección coronaria, cuando el SNC de control está modelado mediante ecuaciones diferenciales, funciones de transferencia de primer y segundo orden y funciones no lineales. En las tablas 5.9 a 5.12 se presentan los resultados de la validación del modelo cuando el SNC de control está modelado mediante modelos NARMAX, para un grupo de diez pacientes con afección coronaria (tablas 5.9 y 5.10), entre los que se hallan los cinco pacientes utilizados para la validación del modelo anterior, y un grupo de seis pacientes sin afección (tablas 5.11 y 5.12).

Durante la validación del modelo, todos los valores de las variables tienen un error inferior al  $\pm 10\%$  con respecto a los valores del sistema real obtenidos por cateterismo, como se puede constatar de la comparación de las citadas tablas con las

Paciente	$P_{ADM}$			$P_{AM}$			$P_{AmazM}$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	4	38	5	111	100	118	153	126	160
2	5	38	5	116	108	133	160	139	179
3	2	56	2	87	98	88	138	128	141
4	3	45	3	113	120	117	140	141	143
5	4	40	4	110	100	112	157	125	160
$\mu$	3.6	43	3.8	107	105	113.5	149.5	132	156.5
$\pm\sigma$	1.0	6.8	1.2	10	8.2	14.5	9.0	6.8	14

Tabla 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  $P_{AmazM}$  (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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$F_{CM}$			$HR_M$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	119	105	125	73	79	74
2	110	86	126	72	72	72
3	111	91	128	70	74	65
4	123	83	127	80	80	80
5	147	82	150	74	77	74
$\mu$	122	89	131	74	76	73
$\pm\sigma$	13	8.4	9.5	3.4	3.0	4.8

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$P_{ADM}$			$P_{AM}$			$P_{AmazM}$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	4	38	5	108	99	117	154	125	164
2	5	39	5	119	114	128	164	141	175
3	2	54	2	85	104	85	134	118	134
4	3	46	3	107	113	118	142	140	154
5	4	40	4	108	106	115	149	123	156
6	2	33	4	123	121	130	161	142	169
7	2	35	2	92	97	95	131	126	133
8	5	45	5	106	101	112	143	113	150
9	7	51	7	111	98.5	124	154	116	169
10	2	48	2	99	108	105	154	128	160
$\mu$	3.5	43	3.9	106	106	113	148.5	127	156
$\pm\sigma$	1.6	6.6	1.6	11	7.5	13.5	10	10	13.5

Tabla 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  $P_{AmazM}$  (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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$F_{CM}$			$HR_M$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	128	102	118	76	77	70
2	112	85	115	72	74	72
3	118	86.5	119	69	73	68
4	117	82	133	82	80	81
5	141	86	153	75	76	76
6	131	88	144	92	93	91
7	153	111	158	66	68	67
8	136	89	137	78	84	77
9	139	64	128	88	90	88
10	134	83	144	59	63	59
$\mu$	131	87.5	135	75.5	78	75
$\pm\sigma$	12	11.5	14	9.5	8.8	9.3

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

tablas 5.1 a 5.4. Estos resultados muestran que tanto el modelo reducido del sistema cardiovascular desarrollado con ecuaciones diferenciales, como el modelo del sistema cardiovascular con el SNC de control modelado mediante modelos NARMAX, son capaces de reproducir adecuadamente la circulación sanguínea y el SNC de control.

Paciente	$P_{ADM}$			$P_{AM}$			$P_{AmazM}$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	1	82	2	116	122	134	165	140	183
2	4	72	6	132	142	135	153	156	156
3	5	20	6	101	97	104	154	137	157
4	1	28	2	116	93.5	143	140	105	174
5	3	24	4	104	104	109	146	129	152
6	4	36	4	100	94	107	153	120	160
$\mu$	3	43.5	4	111.5	109	122	152	131	163.5
$\pm\sigma$	1.5	24	1.6	11	18	15.5	7.7	16	11

Tabla 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  $P_{AmazM}$  (mmHg), durante la maniobra de Valsalva del grupo de control. SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

### 5.5.1 Comparación entre los dos modelos del sistema cardiovascular

Como se puede constatar, los valores de las variables cardiovasculares obtenidas con ambos modelos del sistema cardiovascular son muy próximos a los valores reales de los pacientes registrados durante una sesión de cateterismo. Sin embargo el modelo del SNC de control modelado con modelos NARMAX presenta mucha facilidad en

Pacientes	$F_{CM}$			$HR_M$		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	106	35	130	48	70	48
2	159	87	160	69	77	69
3	109	88	113	66	67	66
4	106	61	160	75	89	73
5	137	103	145	75	76	75
6	150	103	150	57	60	57
$\mu$	128	79.5	143	65	73	64.5
$\sigma$	22	24	17	9.8	9.1	9.4

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

la estimación de sus parámetros, y un tiempo de cálculo mucho más reducido que el modelado mediante ecuaciones diferenciales.

En las tablas 5.13 y 5.14 están resumidos el número medio de evaluaciones para la optimización de la  $f_c$  y el tiempo de cálculo medio, utilizando el computador ALPHA station 3400, durante la estimación paramétrica del modelo del sistema hemodinámico (tabla 5.13) y el modelo del SNC de control (tabla 5.14), desarrollado con modelos NARMAX (modelo 1) y el desarrollado con ecuaciones diferenciales (modelo 2), utilizando en todos ellos el algoritmo de optimización POWEL.

En estas tablas se puede observar la gran diferencia en tiempo de cálculo necesario para realizar la estimación paramétrica de los dos modelos presentados del SNC de control, modelo 1 y modelo 2. Por este motivo sólo se analizan cinco pacientes con el modelo del SNC mediante ecuaciones diferenciales, mientras que se analizan todos los pacientes con afección coronaria y los del grupo de control con los modelos NARMAX.



Estimación	número de evaluaciones	tiempo de cálculo
Paramétrica del modelo hemodinámico	725	1h 27min
Presión $P_{ITO}(t)$ y $P_{IAB}(t)$	11	1min 21s

Tabla 5.13: Número de evaluaciones y tiempo de cálculo medios de la estimación paramétrica del modelo del sistema hemodinámico.

Estimación paramétrica del controlador	número de evaluaciones		tiempo de cálculo	
	modelo 1	modelo 2	modelo 1	modelo 2
Frecuencia cardíaca	119	3120	14min 25s	6h 18min
Resistencia periférica Contractilidad miocárdica Tono venoso	597	11036	1h 16min	23h 10min
Resistencia coronaria	285	2019	35min 1s	4h 8min

Tabla 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).

### 5.5.2 Estimación de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico

En las tablas 5.15 a 5.17 se presentan los valores de los parámetros del modelo del sistema hemodinámico estimados para cada paciente en la fase de pre-Valsalva. Los parámetros de la tabla 5.15 son los estimados del modelo del sistema hemodinámico cuando el SNC de control es modelado mediante ecuaciones diferenciales, y los valores de los parámetros pertenecientes a las tablas 5.16 y 5.17 corresponden a los estimados cuando el SNC de control es modelado mediante modelos NARMAX.

Paciente	$R_C$ ( $mmHg\ s\ ml^{-1}$ )	$R_P$ ( $mmHg\ s\ ml^{-1}$ )	$K_{VIA}$
1	54	0.736	0.0010
2	61	4.025	0.0075
3	46	0.957	0.1050
4	53.5	0.943	0.3100
5	43	0.920	0.1080
$\mu$	51.5	1.516	0.1061
$\pm\sigma$	6.4	1.257	0.1112

Tabla 5.15: *Parámetros estimados del modelo del sistema hemodinámico correspondientes a pacientes con afección coronaria. SNC modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .*

De acuerdo con los modelos descritos previamente, el valor de la resistencia coronaria se obtiene multiplicando  $R_C$  por la variable de salida del controlador de la resistencia coronaria, e idéntico procedimiento para el cálculo de la resistencia periférica. En las tablas 5.18 y 5.19 se presentan los valores de la resistencia coronaria que se obtiene durante la simulación del modelo del sistema cardiovascular. Los resultados que se obtienen con los cinco primeros pacientes del modelo 1 son similares a los que se obtienen con el modelo 2, como se observa de la comparación de los resultados de los cinco pacientes estudiados con el modelo 2.

Paciente	$R_C$ (mmHg s ml <sup>-1</sup> )	$R_P$ (mmHg s ml <sup>-1</sup> )	$K_{VIA}$
1	54	0.736	0.0010
2	92	1.090	0.0088
3	54	0.437	0.1000
4	59	1.100	0.3000
5	38	0.814	0.1998
6	56	0.690	0.0100
7	32	0.543	0.5212
8	59	0.683	0.2170
9	63	2.760	0.1507
10	42	0.682	0.0564
$\mu$	55	0.954	0.1565
$\pm\sigma$	16	0.634	0.1549

Tabla 5.16: Estimación de los parámetros hemodinámicos de los pacientes con afección coronaria. SNC modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$R_C$ (mmHg s ml <sup>-1</sup> )	$R_P$ (mmHg s ml <sup>-1</sup> )	$K_{VIA}$
1	65.5	0.989	0.1217
2	86	1.771	0.0001
3	48	0.575	0.0100
4	70	2.760	0.0500
5	39	0.668	0.1500
6	28	0.528	0.2986
$\mu$	56	1.215	0.1051
$\pm\sigma$	20	0.809	0.1023

Tabla 5.17: Estimación de los parámetros hemodinámicos del grupo de control. SNC modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	modelo 1			modelo 2		
	Pre-MV	II	IV	Pre-MV	II	IV
1	0.813	0.598	0.949	0.899	0.590	0.904
2	1.018	0.882	1.069	1.009	0.814	1.016
3	0.703	0.578	0.697	0.766	0.461	0.672
4	0.889	0.817	0.865	0.894	0.904	0.898
5	0.738	0.767	0.725	0.721	0.732	0.720
6	0.924	1.000	0.875			
7	0.588	0.559	0.589			
8	0.743	0.629	0.781			
9	0.748	0.742	0.914			
10	0.724	0.723	0.715			
$\mu$	0.789	0.729	0.818	0.858	0.700	0.842
$\pm\sigma$	0.117	0.139	0.135	0.103	0.158	0.127

Tabla 5.18: *Valores de la resistencia coronaria ( $\text{mmHg min ml}^{-1}$ ) 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .*

Paciente	modelo 1		
	Pre-MV	II	IV
1	1.085	1.143	1.015
2	0.805	0.805	0.806
3	0.881	0.875	0.867
4	1.085	1.074	0.881
5	0.737	0.777	0.724
6	0.640	0.563	0.687
$\mu$	0.872	0.873	0.830
$\pm\sigma$	0.168	0.192	0.108

Tabla 5.19: Valores de la resistencia coronaria ( $\text{mmHg min ml}^{-1}$ ) del grupo de control durante la simulación del sistema cardiovascular, para el SNC de control modelado mediante modelos NARMAX. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

En la tabla 5.18 y 5.19, se observan los cambios de la resistencia coronaria durante las fases de pre-Valsalva, fase II y fase IV, para el grupo de pacientes con afecciones coronarias y para el grupo de control, respectivamente. La resistencia coronaria para el grupo con afección coronaria en la fase II es, en muchos de los casos, inferior al valor de esta resistencia en la fase de pre-Valsalva. El valor promedio de esta resistencia en la fase de pre-Valsalva es  $0.789 \pm 0.117$  y  $0.729 \pm 0.139$  en la fase II de la maniobra. Para el grupo de control analizado la resistencia coronaria en la fase II es en valor promedio idéntica a la correspondiente a la fase de pre-Valsalva. En la fase IV del grupo con afección coronaria hay en promedio un aumento del 3.7% con respecto a la zona de pre-Valsalva. En el grupo de control la fase IV presenta una disminución del 5 % con respecto a la fase de pre-Valsalva.

### 5.5.3 Estimación de los parámetros del modelo del sistema nervioso central de control

Los resultados de la estimación de los parámetros del modelo del SNC de control, modelado mediante ecuaciones diferenciales y particularizado para cinco pacientes con lesiones coronarias, se muestra en la tabla 5.20. En esta tabla están resumidos los parámetros estimados de cada controlador, y diferenciados los parámetros del grupo *A* y *B* del controlador de la resistencia coronaria.

En las tablas 5.21 a 5.28 se muestran los valores de los parámetros estimados para cada controlador perteneciente al SNC modelado mediante modelos NARMAX. Estos valores de los parámetros corresponden a la particularización del modelo del SNC de control del grupo de pacientes con afección coronaria (tablas 5.21, 5.23, 5.25 y 5.27) y del grupo de control (tablas 5.22, 5.24, 5.26 y 5.28). Todos estos valores de los parámetros del modelo del SNC de control son el resultado de su estimación durante las fases consideradas de la maniobra de Valsalva (pre-Valsalva, II y IV). Hay que destacar que en ambos modelos del SNC de control se diferencian los dos grupos de pacientes *A* y *B*, según el modelado del controlador de la resistencia coronaria.

Comparando los valores de los coeficientes estimados del controlador de la frecuencia cardíaca, resistencia periférica, contractilidad miocárdica y tono venoso, entre el grupo de pacientes con afección coronaria y el grupo sin afección, sólo el parámetro  $\theta_1$  perteneciente al controlador del tono venoso  $Q_3(t)$  presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0005$ ), obtenidas al aplicar la prueba de la *t* de Student.

Comparando los valores presentados en las tablas 5.25 y 5.26, que corresponden a los valores de los parámetros estimados de los coeficientes del controlador de la resistencia coronaria  $Q_5(t)$  para el grupo de pacientes con afección coronaria y para el grupo de control, respectivamente, y ambos del grupo *A*, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en los parámetros  $\theta_2$  ( $p < 0.05$ ) y  $\theta_4$  ( $p < 0.02$ ). Mientras que para el grupo con afección coronaria los valores paramétricos son diferentes de los

SNC de control	Paciente					$\mu \pm \sigma$		
	1	2	3	4	5			
Controlador de la frecuencia cardíaca	$\lambda_9$	0.0026	0.0003	-0.0081	0.0004	0.0016	-0.0006±0.0038	
	$\lambda_{10}$	0.533	0.804	1.713	0.713	0.641	0.881±0.425	
	$\tau_3$	1.5	1.5	20	1.5	1.5	5.2±7.4	
	$\tau_{12}$	0.5	0.5	20	0.5	0.5	4.41±7.8	
Controlador de la resistencia periférica	$\lambda_{12}$	0.2	0.2	0.3	0.2	1.1	0.4±0.35	
	$\lambda_{13}$	3.5	0.58	1.2	3.8	1.8	2.2±1.3	
	$\lambda_{14}$	65	60	65	70	100	72±14	
	$\tau_7$	10	6	4	4	4	5.5±2	
Controlador de la contractilidad miocárdica	$\lambda_{16}$	0.3	0.3	0.4	0.1	1.8	0.6±0.6	
	$\lambda_{17}$	1.8	1.7	1.9	0.9	2.5	1.8±0.5	
	$\lambda_{18}$	65	60	65	70	100	72±14	
	$\tau_8$	14	10	14	14	10	12±2	
Controlador del tono venoso	$\lambda_{19}$	0.1	0.1	0.1	0.7	0.1	0.2±0.2	
	$\lambda_{20}$	1.4	1.6	0.8	1.6	0.6	1.2±0.4	
	$\lambda_{21}$	65	60	65	70	65	65±3.2	
Grupo A	$\lambda_{24}$	88	84	64			78.5±10.5	
	$\lambda_{27}$	133	146	125			134.5±8.5	
	$\lambda_{28}$	0.649	0.806	0.618			0.691±0.082	
	$\lambda_{30}$	1	1	1			1±0	
Controlador de la resistencia coronaria	$\lambda_{24}$				98	72	85±13	
	$\lambda_{25}$				107	80	93±13.5	
	$\lambda_{26}$				132	133	132.5±0.5	
	Grupo B	$\lambda_{27}$				140	140	140±0
		$\lambda_{28}$				0.535	0.692	0.613±0.079
		$\lambda_{29}$				1	1	1±0
		$\lambda_{30}$				1.46	1.11	1.28±0.175
$\tau_{11}$	1	1	1	1	1	1±0		

Tabla 5.20: *Parámetros estimados del modelo del SNC de control, modelado mediante ecuaciones diferenciales. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .*

Paciente	$T_{TOT}(t)$			
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$
1	7.2738730E-2	3.83067995E-4	7.53247300E-1	1.1577282E-1
2	7.7738730E-2	3.83067995E-4	7.51234300E-1	1.1577282E-1
3	9.0001010E-2	3.93067800E-4	7.53246225E-1	1.1577180E-1
4	7.2738730E-2	3.83067995E-4	7.42555000E-1	1.1661900E-1
5	7.3738730E-2	3.83067995E-4	7.53247000E-1	1.1578280E-1
6	5.1182912E-2	3.83068000E-4	7.54334000E-1	1.1453670E-1
7	7.2731091E-2	3.93068000E-4	7.53246225E-1	1.3616660E-1
8	7.4405881E-2	3.83068000E-4	7.48069600E-1	1.1639270E-1
9	5.8148930E-2	3.83068000E-4	7.53008100E-1	1.1577380E-1
10	10.500320E-2	3.83067995E-4	7.54267500E-1	1.1579000E-1
$\mu$	7.8842794E-2	3.85067978E-4	7.51645525E-1	1.1783790E-1
$\pm\sigma$	1.4145694E-2	0.03999961E-4	0.00349010E-1	0.0613098E-1

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .



Paciente	$T_{TOT}(t)$			
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$
1	6.5000100E-2	10.0110120E-4	7.53246225E-1	1.1577282E-1
2	7.4514180E-2	3.85068000E-4	7.50287200E-1	1.2241190E-1
3	9.0150100E-2	3.83068001E-4	7.53246000E-1	1.1577380E-1
4	9.0020010E-2	3.83068001E-4	7.29639500E-1	1.1577282E-1
5	7.2738730E-2	3.83067995E-4	7.55697000E-1	1.1595700E-1
6	10.953141E-2	3.83067995E-4	7.53361400E-1	1.1577380E-1
$\mu$	8.365909E-2	4.86406865E-4	7.49242200E-1	1.1691036E-1
$\pm\sigma$	1.473664E-2	2.30179463E-4	0.08907418E-1	0.0246128E-1

Tabla 5.22: Estimación paramétrica del modelo NARMAX del controlador de la frecuencia cardíaca  $T_{TOT}(t)$  del grupo de control. Valor medio  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

valores de inicialización, el grupo de control presenta valores paramétricos similares a los valores iniciales de los parámetros.

Si se comparan los resultados de la estimación paramétrica presentada en las tablas 5.27 y 5.28 que corresponden a los parámetros del controlador de la resistencia coronaria del grupo  $B$ , y al mismo tiempo del grupo de pacientes con lesiones coronarias y sin afecciones, respectivamente, se observa también una diferencia estadísticamente significativa. Para los coeficientes  $\theta_3$  y  $\theta_4$  se obtiene  $p < 0.05$  y  $p < 0.0005$ , respectivamente.

## 5.6 Efectos de las presiones $P_{ITO}$ y $P_{IAB}$ sobre las variables cardiovasculares

Cuando se realizan esfuerzos que conllevan la realización de la maniobra de Valsalva se ha sugerido que pueden causar arritmias y muerte súbita. Otros estudios sugieren que la realización de esta maniobra puede ser beneficiosa para aliviar la angina de

Paciente	$Q_1(t)$		$Q_2(t)$	$Q_3(t)$	
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_1$	$\theta_0$	$\theta_1$
1	8.540922E-2	9.571181E-1	9.8245570E-1	1.078807E-2	9.8611220E-1
2	7.441685E-2	9.570199E-1	9.8221970E-1	1.789070E-2	9.8634830E-1
3	8.540922E-2	9.571181E-1	9.8345570E-1	1.078807E-2	9.8611200E-1
4	7.441685E-2	9.407060E-1	9.8002730E-1	1.080018E-2	9.8733820E-1
5	7.441059E-2	9.552540E-1	9.8345540E-1	1.078807E-2	9.8734830E-1
6	11.116510E-2	9.591638E-1	9.8345770E-1	1.078807E-2	9.8734830E-1
7	8.126604E-2	9.570379E-1	9.8241450E-1	1.078807E-2	9.8734824E-1
8	8.000121E-2	9.592540E-1	9.8221960E-1	1.078807E-2	9.8734830E-1
9	8.441539E-2	7.875131E-1	9.8345570E-1	1.078907E-2	9.8734830E-1
10	7.441021E-2	9.570179E-1	9.8345570E-1	1.078807E-2	9.8734830E-1
$\mu$	8.2532068E-2	9.387677E-1	9.8266170E-1	1.149964E-2	9.87000E-1
$\pm\sigma$	2.4983090E-2	0.497710E-1	0.0102904E-1	0.213035E-2	0.00053E-1

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .*

Paciente	$Q_1(t)$		$Q_2(t)$	$Q_3(t)$	
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_1$	$\theta_0$	$\theta_1$
1	8.204854E-2	9.570189E-1	9.8345562E-1	1.7880680E-2	9.8734824E-1
2	14.426180E-2	9.505770E-1	9.5817800E-1	1.7880700E-2	9.8734831E-1
3	8.783790E-2	9.570180E-1	9.8345600E-1	1.0788070E-2	9.8734801E-1
4	21.707051E-2	7.981216E-1	9.7606450E-1	0.5595022E-2	9.8745390E-1
5	7.638275E-2	9.600835E-1	9.8340950E-1	1.0788070E-2	9.8734831E-1
6	8.527733E-2	9.570189E-1	9.8800100E-1	1.0788070E-2	9.8734831E-1
$\mu$	11.547980E-2	9.299730E-1	9.7876077E-1	1.2286769E-2	9.8736585E-1
$\pm\sigma$	5.077987E-2	0.5903439E-1	0.0984885E-1	0.4360842E-2	0.0003935E-1

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

pecho.

En esta última parte del presente trabajo se estudian los efectos que producen diferentes morfologías de las señales  $P_{ITO}(t)$  y  $P_{IAB}(t)$  sobre las variables cardiovasculares, variables hemodinámicas y su regulación mediante los controladores del SNC de control. Para este estudio de predicción se aplican al modelo presiones intratorácicas e intraabdominales con mayor amplitud que las realizadas por los pacientes, mayor duración de la maniobra de Valsalva o la aplicación de dos maniobras de Valsalva consecutivas. Este estudio se realiza en el modelo del sistema cardiovascular con el SNC de control modelado con modelos NARMAX.

Para llevar a cabo este estudio se realiza el análisis de la relación entre el suministro de oxígeno del miocardio y la demanda de oxígeno del miocardio. El flujo coronario medio  $F_{CM}$  es una medida directa del suministro de oxígeno al miocardio. Una medida de la demanda de oxígeno es el área presión-volumen del ventrículo

Paciente	$Q_5(t)$				
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$
1	-0.02691196	4.186530667E-4	1.041789667	-3.870869001E-7	-6.225762333E-7
2	-0.02648523	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225762333E-7
3	-0.02665354	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225762333E-7
8	-0.02817144	4.208861021E-4	1.041228002	-3.770869333E-7	-6.225800001E-7
9	-0.02648501	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225800001E-7
$\mu$	-0.02694144	4.192113256E-4	1.040789251	-3.795869250E-7	-6.225781167E-7
$\pm\sigma$	0.0006343	0.009669325E-4	0.000746478	0.043301126E-7	0.000015811E-7

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$Q_5(t)$				
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$
2	-0.02648523	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225762333E-7
6	-0.02648523	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225762333E-7
$\mu$	-0.02648523	4.186530667E-4	1.040069667	-3.770869333E-7	-6.225762333E-7
$\pm\sigma$	0	0	0	0	0

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$Q_5(t)$				
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$
4	1.5770695E-2	0.15265350E-5	0.18553383E+1	-8.6723901E-1	-3.4862920E-7
5	1.7152660E-2	0.15265350E-5	0.1855338E+1	-8.6723942E-1	-3.4862920E-7
6	1.6228210E-2	0.15265350E-5	0.1855338E+1	-8.6722935E-1	-3.4862920E-7
7	1.5169900E-2	0.15265350E-5	0.1855339E+1	-8.6723935E-1	-3.4862920E-7
10	1.5061410E-2	0.15265350E-5	0.1855338E+1	-8.6723935E-1	-3.4862920E-7
$\mu$	1.5859198E-2	0.15265350E-5	0.1854947E+1	-8.6723729E-1	-3.4862920E-7
$\pm\sigma$	0.0699547E-2	0	0.0001163E+1	0.0000102E-1	0

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Paciente	$Q_5(t)$				
	$\theta_0$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$	$\theta_4$
1	1.5770695E-2	0.15265350E-5	0.1855338E+1	-8.6723935E-1	-3.4862920E-7
3	1.5770695E-2	0.15265350E-5	0.1855338E+1	-8.6723935E-1	-3.4862920E-7
4	1.5776870E-2	-0.02087916E-5	0.1855010E+1	-8.6723940E-1	-3.5086530E-7
5	1.6427100E-2	0.15265350E-5	0.1855310E+1	-8.6724901E-1	-3.4862920E-7
$\mu$	1.5936340E-2	0.10927034E-5	0.1855249E+1	-8.6724178E-1	-3.4918823E-7
$\pm\sigma$	0.0283352E-2	0.075141846E-5	0.0000138E+1	0.0000387E-1	0.0009682E-7

Tabla 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

izquierdo  $APV$  descrita a continuación.

### 5.6.1 Área presión-volumen del ventrículo izquierdo

La relación entre la presión y el volumen del ventrículo izquierdo, calculada en cada instante de tiempo, viene determinada por la ecuación (2.21), donde la elastancia  $E(t)$  es la pendiente de la recta que conecta los puntos isócronos de la curva presión-volumen de los diferentes latidos cardíacos.  $V_r$  es la intersección del eje de volúmenes con la recta  $FS$  correspondiente a  $E(t)$  máxima ( $E_{max}(t)$ ), recta tangente a la curva presión-volumen en el punto final de sístole (figura 5.6). El área de la curva presión-volumen del ventrículo izquierdo  $APV$  se define como el área circunscrita por la recta  $FS$ , la curva  $FD$  correspondiente al llenado diastólico, y por el segmento sistólico  $TC$  de la trayectoria de la curva presión-volumen. El  $APV$  es la suma del área que representa el trabajo mecánico externo  $W_E$  y del área  $E_P$  equivalente a la energía potencial final de sístole, según indica la figura 5.6 (Sagawa et al., 1988).

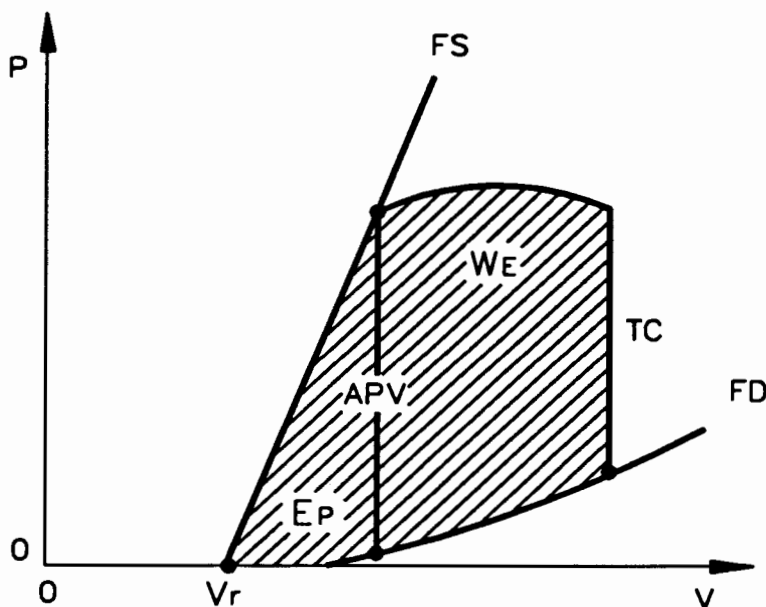


Figura 5.6: Ilustración esquemática del área presión-volumen ventricular.  $W_E$  es el trabajo mecánico,  $E_P$  es la energía potencial de final de sístole.

El  $APV$  es una medida de la energía total mecánica requerida para la contracción ventricular, siendo durante la contracción del ventrículo izquierdo cuando se genera la mayor energía, en comparación con la producida en las otras cámaras cardíacas. Existe una fuerte correlación entre la demanda de oxígeno por latido del ventrículo izquierdo  $\dot{V}_{O_2}$  y el área de la curva presión-volumen  $APV$  de dicha cámara cardíaca (Suga, 1983; Beyar, 1986; Sagawa 1988).

La medida de  $E_{max}$  y el cálculo de  $APV$  requiere calcular la señal continua del volumen ventricular  $V(t)$ , variable hemodinámica difícil de obtenerse en las pruebas clínicas. A pesar de ello, hay trabajos (Igarashi et al., 1986; Sagawa et al., 1988) donde se presenta la obtención gráfica de  $APV$ , experimentando con animales. Otro método desarrollado por Barnea (1990) permite calcular el  $APV$  utilizando las señales de presión del ventrículo y del flujo aórtico, pero requiere una instrumentación muy sofisticada y costosa. Como no es posible el cálculo directo del  $APV$ , a partir de los datos fisiológicos disponibles de los pacientes en el presente proyecto, se calcula el área presión-volumen mediante simulación.

En la figura 5.7 se muestran las curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo, obtenidas por simulación del modelo del sistema cardiovascular, en la fase de pre-Valvula, fase II y fase IV de la maniobra de Valsalva. Las áreas de las curvas presión-volumen correspondientes a la fase de pre-Valsalva y fase IV son similares, siendo menor la correspondiente a la fase II. Como se observa en la figura la presión ventricular izquierda  $P_{VI}(t)$  está afectada por la presión intratorácica  $P_{ITO}(t)$  durante la realización de la maniobra de Valsalva.

La demanda de oxígeno del ventrículo izquierdo se determina en el modelo mediante el cálculo del área presión-volumen del ventrículo izquierdo  $APV$ , descrito anteriormente mediante el cálculo de la ecuación  $APV = W_E + E_P$ .

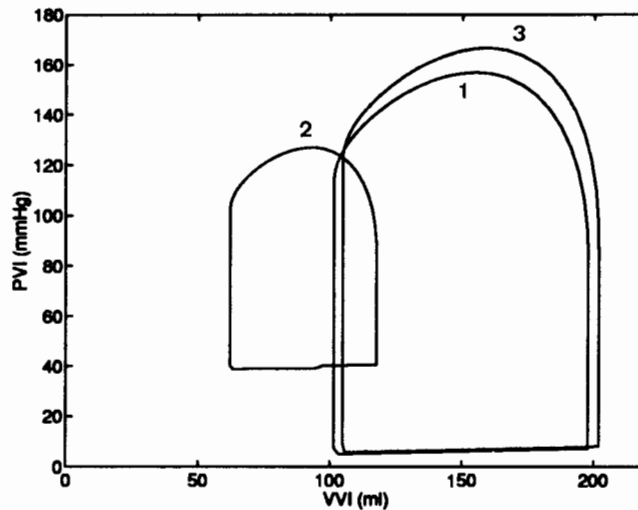


Figura 5.7: Representación de las curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo obtenidas por simulación de latidos pertenecientes a las fases de la maniobra de Valsalva: (1) Pre-Valsalva, (2) fase II y (3) fase IV.

### 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

El análisis de la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio ( $RSD$ ), determinada a través del cociente entre el flujo coronario medio  $F_{CM}$  y el área presión-volumen  $APV$ , está orientado a predecir y valorar las diferencias de comportamiento del sistema al variar las características de la maniobra. Para este propósito se introducen al modelo del sistema cardiovascular, con los parámetros previamente estimados y particularizados para cada paciente, señales  $P_{ITO}(t)$ ,  $P_{IAB}(t)$  con diferentes morfologías. Las maniobras analizadas son las siguientes

- (a) amplitud superior en un 50% a la maniobra realizada por el paciente.
- (b) duración superior en un 50 % a la maniobra realizada por el paciente.
- (c) dos maniobras de Valsalva consecutivas separadas 2 segundos.



Tal como se ha indicado previamente los pacientes están clasificados en dos grupos, *A* y *B*, de acuerdo con el controlador coronario identificado, y la relación suministro-demanda de oxígeno del miocardio  $RSD$  se estudia para las diferentes maniobras de Valsalva. Todos los valores son referenciados a la fase de pre-Valsalva, la cual se denota con el sufijo 0. Se consideran las fases II y IV para el cálculo de estas relaciones, debido a que estas fases son las más significativas en orden a detectar valores de  $RSD/RSD_0$  perjudiciales o beneficiosos para el paciente.

En primer lugar se presentan a título de ejemplo las respuestas gráficas correspondientes a diferentes señales de la presión intratorácica e intraabdominal, para dos pacientes con afección coronaria pertenecientes a los grupos *A* y *B*. Las figuras 5.8 y 5.9 muestran los resultados de la simulación del modelo del sistema cardiovascular particularizado a los pacientes número 2 perteneciente al grupo *A* y número 5 perteneciente al grupo *B*, respectivamente. En cada una de las citadas figuras están representados el registro analógico (0) obtenido durante una sesión de cateterismo, y las respuestas gráficas obtenidas por simulación de una maniobra de Valsalva similar a la inicial realizada por el paciente (ref), una maniobra con 50 % más de amplitud (a), 50 % más de duración (b), y dos maniobras de Valsalva consecutivas (c).

A continuación se analiza la demanda de oxígeno miocárdico en las fases II y IV de la MV, con relación a la zona de pre-Valsalva  $APV/APV_0$ . Las tablas 5.29 y 5.30 muestran que los grupos *A* y *B* de pacientes con afección coronaria tienen diferentes comportamientos. Las diferencias en los valores de esta relación se producen principalmente al comparar en un mismo grupo la fase II con la fase IV, y al comparar los resultados de los grupos *A* y *B* de pacientes. Para los dos grupos la relación  $APV/APV_0$  adquiere aproximadamente el valor unidad en la zona IV de las diferentes maniobras de Valsalva. La zona II es la que diferencia en mayor medida la realización de una u otra maniobra. Los valores de la relación  $APV/APV_0$  pertenecientes al grupo *A* tienen valores inferiores a los pertenecientes al grupo *B*, mostrando una clara disminución de la demanda de oxígeno por parte del miocardio en el grupo *A* de pacientes. En ambos grupos realizar las maniobras de Valsalva (a), (b) y (c) implica una menor demanda de oxígeno durante la fase II comparada con

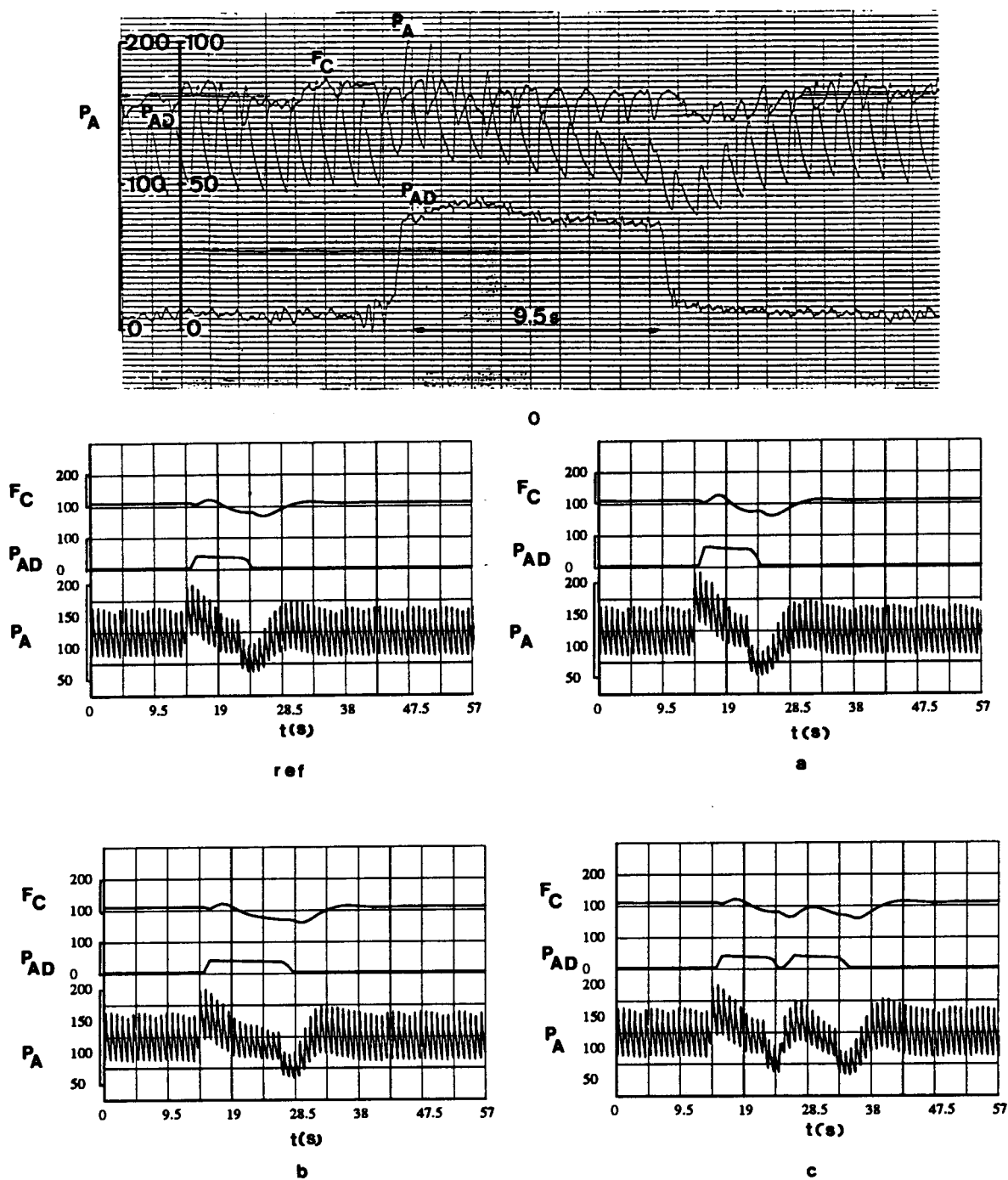


Figura 5.8: Respuesta del modelo a diferentes presiones intratorácica e intraabdominal para un paciente del grupo A con afección coronaria. Registro del cateterismo cardíaco (0), maniobra de Valsalva de referencia (ref), 50% más de amplitud (a), 50% más de duración (b), dos maniobras consecutivas (c). Presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$  (mmHg), presión aórtica  $P_A(t)$  (mmHg), flujo coronario  $F_C(t)$  ( $\text{ml min}^{-1}$ ).

5.6. Efectos de las presiones  $P_{ITO}$  y  $P_{IAB}$  sobre las variables cardiovasculares 197

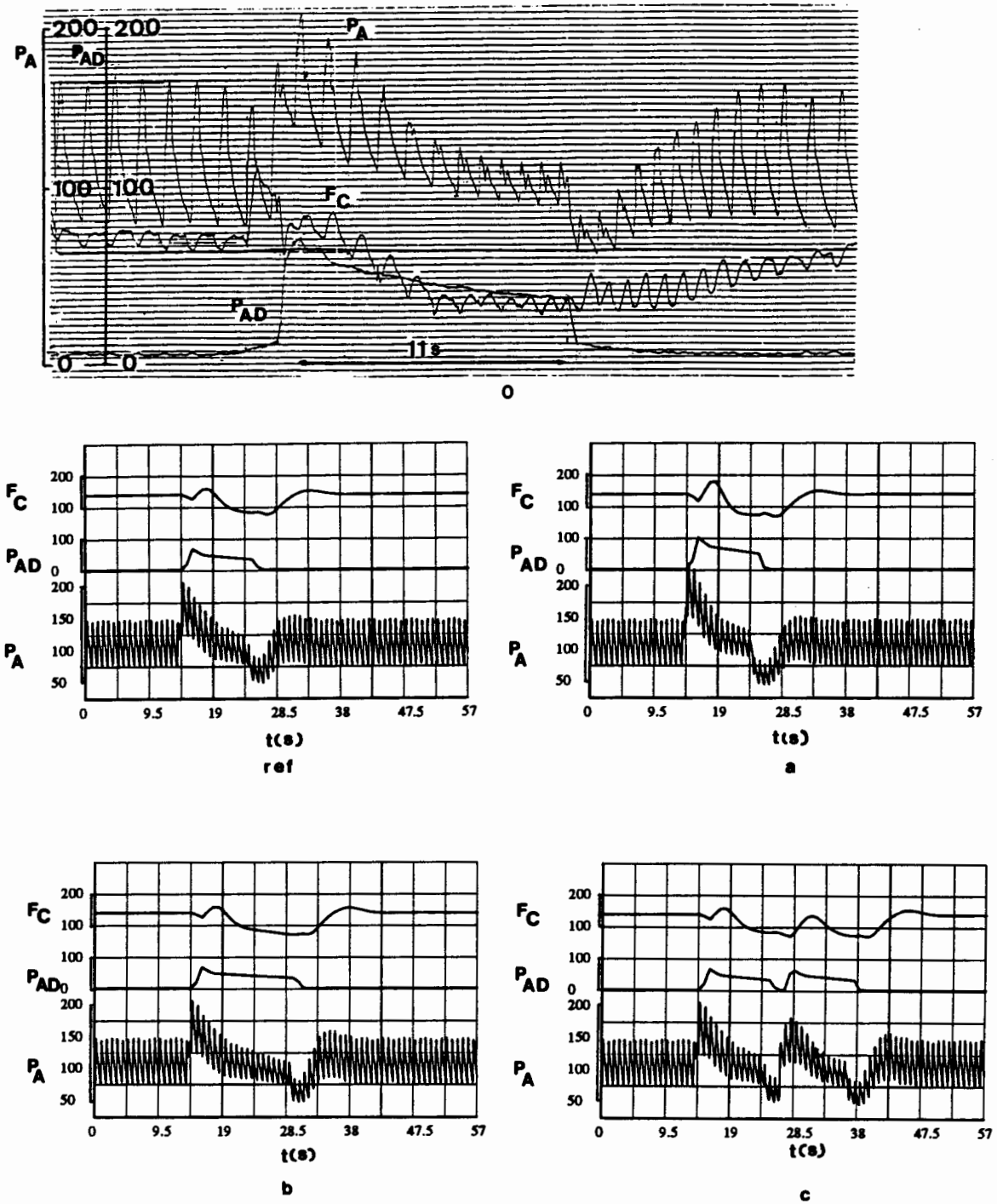


Figura 5.9: Respuesta del modelo a diferentes presiones intratorácica e intraabdominal para un paciente del grupo B con afección coronaria. Registro del cateterismo cardíaco (0), maniobra de Valsalva de referencia (ref), 50% más de amplitud (a), 50% más de duración (b), dos maniobras consecutivas (c). Presión de la aurícula derecha  $P_{AD}(t)$  (mmHg), presión aórtica  $P_A(t)$  (mmHg), flujo coronario  $F_C(t)$  ( $\text{ml min}^{-1}$ ).

Paciente	Fases	ref	a	b	c
1	II	0.349	0.233	0.267	0.259
	IV	1.071	1.052	1.116	1.103
2	II	0.564	0.555	0.447	0.480
	IV	1.079	1.072	1.117	1.117
3	II	0.483	0.318	0.311	0.341
	IV	0.986	0.972	0.975	0.977
8	II	0.328	0.224	0.231	0.249
	IV	1.047	1.016	1.095	1.074
9	II	0.204	0.129	0.176	0.157
	IV	1.125	1.077	1.205	1.179
$\mu \pm \sigma$	II	0.386 $\pm$ 0.126	0.292 $\pm$ 0.145	0.286 $\pm$ 0.092	0.297 $\pm$ 0.108
	IV	1.063 $\pm$ 0.047	1.038 $\pm$ 0.039	1.103 $\pm$ 0.073	1.089 $\pm$ 0.067

Tabla 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/APV<sub>0</sub>), 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .*

5.6. Efectos de las presiones  $P_{ITO}$  y  $P_{IAB}$  sobre las variables cardiovasculares 199

Paciente	Fases	ref	a	b	c
4	II	0.509	0.426	0.326	0.392
	IV	1.091	1.053	1.145	1.132
5	II	0.473	0.366	0.392	0.464
	IV	1.044	1.018	1.086	1.071
6	II	0.564	0.507	0.485	0.494
	IV	1.056	1.040	1.097	1.101
7	II	0.539	0.491	0.471	0.471
	IV	1.008	0.981	1.024	1.018
10	II	0.438	0.314	0.314	0.332
	IV	1.028	0.989	1.080	1.055
$\mu \pm \sigma$	II	$0.505 \pm 0.045$	$0.421 \pm 0.073$	$0.398 \pm 0.071$	$0.431 \pm 0.060$
	IV	$1.046 \pm 0.027$	$1.016 \pm 0.027$	$1.086 \pm 0.039$	$1.074 \pm 0.038$

Tabla 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 ( $APV/APV_0$ ), 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

los resultados obtenidos de la MV de referencia (ref) realizada por los pacientes.

Pero un estudio más importante es el análisis de la relación suministro-demanda de oxígeno  $RSD/RSD_0$  en el grupo de pacientes con afección coronaria, diferenciados en grupo *A* y *B* según el controlador de la resistencia coronaria identificada. Las tablas 5.31 y 5.33 presentan los valores de la relación  $RSD/RSD_0$ . En las tablas 5.32, 5.34, 5.35 y 5.36 se analiza la significación estadística de las diferencias obtenidas al comparar los valores de la relación  $RSD/RSD_0$  entre las fases de las maniobras de Valsalva de un mismo grupo de pacientes, y entre los dos grupos *A* y *B*. Se utiliza la prueba de la *t* de Student para realizar estos estudios comparativos.

Paciente	Fases	ref	a	b	c
1	II	2.280	2.868	2.840	2.780
	IV	0.860	0.883	0.840	0.843
2	II	1.346	1.318	1.511	1.469
	IV	0.951	0.949	0.919	0.927
3	II	1.517	1.922	1.932	1.862
	IV	1.023	1.012	1.051	1.049
8	II	1.993	2.491	2.450	2.213
	IV	0.962	1.013	0.859	0.917
9	II	2.257	3.005	2.180	2.565
	IV	0.819	0.895	0.788	0.793
$\mu \pm \sigma$	II	1.879±0.428	2.183±0.504	2.178±0.528	2.321±0.700
	IV	0.923±0.082	0.892±0.101	0.906±0.097	0.950±0.062

Tabla 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 ( $RSD/RSD_0$ ), 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

Comparando los valores de  $RSD/RSD_0$  presentados en la tabla 5.31, pertenecientes al grupo *A* de pacientes, puede apreciarse una diferencia entre las zonas II y IV de cada maniobra. En la tabla 5.32 se analiza la significación de las diferencias existentes entre las fases de cada maniobra (ref), (a), (b) y (c), realizadas por el grupo *A* de pacientes. En primer lugar se aprecia una diferencia entre la fase II y la fase de pre-MV, con una elevada significación estadística para todas las maniobras estudiadas (en el peor de los casos  $p < 0.002$ ). El valor  $RSD/RSD_0$  próximo a dos en la fase II de la MV indica que el aporte de oxígeno, a través del flujo coronario en esta fase, respecto a la demanda de oxígeno es el doble de la relación entre aporte y demanda en la zona de pre-MV (paciente en estado de reposo). Asimismo se observa una diferencia entre la fase IV y la fase de pre-MV para la maniobra (a) y (b), con una significación estadística  $p < 0.02$ . Sin embargo la obtención de un valor de  $RSD/RSD_0$  inferior a la unidad indica que para estas maniobras en la zona IV resulta un aporte de oxígeno insuficiente en relación a la demanda por parte del miocardio, pudiéndose iniciar un proceso que conduce a la muerte súbita de origen cardíaco.

El estudio de los valores de  $RSD/RSD_0$  durante las maniobras (ref), (a), (b) y (c) para los pacientes del grupo *B*, presentan también diferencias estadísticamente significativas al comparar las fases de pre-MV, II y IV (tabla 5.33). Al igual que sucede con los pacientes del grupo *A*, en este caso también existe diferencia significativa, para todas las maniobras analizadas, cuando se compara la fase II y la fase de pre-MV (en el peor de los casos  $p < 0.002$ ). Sin embargo para los pacientes del grupo *B* la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno en la zona II es en valor promedio un 40 % superior al valor de esta relación cuando el paciente está en reposo (fase de pre-MV). Asimismo también se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0005$ ) al comparar la fase IV y la fase de pre-MV en todas las maniobras. A diferencia del grupo *A* de pacientes, para los cuales se obtiene un valor  $RSD/RSD_0 < 1$ , indicativo de una insuficiencia de oxígeno en el miocardio, en el grupo *B* de pacientes se obtiene un valor  $RSD/RSD_0 > 1$  en todas las maniobras. Ello indica que para los pacientes con controlador de la resistencia coronaria grupo *B* la realización de la maniobra de Valsalva no puede ser la causa

	ref	a	b	c
Pre-MV	1±0	1±0	1±0	1±0
II	1.879±0.428	2.183±0.504	2.178±0.528	2.321±0.700
IV	0.923±0.082	0.892±0.101	0.906±0.097	0.950±0.062
p(Pre-MV, II)	< 0.001	< 0.0005	< 0.001	< 0.002
p(Pre-MV, IV)	< 0.05	< 0.02	< 0.02	-
p(II, IV)	< 0.001	< 0.0005	< 0.0005	< 0.002

Tabla 5.32: Estudio comparativo de la relación  $RSD/RSD_0$ , 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.

de muerte súbita de origen cardíaco.

Comparando los resultados de  $RSD/RSD_0$ , correspondientes a la fase II de cada maniobra, entre el grupo A y B (tabla 5.35) se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.02$ ). Por contra, no existe diferencia significativa cuando se compara la fase II de las diferentes maniobras Valsalva, dentro de un mismo grupo A o B de pacientes.

Si se compara la fase IV de cada maniobra, entre el grupo A y B, tal como se muestra en la tabla 5.36 se observa una diferencia estadísticamente significativa, y en algunos casos más elevada que la que se obtiene al comparar los resultados obtenidos en la fase II del grupo A y B. Cuando se compara la fase IV de una maniobra (ref) y (a) se alcanza un  $p < 0.01$ , y la diferencia menos significativa corresponde cuando se compara entre los grupos A y B la fase IV de una maniobra (c), con  $p < 0.05$ .



5.6. Efectos de las presiones  $P_{ITO}$  y  $P_{IAB}$  sobre las variables cardiovasculares 203

Paciente	Fases	ref	a	b	c
4	II	1.376	1.483	1.730	1.635
	IV	1.042	1.055	1.023	1.027
5	II	1.289	1.483	1.447	1.343
	IV	1.039	1.052	1.032	1.033
6	II	1.190	1.280	1.211	1.173
	IV	1.041	1.049	1.05	1.047
7	II	1.344	1.487	1.318	1.373
	IV	1.024	1.046	1.021	1.020
10	II	1.415	1.733	1.805	1.774
	IV	1.045	1.063	1.029	1.033
$\mu \pm \sigma$	II	1.323 $\pm$ 0.087	1.502 $\pm$ 0.258	1.459 $\pm$ 0.241	1.433 $\pm$ 0.213
	IV	1.039 $\pm$ 0.008	1.031 $\pm$ 0.012	1.032 $\pm$ 0.009	1.053 $\pm$ 0.006

Tabla 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 ( $RSD/RSD_0$ ), 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  $\mu$ , desviación tipo  $\sigma$ .

	ref	a	b	c
Pre-MV	1±0	1±0	1±0	1±0
II	1.323±0.087	1.502±0.258	1.459±0.241	1.433±0.213
IV	1.039±0.008	1.031±0.012	1.032±0.009	1.053±0.006
p(Pre-MV, II)	< 0.0005	< 0.002	< 0.002	< 0.001
p(Pre-MV, IV)	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005
p(II, IV)	< 0.0005	< 0.002	< 0.002	< 0.002

Tabla 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.*

Fase II	Grupo A	Grupo B	p(AB)
ref	1.879±0.428	1.323±0.087	<0.02
a	2.183±0.504	1.502±0.258	<0.02
b	2.178±0.528	1.459±0.241	<0.02
c	2.321±0.700	1.433±0.213	<0.02

Tabla 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.*

Fase IV	Grupo A	Grupo B	p(AB)
ref	0.923±0.082	1.039±0.008	<0.01
a	0.892±0.101	1.031±0.012	<0.01
b	0.906±0.097	1.032±0.009	<0.02
c	0.950±0.062	1.053±0.006	<0.05

Tabla 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.

### 5.6.3 Discusión de los resultados

Del estudio de la relación suministro-demanda de oxígeno del miocardio, obtenida por simulación del sistema cardiovascular, se deduce una clara diferencia entre el comportamiento cardiovascular de los grupos A y B de pacientes con afección coronaria. De los resultados obtenidos y analizados se observa para todas las maniobras una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan las fases II de los grupos A y B, así como al comparar las fases IV de estos dos grupos cuando se realiza una maniobra similar a la realizada por el paciente durante la sesión de cateterismo, o con 50% más de amplitud, o con duración 50% mayor que la citada maniobra, o dos maniobras consecutivas. En el grupo de control se diferencian también claramente en grupo A y B según su control coronario, aunque no presentan diferencias significativas cuando se comparan los resultados de la relación suministro-demanda de oxígeno en estos dos grupos, por ser un grupo demasiado reducido para su estudio.

Los mecanismos por los que la maniobra de Valsalva en algunos pacientes alivia la angina pecho no habían encontrado justificación hasta la fecha. Esta falta de información era debida a los datos incompletos obtenidos de las respuestas fisiológicas a la MV, en parte debido a las restricciones existentes en la obtención de medidas experimentales en humanos, así como la peligrosidad que supone realizar

los diferentes aumentos de la presiones intratorácica e intraabdominal en pacientes con afecciones coronarias.

La predicción que se obtiene en este trabajo al realizar una maniobra de Valsalva para el grupo de pacientes *B* justifica este efecto beneficioso. Así para los pacientes de este grupo existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la relación  $RSD/RSD_0$  en las fases II y IV con relación a la fase de pre-MV, para todas las maniobras de Valsalva analizadas (tabla 5.34). Los valores superiores a la unidad indican que la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno en estas fases II y IV es mayor que la relación existente antes de realizar la maniobra, con lo cual se deduce que los aumentos de presiones intratorácica e intraabdominal pueden resultar beneficiosos para los pacientes del grupo *B*.

Para el grupo *A* de pacientes los resultados de la predicción indican que realizar una maniobra de Valsalva de amplitud 50% mayor, o duración 50% mayor, a la maniobra de referencia resulta en la fase IV de la maniobra un aporte de oxígeno insuficiente, con relación a la demanda por parte del miocardio (tabla 5.32). Ello podría iniciar un proceso que conduce a la muerte súbita.

En el estudio clínico realizado por los asesores médicos no se ha encontrado ninguna diferencia en cuanto al número, severidad y localización de las lesiones arteriales coronarias, ni en el estado de la función del ventrículo izquierdo en ambos grupos *A* y *B* de pacientes, por tanto no se tiene ninguna explicación fisiológica clara de los diferentes comportamientos. Esto sugiere que otros mecanismos, mejor que las mismas obstrucciones coronarias, están involucrados en las complejas respuestas coronarias a la maniobra de Valsalva.

## 5.7 Conclusiones

La simulación del sistema cardiovascular, obtenido a través del ensamblaje del modelo del sistema hemodinámico con cada uno de los modelos del SNC de control desarrollados en capítulos previos, permite estudiar la adaptación del sistema cuando

es afectado por distintas señales de las presiones intratorácica e intraabdominal. El estudio de esta adaptación se realiza mediante el análisis de las respuestas de los controladores modelados, pertenecientes al SNC de control, y mediante los cambios de las variables hemodinámicas obtenidas por simulación del modelo del sistema hemodinámico.

La comparación entre el modelo del sistema nervioso central desarrollado mediante modelado paramétrico no lineal y el modelo desarrollado mediante ecuaciones diferenciales y elementos no lineales, demuestra que el primero permite una estimación paramétrica en un tiempo de cálculo menor, y por tanto ofrece mayor facilidad para el proceso de validación.

Se aplica una metodología para llevar a cabo la estimación paramétrica, que permite encontrar los parámetros que particularizan el modelo del sistema cardiovascular a cada paciente del grupo con afección coronaria, así como del grupo de control. La estimación de los parámetros se realiza mediante la utilización del algoritmo de estimación paramétrica POWEL, perteneciente al módulo de optimización PODS. Este algoritmo obtiene los menores valores de la función criterio en comparación con otros algoritmos analizados, y posee la ventaja de ser muy cómoda su utilización con el lenguaje de simulación ICDSL, usado en el presente proyecto.

Los valores de las variables de salida del modelo del sistema cardiovascular, presión de la aurícula derecha, presión aórtica máxima, flujo coronario y frecuencia cardíaca, particularizado para cada paciente, se encuentran en un rango de error inferior al 10% con relación a las obtenidas por cateterismo cardíaco. Las variables cardiovasculares del grupo de pacientes con afección coronaria presentan menos variaciones durante la fase II de la maniobra de Valsalva que los pacientes del grupo de control, indicando una disminución de la capacidad de respuesta. También se aprecian diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan los parámetros estimados del modelo cardiovascular en un grupo y otro de pacientes.

La simulación por computador del modelo del sistema cardiovascular permite cuantificar las influencias relativas de las variaciones de las presiones intratorácica

e intraabdominal sobre las variables hemodinámicas, y sobre los controladores del sistema nervioso central (SNC) de control. Los resultados de la simulación muestran que la relación suministro-demanda de oxígeno del miocardio, calculada durante la realización de maniobras de Valsalva con distintas morfologías en las señales de las presiones intratorácica e intraabdominal, toman valores con diferencias estadísticamente significativas según si los pacientes pertenecen al grupo *A* o al grupo *B*, que diferencia las dos dinámicas descritas del controlador de la resistencia coronaria modeladas en capítulos previos.

Los resultados obtenidos en este capítulo dan respuesta a la controversia existente sobre si resulta beneficioso o no realizar una maniobra de Valsalva en pacientes con lesiones coronarias. Para los pacientes con controlador *A* de la resistencia coronaria resulta perjudicial realizar maniobras de amplitud 50% mayor, o duración 50% mayor, a la maniobra de referencia, pues en la fase IV de la MV resulta un aporte de oxígeno insuficiente con relación a la demanda por parte del miocardio, pudiendo ser el inicio de un proceso que conduce a la muerte súbita. Sin embargo para los pacientes con controlador *B* resulta beneficioso la realización de todas las maniobras consideradas, pues tanto en la fase II como en la IV se obtienen valores  $RSD/RSD_0$  superiores a la unidad. La etapa de identificación del sistema cardiovascular permite clasificar los dos grupos de pacientes a partir de las señales obtenidas en el laboratorio de cateterismo cardíaco.

Los resultados obtenidos en este capítulo indican que el estudio minucioso del control del sistema cardiovascular mediante la simulación contribuye significativamente a la comprensión del complejo sistema nervioso central de control, así como del sistema cardiovascular total analizado.