



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Máster

Simulación numérica de intervenciones laparoscópicas en humanos

presentado para la obtención del título en

Máster en Ingeniería Industrial

Realizado por

Eva Escribano Tambo

dirigido por

Dr. Javier Murillo Castarlenas

y codirigido por

Dra. Julia Ramirez García

Área de Mecánica de Fluidos

Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos

Escuela de Ingeniería y Arquitectura. Noviembre, 2020. Zaragoza

Simulación numérica de intervenciones laparoscópicas en humanos

RESUMEN

En el presente trabajo se ha llevado a cabo la definición del sistema de autorregulación del cuerpo humano en un modelo matemático hemodinámico complejo. Para ello, se han definido las ecuaciones necesarias que permiten simular los cambios que la regulación refleja y la regulación local generan fisiológicamente en el cuerpo humano. Además, se han desarrollado ecuaciones que adaptan el modelo de autorregulación de referencia para trabajar sobre este modelo hemodinámico desarrollado y propio.

Una vez definido el sistema de autorregulación, se ha puesto a prueba por primera vez el modelo hemodinámico completo en un escenario real. Para ello, se disponen de datos clínicos de una muestra de siete pacientes sometidos a una intervención laparoscópica. Dicha intervención se ha simulado en el modelo numérico hemodinámico y se han comparado los resultados reales y simulados entre sí. Así, se ha podido valorar la compatibilidad del modelo de autorregulación definido con todos los avances y modelos de complianzas que el simulador dispone.

Puesto que es la primera vez que se prueba el modelo hemodinámico completo, se ha determinado que combinación de modelos de complianza, previamente definidos, trabaja mejor con el módulo de autorregulación para reproducir los resultados clínicos. El análisis de resultados, por lo tanto, se ha llevado a cabo siguiendo una metodología lo más crítica posible. Se han dividido los pacientes de dos grupos distintos de trabajo para evitar que los resultados de validación del modelo estuvieran condicionados por los de entrenamiento del mismo. Seguidamente, se han llevado a cabo tanto un análisis teórico como un análisis estadístico de resultados. Debido a las características de los datos reales y simulados, se ha detectado la necesidad de realizar una fragmentación de los resultados para crear unas ventanas de análisis que facilitarían una mayor precisión a la hora de validar el modelo.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por el apoyo incondicional, por educarme en la más absoluta libertad y por recibir mis pensamientos y a mí misma siempre con los brazos abiertos. A mi hermana, que, a pesar de estar lejos, ha sabido estar cerca cuando los cambios me empezaban a sobrepasar. A mi novio, por sacarme no solo de casa sino de mis propios pensamientos cuando me quedaba encapsulada en el programa y por haber estado comiendo o tomando café conmigo con el código del simulador entre nosotros.

A mi director, Javier Murillo, por confiar en mí desde un principio para trabajar en el curioso mundo de la autorregulación hemodinámica. Por dejarme ver lo apasionante que puede ser la investigación y el trabajo, esfuerzo y dedicación que requiere.

A Julia Ramirez, mi codirectora, por haber sabido darme las guías y corregirme de una forma tan eficiente. Ha sido un placer trabajar contigo.

A Anzheva, por pensar en alto conmigo, a mis amigas, por aportarme visión y tener curiosidad. A Jesús y Raúl por todas las horas de trabajo juntos, de reuniones, por las comidas de táper al sol y el dolor de cerebro.

Finalmente, al grupo de Hidráulica Computacional, al que admiro y valoro.

Índice general

Capítulo	Página
1. Introducción	9
1.1. Motivación	9
1.2. Descripción fisiológica del cuerpo humano	10
1.3. Punto de partida: TFG.	12
1.4. Objetivos.	17
2. Modelo hemodinámico	23
2.1. Sistema de regulación	23
2.1.1. Sistema de regulación refleja. Señales aferentes	24
2.1.2. Sistema de regulación refleja. Señales eferentes	28
2.1.3. Sistema de regulación refleja. Efecto de la hipoxia sobre el CNS	32
2.1.4. Sistema de regulación refleja. Efectores	35
2.1.5. Sistema de regulación local	41
2.2. Complianza	45
3. Métodos	49
3.1. Selección	49
3.2. Entrenamiento y validación del sistema de regulación	50
3.3. Análisis teórico.	52
3.4. Análisis estadístico	53
3.4.1. Análisis primario	53
3.4.2. Análisis secundario	53
4. Resultados	55
4.1. Análisis teórico.	55
4.2. Análisis estadístico	59
4.2.1. Análisis primario	59
4.2.2. Análisis secundario	60
5. Conclusiones	65
Bibliografía	69
Lista de imágenes	73
A. Resultados	77
A.1. Grupo de pacientes de entrenamiento	77
A.2. Grupo de pacientes de validación	88

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

Según la Organización mundial de la Salud, una persona de cada 25 se somete a una operación médica cada año, en total 234 millones de intervenciones aproximadamente [1]. Desde hace más de un siglo, las cirugías han sido un componente esencial de la salud del hombre. Su importancia en todo el mundo crece de la misma forma que lo hace la longevidad. Siendo así la seguridad quirúrgica un factor muy importante para garantizar un sistema efectivo de salud.

Durante la cirugía se debe lidiar tanto con el riesgo técnico de los procedimientos en sí mismos como con el hecho de que el paciente se encuentra en un estado de inestabilidad y sedación inducido por la anestesia.

Dada la diversidad de casos y circunstancias de los pacientes, resulta complejo concretar las ratios de complicaciones importantes y muertes. Se estima que casi 7 millones de pacientes quirúrgicos sufren este tipo de complicaciones cada año, de los cuales 1 millón mueren durante o seguidamente a la operación. La mitad de estos incidentes adversos ocurren bajo atención quirúrgica y, en aproximadamente esta misma proporción, se consideran evitables [2].

Una de las contribuciones más importantes para la mejora de la seguridad en intervenciones quirúrgicas es la monitorización, especialmente cuando el paciente se encuentra bajo los efectos de la anestesia. Los estándares de este tipo de monitorización incluyen un control ininterrumpido de oxigenación, ventilación y perfusión, para realizar un seguimiento de la saturación de oxígeno en sangre, de la cantidad de oxígeno que se respira y de la distribución de flujo en el cuerpo, respectivamente. La detección de anomalías en los valores de oxigenación durante una intervención permite al personal correspondiente realizar medidas correctivas antes de tener otros indicios clínicos apreciables; evitando inestabilidades hemodinámicas o arritmias letales. Los principales parámetros controlados son: el valor de la saturación de oxígeno en sangre, el gasto cardíaco, el volumen sistólico, el valor de la presión diastólica, sistólica y arterial media.

Todos estos parámetros son una fuente muy rica de información que gestionada directamente de forma digital permite crear una herramienta clave en una intervención quirúrgica. A la vez que la operación real, se tiene activa la descripción numérica de la misma, sobre un paciente digital. Para ello, se define el paciente a través de sus características físicas y hemodinámicas. Entre las primeras se encuentran la altura, peso, edad y sexo. En relación con la hemodinámica del paciente se cuenta con la ratio de respiraciones por minuto, el ritmo cardíaco y la presión arterial sistólica y diastólica. En base a los parámetros que se controlan del paciente real, se va recalculando automáticamente el estado del paciente digital. Con la ventaja de que en este paciente digital se puede simular el desarrollo de la intervención a mayor velocidad. Por lo tanto, se tiene con un mayor margen de tiempo, información sobre las complicaciones que pueden surgir. Pudiendo adelantar la toma de medidas preventivas y controlar mejor el desarrollo de la operación. Es la creación de esta herramienta de predicción cardiovascular la motivación del proyecto al que pertenece el presente trabajo.

Esta herramienta se puede usar también con carácter previo a la operación. Una vez definido el

paciente digital, se pueden programar y simular los eventos que tienen lugar durante la operación, con el fin de ver cómo van a ir evolucionando los parámetros hemodinámicos del mismo. La simulación va a proporcionar información valiosa a considerar por los profesionales sanitarios antes de llevar a cabo la operación. Los cuales pueden hacer uso de los resultados de la misma para mejorar las condiciones del paciente antes de entrar en quirófano; mediante pérdida o ganancia de peso, por ejemplo.

La creación de esta herramienta es un objetivo ambicioso que, como cualquier proyecto de este tipo, requiere un proceso de desarrollo minucioso y progresivo. Para empezar, se requiere un modelo matemático capaz de describir de una forma lo más realista posible el funcionamiento del sistema hemodinámico del cuerpo humano. Para ello, se necesitan ecuaciones que definan apropiadamente el sistema circulatorio, el sistema respiratorio y el sistema regulatorio.

”Computational Simulation Tools for Health Monitoring and Control of Cardiovascular Responses to Surgical Alterations” es el nombre del proyecto y se está desarrollando en el grupo de Mecánica de Fluidos Computacional (MFC-T21) del Área de Mecánica de Fluidos de la Universidad de Zaragoza con el apoyo de la empresa financiadora DEXTERA AS.

1.2. Descripción fisiológica del cuerpo humano

El sistema circulatorio del cuerpo humano es el encargado de bombear, transportar y distribuir la sangre por todo el cuerpo. El corazón es el centro de este sistema y es el órgano muscular que hace circular la sangre. Éste está controlado por un sistema de señales eléctricas. El inicio de su contracción se debe a una señal eléctrica que proviene del nódulo sinusal. Es decir, es esta zona celular localizada en la aurícula derecha (la cavidad superior derecha del corazón) la encargada de controlar el ritmo cardiaco.

El sistema circulatorio consta de dos recorridos que parten del corazón; la circulación pulmonar y la circulación sistémica.

La circulación pulmonar empieza en la arteria pulmonar. Esta gran arteria se ramifica en dos para llevar la sangre del corazón a ambos pulmones. La sangre, una vez se ha oxigenado y ha reducido su contenido de dióxido de carbono, regresa al corazón a través de las venas pulmonares.

Esta sangre oxigenada que regresa al corazón se distribuye al resto del cuerpo a través de la circulación sistémica. La aorta es la arteria que sale del corazón y se ramifica para que la sangre llegue a todos los tejidos del cuerpo humano, De este modo, se cubren todas las necesidades tisulares de oxígeno de los mismos. Los vasos sanguíneos de estas ramificaciones van disminuyendo su tamaño y diámetro hasta llegar a los llamados capilares. Estos vasos diminutos conectan las pequeñas ramificaciones arteriales (las arteriolas) con las pequeñas ramificaciones venosas (vénulas). Las paredes de los capilares son extremadamente finas porque en ellos es dónde se produce la perfusión capilar. El oxígeno y los nutrientes que se transportan en la sangre se transfieren a los tejidos, a su vez, los productos de desecho entran en la sangre. Esta sangre se dirige de nuevo al corazón a través de las vénulas, primero, y de las venas después. Las venas van aumentando progresivamente su tamaño y diámetro hasta que la vena cava superior y la vena cava inferior se unen en la vena cava. Esta es la que reintroduce la sangre exhausta en el corazón justo antes de ser enviada de nuevo a los pulmones, con lo que su ciclo de transporte comienza de nuevo. La figura 1.1 expone este proceso.

La circulación sistémica se puede clasificar en cinco ramificaciones principales: la coronaria, la cerebral, la renal, la esplácnica y la muscular. En la zona coronaria se encuentran los vasos que envuelven el corazón; en la zona renal están los riñones; la zona esplácnica recoge tanto el intestino como el hígado o el bazo y la zona muscular contempla las cuatro extremidades, tal y como se muestra en la misma figura 1.1.

El sistema respiratorio se compone de los órganos que poseen los seres vivos para intercambiar gases con el medio ambiente. El órgano principal en este sistema en los humanos es el pulmón. El proceso de difusión pasiva tiene lugar en los alvéolos dónde se realiza el intercambio gaseoso. Así, la sangre exhausta capta el oxígeno atmosférico y se deshace del dióxido de carbono que los tejidos le han aportado como deshecho metabólico.

Los músculos respiratorios son el diafragma y los músculos intercostales. Al inspirar se produce una contracción del diafragma que desciende para ampliar la cavidad torácica y permitir que el aire entre en

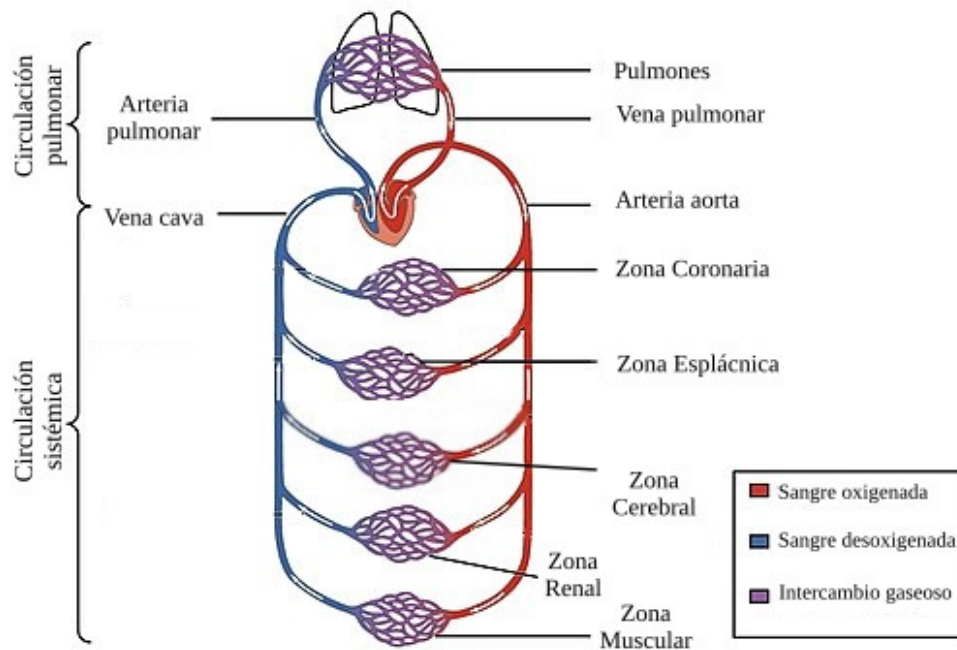


Figura 1.1: Circulación pulmonar y circulación sistémica.

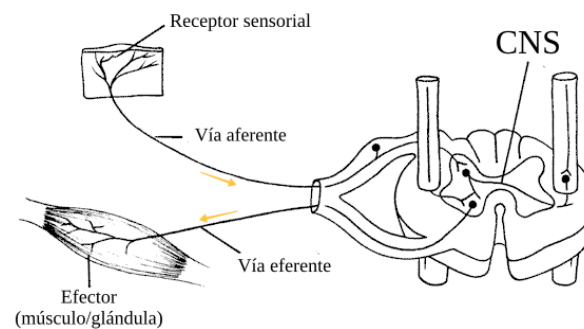


Figura 1.2: Vía aferente y eferente. [3]

los pulmones. En la exhalación el diafragma se relaja y sube, al disminuir su tamaño ayuda a expulsar el aire de los pulmones al exterior. Los nervios respiratorios son los que, a través de señales del sistema nervioso central (CNS), ajustan de forma automática la frecuencia respiratoria.

El sistema de regulación del cuerpo humano se compone del sistema nervioso y el sistema endocrino. Es un trabajo conjunto de ambos sistemas el que garantiza el correcto funcionamiento corporal. Para ello, se deben mantener constantes determinadas características del medio interno, como pueden ser; la temperatura, la presión arterial, la concentración de sustancias químicas en sangre o la cantidad de agua; entre otras.

Las neuronas o células nerviosas son las que transmiten las señales internas y externas a los centros integradores o el CNS. La primera señal, la que se genera en las células nerviosas, se denomina aferente. Desde estos sistemas integradores se envían señales de control que llegan a los efectores a través de las neuronas eferentes. Los efectores son los músculos o glándulas que generan estos cambios pertinentes. La figura 1.2 representa este proceso.

El sistema endocrino es el encargado de la liberación directa de determinadas sustancias químicas a la sangre. Estas sustancias son las hormonas y se transportan por el flujo sanguíneo a todos los órganos

y tejidos para provocar en algunos de ellos determinadas respuestas. Su liberación se puede deber a una estimulación localizada o general, lo mismo ocurre con su efecto, pueden afectar a un tejido completo o a varios de ellos. Por ello, la actuación de estas señales hormonales no es instantánea, una vez liberadas pueden tardar unos segundos en llegar a su destino.

En el sistema de regulación corporal, como en cualquier otro sistema regulador, se deben distinguir una serie de componentes. En primer lugar, está la variable a controlar, el parámetro que se debe mantener dentro del valor de unos márgenes concretos. Los sensores, son los encargados de medir y comunicar el nivel al que se encuentra esta variable a controlar, en este caso, las células o neuronas aferentes. Es en el controlador dónde tiene lugar la gestión de dicho nivel. El controlador es el centro integrador o el CNS, y es ahí donde se genera una respuesta a la señal de entrada hacia los actuadores. Estos son los encargados de mantener o ajustar la variable controlada, los efectores en el cuerpo humano. Para ajustar el valor de la variable a controlar los efectores siempre tienen limitaciones físicas y temporales. Todos los procesos de regulación requieren acciones concretas y tiempo.

Uno de los parámetros que se debe controlar para garantizar un correcto funcionamiento del sistema circulatorio es la presión arterial en sangre. Éste debe ser superior al límite que garantiza que la sangre se está bombeando con la energía suficiente para que les llegue el flujo que necesitan a todos los tejidos corporales. Adicionalmente, no basta con que la cantidad de sangre sea suficiente si esta no transporta el oxígeno que el metabolismo tisular requiere. Por ello, fisiológicamente se controla tanto la presión arterial media (MAP) como la concentración de oxígeno en sangre. Así, las señales aferentes existentes en el cuerpo humano pueden ser barorreflejas (de presión) o quimiorreflejas (de concentración química).

Los cambios que los efectores realizan en el sistema circulatorio buscan garantizar un adecuado suministro de oxígeno en todos los tejidos. Cuando el contenido de oxígeno en sangre o la presión arterial no es suficiente, el flujo se redistribuye hacia las zonas sistémicas más importantes, con mayores necesidades metabólicas. Éstas son la circulación cerebral y la coronaria. Fisiológicamente, se produce una vasodilatación en estas zonas y una vasoconstricción en el resto de zonas sistémicas. El flujo circula hacia las zonas que menor resistencia oponen, las que se han vasodilatado. Además, el ritmo cardiaco se acelera y el corazón aumenta el volumen de sangre que bombea para incrementar la presión arterial. La capacidad de las cámaras cardíacas se incrementa, así como lo hace el volumen de sangre circulante.

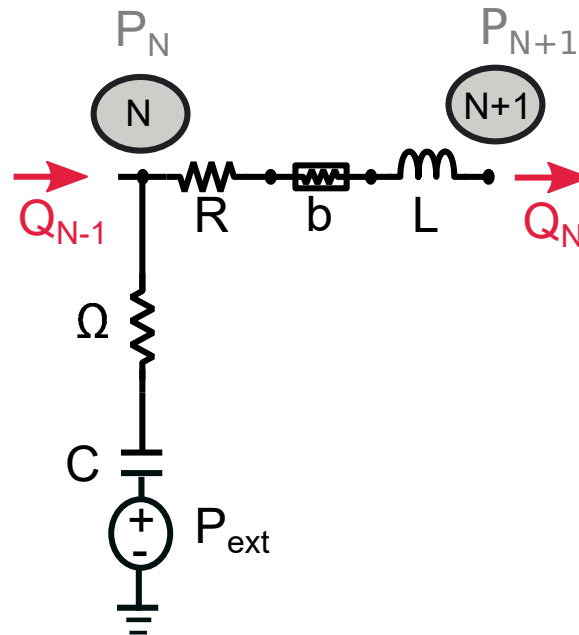
En condiciones de reposo, únicamente el 30 % del volumen total de sangre que hay en el cuerpo humano se encuentra en circulación, esta fracción de volumen se denomina volumen estresado. El resto, el volumen no estresado, se encuentra acumulado mayoritariamente en los vasos más compliantes, en las venas. La complianza o elastancia mide la facilidad que tiene la pared de un vaso para expandirse y contraerse con los cambios de presión. Por lo tanto, los vasos más compliantes son los que menor resistencia poseen para dilatarse. Los efectores pueden cambiar la proporción de volumen estresado de determinados vasos para aumentar disponibilidad de flujo y cubrir así las necesidades tisulares.

Esto tiene lugar hasta que ya no hacen falta las acciones del sistema de regulación para tener los valores adecuados de presión y contenido de oxígeno en sangre. Entonces, es cuando el sistema cardiovascular vuelve a su posición inicial o de reposo.

1.3. Punto de partida: TFG.

Este trabajo de fin de máster (TFM) es la segunda participación de la alumna en el proyecto y se ha tratado de continuar con lo realizado en el trabajo de fin de grado (TFG). En ambos casos, se ha definido, implementado y probado el modelo de autorregulación del cuerpo humano. El análisis más básico del modelo de regulación se realizó en un circuito lo más simple posible durante el TFG. Posteriormente, en el TFM, se ha definido el modelo de regulación en un circuito más realista, con mayor nivel de detalle y complejidad.

El modelo matemático empleado se basa en una descripción del cuerpo humano mediante un circuito eléctrico 0D; dónde la presión es el voltaje, el caudal es la intensidad y el volumen es la carga. Cada nodo del circuito eléctrico representa un vaso o un conjunto de vasos en el cuerpo humano y se describe mediante una combinación de resistencia (R), inductancia (L) y complianza (C), ver figura 1.3. Se denomina modelo 0D (o de dimensión cero) puesto que las ecuaciones matemáticas que lo definen dependen únicamente del



Cada nodo N se encuentra entre el nodo $N - 1$ y $N + 1$. Tiene un valor de presión (P), caudal (Q) y está sometido a una presión externa (P_{ext}). Todos los vasos se representan a través de una resistencia (R), una conductancia (C) y una inductancia (L). Los cuatro compartimentos cardíacos tienen además viscoelastancia (Ω) y válvula (b).

Figura 1.3: Circuito RLC para definir el nodo o vaso N .

tiempo. Esto es una simplificación que se obtiene de derivar las ecuaciones de flujo unidimensional (la sangre) en tubos elásticos con simetría axial con sección transversal variable (los vasos). Dichas ecuaciones se presentan en capítulo 2 del documento de referencia [4]. El método matemático de resolución es implícito. Se requiere la solución del instante de tiempo actual para resolver las ecuaciones en el siguiente instante de tiempo.

La resistencia (R) describe la resistencia que encuentra el flujo para atravesar el vaso debido al comportamiento viscoso de la sangre. La inercia (L) permite describir la inercia de la sangre y es el parámetro que previene de cambios bruscos en el flujo sanguíneo. La capacitancia o complianza (C) cuantifica el volumen de sangre en cada vaso debido a un cambio de presión.

En el caso de las cuatro cámaras cardíacas, cada una de ellas es un nodo y constan además de viscoelastancia (Ω) y válvulas (b). La viscoelastancia permite cuantificar las pérdidas de energía en la pared de cada compartimento debido al cambio de volumen elástico del mismo. La existencia de las válvulas permite describir una relación presión-caudal para determinar las caídas de presión que causan estos elementos.

El circuito hemodinámico más simplificado se construyó con 24 nodos RLC . Los cuales se identifican en el cuadro 1.1. Este circuito contaba con las cinco ramificaciones sistémicas que se describen a través de una arteria y una vena en cada zona, ver las figuras 1.4 y 1.5.

A pesar de ser un modelo simplificado, ya presentaba novedades estructurales y funcionales respecto a los de referencia [5, 6] que lo convertían en un modelo hemodinámico propio y distinto.

La primera diferencia se encontraba en la función cardio-pulmonar, puesto que se empezó a trabajar con una función atrio-ventricular más realista. Esta función se determinó con anterioridad a la implementación del sistema de regulación en el modelo simplificado y se mantiene en el simulador desde entonces en ambas versiones (la simplificada y la extensa). La elastancia cardíaca es el parámetro de las cámaras que relaciona la presión con el volumen instantáneo. Esta elastancia se define mediante una función

Zona cardiopulmonar:

- Nodo 1: Aurícula derecha
- Nodo 2: Ventrículo derecho
- Nodo 3: Arterias pulmonares
- Nodo 4: Capilares pulmonares
- Nodo 5: Venas pulmonares
- Nodo 12: Capilares enclav. pulm.
- Nodo 13: Venas enclav. pulm.
- Nodo 6: Aurícula izquierda
- Nodo 7: Ventrículo izquierdo

Zona sistémica:

- Nodo 8: Aorta ascendente
- Nodo 9: Aorta descendente
- Nodo 10: Arterias periféricas
- Nodo 11: Venas intratorácicas
- Nodo 0: Vena cava

Circulación renal

Circulación esplácnica

Circulación muscular

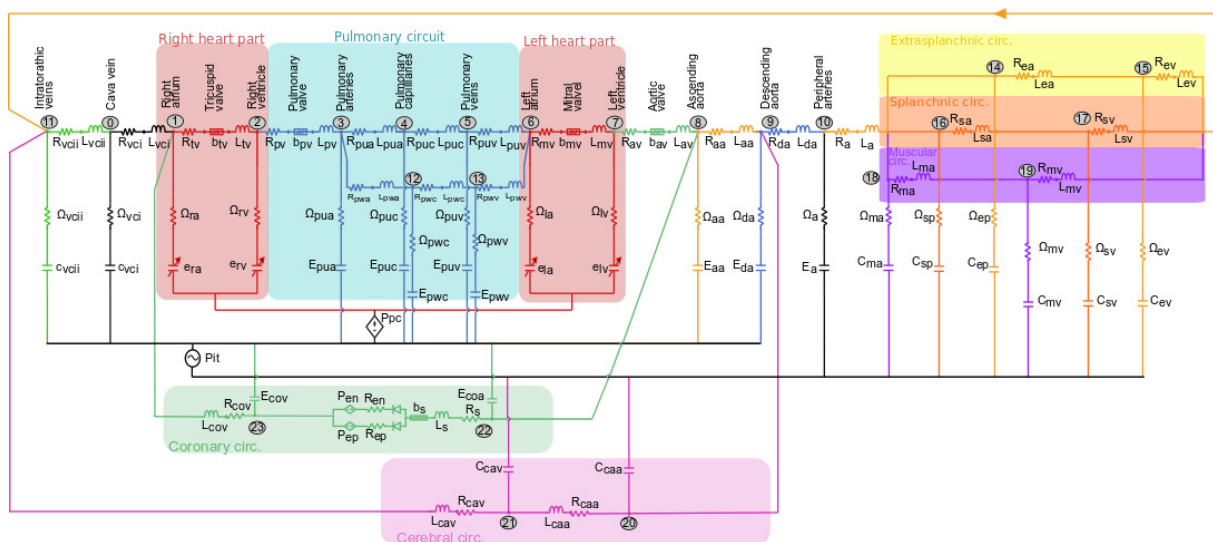
Circulación cerebral

Circulación coronaria

- Nodo 14: Vasos arteriales
- Nodo 16: Vasos arteriales
- Nodo 18: Vasos arteriales
- Nodo 20: Vasos arteriales
- Nodo 22: Vasos arteriales

- Nodo 15: Vasos venosos
- Nodo 17: Vasos venosos
- Nodo 19: Vasos venosos
- Nodo 21: Vasos venosos
- Nodo 23: Vasos venosos

Cuadro 1.1: Asociación de cada número de nodo del circuito con el nombre del vaso correspondiente.



En cada ramificación sistémica el sufijo a = arteria y v = vena.

Figura 1.4: Modelo simplificado TFG.

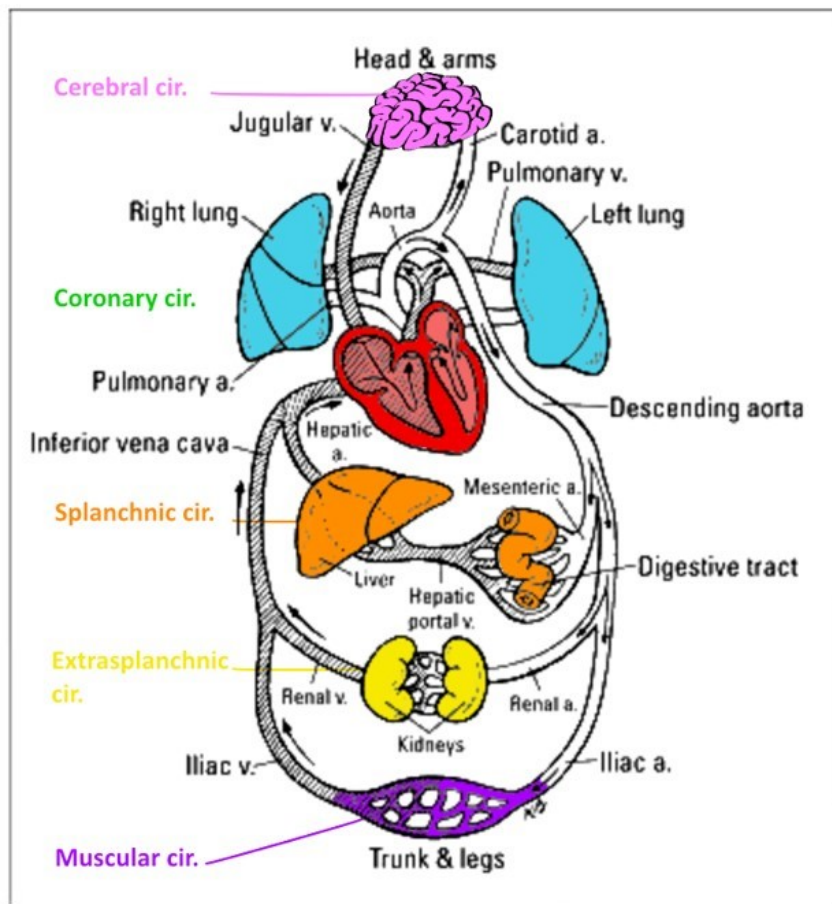


Figura 1.5: Circulaciones sistémicas

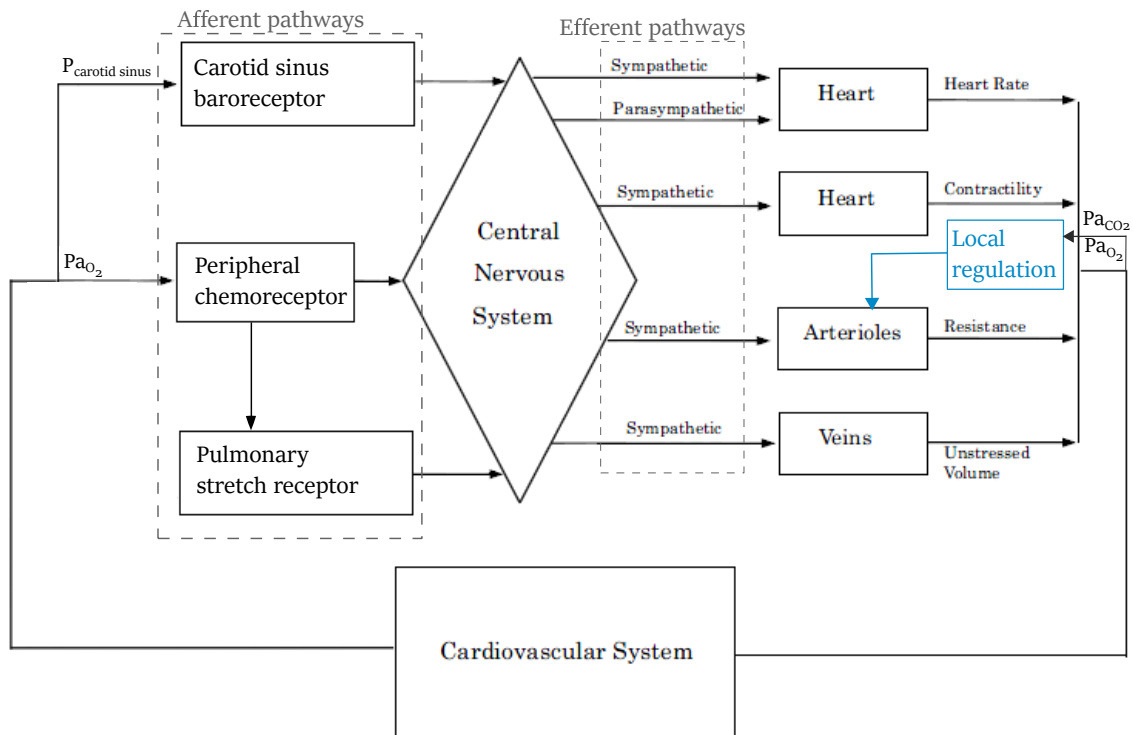


Figura 1.6: Esquema estructural de la autorregulación en el modelo simple

exponencial-coseno variable en el tiempo para describir la pulsatilidad del flujo. La elección de esta función se justifica mediante el número de parámetros que necesita para ser definida, así como su grado de exactitud. No requiere un gran número de parámetros para su completa descripción y genera una relación de presión-volumen que se adapta correctamente a las curvas fisiológicas [7].

El nivel de detalle del modelo propio era mayor respecto al de referencia. La zona coronaria estaba lo suficientemente desarrollada para poder definir la resistencia al flujo que se genera debido a la contracción del miocardio (el tejido muscular que envuelve el corazón). Además, la aorta estaba dividida en tramos y se habían definido las venas intratorácicas y la vena cava (unificando la vena cava superior e inferior).

Dicho modelo simplificado se construyó con la finalidad de tener un modelo lo suficientemente simple para poder definir y probar el modelo hemodinámico de autorregulación, sin perder de vista el detalle que se preveía necesario en versiones futuras, que lo dotarían de mayor realismo. Lo cual, a su vez, facilitaba la transición al modelo actual. Las ecuaciones principales que describen el sistema de autorregulación se adoptaron con pequeñas modificaciones del modelo de M. Ursino y E. Magosso [8]. El modelo simple, al igual que el modelo de referencia principal [8], contaba con un receptor de presión de alta (barorreceptor) y otro de composición química (quimiorreceptor). A través de ellos se obtenían las señales aferentes barorrefleja, quimiorrefleja y de ventilación pulmonar. Estas señales se gestionaban por el CNS que generaba las señales eferentes simpática (sistémica y del corazón) y vagal. Ante una situación de déficit de oxígeno (hipoxia) el sistema nervioso central podía activar también estas señales eferentes. Los efectores realizaban los cambios correspondientes en respuesta a la estimulación de estas señales eferentes. Las variaciones sobre el corazón afectaban al ritmo cardíaco y a las elastancias activas de los ventrículos. En cuanto a las zonas sistémicas (muscular, esplácnica y renal), se modificaba la resistencia de las arterias y el volumen no estresado de las venas. Adicionalmente, por medio de la regulación local, se modificaban la resistencia de las arterias en las zonas cerebral, coronaria y muscular. En la figura 1.6 se muestra el esquema de este modelo de regulación.

En este modelo hemodinámico simplificado con el módulo de autorregulación se realizaron una serie de pruebas parciales teóricas sobre las señales de regulación. De este modo se comprobó la correcta

definición matemática del sistema de regulación. Además, sobre un único paciente promedio se simularon hemorragias y situaciones de hipoxia transitoria y prolongada. Todas estas pruebas se llevaron a cabo para comparar los resultados del modelo con los proporcionados en la documentación de referencia [9]. Los resultados fueron mayoritariamente satisfactorios. El modelo de regulación quedó definido y probado de esta forma.

1.4. Objetivos.

En el trabajo de fin de máster que este documento presenta se ha definido de nuevo el sistema de regulación del cuerpo humano, pero sobre un nuevo modelo del sistema circulatorio. Para estar un paso más cerca de la herramienta de predicción cardiovascular, el modelo hemodinámico que describe el sistema circulatorio del cuerpo humano se ha desarrollado y completado. Siendo éste mucho más extenso, complejo y detallado.

El número total de vasos del modelo hemodinámico ha aumentado considerablemente, pasando de 24 a 515. En primer lugar, los órganos/músculos ya no están agrupados, se mantiene la diferenciación de las mismas zonas sistémicas (cerebral, coronaria, renal, esplácnica y muscular) pero cada una de ellas consta de un número extenso de vasos. En el modelo previo, cada zona era una rama con únicamente dos vasos: arteria y vena. En todas las zonas sistémicas menos la coronaria se definía únicamente la vía por donde la sangre oxigenada llega a los tejidos, la arteria, y la vía por donde la sangre retorna al corazón, la vena. Por lo tanto, las modificaciones que tienen lugar en el circuito de regulación sólo podían llevarse a cabo sobre los parámetros de estos vasos. Actualmente, el modelo diferencia también los tres tipos de vasos que existen entre las arterias y las venas: arteriolas, capilares y vénulas. Los capilares son los vasos de reducido tamaño y diámetro donde tiene lugar el intercambio de líquidos y gases entre la sangre y los tejidos. Estos conectan con las arterias a través de las arteriolas y con las venas a través de las vénulas. En cada zona sistémica no hay por lo tanto una sola vía, sino que ahora está definida la red correspondiente de arteriolas, capilares y vénulas para cada una de estas zonas (Cap. 5 [4]). En la figura 1.7 se expone una muestra del tipo de redes de uniones que existen entre arterias y venas actualmente en el modelo extenso.

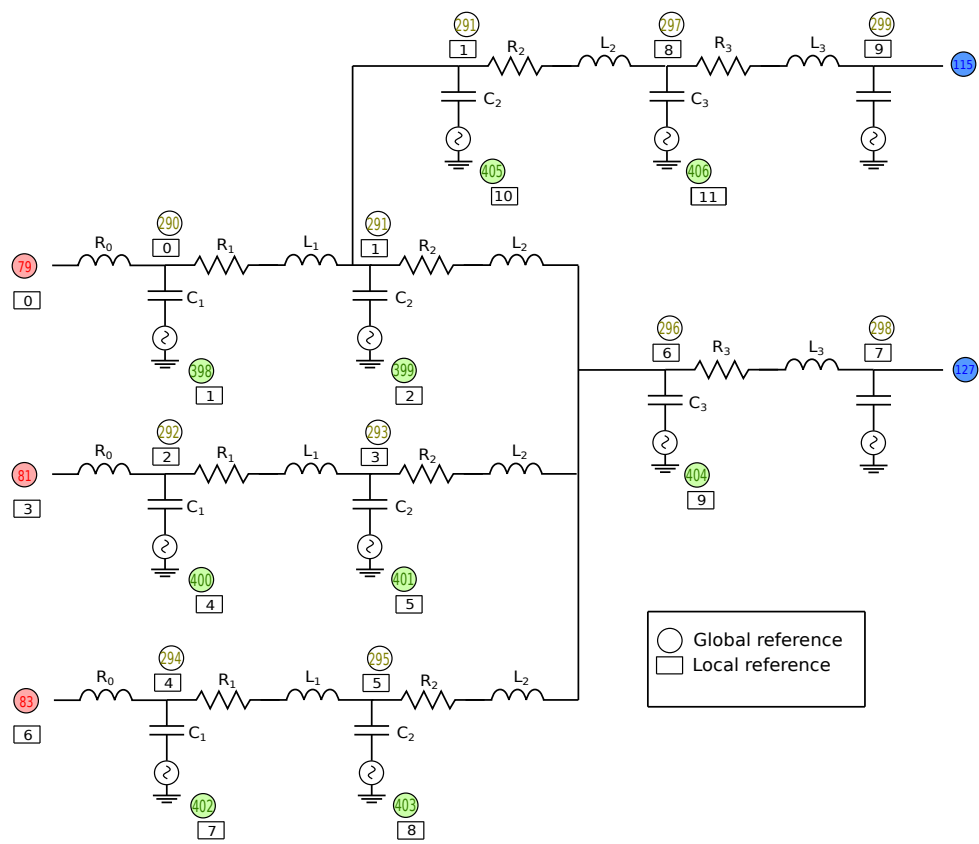
Adicionalmente, en este nuevo modelo, con carácter previo a la definición de la autorregulación, se ha desarrollado y completado el sistema de respiración. Con un sistema de respiración más preciso los mecanismos de autorregulación trabajan sobre unas señales de entrada más concretas y fiables.

Además, se ha definido la localización física de los vasos para poder tener en cuenta los cambios de presión que un cambio de posición en el paciente produce. El modelo sigue siendo 0D, las ecuaciones que describen el flujo no dependen de ninguna variable longitudinal de forma directa. Sin embargo, la localización del vaso determina la presión a la que está sometido y a través del parámetro presión se calculan los flujos. Poder simular un cambio de posición en el paciente permite probar el modelo de una forma más realista.

En el modelo simplificado (TFG), el paciente sobre el que se realizaba la simulación era único, un paciente promedio. A través de variaciones alométricas, basadas en numerosos registros, percentiles y factores de proporcionalidad, el modelo actual (TFM) tiene en cuenta las diferencias en los parámetros hemodinámicos entre pacientes (Cap. 4 [4]). Para ello, basta con definir antes de iniciar la simulación la edad, el peso, el sexo, el ritmo cardiaco y las presiones diastólica y sistólica.

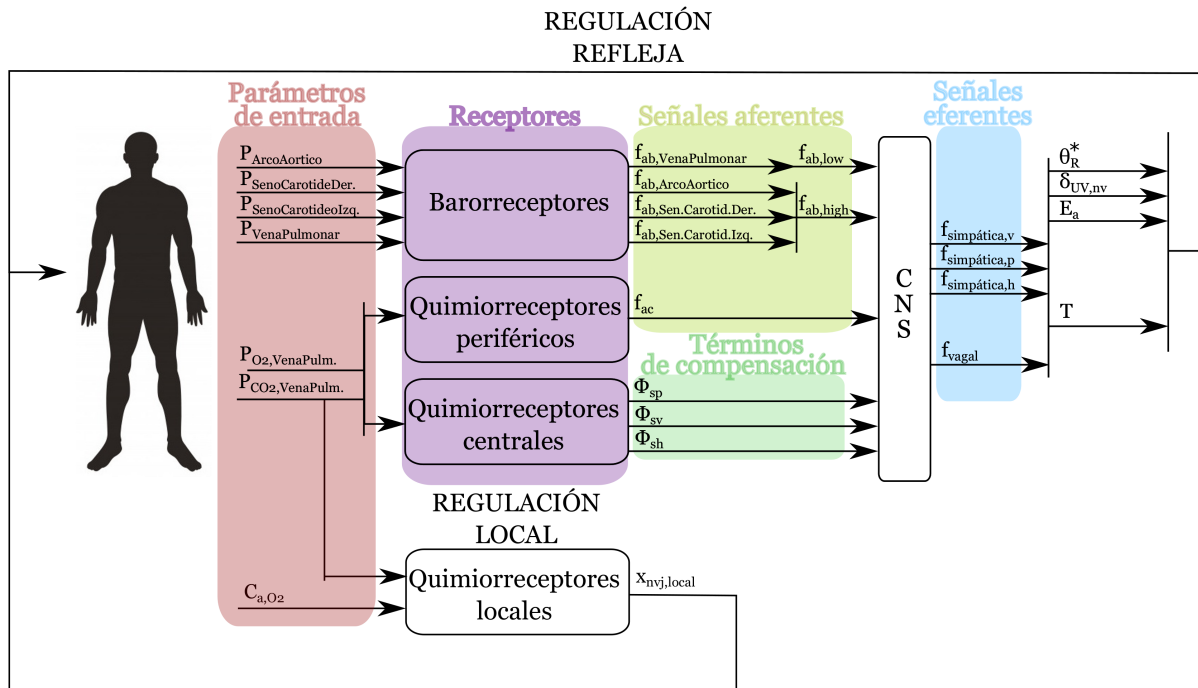
Gracias al nivel de detalle conseguido, se han podido definir con mayor precisión los receptores del modelo de regulación. Para la presión existen ahora tres puntos de control de presión de alta (ambos senos carotídeos y el arco aórtico) y uno de baja (la arteria pulmonar) [6]. Además, se hace una distinción entre la señal simpática eferente sobre los efectores que modifican las resistencias vasculares y sobre los que modifican el valor del volumen no estresado [10]. En la figura 1.8 se presenta el esquema del modelo de regulación.

Los efectores que describen la vasodilatación y vasoconstricción de los vasos en las zonas sistémicas en la versión simple, sólo podían modificar la resistencia de las arterias para simular este proceso fisiológico. Dado la actual definición de todos los tipos de vasos, estas variaciones en el valor de resistencia se aplican a todas las arteriolas y capilares de las zonas sistémicas correspondientes. Lo mismo ocurre para el caso



Sufijo 0 = arteria, 1 = arteriola, 2 = capilar, y 3 = vénula.

Figura 1.7: Ejemplo de red de unión de vasos que unen arteria y vena.



En cada ramificación sistémica el sufijo a = arteria y v = vena. P es presión total del vaso correspondiente, P_{O_2} y P_{CO_2} son las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono respectivamente y C_{a,O_2} es concentración arterial de oxígeno. f_{ab} es la frecuencia de las señales aferentes barorreflejas de cada vaso correspondiente (vena pulmonar, arco aórtico, y ambos senos carotídeos), de presión de alta (*high*) y de baja (*low*) y f_{ac} es la frecuencia de las fibras aferentes quimiorreflejas. Φ_{sp} , Φ_{sv} y Φ_{sh} son los términos de compensación dirigidos a las resistencias periféricas (*sp*), los volúmenes no estresados (*sv*) y el corazón (*sh*) que el sistema nervioso central (CNS) gestiona para modificar la frecuencia de las fibras eferentes simpáticas ($f_{simpática}$) y vagal (f_{vagal}). Las señales aferentes simpáticas son diferentes para la modificación de las resistencias ($f_{simpática,p}$) que genera el factor de cambio de resistencia adimensionalizado (θ^*_R), para las vénulas y capilares ($f_{simpática,v}$) en la obtención del incremento de volumen no estresado (*UV*) de cada vaso correspondiente (*nv*) con el parámetro $\delta_{UV,nv}$ y para el corazón ($f_{simpática,h}$) a la hora de determinar la nueva elastancia cardíaca (E_a) y el ritmo cardíaco (T).

Figura 1.8: Esquema completo de los circuitos de regulación.

de las variaciones de volumen no estresado, en la versión extensa existen las vénulas. En ellas es dónde se aplican los cambios en el valor de volumen no estresado, puesto que son el tipo de vaso más compliant del sistema. Más complianza implica mayor facilidad de cambio de volumen por un cambio de presión; mayor capacidad para acumular volumen de sangre no estresado y, por lo tanto, mayor disponibilidad de volumen no estresado. Obtener resultados globales similares asumiendo estas diferencias entre modelos ha sido uno de los retos del trabajo.

La dificultad no erradica únicamente en asumir un número mayor de vasos sino en el hecho de que a través de la descripción matemática el sistema de regulación proporciona nuevos valores absolutos para el caso de estas resistencias y volúmenes no estresados. Los cuales ya no corresponden de forma directa con un nuevo valor para un nodo definido sino con un conjunto de nodos que son vasos de distintos tipos (arteriolas, capilares y vénulas, según el caso). Para lo cual, se han desarrollado dos ajustes independientes.

En el caso de las resistencias, se ha adimensionalizado la ecuación de referencia, generando un factor de cambio en vez de un valor absoluto. Para el caso del volumen no estresado, se determina cuánto varía dicho volumen en cada zona sistémica entre dos instantes de tiempo de cálculo, a través de los valores absolutos que proporcionan las ecuaciones de regulación. Este incremento o decremento, según corresponda, se distribuye en función de la complianza relativa de cada vénulas en las zonas sistémicas correspondiente. Es decir, se determina cuál es la complianza relativa de cada vénula respecto a la complianza total de todas las vénulas de la zona sistémica a la que pertenece. Conforme a este valor se divide el volumen de cambio determinado por los efectores de forma óptima. Esto permite asignar a cada vénula el cambio de volumen no estresado que le corresponde. La variación total de volumen no estresado (absoluto) en cada zona es la suma de las variaciones de volumen no estresado en cada vénula y tiene el valor que el efector determina. Las vénulas más compliantes son las que se someten a mayores cambios de volumen.

De forma similar a un circuito clásico de regulación en ciclo cerrado, el modelo hemodinámico de autorregulación trabaja respecto a unas determinadas constantes de referencia. Las cuales, son el valor de los parámetros hemodinámicos controlados en situación de reposo o equilibrio, también denominada situación basal, diferentes para cada paciente. Cuando se producen variaciones respecto a estos valores, es cuando el sistema de regulación se activa y realiza las modificaciones necesarias para volver a esta situación de reposo. Bajo la posibilidad de descripción de cada paciente, que el modelo desarrollado ofrece, todas las constantes de referencia del modelo de autorregulación se deben recalcular y reajustar. Además, como existe una dependencia secuencial de las señales, para redefinir todas las constantes del modelo matemático de autorregulación se requiere un orden concreto. El método mediante el cual se da el valor correcto a estas constantes (cada vez se inicia la simulación), también ha sido objeto del presente trabajo. El modelo matemático de regulación completo del circuito hemodinámico se presenta en el capítulo 2.1 de la memoria.

En el caso de la definición del parámetro complianza (C) en los distintos vasos y zonas del circuito hemodinámico también se han incluido nuevas ecuaciones. Las cuales, se han probado en el presente trabajo para determinar qué combinación de complianzas variables es más realista. La complianza en el modelo simplificado (TFG) únicamente era variable en el caso de las arterias y las venas. Actualmente se dispone de la posibilidad de que los cambios de volumen en el resto de vasos puedan tener efecto sobre el valor de este parámetro. Para la realización de este análisis se ha definido de forma diferenciada posibilidad de que la complianza sea variable también en la zona pulmonar, en la zona cardiaca y en las arteriolas y las vénulas. La definición de estas ecuaciones no concierne al presente trabajo, pero si la determinación de la combinación óptima de complianzas variables. Lo cual se introduce también en el capítulo 2.1.

Por primera vez en este proyecto, se disponen de datos clínicos. Lo cual, es también un avance puesto que todas las pruebas previas hasta la fecha, en el modelo simplificado, eran en base a fuentes secundarias. Por esta razón también, se ha considerado adecuado comprobar el funcionamiento de la autorregulación a la vez que se determina la mejor combinación de complianzas variables. El modelo de regulación y los distintos modelos de complianzas variables tienen un efecto importante en los cálculos del circuito hemodinámico a la hora de simular intervenciones reales.

Los datos clínicos provienen de 7 pacientes sometidos a una intervención laparoscópica. Durante los primeros minutos de este tipo de intervenciones se llevan a cabo un cambio de inclinación de la camilla y una inclusión de cristaloides, para mejorar las condiciones hemodinámicas del paciente durante

la intervención. Estos eventos se han programado y simulado. Posteriormente, se han comparado los resultados del programa con los reales del paciente.

En resumen, el objetivo principal de este trabajo de fin de máster es la definición y prueba del sistema de regulación en un modelo hemodinámico complejo. Para ello, se tiene que lidiar con el ajuste de las ecuaciones de regulación para un modelo propio y con todos los avances que han tenido lugar entre el modelo simplificado, con el que se trabajó en el TFG, y el actual. Entre ellos se encuentran principalmente: las complianzas variables para los distintos vasos, el destacable aumento en el número y tipo de vasos y la capacidad de definición de distintos pacientes.

Después de esta breve introducción al trabajo realizado se da paso a la definición del sistema de regulación implementado y a la presentación de los casos de complianza variable que existen en circuito hemodinámico. Lo cual se realiza en el capítulo 2.

Capítulo 2

Modelo hemodinámico

2.1. Sistema de regulación

El sistema de regulación implementado en el modelo hemodinámico contempla tanto la regulación refleja como la regulación local que ocurren de forma fisiológica en el cuerpo humano.

La regulación refleja consta de señales aferentes, CNS, señales eferentes y efectores. La regulación local actúa, como su propio nombre indica, de forma local. Es la concentración parcial de oxígeno (Ca_{O_2}) y la presión parcial de dióxido de carbono (Pa_{CO_2}) correspondiente en cada vaso, la que provoca cambios en el propio vaso.

La descripción esquemática de ambos sistemas de regulación se presenta en la figura 2.1.

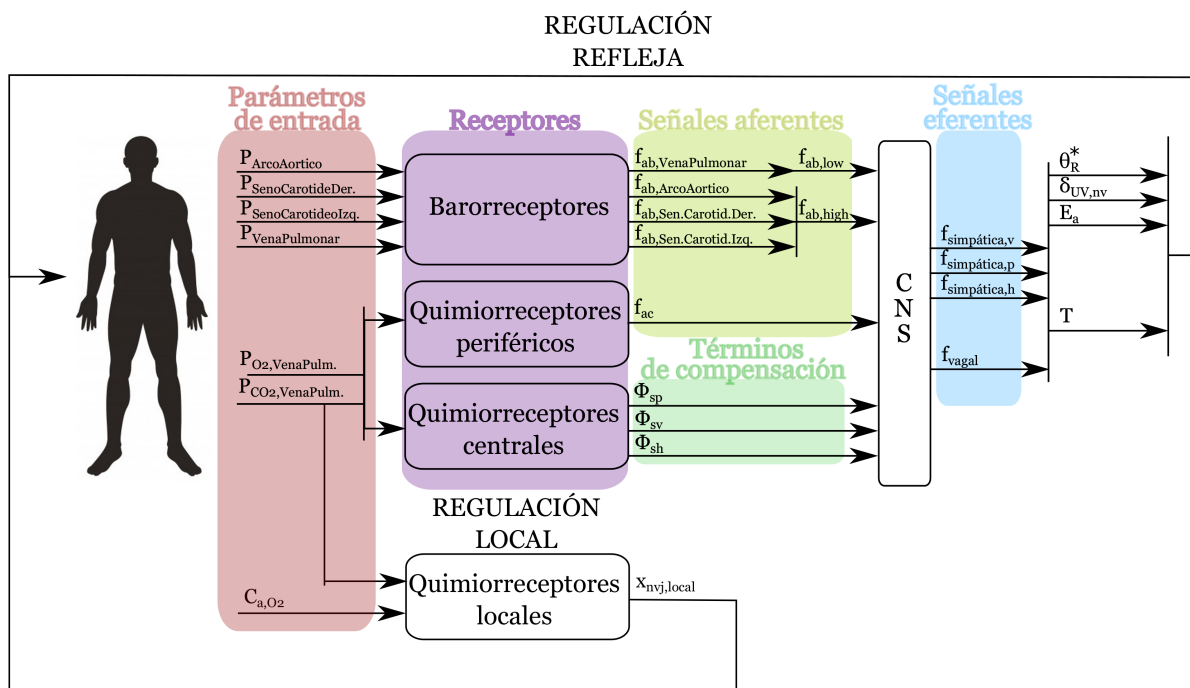


Figura 2.1: Regulación refleja y regulación local del modelo.

El circuito hemodinámico trabaja en círculo cerrado y para un funcionamiento óptimo y realista posee un sistema complejo de autorregulación. A su vez, consta también de un modelo respiratorio. A través del cual se calcula el intercambio alveolar de oxígeno, y las presiones parciales de oxígeno y dióxido de

carbono en los vasos que componen el circuito.

2.1.1. Sistema de regulación refleja. Señales aferentes

El modelo reacciona ante los dos tipos de estímulos comentados en el capítulo de introducción 1: de presión y químicos. La señal aferente barorreflexa se obtiene a través del control de la presión en los senos carotideos, en el arco aórtico y en los receptores cardiopulmonares. A su vez, la señal quimiorreflexa controla la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en sangre. En el presente modelo, el punto de control de estas presiones parciales es la vena pulmonar. La figura 2.2 presenta los receptores y las señales aferentes en el sistema.

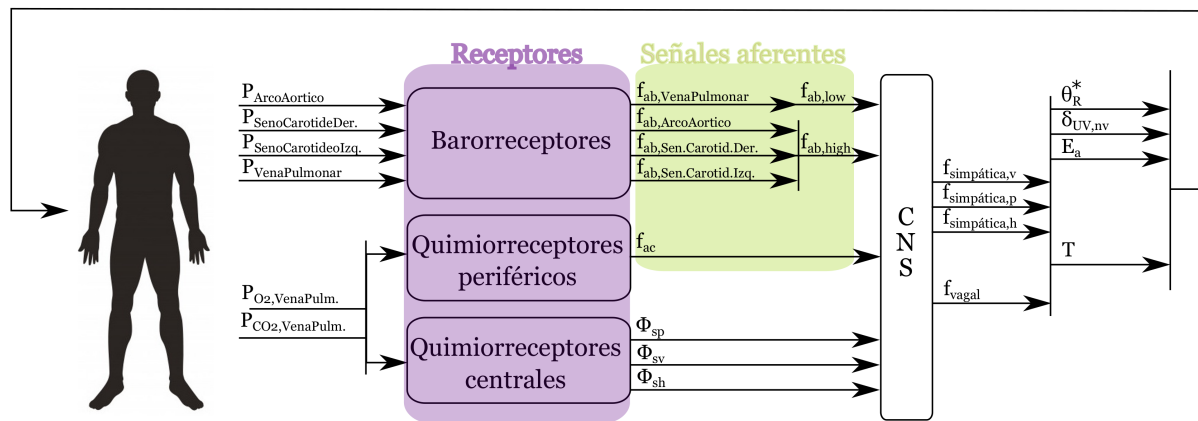


Figura 2.2: Receptores y señales aferentes en la regulación refleja.

Barorreceptores

Un barorreceptor es un tipo de neurona sensorial que se excita con el estiramiento del vaso sanguíneo. Por lo tanto, cuando hay un incremento en la presión, estos elementos mandan información al sistema nervioso central (a través de las señales aferentes) y el sistema de control barorreflexo gestiona una respuesta contraria al cambio que la ha desencadenado, para hacer que la presión adquiera de nuevo unos valores normales.

El cuerpo humano consta de diversos barorreceptores de alta y baja presión situados en distintos vasos sanguíneos. En el caso del modelo previo, sólo se podía tener en cuenta el valor de la presión en el seno carotideo. Lo cual permitía llevar a cabo la regulación barorreflexa del circuito sanguíneo, pero de una forma simplificada [9].

Dado que el modelo actual es mucho más detallado, los puntos de control de presión también lo son. Es por ello que el modelo actual permite contemplar los principales sensores de presión dominantes en el cuerpo humano: los que se localizan en ambos senos carotideos (izquierdo y derecho) y el arco aórtico, como puntos de presión alta y los receptores cardiopulmonares, como punto de presión baja [6, 11].

La presión arterial se regula entorno a un rango estrecho de presiones; la presión media arterial en adultos se encuentra entre los 85 y 100 mmHg. Un valor correcto de presión arterial garantiza un valor de caudal adecuado capaz de llegar a todos los órganos del cuerpo.

Los barorreceptores son muy sensibles; por lo tanto, cambios pequeños en la presión alrededor de un valor promedio concreto tienen efectos importantes. Dicho valor de presión cambia entre distintos pacientes y también para un mismo paciente cuando se hace ejercicio, cuando existe hipertensión, cuando existen fallos en el corazón, cuando se inyectan volúmenes o hay una hemorragia y ante cambios posturales. La propia respiración también tiene un efecto a través de la presión intra-torácica generada. Los barorreceptores están activados también cuando hay niveles normales de presión de sangre para poder informar al cerebro de posibles incrementos o decrementos en esta presión.

El sistema barorreflejo provoca una rápida respuesta opuesta al efecto que la lo activa. Una elevada presión de la sangre causa de forma refleja un decremento en la misma. Esta presión que ha decrecido hace disminuir a su vez la señal barorrefleja por lo que el ritmo cardiaco aumenta para evitar un decremento excesivo de esta presión regulada y así llegar a los niveles normales de la misma. El sistema barorreflejo puede empezar a actuar en un tiempo menor al del ciclo cardiaco (fracciones de segundo), lo cual hace que los ajustes barorreflejos sean clave ante las hipotensiones posturales.

El modelo matemático empleado tiene en cuenta la forma sigmoidea del flujo pulsátil y la sensibilidad de los barorreceptores no solo ante la presión media sino también ante su rango de variación. Para ello, se ha definido una ecuación diferencial de primer orden, con una ganancia estática y una ganancia dependiente del ratio de cambio, en serie con una función estática de ajuste sigmoideo [6].

Los cambios en la presión de alta tienen un efecto directo en la presión arterial a través de la modificación de las funciones cardiacas (ritmo cardiaco y contractibilidad), las resistencias vasculares y los volúmenes no estresados. Los receptores cardiopulmonares actúan de forma paralela detectando cambios en la precarga, poscarga y contractibilidad del corazón [12–15]. Lo cual también acaba teniendo efecto sobre el ritmo cardiaco y las resistencias vasculares [16, 17].

Tal y como se ha indicado en el capítulo anterior 1, los parámetros que describen la función estática de ajuste sigmoideo se han obtenido del modelo de referencia de Ursino [5]. Los cuales fueron determinados de acuerdo con los datos obtenidos por Chapleau y Abboud en condiciones de flujo no pulsátil [18]. Además, las ganancias estáticas y variables (para tener en cuenta la forma sigmoidea del flujo) se definen de acuerdo con los resultados de Kubota [19].

De este modo, las ecuaciones que describen el funcionamiento de los receptores de presión de alta en el cuerpo humano son:

$$[AB1] \quad \tau_{p,b} \cdot \frac{d\tilde{P}_j(t)}{dt} = P_j(t) + \tau_{z,b} \cdot \frac{dP_j(t)}{dt} - \tilde{P}(t) \quad (2.1)$$

$$[AB2] \quad f_{ab,j}(t) = \frac{f_{ab,min} + f_{ab,max} \cdot \exp\left(\frac{\tilde{P}_j(t) - P_{n,j}}{k_{ab}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{\tilde{P}_j(t) - P_{n,j}}{k_{ab}}\right)} \quad (2.2)$$

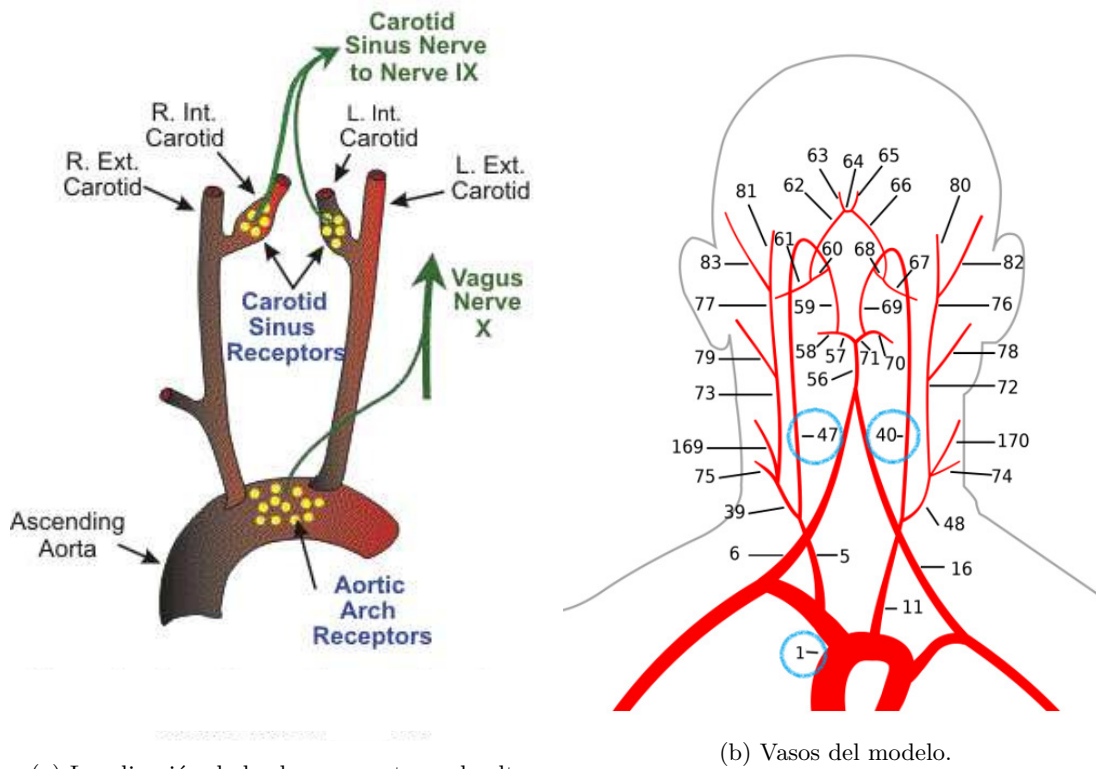
con $\tau_{p,b}$ y $\tau_{z,b}$ constantes de tiempo para el polo y el cero del bloque dinámico lineal, P_j es la presión transmural ($P_{r,carotid,trans} = P_{r,carotid,abs} - P_{it}$, P_{it} = Presión intratorácica) en el punto correspondiente $j = r,carotid, l,carotid$ y $arch$ (ambos senos carotídeos y el arco aórtico), \tilde{P}_j es la actividad del seno nervioso correspondiente y la variable de salida del bloque dinámico (con dimensión de presión), f_{ab} es la frecuencia de las fibras aferentes, $f_{ab,max}$ y $f_{ab,min}$ son los límites superiores e inferiores de frecuencia de descarga, $P_{n,j}$ es el valor medio de la presión pulsátil, distinta para cada punto correspondiente j y para cada paciente simulado, y k_{ab} es un parámetro con dimensión de presión relacionado con la pendiente de la función estática en su valor promedio. Se denota con G_b el valor máximo de ganancia en los receptores. ([AB1] es una etiqueta que se ha asignado a la ecuación).

Las ecuaciones que describen el control sobre la presión de baja en el sistema se simplifican mínimamente respecto a las ecuaciones de presión de alta. En este caso, no hay una constante de tiempo para el cero ($\tau_{z,b} = 0$) que permita tener en cuenta el ratio de variación de la presión. Como la presión de baja es más pequeña, también lo es su ratio de variación, resultando este casi irrelevante cuando se tiene en cuenta el cambio promedio de esta.

$$\frac{d\tilde{P}_{pv}(t)}{dt} = \frac{P_{pv}(t) - \tilde{P}_{pv}(t)}{\tau_{p,bv}} \quad (2.3)$$

$$[AB3] \quad f_{ab,pv}(t) = \frac{f_{abpv,max} \cdot \exp\left(\frac{\tilde{P}_{pv}(t) - P_{n,pv}}{k_{ab,pv}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{\tilde{P}_{pv}(t) - P_{n,pv}}{k_{ab,pv}}\right)} \quad (2.4)$$

A continuación, se presentan brevemente los puntos concretos del modelo para el control de la presión sanguínea. Los puntos de presión de alta se muestran en la figura 2.3.



(a) Localización de los barorreceptores de alta.

(b) Vasos del modelo.

Figura 2.3: Localización de los vasos que son puntos de control de presión de alta.

- Arco aórtico. Numero de vaso 1 en la figura 2.3b.
- Seno carotideo interno izquierdo. Vaso número 40 en la figura 2.3b.
- Seno carotideo interno derecho. Vaso número 47 en la figura 2.3b.

La presión de baja se controla en un único punto:

- Vena pulmonar. Vaso número 519 del modelo, es la vena que transporta la sangre desde los pulmones hacia la aurícula izquierda.

Un estudio más detallado sobre el funcionamiento y el tratamiento de las señales aferentes se llevó a cabo en la primera implantación del sistema de autorregulación en el modelo previo simplificado [9].

■ Definición numérica de los parámetros

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones previamente presentadas (Ecuaciones 2.1 - 2.4) se recogen a continuación.

BARORRECEPTORES DE ALTA		
$\tau_{z,b} = 6.370 \text{ s}$ [8]	$f_{ab,min} = 2.52 \text{ spikes/s}$ [8]	$k_{ab} = 11.76 \text{ mmHg}$ [8]
$\tau_{p,b} = 2.076 \text{ s}$ [8]	$f_{ab,max} = 47.78 \text{ spikes/s}$ [8]	$\tilde{P}_n = 92.00 \text{ mmHg}$ [8]
BARORRECEPTORES DE BAJA		
$\tau_{p,pv} = 6.370 \text{ s}$ [6]	$f_{abpv,max} = 20.00 \text{ spikes/s}$ [6]	$P_{n,pv} = 10.8 \text{ mmHg}$ [6]
$k_{ab,pv} = 1.428 \text{ mmHg}$ [6]		

■ Inicialización

El método numérico de resolución implícito requiere el valor de los parámetros derivados en dos instantes diferentes de tiempo. Es por esto que una correcta inicialización de los mismos es determinante para el correcto funcionamiento del simulador.

Al iniciar la simulación, se requiere realizar el cálculo del circuito hemodinámico completo un número determinado de veces hasta que los valores de presión y caudal son estables. Se podría decir que necesita unos cuantos ciclos de cálculo para "arrancar". El circuito hemodinámico se crea según las características de cada paciente y después se introduce el flujo en el mismo. La estabilidad de los valores de presión y caudal se alcanza cuando el valor promedio en un ciclo cardiaco de ambas variables es constante. Una vez que el flujo ha alcanzado la situación estacionaria, se calcula el valor de las presiones en el punto central de la función sigmoidea ($P_{n,j}$). Esto se realiza para cada punto de control de la señal aferente barorreleja. Para ello, se determina valor promedio de dicha presión en el último ciclo cardiaco.

Esto quiere decir que la variabilidad de sujetos que el simulador permite describir se propaga en toda la simulación, siendo estos puntos centrales de presión distintos para cada sujeto.

Quimiorreceptores periféricos

Un quimiorreceptor es un receptor sensorial especial que reacciona ante diferentes elementos químicos y genera señales biológicas. Estas señales pueden ser una acción potencial, si el quimiorreceptor es una neurona o un miocito (célula cardíaca) [20]. También pueden ser neurotransmisores, que activan una fibra nerviosa cercana si el quimio-sensor es una célula sensorial especializada, como receptor de gusto en una papila gustativa [21, 22] o en un quimiorreceptor periférico como el del glomus carotideo [23]. De forma general, un quimio-sensor detecta sustancias químicas en el ambiente interno o externo del cuerpo humano y transmite esa información al CNS para generar una respuesta ante ellas [24, 25].

Los quimiorreceptores periféricos son extensiones sensoriales del sistema nervioso periférico situados en los vasos sanguíneos para detectar cambios en la composición química de la sangre. Su función es mantener constante las concentraciones de las sustancias químicas que transporta la sangre. Estos sensores responden a variaciones en diferentes propiedades de la sangre, como baja concentración de oxígeno (hipoxia), alta concentración de dióxido de carbono (hipercapnia) y baja concentración de glucosa (hipoglucemia). La hipoxia y la hipercapnia son las condiciones más estudiadas, y son objeto de análisis en este trabajo.

El sistema respiratorio está regulado por los quimiorreceptores periféricos y centrales. Los quimiorreceptores periféricos y centrales presentan mecanismos ligeramente diferentes pero se complementan a la hora de mantener un correcto valor de pH, de presión parcial de oxígeno (Pa_{O_2}) y de presión parcial de dióxido de carbono (Pa_{CO_2}) en sangre.

En el modelo, estos quimiorreceptores están situados en la vena pulmonar. La presión parcial que se controla es la de la sangre oxigenada que sale de los pulmones hacia el corazón. Los quimiorreceptores son menos sensibles a pequeñas variaciones que los barorreceptores, pero su efecto es instantáneo. Cuando estos detectan un déficit de oxígeno o un superávit de dióxido de carbono, los impulsos aferentes llegan al CNS para desencadenar una serie de respuestas que persiguen aumentar la Pa_{O_2} .

De forma similar al modelo de los barorreceptores, el modelo de los quimiorreceptores periféricos consta de un bloque dinámico y una función estática no lineal. Sin embargo, teniendo en cuenta que los quimiorreceptores no dependen del ratio de cambio, como en el caso de los barorreceptores de baja presión, basta con un simple filtro de paso bajo de primer orden. Así se ha implementado siguiendo la ecuación descrita en la referencia por Ursino M y Magosso E [8]. La curva estática sigue en este caso una tendencia hiperbólica negativa [26] con límites físicos de saturación que se han determinado con una combinación de funciones exponenciales según se presenta en la ecuación 2.6.

Los valores de los parámetros en las ecuaciones se han definido de acuerdo con el documento de referencia [8], que a su vez se basa en los datos experimentales de Biscoe et al. [27]. Los cuales determinan que la actividad aferente permanece constante y no aumenta mientras que Pa_{O_2} sea mayor de ~ 100 mmHg.

Por lo tanto, las ecuaciones que determinan la regulación quimiorreceptora son:

$$[AC1] \quad \varphi_{ac}(Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}) = \frac{f_{ac,max} + f_{ac,min} \cdot \exp\left(\frac{Pa_{O_2}(t) - Pa_{O_2n}}{k_{ac}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{O_2}(t) - Pa_{O_2n}}{k_{ac}}\right)} \cdot [K \cdot \ln\left(\frac{Pa_{CO_2}(t)}{Pa_{CO_2n}}\right) + f] \quad (2.5)$$

$$[AC2] \quad \frac{df_{ac}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{ac}} \cdot (-f_{ac}(t) + \varphi_{ac}(t)) \quad (2.6)$$

$$K = \begin{cases} K_H & \text{if } Pa_{O_2} > 80 \\ K_H + 1,2 \cdot \left(\frac{Pa_{O_2} - 80}{30}\right) & \text{if } 40 < Pa_{O_2} < 80 \\ K_H - 1,6 & \text{if } Pa_{O_2} < 40 \end{cases} \quad (2.7)$$

Pa_{O_2} y Pa_{CO_2} son las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, los parámetros de entrada de las ecuaciones que describen la señal quimiorrefleja. $f_{ac}(t)$ es la frecuencia de los picos de las fibras aferentes, $f_{ac,max}$ y $f_{ac,min}$ son la frecuencias de saturación inferior y superior de la frecuencia de descarga, k_{ac} es un parámetro de dimensión de presión relacionado con la pendiente de la función sigmoidea en el punto central, P_{O_2n} y P_{CO_2n} son $P_{O_2}(t)$ y $P_{CO_2}(t)$ en el punto central de la función sigmoidea de la presión parcial correspondiente, f y K_H son constantes que nos permiten reproducir la respuesta estática ante cambios en CO_2 y τ_c es la constante de tiempo del bloque dinámico.

■ Definición numérica de los parámetros

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones previamente presentadas (Ecuaciones 2.5 - 2.6) se recogen a continuación.

$$\begin{array}{llll} \tau_{ac} = 2.0 \text{ s [28]} & f_{ac,min} = 0.835 \text{ spikes/s [26]} & K_H = 3.0 \text{ [29-31]} & \tilde{P}_{2ac} = 45 \text{ mmHg [26]} \\ k_{ac} = 29.27 \text{ [26]} & f_{ac,max} = 12.3 \text{ spikes/s [26]} & f = 1.4 \text{ [29-31]} & \end{array}$$

■ Inicialización

Para comenzar, al determinar las variables que definen la señal aferente quimiorrefleja, se da a las dos variables de entrada en el sistema de ecuaciones (Pa_{O_2} y Pa_{CO_2}) su valor normal teórico ($Pa_{O_2} = Pa_{O_2n} \approx 100 \text{ mmHg}$ y $Pa_{CO_2} = Pa_{CO_2n} \approx 40 \text{ mmHg}$) [8] para asegurar el correcto inicio de cálculo.

Este es solo el primer paso dado que cada paciente tiene unos valores normales de presión parcial. Lo cual, se determina de forma análoga al caso de la señal barorrefleja. Una vez inicializado el cálculo y alcanzado el estado estacionario para cada individuo. Es decir, cuando los valores de caudal y presión se repiten en cada ciclo cardiaco y respiratorio, se puede calcular cuál es el valor promedio de las variables que interesen. En este caso, se ha tomado como punto de control químico la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono en la vena pulmonar. Así, una vez alcanzado este estado estacionario se calcula el valor promedio de ambas presiones parciales en un ciclo respiratorio completo.

Tras determinar el valor de estas dos constantes (requeridas como valor referencia en la ecuación 2.5), se puede determinar el valor estacionario de la señal aferente quimiorrefleja. Para ello, basta con ejecutar las ecuaciones 2.5 y 2.6 repetidamente. Con ello, se consigue propagar este estado estacionario de las variables de entrada en el sistema y poder definir también el valor promedio de la señal aferente en condiciones basales o de equilibrio.

2.1.2. Sistema de regulación refleja. Señales eferentes

Las vías eferentes del modelo constan de las fibras neuronales simpáticas y parasimpáticas (vagales). Su actividad depende de las señales aferentes, matemáticamente se componen de una suma ponderada de las señales que los quimiorreceptores y los barorreceptores generan. Además, la información aferente

incluye un término de compensación ("offset") que está modulado por la respuesta hipóxica del CNS (cuya definición se desarrollan en el apartado 2.1.3) para el caso de las fibras simpáticas.

Las fibras parasimpáticas (vaginales) se dirigen únicamente al corazón, para participar en la regulación del ritmo cardiaco. Sin embargo, las fibras simpáticas se dirigen al corazón a la vez que a los vasos sanguíneos.

La actividad simpática genera tres señales diferenciadas [6]. La actividad simpática sobre el corazón (f_{sh}), sobre las resistencias periféricas (f_{sp}) y sobre las venas (f_{sv}). Lo cual se justifica mediante observaciones que evidencian que la actividad cardiaca y la actividad periférica simpática no cambian de forma similar ante variaciones en las señales aferentes. Así como tampoco lo hacen cuando las variaciones en las señales de entrada llegan a través del sistema nervioso central (mediante el término de compensación). Ver figura 2.4.

Se asume que la actividad simpática decrece exponencialmente con tendencia negativa ante la información aferente inhibitoria, y con una tendencia positiva, hasta un nivel de saturación, ante información aferente excitatoria. De manera similar, la información inhibitoria aferente provoca un incremento en la actividad vagal, disminuyendo el ritmo cardiaco, y una información excitatoria crea una reducción en la frecuencia vagal.

El modelo no contempla un retraso puro en el caso de la definición de las señales eferentes puesto que este se tiene en cuenta en la definición de la acción que cierra el sistema de regulación. Esta acción se define posteriormente a través de los efectores 2.1.4.

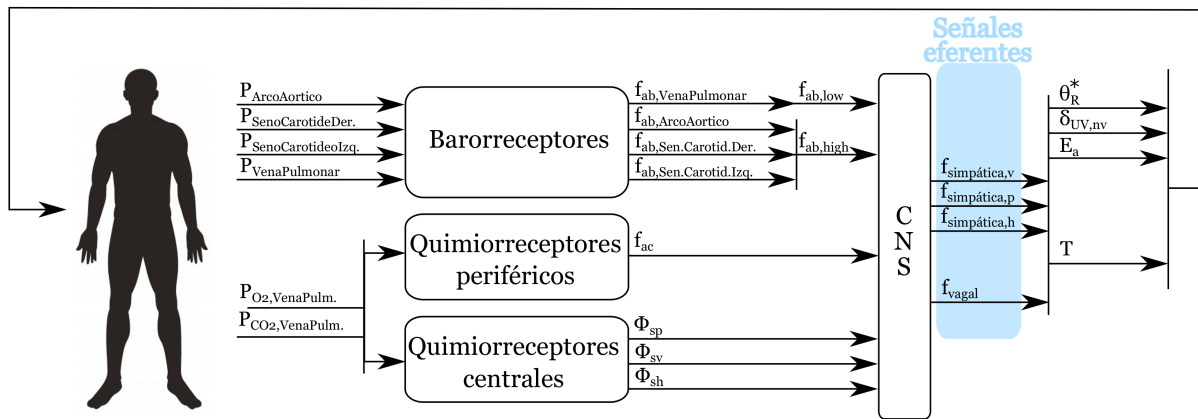


Figura 2.4: Señales eferentes en la regulación refleja.

Vías simpáticas eferentes

El sistema simpático afecta a las resistencias periféricas y los volúmenes no estresados de las zonas esplácnica, renal y muscular, así como a las elastancias activas cardiacas y al periodo cardiaco [10]. Por ello, existe una distinción entre fibras eferentes simpáticas del corazón (f_{sh}), de las resistencias periféricas (f_{sp}) y de los volúmenes no estresados venosos (f_{sv}). La función que relaciona la actividad de las fibras aferentes (baro- y quimiorreflejas) con la de las fibras eferentes simpáticas tiene una tendencia exponencial [5], en la cual se genera el valor final con una suma ponderada de todas las señales de entrada. Esta función tiene también un límite de saturación fisiológico que se impone en la ecuación. Los parámetros de dichas ecuaciones se asignan en base a las propuestas de referencia [6, 10].

Los parámetros de ponderación que introducen las señales barorreflejas son negativos, con un efecto de inhibición, ya que cuando estas señales se activan tiene un efecto vasodilatador, para bajar la presión. Por el contrario, el peso de los quimiorreceptores es positivo y por tanto excitatorio.

- Señal simpáticas sobre resistencias y volúmenes no estresados

La caracterización de la actividad de los nervios aferentes simpáticos sobre los vasos periféricos, como se puede observar en base a sus ecuaciones correspondientes 2.8 y 2.9, requiere la asignación de tres parámetros: los pesos ponderados sobre las señales aferentes (inhibitorio y excitatorio) y el término de compensación. Los términos ponderados, como ya hemos comentado, son inhibitorios para el caso de las señales barorreflejas, su activación produce vasodilatación y excitatorios para el caso de la quimiorrefleja.

El valor numérico de estos factores ponderados se basa en la propuesta de Ursino M. [32]. Los pesos sobre las señales quimiorreflejas se determinan para reproducir el efecto de la activación de esta vía aferente sobre las resistencias periféricas [33–35]. La activación hipóxica de los quimiorreceptores provoca un aumento del 60 – 70 % en la resistencia periférica total, cuando el resto de mecanismos de regulación están anulados.

■ Señal simpática sobre el corazón

La reproducción de las acciones simpáticas sobre el corazón requiere también la definición de los factores ponderados presentados en la ecuación 2.10. El factor sobre las señales barorreflejas es inhibitorio [5]. Sobre la señal quimiorrefleja se asigna un valor determinado por Daly, Scott y Karim [34,36,40]. En base a experimentación [34,36,38], la primera respuesta cardiaca (bradicardia) ante la estimulación quimiorrefleja esta predominantemente mediada por el sistema vagal [34,36,38]. En base a estos estudios, se asume que la activación de las señales quimiorreflejas aumenta la actividad simpática hacia el corazón. Así, el factor ponderado sobre la señal quimiorrefleja tiene un valor positivo.

$$\begin{aligned} [ES1] \\ f_{sp}(t) = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{bhigh,sp} \cdot f_{ab,high}(t) - W_{blow,sp} \cdot f_{ab,low}(t) \\ + W_{c,sp} \cdot f_{ac}(t) - \phi_{sp}(t))] \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} [ES2] \\ f_{sv}(t) = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{bhigh,sv} \cdot f_{ab,high}(t) - W_{blow,sv} \cdot f_{ab,low}(t) \\ + W_{c,sv} \cdot f_{ac}(t) - \phi_{sv}(t))] \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} [ES3] \\ f_{sh}(t) = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{bhigh,sh} \cdot f_{ab,high}(t) - W_{blow,sh} \cdot f_{ab,low}(t) \\ + W_{c,sh} \cdot f_{ac}(t) - \phi_{sh}(t))] \end{aligned} \quad (2.10)$$

con

$$f_{sh} = \min \{f_{sh}, f_{es,m\acute{a}x}\}, f_{sv} = \min \{f_{sv}, f_{es,m\acute{a}x}\}, f_{sp} = \min \{f_{sp}, f_{es,m\acute{a}x}\}, \quad (2.11)$$

con f_{sp} , f_{sv} y f_{sh} la frecuencia de las fibras simpáticas sobre las resistencias, los volúmenes no estresados y el ritmo cardiaco y las elastancias activas del corazón respectivamente, $f_{es,0}$, $f_{es,\infty}$, k_{es} , $f_{es,m\acute{a}x}$ son constantes (con $f_{es,m\acute{a}x} > f_{es,0} > f_{es,\infty}$), y $W_{bhigh,sp}$, $W_{blow,sp}$, $W_{bhigh,sv}$, $W_{blow,sv}$, $W_{bhigh,sh}$, $W_{blow,sh}$, $W_{c,sp}$, $W_{c,sv}$ y $W_{c,sh}$ son los pesos ponderados, elegidos para reproducir resultados fisiológicos. Finalmente, $\theta_{sp}(t)$, $\theta_{sv}(t)$ y $\theta_{sh}(t)$ son los términos de compensación que determina el sistema nervioso central ante situaciones de hipoxia (apartado 2.1.3)

Las vías barorreflejas aferentes se combinan para acabar siendo únicamente dos señales sobre las eferentes. Estas señales son la frecuencia aferente barorrefleja de alta 2.12 y de baja 2.13 [32].

$$[ES4] \quad f_{ab,high}(t) = 0,4 \cdot f_{ab,arch}(t) + 0,3 \cdot f_{ab,rcarotid}(t) + 0,3 \cdot f_{ab,lcarotid}(t) \quad (2.12)$$

$$[ES5] \quad f_{ab,low}(t) = f_{ab,v}(t) - f_{ab,v0}, \quad f_{ab,v0} = \frac{f_{abpv,max}}{2} \quad (2.13)$$

donde $f_{ab,v0}$ es el valor central en la ecuación 2.4 calculada como se indica en la ecuación 2.13. $f_{abpv,max}$ se definido previamente en el apartado 2.1.1.

■ **Definición numérica de los parámetros.**

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones previamente presentadas (ecuaciones 2.8 - 2.11) se recogen a continuación.

$$f_{es,\infty} = 2.1 \text{ s}^{-1} [8] \quad f_{es,0} = 16.11 \text{ s}^{-1} [8] \quad f_{es,m\acute{a}x} = 60 \text{ s}^{-1} [8] \quad k_{es} = 0.0675 \text{ s} [8]$$

BARORREFLEJA		QUIMIORREFLEJA
$W_{bhigh,sp} = 1 [8]$	$W_{blow,sp} = 2.5 [32]$	$W_{c,sp} = 5 [33, 34, 36]$
$W_{bhigh,sv} = 1 [8]$	$W_{blow,sv} = 0 [32]$	$W_{c,sv} = 5 [33, 34, 36]$
$W_{bhigh,sh} = 1 [8]$	$W_{blow,sh} = 2 [32]$	$W_{c,sh} = 1 [40]$

Vía vagal eferente

La determinación experimental de los parámetros de la respuesta vagal [39–41] no es tan simple como la simpática dado que este nervio no lleva solo información eferente sino también información aferente de los barorreceptores aórticos y cardiopulmonares.

El peso asignado para la señal barorrefleja es positivo, ha sido determinado de forma indirecta para minimizar la primera respuesta del sistema sobre el ritmo cardiaco [42,43]. Los quimiorreceptores también tienen un peso positivo. Esto se debe a que el cuerpo intenta aprovechar el oxígeno disponible en el primer momento del déficit [34], causando una reducción del ritmo cardiaco del 20–30 % como primera respuesta hipóxica.

La actividad vagal crece con la actividad aferente barorrefleja hasta que el límite superior de frecuencia eferente vagal es alcanzado. Para describir este comportamiento se ha hecho uso de una función sigmoidea [5]. Para el caso de los chemorreceptores se puede reproducir la respuesta cardiaca (bradicardia) mediante una dependencia lineal de la señal eferente vagal con la señal aferente quimiorrefleja.

$$[EV1] \quad f_v(t) = \frac{f_{ev,0} + f_{ev,\infty} \cdot \exp\left[\frac{f_{ab,vag}(t)}{k_{ev}}\right]}{1 + \exp\left[\frac{f_{ab,vag}(t)}{k_{ev}}\right]} + W_{c,v} \cdot f_{ac}(t) - \phi_v \quad (2.14)$$

$$[EV2] \quad f_{ab,vag}(t) = W_{bhigh,vag} \cdot f_{ab,high_{vag}}(t) + W_{blow,vag} \cdot f_{ab,low_{vag}}(t) \quad (2.15)$$

$$[EV3] \quad f_{ab,low_{vag}}(t) = f_{ab,v}(t) - f_{ab,v0} \quad (2.16)$$

$$[EV4] \quad f_{ab,high_{vag}}(t) = 0,4 \cdot (f_{ab,arch}(t) - f_{ab,arch0}) \\ + 0,3 \cdot (f_{ab,rcarotid}(t) - f_{ab,rcarotid0}) \\ + 0,3 \cdot (f_{ab,lcarotid}(t) - f_{ab,lcarotid0}) \quad (2.17)$$

$$[EV5] \quad f_{ab,j0} = \frac{f_{abj,max}}{2}, \quad j = pv, arch, rcarotid \text{ and } lcarotid \quad (2.18)$$

f_v es la frecuencia de la señal eferente vagal, $f_{ev,0}$, $f_{ev,\infty}$, k_{ev} son parámetros constantes (con $f_{ev,\infty} > f_{ev,0}$), $W_{bhigh,vag}$, $W_{blow,vag}$ y $W_{c,v}$ son los pesos de los parámetros ponderados que reproducen datos experimentales y θ_v es el término de compensación, en este caso constante.

■ **Definición numérica de los parámetros.**

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones previamente presentadas, ecuación 2.14 – 2.17 se recogen a continuación.

$$\begin{aligned} f_{ev,\infty} &= 6.3 \text{ s}^{-1} [8] & f_{ev,0} &= 3.2 \text{ s}^{-1} [8] \\ k_{ev} &= 7.06 \text{ s}^{-1} [8] & \phi_v &= -0.68 \text{ s}^{-1} [8] \end{aligned}$$

BARORREFLEJA	QUIMIORREFLEJA
$W_{bhigh,vag} = 1 [8]$	$W_{c,v} = 0.2 [8]$
$W_{blow,vag} = -1.0 [32]$	

■ **Inicialización**

Los valores iniciales de las vías eferentes ($f_{sj}(t)$, $j = p, v, h$) se pueden calcular una vez que los términos de compensación se han determinado. Los cuáles se definen a continuación en la sección 2.1.3. Dado que el resto de parámetros que intervienen en la definición de las señales eferentes han sido previamente determinados (todas las señales aferentes), una vez se sepa el valor de estos términos de compensación, las ecuaciones 2.8 - 2.10 permiten obtener el valor de las vías simpáticas eferentes.

El término de compensación en la vía eferente vagal es una constante y para su determinación no interviene el sistema nervioso central. Gracias a lo cual, el valor inicial de equilibrio de esta señal eferente vagal se puede determinar y calcular directamente. Para ello, se establece un equilibrio químico en situación estacionaria. Esto quiere decir que cuando los valores de presiones y caudales de cada paciente son estables, los términos que dependen de la composición química en la ecuación 2.14 deben compensarse. Por lo tanto, cuando no hay ningún cambio en las variables de control el sistema debe permanecer en reposo. En situación estacionaria no hay estimulación por parte de las señales eferentes. Esto se consigue imponiendo este equilibrio y recalibrando el término constante en la ecuación (el término de compensación). Ver ecuación 2.19.

El promedio de la señal aferente quimiorrefleja en el último ciclo cardiaco ($f_{ac,averaged}$) se necesita para la redefinición del término de compensación. El cálculo de dicho promedio se ha comentado en el apartado de **Inicialización** 2.1.1. Tras propagar los valores normales de presiones parciales sobre la señal aferente quimiorrefleja se puede calcular el valor promedio de dicha señal en un ciclo respiratorio.

$$[EV6] \quad \phi_v = W_{c,v} \cdot f_{ac,averaged} \quad (2.19)$$

2.1.3. Sistema de regulación refleja. Efecto de la hipoxia sobre el CNS

En superposición con las señales quimiorreflejas periféricas y barorreflejas existe otro efecto directo de la hipoxia sobre las señales simpáticas que se origina directamente en el CNS (mediado por los quimiorreceptores centrales). Para asegurar que la concentración de oxígeno es correcta en cada zona, existe un valor mínimo de presión parcial Pa_{O_2} que genera una respuesta directa del CNS. Es decir, el CNS mediante los quimiorreceptores centrales trata de garantizar un valor límite de Pa_{O_2} , por debajo del cual se activan las señales eferentes en busca del valor de presión parcial adecuado en los tejidos.

Los nervios simpáticos de los vasos periféricos y del corazón están bajo el control del CNS mediante los términos de compensación [44]. Ver figura 2.5. La dependencia de estos términos con la presión parcial arterial de oxígeno Pa_{O_2} y de dióxido de carbono Pa_{CO_2} incluye una función estática no lineal y un filtro de paso bajo de primer orden. Esta función tiene un límite superior de Pa_{O_2} sobre el cual su actividad es prácticamente nula. Cuando la presión parcial de oxígeno es suficiente, el sistema nervioso central no modifica el valor de este término de compensación para no activar el proceso de refulación. Sin embargo, cuando el valor de presión parcial está por debajo de dicho límite, el efecto de la respuesta del sistema nervioso central es decisivo para el valor final de la frecuencia simpática.

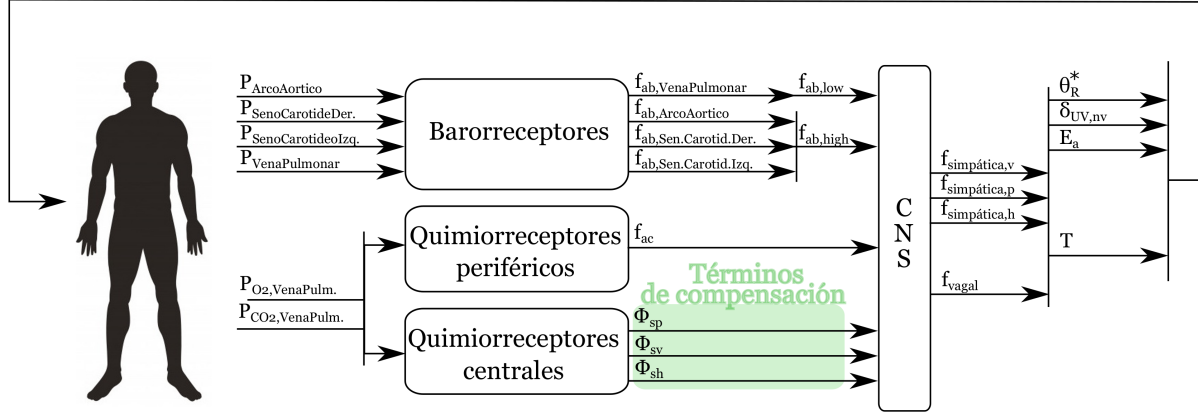


Figura 2.5: Términos de compensación la regulación refleja.

Según Koehler et al. [44] el CNS tiene un efecto importante sobre el ritmo cardiaco y las elastancias cardiacas para niveles moderados de hipoxia, mientras que, sobre los vasos periféricos sólo tiene importancia cuando los niveles de Pa_{O_2} son muy bajos. Por ello, el término de compensación del corazón (ϕ_{sh}) se activa respecto a un límite superior ($Pa_{O_2} < 50 - 60mmHg$), que el de los vasos periféricos (ϕ_{sp} , $Pa_{O_2} < 35 - 40mmHg$) [44, 45]. La señal simpática hacia el corazón es más temprana que la de los vasos periféricos cuando se da una situación de hipoxia. La asignación del valor de los parámetros se ha realizado según las referencias [44, 46].

Así, $\phi_{sp}(t)$, $\phi_{sv}(t)$ y $\phi_{sh}(t)$, los términos de compensación que afectan a las resistencias periféricas (p), las venas (v) y al corazón (h) en las ecuaciones de las señales eferentes previamente presentadas 2.8 - 2.10 se describen mediante las ecuaciones 2.20 - 2.23 que definen la dependencia de estos términos de compensación de la $Pa_{O_2}(t)$ y $Pa_{CO_2}(t)$.

En primer lugar, se muestra en las ecuaciones 2.20 - 2.21 cómo afectan las variaciones de la presión parcial de oxígeno ($Pa_{O_2}(t)$) en los términos de compensación.

$$[CNS1] \quad \omega_{sj}(Pa_{O_2}(t)) = \frac{\chi_{sj}}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{O_2}(t) - \bar{P}_{O_2,sjn}}{k_{isc,sj}}\right)} \quad j = p, v, h \quad (2.20)$$

$$[CNS2] \quad \frac{d\Delta\phi_{O_2,sj}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} \cdot (-\Delta\phi_{O_2,sj}(t) + \omega_{sj}(t)) \quad j = p, v, h \quad (2.21)$$

con χ_{sj} el límite de saturación de la respuesta hipóxica, $\bar{P}_{O_2,sjn}$ es el valor promedio de $P_{O_2}(t)$ que determina el límite superior de activación de la respuesta del CNS, y $k_{isc,sj}$ es un parámetro constante con dimensión de presión relacionado con la pendiente de la función estática en su valor central. τ_{isc} es la constante de tiempo, cuyo valor es superior a todas las constantes de tiempo del modelo. Finalmente $\Delta\phi_{O_2,sj}(t)$ es el valor del cambio en el término de compensación debido a la respuesta del sistema nervioso central ante una situación de hipoxia.

La ecuación 2.22 expone la función estática lineal y el filtro de paso bajo de primer orden que relaciona la presión parcial de dióxido de carbono ($Pa_{CO_2}(t)$) con el término de compensación.

$$[CNS3] \quad \frac{d\Delta\phi_{CO_2,sj}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{cc}} \cdot [-\Delta\phi_{CO_2,sj}(t) + g_{ccsj} \cdot (Pa_{CO_2}(t) - Pa_{CO_2n})] \quad j = p, v, h \quad (2.22)$$

donde la constante g_{ccsj} ($j = p, v, h$) es la ganancia que permite reproducir los resultados experimentales, Pa_{CO_2n} es el valor promedio de $Pa_{CO_2}(t)$ en la situación basal o de reposo, τ_{cc} es la constante de tiempo $\Delta\phi_{CO_2,sj}(t)$ es el incremento en el término de compensación debido a los cambios en la presión parcial del dióxido de carbono, la respuesta de los quimiorreceptores centrales.

Ambos incrementos sobre el término de compensación son aditivos. La respuesta ante estado de hipoxia $\Delta\phi_{O_2,sj}(t)$ y la respuesta de los quimiorreceptores centrales $\Delta\phi_{CO_2,sj}(t)$ permiten obtener cual es el valor del término de compensación completo $\phi_{sj}(t)$ sobre la señal de las fibras eferentes.

$$[CNS4] \quad \phi_{sj}(t) = \phi_{sjn} - \Delta\phi_{O_2,sj}(t) - \Delta\phi_{CO_2,sj}(t) \quad j = p, v, h \quad (2.23)$$

ϕ_{sjn} es el valor del término de compensación en situación basal o de reposo (durante normocapnia y normoxia). El valor de este término constante se define al comienzo de cada simulación. Como cada paciente tienen unas características físicas que acaban afectando al valor de los parámetros hemodinámicos, es necesario obtener el valor individualizado de esta constante. Lo cual se realiza tal y como se muestra en la ecuación 2.28.

■ Definición numérica de los parámetros

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones que describen la respuesta del sistema nervioso central en las ecuaciones 2.20-2.23 se recogen a continuación.

$$\begin{array}{lll} \chi_{sp} = 6 \text{ s}^{-1} [44] & \tilde{P}_{O_2,spn} = 30 \text{ mmHg} [44] & k_{isc,sp} = 2 \text{ mmHg} [44] \\ \chi_{sv} = 6 \text{ s}^{-1} [44] & \tilde{P}_{O_2,svn} = 30 \text{ mmHg} [44] & k_{isc,sv} = 2 \text{ mmHg} [44] \\ \chi_{sh} = 53 \text{ s}^{-1} [44] & \tilde{P}_{O_2,shn} = 45 \text{ mmHg} [44] & k_{isc,sh} = 6 \text{ mmHg} [44] \end{array}$$

$$Pa_{CO_2n} = 40 \text{ mmHg} [8]$$

$$g_{ccsp} = 1.5 \text{ mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} [47] \quad g_{ccsv} = 0 \text{ mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} [47, 48] \quad g_{ccsh} = 1 \text{ mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} [48]$$

$$O_2 : \tau_{isc} = 30 \text{ s} [46] \quad CO_2 : \tau_{cc} = 20 \text{ s} [47, 49]$$

$$\phi_{spn} = 13.32 \text{ s}^{-1} [10] \quad \phi_{svn} = 13.32 \text{ s}^{-1} [10] \quad \phi_{shn} = 3.6 \text{ s}^{-1} [10]$$

■ Inicialización

Primero, Pa_{O_2n} y Pa_{CO_2n} se calculan con la media de las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en un ciclo respiratorio completo en situación de reposo respectivamente. El valor normal de estas presiones es diferente para cada simulación y paciente. Sin embargo, antes de comenzar la simulación, se define su valor a través del valor estándar de estas presiones con un valor constante y aproximado a su valor real ($Pa_{O_2n} \approx 100 \text{ mmHg}$ y $Pa_{CO_2n} \approx 40 \text{ mmHg}$). Este valor se sustituye cuando se alcanza la situación de reposo.

El término constante (ϕ_{sjn}) en la ecuación 2.23 se redefine para proporcionar el equilibrio químico de la señal eferente en condiciones de reposo [10]. Para ello, la señal de las fibras aferentes quimiorreflejas ponderadas y la respuesta hipóxica del CNS (Eq. 2.28) se compensan en cada vía eferente simpática ($j = p, v, h$).

[ES1]

$$f_{sp}(t) = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{bhigh,sp} \cdot f_{ab,high}(t) - W_{blow,sp} \cdot f_{ab,low}(t) + W_{c,sp} \cdot f_{ac}(t) - \phi_{sp}(t))]$$

Pressure terms (high and low baroreflex)

Chemical terms (chemoreflex and CNS)

$$0 = W_{c,sj} \cdot f_{ac}(t) - \phi_{sj}(t) \quad \phi_{sj}(t) = W_{c,sj} \cdot f_{ac}(t) \quad (2.24)$$

$$\phi_{sj} = W_{c,sj} \cdot f_{ac,averaged} \quad (2.25)$$

A su vez, el CNS genera el valor del término de compensación. Este término de compensación consta de dos términos dependientes del tiempo ($\Delta\phi_{O_2,sj}(t)$ y $\Delta\phi_{CO_2,sj}(t)$) y uno constante (ϕ_{sjn}). Para poder imponer el equilibrio químico, se debe calcular cuál es el valor promedio de ambas variables dependientes del tiempo ($\Delta\phi_{O_2,sj,averaged}$ y $\Delta\phi_{CO_2,sj,averaged}$). De forma análoga a los casos anteriores, se realiza un promedio del valor de los incrementos en un ciclo respiratorio completo tras alcanzar situación de reposo.

Una vez que se obtiene el valor promedio de las variables que dependen del tiempo en situación de reposo, se puede determinar cuál debe ser el valor de la constante, (ϕ_{sjn}) en esta ecuación, para garantizar el equilibrio.

$$\phi_{sj} = \phi_{sjn} - \Delta\phi_{O_2,sj,averaged} - \Delta\phi_{CO_2,sj,averaged} \quad (2.26)$$

$$[CNS5] \quad W_{c,sj} \cdot f_{ac,averaged} = \phi_{sjn} - \Delta\phi_{O_2,sj,averaged} - \Delta\phi_{CO_2,sj,averaged} \quad (2.27)$$

Para obtener el balance en el término de compensación (Eq. 2.28).

$$[CNS6] \quad \phi_{sjn} = W_{c,sj} \cdot f_{ac,averaged} + \Delta\phi_{O_2,sj,averaged} + \Delta\phi_{CO_2,sj,averaged} \quad (2.28)$$

Cuando se ha redefinido este término de compensación, las vías eferentes simpáticas quedan totalmente descritas para obtener su valor cómo se ha indicado previamente en las ecuaciones 2.8 - 2.10 en el apartado 2.1.2.

2.1.4. Sistema de regulación refleja. Efectores

Los efectores son los elementos que cierran el círculo del sistema de regulación cardiovascular reflejo. En un circuito de control clásico, estos efectores son los actuadores, los elementos que llevan a cabo la acción para generar un efecto opuesto a la situación que los activa.

En el modelo en cuestión, los efectores cardiovasculares actúan sobre el valor de cuatro variables hemodinámicas muy concretas. Ver figura 2.6.

- **La contractibilidad del corazón.** La elastancia activa del corazón ($E_{a,ch}$ con $ch = lv$ y rv , ventrículo izquierdo y derecho, respectivamente), es el parámetro que permite describir el estiramiento que tiene lugar en estas cámaras durante un ciclo cardiaco. El modelo cardiaco que compone este simulador se detalla en el trabajo previo [9].
- **Resistencias.** Las resistencias sistémicas periféricas cambian para reproducir la vasodilatación (reduciendo su valor) y la vasoconstricción (aumentando su valor) de los vasos sanguíneos. Son los cambios en la presión arterial y en los componentes químicos de la sangre los que provocan estas modificaciones. Mediante la regulación cardiovascular refleja los vasos de las zonas esplácnica (s), renal (e) y muscular (m) modifican su diámetro para facilitar o reducir el flujo de sangre que circula a través de ellos [5].

El circuito con el que se trabaja en el presente documento, como ya se ha comentado, es un modelo extendido respecto al modelo previo [9] y al modelo de referencia [5].

Este modelo extendido, no consta únicamente de dos tipos de vasos por cada rama de la circulación sistémica (arterias (o vasos periféricos), y venas), sino que el detalle del mismo llega a definir arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas. La transición de un nivel de detalle a otro se define en un trabajo previo del grupo de investigación desarrollado por R.Aparicio [4].

Cada arteriola y capilar perteneciente a las zonas musculares (ambas extremidades inferiores y ambas superiores), renal (riñones) y esplácnica (circuito digestivo, bazo y páncreas) se modifican de acuerdo con esta regulación refleja.

- **Volúmenes no estresados.** El volumen de sangre que no circula y está acumulado en los vasos sanguíneos varía para ayudar al sistema a re establecer la situación de reposo. Esto se reproduce en el modelo mediante la modificación del denominado volumen de sangre no estresado de las vénulas. Lo cual, ocurre en las mismas zonas sistémicas que en el caso de la variación de las resistencias (s, e y m).
- **Ritmo cardiaco.** La duración de un ciclo cardiaco cambia también de acuerdo con esta regulación cardiovascular refleja. En este caso se ha adoptado de forma estrecha la propuesta de Ursino [5].

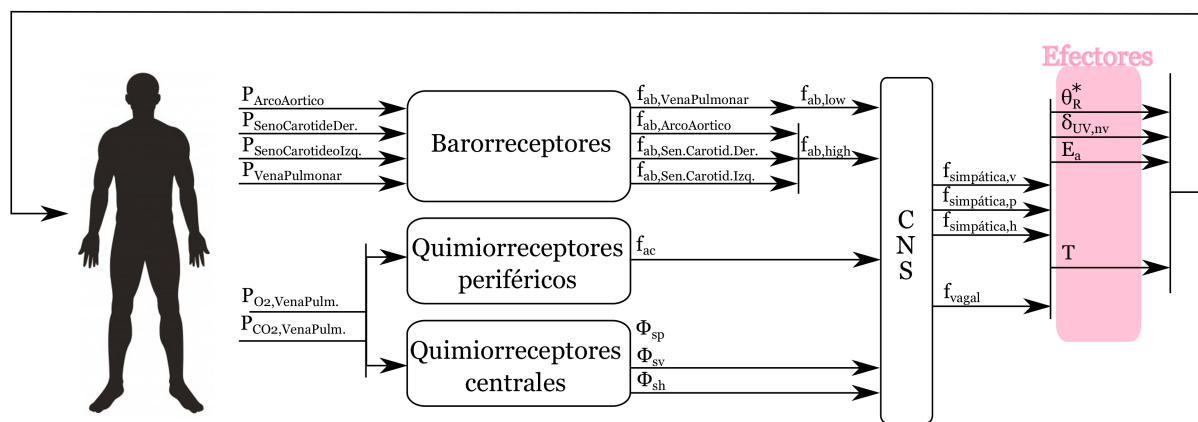


Figura 2.6: Efectores en la regulación refleja.

Todos los efectores del modelo responden primero a la estimulación de los nervios simpáticos. La respuesta genérica de un efector ante dicha estimulación incluye un retraso temporal puro, una función monótona logarítmica constante y una función lineal de primer orden. Diversos documentos de referencia evidencian la necesidad de definir este retraso temporal [39, 50–52]; además, la función de este retraso es importante para la estabilidad de los márgenes del sistema completo y puede tener efecto en la generación de las denominadas ondas de Mayer [53].

La respuesta estática de los efectores consta de una pendiente pronunciada cuando la frecuencia simpática es baja que se va reduciendo según la frecuencia aumenta [37, 54]. La función estática crece de forma monótona para el caso de las resistencias y las elastancias activas cardiacas de los ventrículos, pero decrece cuando se regula el ritmo cardiaco y el volumen no estresado. Finalmente, es el filtro de paso bajo el que tiene en cuenta el tiempo que necesita cada efector para llevar a cabo la acción completa correspondiente.

De forma excepcional, cuando se comparan todos los parámetros modificados por los efectores, el ritmo cardiaco es el único que se ve afectado no sólo por la frecuencia eferente simpática sino también por la parasimpática (o vagal). La respuesta ante esta frecuencia eferente incluye de igual modo un retraso temporal, una función monótona logarítmica constante y una función lineal de primer orden. La relación estática se asume lineal, lo que quiere decir que la estimulación vagal hace aumentar el periodo cardiaco mediante un término proporcional a la misma. El valor final de la frecuencia cardiaca se calcula simplemente mediante una adición de los términos que recogen las informaciones aferentes (vagal y simpática) a un término constante, que contempla el periodo cardiaco en ausencia de inervación. El valor de la estimulación vagal hace disminuir el ritmo cardiaco, puesto que es una señal inhibitoria, y la estimulación simpática, lo hace aumentar. Cuando se habla de periodo cardiaco en vez de ritmo cardiaco, la señal vagal lo aumenta y la simpática lo disminuye.

Los parámetros base que describen la respuesta experimental de los efectores se han obtenido del

trabajo de referencia [5]. Posteriormente, se modifican dichos parámetros para cada efector con el fin de asumir las diferencias entre modelos.

Las ecuaciones 2.29-2.31 describen la regulación refleja sobre la elastancias activa (E_a) de los ventrículos izquierdo y derecho (rv y lv), los volúmenes no estresados (UV) de las vénulas, y las resistencias (R) de los capilares y las arteriolas en las zonas esplácnica (s), renal (e), y de la zona muscular (m) de forma agrupada.

$$[RR1] \quad \sigma_\theta(t) = \begin{cases} G_\theta \cdot \ln [f_{sy}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sp} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sp} < f_{es,min} \end{cases} \quad (2.29)$$

$$[RR2] \quad \frac{d\Delta\theta(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta(t) + \sigma_\theta(t)) \quad (2.30)$$

$$[RR3] \quad \theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad \theta = E_{a,rv}, E_{a,lv}, Vu_{mv}, Vu_{sv}, Vu_{ev}, R_{mp}, R_{sp}, R_{ep} \quad (2.31)$$

y denota el tipo de señal eferente simpática que corresponde (v , h o p), $\theta(t)$ es el nuevo valor absoluto de los parámetros correspondientes, $\sigma_\theta(t)$ es el parámetro de salida de la ecuación estática, τ_θ y D_θ es la constante de tiempo y el valor del retraso temporal, $f_{es,min}$ es el valor límite de la estimulación simpática y $\Delta\theta(t)$ es el incremento que la señal eferente simpática causa en cada parámetro. G_θ tiene un valor constante, positivo para el caso de las elastancias y las resistencias ($E_{a,rv}$, $E_{a,lv}$, R_{mp} , R_{sp} y R_{ep}) pero negativo para los volúmenes no estresados (Vu_{mv} , Vu_{sv} , y Vu_{ev}). Finalmente, θ_0 es la constante que permite definir el equilibrio del modelo en situación de reposo. Su valor es distinto para cada paciente. Una vez alcanzado este estado estacionario y después de haber calculado el valor de todas las señales eferentes y aferentes en este estado, se puede determinar su valor (*initial*). Tal y como se indica en el apartado **Inicialización** de esta misma sección 2.1.4.

Volumen no estresado de las vénulas

De forma similar al caso de las resistencias, el hecho de que el modelo con el que se trabaja sea un modelo mucho más detallado que cualquiera en referencia, requiere ciertos ajustes de las ecuaciones de los efectores.

En este caso, el número de vasos sobre los que los efectores actúan es muy superior respecto al modelo simplificado. Para que, al actuar sobre un número distinto de vasos, mucho mayor, los efectos en el sistema completo sean los mismos, se han realizado ajustes que garantizan esta compatibilidad entre modelos.

Las ecuaciones definidas proporcionan el valor de variación de volumen no estresado total para una zona o ramificación sistémica completa. Para el caso de las zonas esplácnica y renal, este valor es el cambio de volumen no estresado total. La zona muscular está a su vez dividida en cuatro ramificaciones paralelas, correspondientes con las cuatro extremidades.

La capacidad de un vaso de almacenar volumen de sangre no circulante, como se explica en la descripción del modelo en el capítulo 2 del trabajo previo [9], se describe mediante la complianza del mismo. Cuanto mayor sea esta complianza, mayor es la facilidad que tiene el vaso para almacenar sangre. Para cada ramificación sistémica se puede obtener cual es el valor relativo de complianza de cada vaso que la compone. Por la misma razón, se puede determinar el valor relativo de complianza de cada extremidad respecto a la complianza total muscular.

Así, se ha definido en el modelo para cada venula (v) su valor relativo de complianza respecto a la ramificación sistémica a la que pertenece ($factor_{C,v}$) y el valor relativo de complianza de cada extremidad respecto al valor total de complianza muscular. El cálculo de este factor se describe brevemente en la ecuación 2.32.

$$[RR5] \quad factor_{C,j} = \frac{C_{v,j}}{C_{j,v}} \quad (2.32)$$

v es el número que permite identificar la vénula en la región tisular (j), $C_{venulas,j}$ es el valor de complianza total en cada región j (extremidades izquierda y derecha superiores e inferiores (lul , rul , rll y lll), renal (e) y esplácnica (s)). $C_{j,v}$ es el valor de la complianza total en toda la zona sistémica .

Dado que la ecuación de los efectores proporciona el valor total de cambio de cada volumen no estresado en una zona sistémica, se obtiene cuánto varía el volumen no estresado de cada vaso haciendo uso de este factor. De tal forma, en los vasos en los que hay mayor volumen no estresado de sangre almacenado (o mayor complianza), la variación de este volumen es mayor y viceversa.

Con la ecuación 2.33 se obtiene el valor total del incremento de volumen no estresado para cada zona sistémica (esplácnica, renal y muscular) y por medio de la ecuación 2.34 se distribuye esta variación total de forma proporcional a la complianza relativa de cada vaso.

$$[RR7] \quad \delta_{\theta_j(t)}^i = \theta_j(t)^i - \theta_j(t)^{i-1} \quad j = sp, ep, lul, rul, rll \text{ and } lll \quad (2.33)$$

θ el incremento de cada volumen no estresado entre el instante de cálculo previo ($i - 1$) y el instante actual (i).

$$[RR8] \quad \delta_{UV,nv} = factor_{C,nv} \cdot \delta_{\theta_j(t)}^i \quad (2.34)$$

$\delta_{UV,nv}$ es el incremento de volumen no estresado en cada vénula (nv), $factor_{C,nv}$ es la complianza relativa de cada vénula (nv) respecto a la complianza total de la zona sistémica a la que pertenece (j).

Como se acaba de comentar, cuánto mayor sea el valor de complianza de una ramificación, mayor será la capacidad de cambio de dicho volumen y, por lo tanto, más severa será la acción del sobre ella. Para el caso de la zona muscular este razonamiento permite modificar el término de ganancia total muscular de referencia en función de la complianza relativa de cada ramificación respecto a la total. Ver ecuación 2.35

$$[RR6] \quad G_{Vu_j} = factor_{C,j} \cdot G_{Vu_m} \quad j = lul, rul, rll \text{ and } lll. \quad (2.35)$$

Resistencia de las arteriolas y los capilares

El valor final de los efectores ($\theta(t)$) en la ecuación 2.31 es el valor final del parámetro correspondiente agrupado. Es decir, mediante estas ecuaciones se obtiene un valor absoluto para la nueva resistencia periférica de las zonas muscular, esplácnica y renal. Para transformar este valor absoluto con dimensión de resistencia [$mmHg \cdot s/ml$] en un factor adimensional, se ha modificado el valor de las ganancias (G_θ en ec. 2.29) dividiendo dicha G_θ entre el valor normal de referencia de cada efector (θ_0). Así, se crea el nuevo valor de ganancia para cada efector que modifica las resistencias del sistema ($G_{R_j}^*$). El parámetro que se obtiene entonces (θ_R^*) es un factor de cambio que se puede aplicar para modificar cualquier resistencia independientemente de su valor inicial en situación de reposo. Siguiendo este razonamiento, la ecuación 2.38 describe el procedimiento llevado a cabo para obtener este factor de cambio por cada zona sistémica. Ya no se trabaja con un nuevo valor absoluto total de resistencia definido por las ecuaciones de los efectores, sino que se han transformado los coeficientes que intervienen en estas ecuaciones para poder generar un factor adimensional de cambio. En el modelo, este factor ($\theta^*(t)$) cuantifica la vasodilatación o vasoconstricción que ocurre en todas las arteriolas y capilares de las zonas renal, esplácnica y en las cuatro extremidades. Cabe comentar que dicho factor en situación de reposo, cuando las condiciones son basales y el sujeto no está experimentando cambios que puedan estimular la respuesta refleja, es muy próximo a la unidad. Cuando todo está estable, los vasos responden a este estado de equilibrio sin modificar su valor.

$$\begin{aligned} \theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 &\Rightarrow \frac{1}{R_j} \Rightarrow \frac{\theta(t)}{R_j} = \frac{\Delta\theta(t)}{R_j} + \frac{\theta_0}{R_j} \\ &\Rightarrow \theta_R^*(t) = \Delta\theta_R^*(t) + \theta_0^* \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$\Delta\theta_R^*(t) = \frac{\Delta\theta(t)}{R_j} \Rightarrow \frac{d\frac{\Delta\theta(t)}{R_j}}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} \left(-\frac{\Delta\theta(t)}{R_j} + \frac{\sigma_\theta}{R_j} \right) \Rightarrow$$

$$\frac{d\Delta\theta_R^*(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} \left(-\Delta\theta_R^*(t) + \sigma_{\theta_R}^*(t) \right) \quad (2.37)$$

$$\Rightarrow \sigma_{\theta_R}^*(t) = \frac{\sigma_\theta(t)}{R_j} \Rightarrow \frac{\sigma_\theta(t)}{R_j} = \begin{cases} \frac{G_\theta}{R_j} \cdot \ln [f_{sv}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sp} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sp} < f_{es,min} \end{cases} \Rightarrow$$

$$\sigma_{\theta_R}^*(t) = \begin{cases} G_{\theta_R}^* \cdot \ln [f_{sv}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sp} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sp} < f_{es,min} \end{cases} \quad (2.38)$$

Sin embargo, para el caso de las zonas musculares ($\theta = R_j^*$, $j = lul, rul, rll$ y lll) el factor que se obtiene de la regulación cardiovascular refleja no es suficiente para determinar el valor final de dichas resistencias. De forma local en cada vaso, a la vez que existe un efecto que proviene del CNS y la regulación refleja, hay otro que es local. Son las concentraciones en cada vaso de O_2 y CO_2 son las que provocan a su vez cambios en la resistencia de los mismos. Esta regulación local funciona de forma independiente en paralelo con la refleja. Por lo tanto, sus efectos en estos vasos son aditivos. La descripción de este sistema de regulación local se realiza con posterioridad en la sección 2.1.5.

Ritmo cardiaco

La respuesta sobre el ritmo cardiaco se obtiene a través de una combinación de las señales eferentes vagal y simpática. Los cambios provocados por la señal simpática (ΔT_s) se determinan mediante un tratamiento de la señal análogo al presentado en las ecuaciones 2.29 - 2.31. La respuesta ante la estimulación vagal difiere ligeramente puesto que el incremento en el periodo cardiaco es proporcional al incremento en la frecuencia vagal. El periodo cardiaco crece linealmente con la frecuencia vagal eferente.

A través de una combinación lineal del efecto de las fibras eferentes simpática y vagal se determina el valor final del periodo cardiaco para cada paso de tiempo simulado. La descripción de lo cual se realiza en las ecuaciones 2.39-2.43.

$$[RR10] \quad \sigma_{T_s}(t) = \begin{cases} G_{T_s} \cdot \ln [f_{sh}(t - D_{T_s}) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases} \quad (2.39)$$

$$[RR11] \quad \frac{d\Delta T_s(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_s}} \left(-\Delta T_s(t) + \sigma_{T_s}(t) \right) \quad (2.40)$$

$$[RR12] \quad \sigma_{T_v}(t) = G_{T_v} \cdot [f_v(t - D_{T_v})] \quad (2.41)$$

$$[RR13] \quad \frac{d\Delta T_v(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_v}} \left(-\Delta T_v(t) + \sigma_{T_v}(t) \right) \quad (2.42)$$

$$[RR14] \quad T(t) = \Delta T_v(t) + \Delta T_s(t) + T_0 \quad (2.43)$$

T_0 es el valor del periodo cardiaco en ausencia de inervación cardiaca.

Para resumir, a través de los efectores se determina el valor de parámetros cardiacos:

- $\theta(t)$ \implies el valor absoluto de $E_{a,rv}$, $E_{a,lv}$ y T .
- $\theta_R^*(t)$ \implies el factor de cambio de R en arterias y capilares de las zonas e , s , lul , rul , rll y lll .
- $\delta_{\theta_j}^*(t)$ \implies el incremento en el UV en las venulas de las zona e , s , lul , rul , rll y lll .

▪ **Definición numérica de los parámetros.**

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones que describen el efecto del sistema de regulación sobre los parámetros hemodinámicos controlados en las ecuaciones 2.29-2.43 se definen a continuación.

$$\begin{array}{llll}
G_{E_{a,lv}} = 0.475 \frac{mmHg}{ml \cdot v} [5] & \tau_{E_{a,lv}} = 8 \text{ s} [19] & D_{E_{a,lv}} = 2 \text{ s} [19] & E_{a,lv}^{initial} = 2.392 \frac{mmHg}{ml} [5] \\
G_{E_{a,rv}} = 0.282 \frac{mmHg}{ml \cdot v} [5] & \tau_{E_{a,rv}} = 8 \text{ s} [19] & D_{E_{a,rv}} = 2 \text{ s} [19] & E_{a,rv}^{initial} = 1.412 \frac{mmHg}{ml} [5] \\
G_{R_{sp}}^* = 0.210116 \text{ v}^{-1} & \tau_{R_{sp}} = 6 \text{ s} [11] & D_{R_{sp}} = 2 \text{ s} [50] & R_{sp,0}^{initial*} = 1.0 \\
G_{R_{ep}}^* = 0.551136 \text{ v}^{-1} & \tau_{R_{ep}} = 6 \text{ s} [11] & D_{R_{ep}} = 2 \text{ s} [50] & R_{ep,0}^{initial*} = 1.0 \\
G_{R_{mp}}^* = 0.551339 \text{ v}^{-1} & \tau_{R_{mp}} = 6 \text{ s} [11] & D_{R_{mp}} = 2 \text{ s} [50] & R_{mp,0}^{initial*} = 1.0 \\
G_{V_{u_{sv}}} = -265.4 \frac{ml}{v} [8] & \tau_{V_{u_{sv}}} = 20 \text{ s} [51,55] & D_{V_{u_{sv}}} = 5 \text{ s} [51,55] & V_{u_{sv}}^{initial} = 1435.4 \text{ ml} [5] \\
G_{V_{u_{ev}}} = -74.21 \frac{ml}{v} [8] & \tau_{V_{u_{ev}}} = 20 \text{ s} [51,55] & D_{V_{u_{ev}}} = 5 \text{ s} [51,55] & V_{u_{ev}}^{initial} = 640.73 \text{ ml} [5] \\
G_{V_{u_{mv}}} = -58.29 \frac{ml}{v} [8] & \tau_{V_{u_{mv}}} = 20 \text{ s} [51,55] & D_{V_{u_{mv}}} = 5 \text{ s} [51,55] & V_{u_{mv}}^{initial} = 503.26 \text{ ml} [5] \\
G_{T_s} = -0.13 \frac{s}{v} [54] & \tau_{T_s} = 2 \text{ s} [39] & D_{T_s} = 2 \text{ s} [50] & T_0 = 0.58 [5] \\
G_{T_s} = 0.09 \frac{s}{v} [54] & \tau_{T_s} = 1.5 \text{ s} [39] & D_{T_s} = 0.2 \text{ s} [50] &
\end{array}$$

Cada $G_{R_j}^*$ se ha determinado, como ya se ha explicado, según se expone en la ecuación 2.44, a través de los valores de referencia [5]:

$$G_{R_j}^* = \frac{G_{R_j}}{R_j} \quad [v = \frac{spikes}{s}] \quad (2.44)$$

▪ **Inicialización**

Los efectores trabajan con un retraso puro respecto a la información eferente que les llega (D_θ). Este retraso en el tiempo permite describir el tiempo fisiológico que se requiere para cambiar el valor de las variables, las cuales acaban determinando el flujo de sangre en el cuerpo.

Para disponer de este valor de las señales eferentes, y tener en cuenta este retraso en el tiempo, se ha creado un vector que acumula los valores de cada señal correspondiente durante el periodo de tiempo que cada efector requiera. Cuando el estado basal se ha alcanzado y se han calculado todos los valores de señales aferentes y eferentes en este estado, también se "rellenan" estos vectores. Lo que quiere decir, una vez se tiene la información de cuál es el valor de las variables en situación de reposo, se transmite esa información al vector que contempla el retraso, para que los efectores también partan de la situación de equilibrio.

Tras propagar el valor de las señales eferentes hasta los efectores, se puede redefinir el valor de la constante en situación de reposo de los efectores. En el documento de referencia [5] se encuentran valores para estas constantes. Al asumir la compatibilidad entre modelos estas constantes se deben reajustar.

El método usado es recursivo. Primero se calcula el valor promedio de la variación sobre cada efector ($\Delta\theta_{averaged}$) en el último ciclo cardiaco en situación de reposo. Lo cual, permite obtener el valor de la constante en dicha situación basal $\theta_{0,j}$. Esto es posible puesto que, en situación de reposo, el valor final de cada efector se compone del término constante y del promedio $\Delta\theta_{averaged}$. Este valor redefinido permite garantizar que los efectores regulan teniendo una referencia real del estado de reposo de cada variable. Por lo tanto, en estado de reposo, los efectores no modifican el valor de las variables para no alterar esta situación de equilibrio. Las ecuaciones 2.45 and 2.33 recogen este reajuste.

$$[RR15] \quad \theta_{0,j} = \theta_j^{initial} - \Delta\theta_{j,averaged} \quad (2.45)$$

Este razonamiento se puede justificar también mediante el valor de los efectores ($\theta_j = \theta_j^{initial}$) en la ecuación 2.31 en condiciones de reposo ($\Delta\theta_j(t) \approx \Delta\theta_{j,averaged}$).

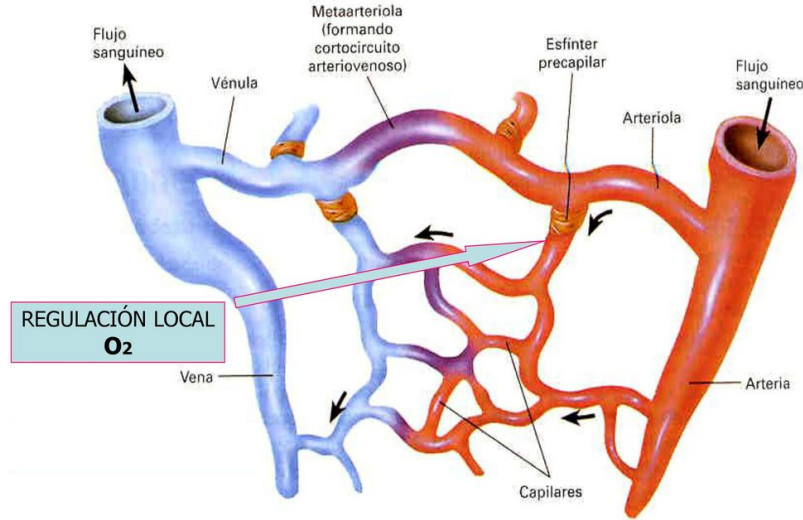


Figura 2.7: Descripción gráfica de los componentes de la microcirculación. [57]

$$\begin{aligned}\theta_j^{initial} &= \Delta\theta_{j,averaged} + \theta_{0,j} & \theta_{0,j} &= \theta_j^{initial} - \Delta\theta_{j,averaged} \\ \theta(t=0) &= \Delta\theta_j(t=0) + \theta_j^{initial} - \Delta\theta_{averaged} \\ \theta_j(t=0) &= \theta_j^{initial}\end{aligned}\tag{2.46}$$

2.1.5. Sistema de regulación local

De forma adicional a la regulación refleja cardiovascular, el modelo contempla el efecto local que produce una situación de hipoxia en la zona sistémica coronaria, cerebral y en las cuatro extremidades.

Los mecanismos intrínsecos de regulación de sangre locales se encargan de satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos actuando sobre la microcirculación. Estos mecanismos operan dentro del tejido en sí mismo y, por lo tanto, son independientes de los factores fisiológicos externos a ellos [56].

Esta regulación local cuenta principalmente con mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción. Cuando llega un flujo insuficiente a un tejido o el que llega tiene menos oxígeno (u otros nutrientes) del necesario, se produce una relajación del tejido y una segregación de ciertas sustancias (ácido láctico, CO_2 , adenosina e iones de hidrógeno y potasio) para provocar la vasodilatación de las arteriolas y esfínteres pre capilares (ver figura 2.7). Esta vasodilatación facilita el paso del flujo a través de las mismas, lo que en el modelo significa una reducción de la resistencia capilares de la rama correspondiente. Las células producen varias de estas sustancias continuamente, pero es cuando el flujo no es lo suficientemente grande para arrastrarlas cuando se produce un aumento local en su concentración capaz de generar estos efectos.

El flujo cerebral varía drásticamente con los cambios que se producen en la concentración de CO_2 y los iones de hidrógeno en la sangre. Las funciones neuronales son muy sensibles a los cambios en el pH (que se determina con un balance entre el CO_2 local y los iones de hidrógeno). Por ello, su definición en el modelo se rige por unas ecuaciones diferentes de las de la regulación local de la zona muscular y coronaria.

La regulación local del modelo funciona parcialmente descentralizada. En el caso de la concentración de oxígeno, existe un control local. Mediante el metabolismo y el flujo de sangre por cada zona sistémica se

calcula cuál es la concentración instantánea de oxígeno en cada vaso ($Ca_{O_2}(t)$) y se regula en consecuencia. Para el caso del dióxido de carbono, se realiza una simplificación. El modelo contempla en las ecuaciones de la regulación local el valor de la presión parcial de dióxido de carbono en la vena pulmonar. Aunque su efecto es local en cada vaso, se actúa en consecuencia al mismo valor de presión sobre el que trabajan los quimiorreceptores centrales.

Fisiológicamente, la presencia de oxígeno y dióxido de carbono en sangre tienen dos efectos comúnmente conocidos. Un efecto directo sobre la tensión de la pared arterial e indirecto al interferir en la segregación de metabolitos (adenosina, pH, etc.). Este modelo describe el efecto global que tienen estas variaciones en O_2 y CO_2 . Es por ello que se hace uso de una ecuación empírica lineal para cada vaso donde el parámetro controlado es la concentración de O_2 y la presión parcial de CO_2 para cada capilar de la zona correspondiente. Ver figura 2.8.

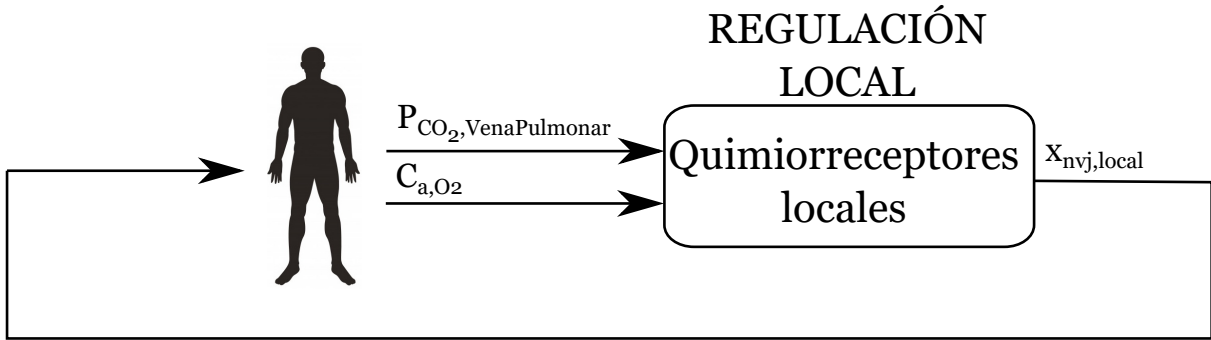


Figura 2.8: Regulación local.

Efecto local del O_2

Se define una dependencia lineal entre la disminución de la concentración de oxígeno en cada vaso y la variación de su resistencia. En este caso también se ha definido un filtro de paso bajo de primer orden. La constante de tiempo cuantifica el tiempo que necesita el mecanismo de regulación local en completar dos tercios de su acción final.

La concentración de O_2 se obtiene a través del módulo de respiración del modelo. Cada vaso tiene un consumo metabólico de oxígeno, que se calcula y calibra al comenzar la simulación. Éste es el parámetro que determina cuánto O_2 se consume y cuánto queda en el flujo. Para el caso de las zonas musculares y cerebrales el consumo es constante. Para el corazón, el consumo de oxígeno en la zona coronaria depende de la potencia cardiaca y para ésta definición se ha utilizado también un filtro de paso bajo, como se presenta en las ecuaciones 2.48 y 2.49.

Como ya se ha descrito en el apartado 2.1.4 las resistencias de los capilares y las arterias en las zonas musculares están sometidas a regulación refleja y a regulación local. El modelo asume que los efectos de ambos circuitos de regulación son aditivos. Esto se justifica en base a las observaciones del flujo muscular en situación de hipoxia severa en ausencia de efecto simpático en el documento de referencia [58]. Las ganancias del mecanismo de regulación se han asignado para reproducir resultados experimentales según se indica en el documento [5].

El estímulo de la regulación local se calcula mediante el cambio de concentración de O_2 en cada capilar y arteria, mediante la concentración a la salida del vaso correspondiente (C_{vj, O_2} , con v el capilar o arteria y $j = b, h, lul, rul, lll$ and rll). El mecanismo incluye una ganancia estática (G_{j, O_2}) y un filtro de paso bajo con la constante de tiempo τ_j . Lo cual se presenta en la ecuación 2.47.

$$[LR4] \quad \frac{dx_{nvj, O_2}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_j} \cdot [-x_{nvj, O_2}(t) - G_{j, O_2} \cdot (C_{nv, O_2}(t) - C_{nv, O_2n})] \quad (2.47)$$

C_{nvj, O_2n} es la concentración de O_2 en el capilar o arteriola (nv) en cada zona sistémica ($j = b, h, lul, rul, rll$ o lll) en condiciones de reposo (cuando el flujo, Pa_{O_2} , y el metabolismo en cada teji-

do está en condiciones normales). G_{j,O_2} ($j = lul, rul, rll$ y lll) es la constante para la ganancia. En el caso de la zona muscular $G_{j,O_2} = G_{m,O_2}$ con $j = lul, rul, rll$ and lll .

- Consumo de oxígeno en el corazón

El valor de la potencia cardiaca $W_h(t)$ se calcula a través de un filtro de paso bajo sobre el valor instantáneo de potencia de ambos ventrículos (ω_h).

$$[LR1] \quad \omega_h(t) = -P_{lv}(t) \cdot \frac{dV_{lv}(t)}{dt} - P_{rv}(t) \cdot \frac{dV_{rv}(t)}{dt} \quad (2.48)$$

$$[LR2] \quad \frac{dW_h(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_\omega} \cdot (\omega_h(t) - W_h(t)) \quad (2.49)$$

donde τ_ω es la constante de tiempo.

$$[LR3] \quad x_{W_h}(t) = \frac{W_h(t)}{W_{h,n}} \quad \dot{M}_h(t) = x_{W_h}(t) \cdot \dot{M}_{h,n} \quad (2.50)$$

n denota el valor del término correspondiente en condiciones de reposo o normales.

Efecto local del CO₂

De acuerdo con diversos autores, el CO_2 tiene un efecto importante vasodilatador en las zonas coronaria, cerebral y muscular. Se ha hecho uso de nuevo de un filtro de paso bajo de primer orden sobre la Pa_{CO_2} . Lo parámetros se han asignado reproduciendo datos experimentales [59–63].

- Regulación local de la zona cerebral

Debido a que la regulación local es más severa en los vasos cerebrales existe una distinción entre las ecuaciones de la zona cerebral y de las otras dos zonas localmente reguladas. [44].

$$[LR5] \quad \Phi_b(Pa_{CO_2}(t)) = \frac{A + \frac{B}{1+C \cdot \exp[D \cdot \log(Pa_{CO_2}(t))]} }{A + \frac{B}{1+C \cdot \exp[D \cdot \log((Pa_{CO_2})^n)]}} - 1 \quad (2.51)$$

$$[LR6] \quad \frac{dx_{b,CO_2}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{b,CO_2}(t) + \Phi_b(Pa_{CO_2}(t))] \quad (2.52)$$

τ_{CO_2} la constante de tiempo. A, B, C, y D son parámetros constantes Reivich [59].

El factor modificador de la resistencia capilar en la zona cerebral se determina mediante una adición de los dos términos de regulación local.

$$[LR7] \quad x_{nvb,local}(t) = \frac{1}{(1 + x_{nvb,O_2}(t) + x_{b,CO_2}(t))} \quad (2.53)$$

$x_{nvb,O_2}(t)$ es el término que se determina mediante la concentración de O_2 , $x_{b,CO_2}(t)$ viene determinado por la presión parcial de CO_2 y $x_{nvb,local}(t)$ es el factor modificador de cada resistencia capilar en la zona cerebral. En situación de reposo, este factor debe ser igual a la unidad para no provocar cambios en estas resistencias.

- Regulación local de la zona muscular y coronaria

La ecuación que describe cómo afecta el CO_2 localmente a las zonas musculares y coronaria [60–64] reproduce resultados experimentales y consta de una función sigmoidea y un filtro de paso bajo de primer orden 2.54-2.55. Estas resistencias decrecen linealmente con Pa_{CO_2} hasta un nivel de saturación que indica que se ha alcanzado la máxima reducción de resistencia, la mayor vasodilatación

posible. La sensibilidad ante variaciones de CO_2 es mucho menor en las zonas musculares que en la zona coronaria.

$$[LR8] \quad \Phi_j(Pa_{CO_2}(t)) = \frac{1 - \exp\left(\frac{Pa_{CO_2}(t) - Pa_{CO_2n}}{k_{j,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{CO_2}(t) - Pa_{CO_2n}}{k_{j,CO_2}}\right)} \quad (2.54)$$

$$[LR9] \quad \frac{dx_{j,CO_2}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{j,CO_2}(t) + \Phi_j(Pa_{CO_2}(t))] \quad (2.55)$$

donde x_{j,CO_2} ($j = h, lul, rul, rll$ o lll) es una variable temporal que representa el efecto de CO_2 en la circulación coronaria y muscular; k_{j,CO_2} ($j = h, lul, rul, rll$ o lll) es una variable con dimensión de presión relacionada con la pendiente de la función sigmoidea en el punto central; τ_{CO_2} es la constante de tiempo y Pa_{CO_2n} es Pa_{CO_2} en condiciones normales para cada zona j ($j = h, lul, rul, rll$ o lll).

La ecuación 2.56 describe el parámetro local $x_{j,local}$ cuyo valor debe ser cercano a la unidad para reproducir las variaciones fisiológicas. Únicamente para el caso de las zonas musculares, las cuatro extremidades, este factor multiplica al que se genera mediante la regulación refleja (definido con anterioridad en la sección 2.1.4).

$$[LR10] \quad x_{nvj,local}(t) = \frac{1 + x_{j,CO_2}(t)}{1 + x_{nvj,O_2}(t)} \quad j = h, lul, rul, rll \text{ and } lll. \quad (2.56)$$

$x_{nvj,local}$ es el factor de modificación sobre el capilar (nv) de la zona sistémica j ($j = h, lul, rul, rll$ o lll).

Si se observan brevemente las ecuaciones previamente presentadas, un decremento en el valor de $C_{nvj,O_2}(t)$ por debajo de su valor normal genera un incremento en la variable $x_{nvj,O_2}(t)$ (por encima de cero), lo que finalmente resulta en un decremento lineal en la resistencia correspondiente (el factor $x_{nvj,local}$ es algo menor de la unidad). Cuando la concentración de oxígeno se reduce, el valor de la resistencia también lo hace para favorecer que el flujo sea mayor y suplir el descenso de concentración de oxígeno así.

■ Definición numérica de los parámetros

Los valores numéricos de los parámetros en las ecuaciones que describen la regulación local de O_2 y CO_2 en las ecuaciones 2.48-2.56 se recogen a continuación.

Regulación local de la zona cerebral

$$\begin{array}{llll} C_{vb,O_2n} = 0.14 \frac{l_{O_2}}{l_{blood}} [65] & \dot{M}_b = 0.7917 \frac{ml}{s} [5] & G_{bpn} = 0.15 \frac{ml}{mmHg \cdot s} [5] & G_{b,O_2} = 10 [58, 66-68] \\ A = 20,9 [59] & B = 92,8 [59] & C = 10570 [59] & D = -5,251 [59] \end{array}$$

Resistencia periférica muscular

$$\begin{array}{lll} C_{vm,O_2n} = 0,155 \frac{l_{O_2}}{l_{blood}} [65] & \dot{M}_m = 0,86 \frac{ml}{s} [5] & G_{m,O_2} = 30 [58] \\ R_{mpn} = 4.48 \frac{mmHg \cdot s}{ml} [5] & k_{m,CO_2} = 142.8 mmHg [61-63] & \end{array}$$

Resistencia periférica coronaria

$$\begin{array}{llll} C_{vh,O_2n} = 0.11 \frac{l_{O_2}}{l_{blood}} [65] & \dot{M}_{hn} = 0.4 \frac{ml}{s} [5] & R_{hpn} = 19.71 \frac{mmHg \cdot s}{ml} [5] & G_{h,O_2} = 35 [44, 64] \\ W_h = 12660 \frac{mmHg \cdot ml}{s} [8] & k_{h,CO_2} = 11.11 mmHg [60] & \tau_\omega = 5 s [8] & \end{array}$$

Constantes de tiempo

$$\tau_{O_2} = 10 s [69] \quad \tau_{CO_2} = 20 s [5]$$

■ Inicialización

El valor inicial del valor promedio de la potencia cardiaca ($W_h(t)$) se determina directamente a través de su valor en condiciones de reposo (Eq. 2.57). El valor de $W_{h,n}$ se obtiene realizando el promedio del valor de la variable en el último ciclo cardiaco una vez alcanzado esta situación basal. Cuando los valores de las presiones y los volúmenes (los parámetros de los que la potencia cardiaca depende, eq. 2.48) han alcanzado el estado estacionario. Este parámetro se necesita para la ecuación 2.50.

$$W_h = W_{h,n} \quad (2.57)$$

$$[LR13] \quad W_{h,n} = W_{h,Averaged} \quad (2.58)$$

Los factores de CO_2 y O_2 de la regulación local (x_{j,CO_2} and x_{j,O_2}) no necesitan ser inicializados porque su valor va a ser cercano a cero durante toda la simulación.

De forma similar que, para el caso de la regulación refleja, la regulación local se ajusta para asumir las diferencias que cada sujeto presenta. El modelo realiza un primer cálculo con las concentraciones iniciales de los gases en sangre y los ratios de extracción de cada tejido determinados como constantes al iniciar el programa de forma manual. Lo cual es solo una primera aproximación. Cuando se alcanza el estado basal, con un intercambio alveolar constante de gases, se determina definitivamente el valor real del metabolismo para cada vaso. El modelo de respiración mide el consumo normal de O_2 en cada vaso. Por ello, se sabe cuál es el valor de la concentración de oxígeno en cada capilar ($C_{nv,O_2}(t)$). Cuando estas concentraciones son estables, su valor normal (basal) se puede calcular (C_{nv,O_2n}) a través del valor promedio de dicha concentración en el último ciclo respiratorio. Así, al inicio de la simulación, la ecuación 2.47 está en equilibrio. Lo que significa, no existe influencia del O_2 ($x_{nvj,O_2}(t=0) \approx 0$). De igual modo, el valor de la presión parcial de CO_2 es muy próximo a valor normal Pa_{CO_2n} (determinado para la regulación quimiorrefleja en la sección 2.1.1). Lo que quiere decir $x_{nvj,CO_2}(t=0) \approx 0$ y $x_{nvj,local}(t=0) \approx 1,0$.

$$[LR11] \quad C_{nv,O_2n} = C_{nv,O_2,Averaged} \quad (2.59)$$

$$[LR12] \quad C_{nv,CO_2n} = C_{nv,CO_2,Averaged} \quad (2.60)$$

Una vez descrito el modelo hemodinámico de autorregulación implementado se procede a describir el parámetro complianza y las posibles complianzas variables que existen en el modelo desarrollado.

2.2. Complianza

La complianza es uno de los tres parámetros que definen cada vaso en el circuito hemodinámico de trabajo. La denominada C el término que permite relacionar los cambios de volumen de un vaso con los cambios de presión a los que está sometido. Esta propiedad describe facilidad de expansión y contracción de los tejidos vasculares debido a las variaciones de presión y es especialmente importante en las arterias y las venas (lo vasos de mayores diámetros) [70]. Por ello, ya en el modelo hemodinámico simplificado la complianza de los vasos (arterias y venas) se modificaba en función del volumen de cada vaso a través de unas ecuaciones que permitían describir el efecto de rigidización que se produce en los vasos al dilatarse.

$$C = \frac{dV}{dP} \quad (2.61)$$

C complianza, V volumen y P presión.

Existen diferencias a tener en cuenta en la relación de volumen-presión para arterias y para venas. Las venas son mucho más compliantes que las arterias. Por lo tanto, las venas pueden alojar mucho más volumen de sangre que las arterias ante pequeños cambios de presión. Cuando la presión baja las venas se deforman hasta perder su sección circular. En esta situación existe un rango de baja presión para el que la vena se encuentra prácticamente colapsada, sin recuperar su sección circular. Por lo tanto, si

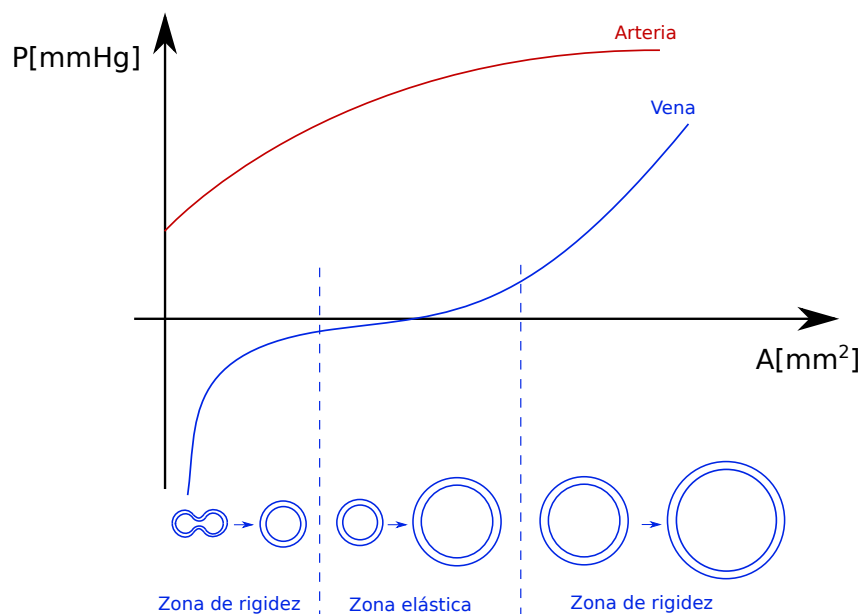


Figura 2.9: Descripción gráfica del parámetro complianza en arterias y venas.

complianza es baja, no por rigidez sino porque para que aumente la presión en la misma la variación de volumen debe ser grande, lo suficiente para rellenarla que recupere su sección circular.

Cuando se aumenta la presión, hacia presiones medias, la complianza para venas y arterias es muy similar. En ambos casos esta relación cumple que la pendiente de la curva que las relaciona (la inversa de la complianza) decrece cuando la presión aumenta. Por lo tanto, para valores medios de presión la complianza crece. Al continuar subiendo la presión los vasos se rigidizan, disminuyendo su valor de complianza. Especialmente las venas, la pendiente de la curva aumenta notablemente. Eso quiere decir que la vena está cerca de sus límites de deformación, es más rígida y menos compliante. En la figura 2.9 se presenta gráficamente la relación entre área transversal del vaso y presión de la que consta el modelo para venas y arterias.

En el presente documento se ha estudiado precisamente a qué vasos es más realista aplicar estas ecuaciones que describen la complianza. Cuando no se aplica este modelo de variación de complianza descrito, este parámetro C se modifica de forma lineal con la relación instantánea de presión y volumen de cada vaso. Lo que imposibilita la descripción de la rigidización comentada.

En primer lugar, se considera la posibilidad de aplicar este mismo modelo de complianza variable para las vénulas y las arteriolas del sistema cardiovascular. Análogamente a lo explicado para el caso de la regulación, es ahora con el modelo extendido cuando se disponen de dichos vasos. Este caso de complianzas se denomina "vascular" en el cuadro 2.2 que recoge las posibles combinaciones de complianzas planteadas.

A su vez, se ha contemplado la posibilidad de que los vasos de la zona pulmonar también puedan variar su complianza en función de volumen promedio del último ciclo cardíaco de forma no lineal. Esta variación del parámetro complianza se contempla para el caso de la arteria, el capilar y la vena pulmonar con un modelo de complianza que se basa en este mismo principio de rigidización pero de forma específica para la zona pulmonar.

Finalmente, se analiza también el efecto de tener una complianza variable en los vasos cardíacos. En este caso, se modificaría la elastancia de las cuatro cámaras con un factor que relaciona el volumen diastólico final (volumen de sangre en la cámara correspondiente al final de la fase de relajación) con el volumen máximo en el último ciclo cardíaco. Así se trata de considerar adicionalmente los efectos que el cambio de volumen tiene en las cámaras sobre las elastancias cardíacas.

Todas las posibles combinaciones de estos tres modelos adicionales de complianza se han simulado para determinar con cuál de ellos se obtienen resultados más realistas. Es precisamente el funcionamiento

Casos	Complianzas			
	Vasos	Cardiaca	Pulmonar	Vascular
<i>Vascular_{OFF}</i> ●	×	×	×	
<i>Pulmonar_{OFF}</i> ●	×	×		×
<i>Cardiaca_{OFF}</i> ●	×		×	×
<i>Vasc&Pul_{OFF}</i> ●	×	×		
<i>Vasc&Card_{OFF}</i> ●	×		×	
<i>Pul&Card_{OFF}</i> ●	×			×
<i>Vasos_{ON}</i> ●	×			

"Vasos" se denomina a las arterias y las venas y "Vascular" a las arteriolas y las vénulas.

Cuadro 2.1: Casos de combinaciones de complianzas simulados.

conjunto del sistema de regulación y de los modelos de complianza variables lo que se pone a prueba en este trabajo. En el siguiente capítulo se presenta el escenario de dicho análisis.

Capítulo 3

Métodos

3.1. Selección

La evolución de determinados parámetros de control en siete pacientes durante una intervención laparoscópica real se ha registrado para probar el funcionamiento del modelo hemodinámico extenso con el sistema de regulación y determinar la combinación de complianzas más realista.

La toma de datos se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza entre los meses de abril y octubre de 2019. La media de edad de los pacientes es de 56 años y los datos provienen seis hombres y una mujer. El sistema usado para la monitorización hemodinámica avanzada se realizó mediante la tecnología "ClearSight". Es un método no invasivo el que permite registrar los parámetros del paciente a través de un manguito de dedo y una plataforma clínica EV1000 que muestra dichos parámetros a tiempo real y graba el historial de los mismos [71].

En la monitorización clínica se tiene información únicamente de ciertos parámetros del paciente. Por un lado, se controla el correcto funcionamiento del corazón del paciente mediante las señales del rimo cardíaco (HR), del volumen sistólico (SV) y del gasto cardíaco (GC). A su vez, se registra el valor de ciertas presiones del paciente como son la presión arterial media (MAP), la presión diastólica (DBP) y la presión sistólica (SBP). Dado que únicamente se dispone de la información clínica de estos parámetros, es con ellos con los que se realiza la comparación de resultados entre el simulador y la clínica. La herramienta de simulación permite obtener el valor de un gran número de parámetros del sistema de circulación, pero lamentablemente, muchos de ellos no se pueden comparar con los reales dado que no es posible su medición. Seguidamente se realiza una pequeña aclaración sobre estos parámetros a controlar.

HR \implies Ritmo cardíaco. Determina el número de pulsaciones que tienen lugar en un minuto.

SV \implies Volumen sistólico. Es el volumen de sangre que el corazón bombea durante la contracción.

GC \implies Gasto cardíaco. Es el volumen de sangre expulsado por el corazón en un minuto

$$GC = HR \cdot SV$$

MAP \implies Presión arterial media. El valor promedio de la onda pulsátil de la presión arterial.

SBP \implies Presión sistólica. El valor más alto de la onda pulsátil de la presión arterial.

DBP \implies Presión diastólica. El valor más bajo de la onda pulsátil de la presión arterial.

Los pacientes se someten a un cambio de posición en todas las intervenciones analizadas, se cambia la inclinación de la camilla en la que se encuentran en tendido supino. Esto se realiza para mejorar el flujo de la sangre y depende de las condiciones del paciente y del criterio del personal sanitario. En la figura 3.1 se presentan gráficamente las tres posiciones que se han registrado en las intervenciones. Cuando se realiza una inclinación "trend" (-45°) la parte superior del cuerpo se encuentra más baja que la parte inferior, por gravedad se favorece que la sangre fluya hacia la parte superior. Para el caso de "antitrend" ($+45^\circ$) sucede lo contrario puesto que la parte superior del cuerpo se encuentra a una altura mayor que la inferior. Adicionalmente, se les realiza una inyección de cristaloides a todos los pacientes de aproximadamente 250

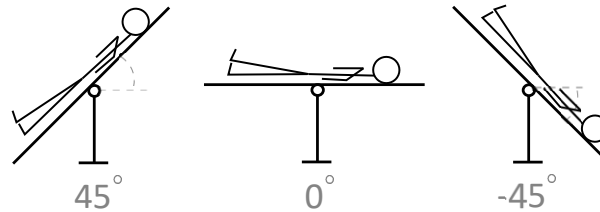


Figura 3.1: Posibles posiciones de la camilla.

Paciente	Antitrend (45°)	Trend (-45°)	End trend (0°)	Cristaloide (+250 ml)
1	1.933	8.65	13.833	14.983
2	2.9166	9.0833	-	14.633
3	2.2	7.41667	-	13.7
4	9.23	14.45	-	20.7
5	-	12.78	16.41	5.11
6	-	4.45	8.91	10.53
7	-	8.55	11.11	0.466

- indica que ese evento no tiene lugar para ese paciente.

Cuadro 3.1: Minuto de la intervención de cada evento en cada paciente.

ml. Esta disolución sirve para reponer los líquidos que se pueden perder durante la intervención.

Cada cambio de posición o inyección del fluido se denomina evento, en el cuadro 3.1 se presentan los tiempos en los que se ha realizado cada evento en cada paciente. Es importante saber en qué minuto se ha llevado a cabo cada evento para poder describirlo también en la simulación. Los eventos y el orden en el que se llevan a cabo lo determina el personal sanitario y, como se puede observar en este mismo cuadro, depende del paciente.

La comparación de resultados se ha hecho durante los primeros 10-30 minutos de intervención, dependiendo del caso. Después, el paciente se encuentra sedado y su sistema de regulación parcialmente anulado. Puesto que en el simulador se pretende probar el sistema de regulación completo, sólo se trabaja con los primeros minutos de las intervenciones.

En la clínica se han realizado tres registros de los parámetros por minuto, cada 20 segundos. El cálculo hemodinámico se realiza cada 0.5 segundos pero para realizar la comparación de datos se usan únicamente los mismos instantes de tiempo que en la clínica.

En el cuadro 3.1 se presentan los datos de cada paciente que se obtienen en la clínica y que se requieren en el simulador para la definición digital de los mismos.

A continuación, se explica la metodología seguida para realizar el análisis de los datos clínicos y de simulación obtenidos.

3.2. Entrenamiento y validación del sistema de regulación

La realización del análisis de resultados se basó en una división de los datos disponibles en dos grupos de pacientes. Para definir el primero, el grupo de entrenamiento, se han elegido cuatro pacientes de forma aleatoria y se ha simulado la intervención tantas veces como combinaciones de complianzas son posibles. Con este grupo se ha determinado que combinación de complianzas variables en el modelo es más realista.

En el segundo grupo de pacientes se realiza la validación del modelo, una vez definida la mejor combinación de complianzas. Este segundo grupo de validación se compone por los otros tres pacientes que no pertenecen al grupo de entrenamiento. Sobre ellos se analizan los resultados que proporciona el simulador con la combinación de complianzas determinada mediante el grupo de entrenamiento.

Esta metodología permite evitar posibles redundancias entre los casos con los que se determina la

Paciente	1	2	3	4
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre	Hombre
Edad	61	53	53	45
Altura [cm]	170	164	167	170
Peso [kg]	95	80	93	65
HR [bpm]	66	68	68	85
SBP [mmHg]	140	160	122	140
DBP [mmHg]	87	100	75	90

Paciente	5	6	7
Sexo	Hombre	Hombre	Hombre
Edad	53	77	42
Altura [cm]	175	172	173
Peso [kg]	125	90	73
HR [bpm]	66	84	73
SBP [mmHg]	137	203	120
DBP [mmHg]	76	91	80

Cuadro 3.2: Parámetros de entrada en el modelo para la definición de cada paciente.

mejor combinación de complianzas y los casos con los que se verifican los resultados. Por ello, no se usan datos de un mismo paciente en los dos grupos de análisis (el de entrenamiento y la validación).

Primero, mediante el método de la raíz de error cuadrático medio (RECM) se calcula la precisión del modelo sobre el grupo de entrenamiento. Este método permite cuantificar el error entre los resultados clínicos y los predichos por el simulador. Los errores de predicción se calculan para cuantificar como influyen las distintas complianzas variables posibles en la exactitud de predicción del modelo. Además, estos errores dependen de la escala del parámetro al que se aplica. En la ecuación 3.1 se presenta la ecuación de cálculo de la RECM.

$$\varepsilon_x = \sqrt{\frac{\sum (x_{i,real} - x_{i,sim})^2}{I}} \quad (3.1)$$

x (HR, SV, GC, SBP, DBP y MAP) es el valor de los parámetros a comparar entre la clínica y la simulación. Siendo estos el ritmo cardiaco (HR), el volumen sistólico (SV), el gasto cardiaco (GC) y la presión sistólica (SBP), diastólica (DBP) y arterial media (MAP). i es el instante de tiempo de la simulación y de la clínica. Para realizar una comparación correcta los instantes de tiempo se corresponden, la salida de datos de la simulación se ha llevado a cabo para los mismos instantes que se tenían datos de la clínica (i). El número total de instantes de tiempo a comparar es I . $real$ es el sufijo que indica que esos datos son los clínicos (los reales) y sim son los datos obtenidos con la simulación.

Debido a que se requiere comparar los datos de seis parámetros distintos y cada uno de ellos tiene sus correspondientes unidades, se ha calculado cuál es el error relativo de cada parámetro para cada caso de complianza respecto al caso de complianza que menor RECM genera. Dicho cálculo se describe mediante la ecuación 3.2.

$$Error_{relativo,x} = \frac{\varepsilon_x - \varepsilon_{x,MIN}}{\varepsilon_{x,MIN}} \quad (3.2)$$

$\varepsilon_{x,MIN}$ es el valor de RECM mínimo de cada parámetro. Para cada parámetro a controlar puede haber una combinación distinta de complianzas que produzca el RECM mínimo.

Una vez se tiene determinado el error relativo de cada parámetro para cada caso de complianza se pueden operar entre si. La suma de los valores relativos de error de todos los parámetros de un caso de complianzas proporciona un valor de error total relativo para cada caso de combinación de complianzas. Para cada paciente y para combinación de complianzas posibles se tiene esta cifra de error total (ecuación 3.3). El valor más pequeño determina el caso de complianzas que menor error relativo genera. De esta forma se determina cual es la combinación de complianzas más exacta teniendo en cuenta que todas las

combinaciones proporcionan error, puesto que se ha tenido en cuenta en el cálculo el error mínimo en cada parámetro $\varepsilon_{x,MIN}$.

$$\sum Error_{relativo} = \sum Error_{relativo,x} \quad x = HR, SV, GC, SBP, DBP \text{ y } MAP \quad (3.3)$$

Para realizar la validación con el segundo grupo de pacientes se hace uso de este mismo método RECM. Dado que en este caso ya no se necesita operar errores de distintos parámetros con distintas unidades y escalas, se analiza directamente el valor del error. Para facilitar la lectura de los resultados se ha calculado el promedio en el tiempo de cada parámetro de salida. Posteriormente, se ha calculado el porcentaje que representa el error calculado respecto al valor medio de cada parámetro.

El valor de los parámetros varía conforme avanza la simulación y tienen lugar los eventos correspondientes. Por ello, se ha creído conveniente realizar también una fragmentación del tiempo de simulación con tantos cortes como eventos tienen lugar. De esta forma, se facilita poder comprobar si el simulador pierde precisión debido a los eventos simulados. Además, permite excluir periodos de tiempo con anomalías. El efecto de cada error en la RECM es proporcional al tamaño del error al cuadrado, los valores atípicos tienen un efecto grande sobre esta medida. Por lo tanto, realizando fragmentaciones y aislando en distintos tramos de tiempo los resultados anómalos, se aumenta la precisión de análisis.

La realización del análisis estadístico siguiendo la metodología presentada se ha llevado a cabo tras un breve análisis teórico de los resultados que el grupo de entrenamiento proporciona.

3.3. Análisis teórico.

De forma teórica y aislando únicamente los mecanismos de regulación, los eventos que se llevan a cabo sobre los pacientes tienen efectos concretos sobre los mismos.

Una inclinación "antitrend" (45°) favorece que la sangre fluya hacia las extremidades inferiores del paciente y provoca un aumento en el ritmo cardiaco. El riego sanguíneo por gravedad aumenta en la mitad inferior del cuerpo y al detectar los barorreceptores esta bajada de presión en la parte superior del cuerpo activan los mecanismos excitatorios que buscan aumentar de nuevo la presión. Por ello, el corazón se acelera y las elastancias cardíacas aumentan para bombear más sangre más rápido y suplir el decremento de presión que genera esta inclinación del cuerpo.

Para el caso de una inclinación "trend" (-45°) el efecto es justo el opuesto. Como la parte superior del cuerpo se encuentra en este caso a una altura inferior a la parte superior, se favorece el retorno venoso y entonces la presión en la mitad superior del cuerpo crece. Por ello, se estimulan las señales inhibitorias del cuerpo y el corazón disminuye su ritmo al detectar un aumento de presión. Del mismo modo la elastancia cardíaca disminuye. Ambos cambios tienen lugar para intentar que la presión vuelva a su valor basal, el valor que tenía antes del cambio de posición.

De forma similar, cuando se realiza una inyección de cristaloides se aumenta el volumen de fluido en el cuerpo. Al aumentar el volumen de fluido la presión también lo hace. Por lo tanto, en un primer momento la inyección de cristaloides debe tener un efecto inhibitorio, bajar el ritmo cardiaco y disminuir la elastancia.

Teniendo en cuenta el efecto que las complianzas variables tienen en el cuerpo humano de forma natural, estas respuestas hemodinámicas no son tan directas. Cuando la presión aumenta, los vasos más compliantes se dilatan y acumulan más volumen, incrementando los reservorios de sangre que existen en el cuerpo humano (el volumen de sangre no estresado). Dado que esto ocurre, las señales de control de la presión pueden no detectar cambios y entonces no producen modificaciones en el cuerpo. Sin cambios en la señal de control no hay activación del sistema de regulación.

Las variaciones alométricas y los datos de entrada en el simulador permiten que éste pueda crear al paciente digital. La precisión de los valores al inicio de la simulación de los parámetros analizados depende de esta correcta creación del paciente.

El funcionamiento conjunto del sistema de regulación y las complianzas variables del sistema permite que el simulador pueda reproducir los cambios que los eventos provocan en los parámetros de los

pacientes. Se denomina tendencia de cambio a los aumentos o decrementos que sufren estos parámetros hemodinámicos analizados. La capacidad de reproducción de esta tendencia real de cambios se debe mayoritariamente a la regulación y a las complianzas variables del modelo hemodinámico.

Junto a ello, se debe tener en cuenta que las características del paciente influyen de forma decisiva en el sistema hemodinámico y regulatorio del mismo; tanto en la realidad como en el simulador. El sistema de circulación es muy complejo y existen muchos factores que afectan a la hemodinámica del paciente. Para realizar una primera aproximación a los resultados se considera oportuno declarar ciertas observaciones de forma individual.

A través de este análisis teórico también se identifica fácilmente que el modelo hemodinámico presenta discrepancias con los resultados reales especialmente para los parámetros del volumen sistólico y el gasto cardiaco. En este proceso de entrenamiento se quiere determinar cómo funciona el simulador realizando observaciones en seis parámetros distintos a través de una muestra de cuatro pacientes. La proporción entre el número de parámetros a ajustar y el número de pacientes de los que se tiene información no es suficiente. El método de RECM puede generar unos resultados condicionados por el error recursivo que se observa entre pacientes para estos dos parámetros. Por ello, se va a llevar a cabo un análisis primario excluyendo estos dos parámetros y uno secundario incluyendo todos.

- Análisis primario

$$\sum Error_{relativo} = \sum Error_{relativo,x} \quad x = HR, SBP, DBP \text{ y } MAP \quad (3.4)$$

- Análisis secundario

$$\sum Error_{relativo} = \sum Error_{relativo,x} \quad x = HR, SV, GC, SBP, DBP \text{ y } MAP \quad (3.5)$$

3.4. Análisis estadístico

Una vez definido el método mediante el cual se han trabajado los resultados se procede a la presentación de los resultados numéricos obtenidos.

3.4.1. Análisis primario

Este análisis primario se realiza a través de la determinación del error relativo que cada caso de complianza genera para cada paciente teniendo en cuenta únicamente los valores de errores relativos sobre el HR, y las presiones MAP, DBP y SBP, excluyendo el GC y el SV.

Con este procesado de resultados se concluye que la combinación de complianzas que menor error produce es en la que todos los modelos de complianza variable que existen en el simulador están activados. Una vez determinada la combinación de complianzas óptima se procede a verificar el modelo con el segundo grupo de pacientes. Para ello se ha calculado de nuevo la RECM y se ha obtenido el porcentaje que este error representa respecto al valor medio de cada parámetro.

3.4.2. Análisis secundario

El análisis secundario contempla el error relativo que se genera sobre todos los parámetros de los que se dispone información. Tras el procesado de datos previamente explicado, de igual forma que para el análisis primario, se extrae el error relativo que cada caso de complianza genera para cada paciente.

Comparando el error relativo que se observa en los cuatro pacientes del grupo de entrenamiento se concluye que la combinación de complianzas óptima en el análisis secundario es en la que los métodos de complianza variable de los vasos (arteriolas y vénulas) y cardiaca están desactivados. Para esta combinación de complianzas se obtiene el porcentaje que la RECM representa respecto al valor medio de cada parámetro en el grupo de pacientes de validación. Seguidamente se contrastan estos resultados con los

obtenido en el análisis primario. Dicha comparación concluye con la detección de mejores resultados a través del análisis primario.

El proceso de comprobar el funcionamiento del modelo continúa entonces sobre los datos que se producen con todos los modelos de compliance variable activados, puesto que dicha combinación de complianzas era la que menor error generaba en el análisis primario. Seguidamente, se han fragmentado en el periodo de tiempo simulado los resultados obtenidos. Se trabaja con la RECM y además con el % que la RECM supone respecto al valor medio de cada parámetro en cada fragmento de tiempo. La razón por la cual se realiza esta segmentación de los datos se basa en que los parámetros varían en función de los eventos a los que se somete al paciente. Con esta fragmentación se quiere analizar si el programa pierde precisión con el avance de la intervención y con los distintos eventos simulados. Adicionalmente, esta segmentación permite eliminar periodos de tiempo en los que a simple vista se han detectado anomalías. Lo cual a su vez evidencia la sensibilidad del método de la RECM ante mayores discrepancias entre los datos analizados, probando que es un método fiable.

Una vez presentado la metodología de análisis de resultados seguida, se da paso a los resultados en sí mismos.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Análisis teórico.

En las figuras 4.1 y 4.2 se exponen los resultados clínicos y de la herramienta de simulación para el paciente 1. En ellas se presentan los resultados de todos los casos de combinaciones de complianza posibles. En la primera figura 4.1 se pueden observar los resultados en los parámetros relacionados con el corazón: el ritmo cardíaco (HR), el volumen sistólico (SV) y el gasto cardíaco (GC). La figura 4.2 permite analizar todo lo que ocurre en relación con las presiones: presión media arterial (MAP), presión sistólica (SBP) y presión diastólica (DBP). Las gráficas con los resultados obtenidos para el resto de pacientes del grupo de entrenamiento se presentan de forma análoga en el anexo A.

Paciente 1

En cuanto al seguimiento de la tendencia en los cambios que se producen en el ritmo cardíaco (HR) los resultados son satisfactorios. La herramienta de simulación reproduce los aumentos y decrementos en el ritmo. Es quizás en el tiempo y en la magnitud de cambio donde se pueden apreciar ligeras diferencias entre el modelo y la realidad. El aumento de HR en el paciente real es más rápido y ligeramente menor que el simulado. Estas diferencias se deben a las constantes de las ecuaciones que describen la regulación. Las constantes de tiempo sobre los efectores que van al corazón determinan el tiempo que transcurre desde que se recibe el estímulo de cambio hasta que las modificaciones pertinentes son efectivas. Estas constantes son algo superiores en el paciente digital respecto del real. De forma similar influyen las ganancias de las ecuaciones de las señales eferentes que llegan al corazón. Cuánto más grande sea el valor de esta ganancia mayores serán las modificaciones que este parámetro sufre. Lo que quiere decir que las ganancias del modelo son algo superiores a las reales.

Para el caso del volumen sistólico (SV) y el gasto cardíaco (GC) se pueden observar tendencias muy similares entre ambos parámetros. En ninguno de los dos casos durante los primeros 10 minutos estas curvas ajustan a los valores clínicos. El gasto cardíaco es el producto del ritmo cardíaco y el volumen sistólico. Las diferencias que existen en el volumen sistólico se propagan en el gasto cardíaco.

En cuanto al valor de las presiones (MAP , DBP y SBP) se aprecia que los valores de las simulaciones ajustan correctamente a los clínicos. Es tras la introducción de los cristaloides cuando se aprecian mayores diferencias. El simulador no reproduce el aumento de presión que esta introducción de volumen genera el paciente. Los valores de complianza del simulador son mayores que los reales. Al aumentar el volumen de fluido que circula y aumentar la presión, los vasos más compliantes acumulan mayor cantidad de volumen no estresado. Para el caso de la clínica, los vasos no son tan compliantes y no acumulan la misma cantidad de volumen lo que hace aumentar la presión arterial en mayor magnitud.

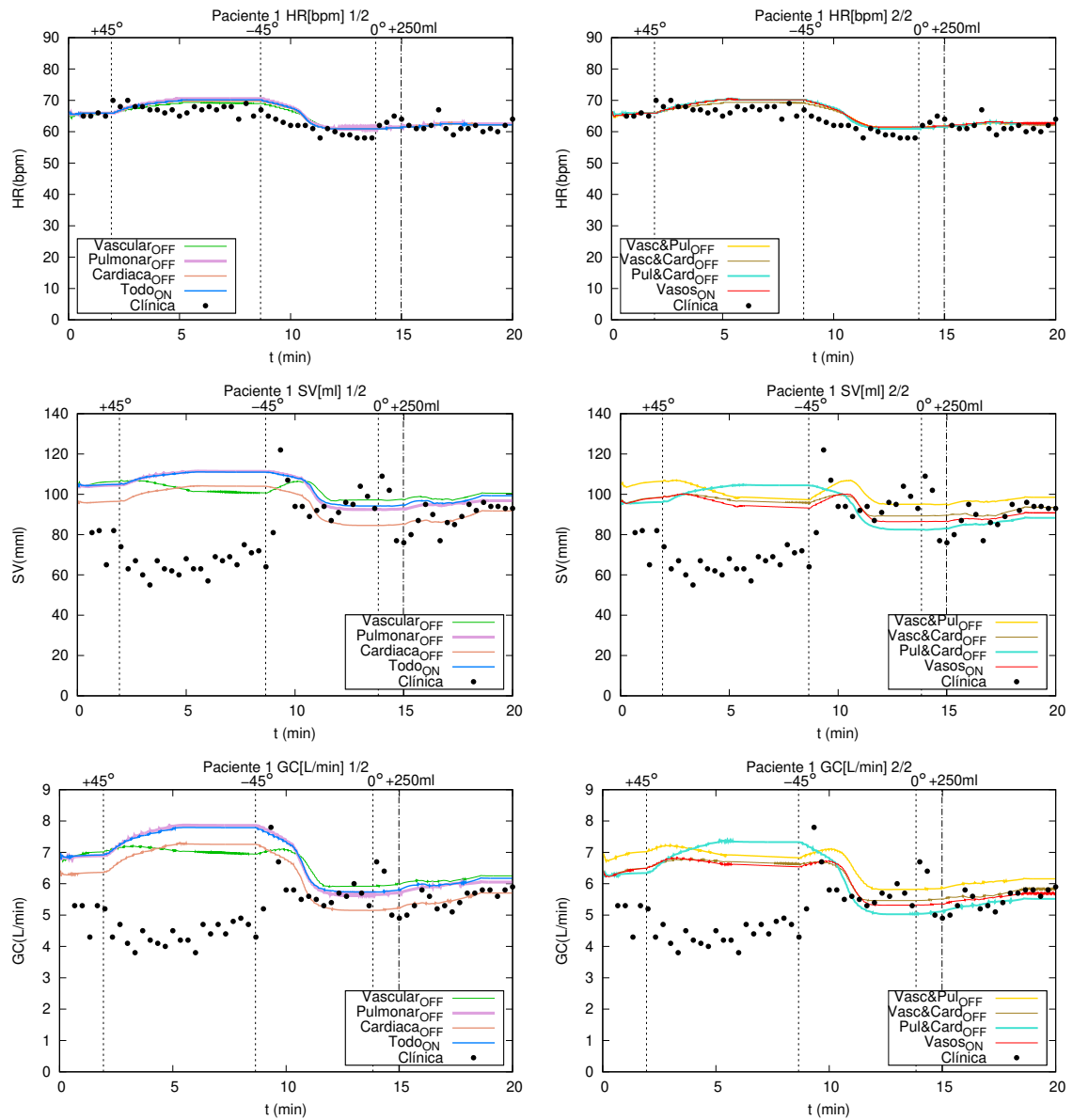


Figura 4.1: Paciente 1. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

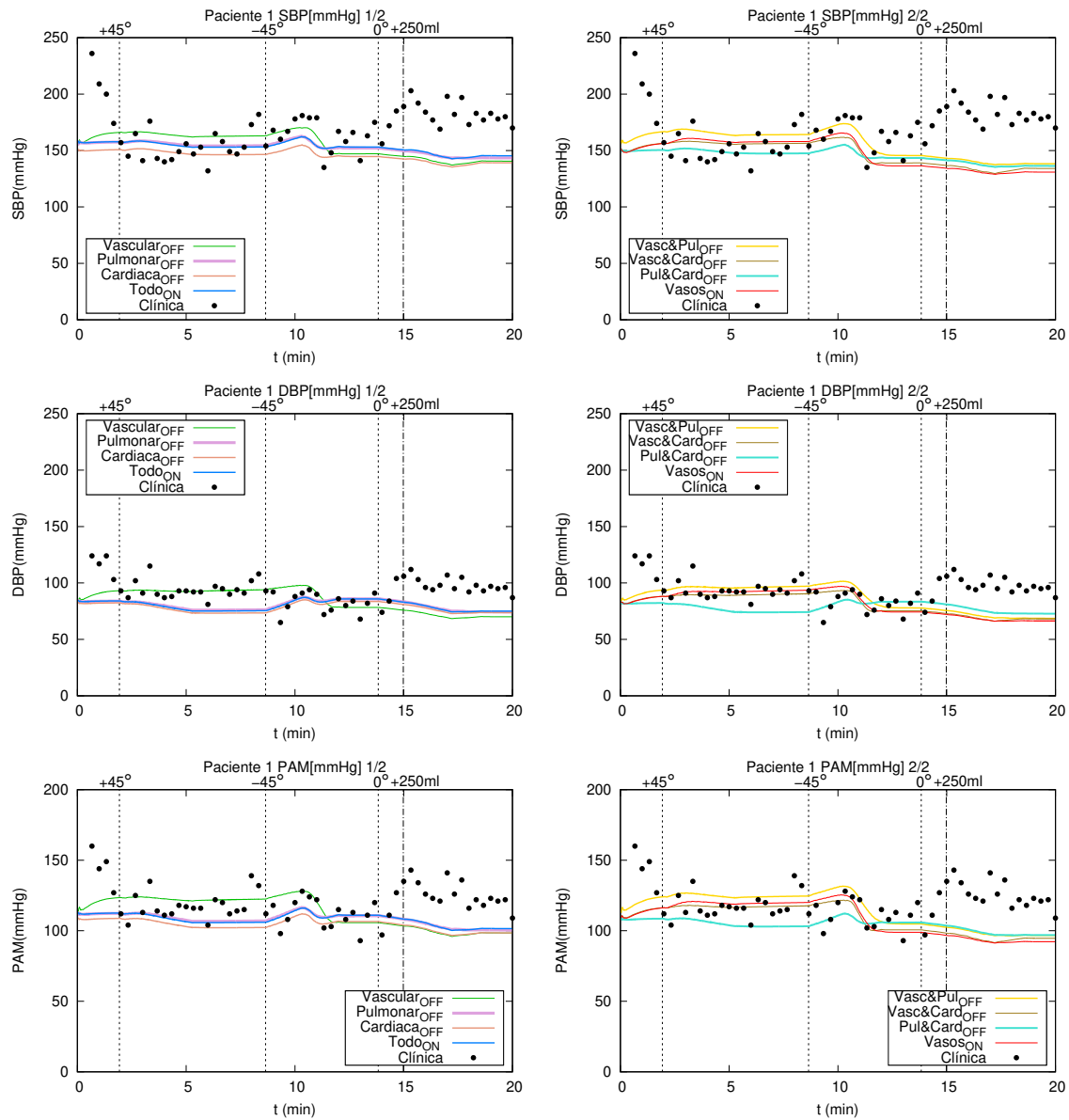


Figura 4.2: Paciente 1. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

Paciente 2

Aunque las medidas del ritmo cardiaco en la clínica presentan ciertas fluctuaciones, la herramienta de simulación sigue en general la tendencia de los datos clínicos.

Para el caso del volumen sistólico y el gasto cardíaco, todos los casos de combinaciones de complianzas generan diferencias con el valor real. Desde el comienzo de la simulación no se obtiene el mismo valor de volumen sistólico. Este error se arrastra durante toda la simulación, a pesar de que las variaciones que generan los eventos se consigan reproducir de forma aproximada. En este caso el error de ajuste es inicial, a la hora de definir el paciente los valores de complianza en el modelo son inferiores a los reales. Por lo tanto, como la complianza es menor los vasos tienen menor capacidad de acumular volumen de sangre y, en consecuencia, hay más sangre en circulación y el volumen sistólico es mayor.

Esta teoría se reafirma al analizar las presiones. Como la complianza es menor, al cambiar de posición a "antitrend" la variación de presión en el modelo es despreciable. Con complianzas más pequeñas las variaciones de volumen por cambio de presión en los vasos también lo son y por lo tanto, el cambio en la presión también es menor. Cuando se realiza el "trend", este valor reducido de complianza no permite que el suficiente volumen se acumule en los vasos, aumentando la presión total. Dado que los valores de complianza reales son mayores, al realizar este cambio de posición o introducir el volumen de cristaloides los vasos se dilatan, lo acumulan, y la presión arterial media se mantiene prácticamente constante.

Paciente 3

Desde el comienzo de la intervención existe una pequeña diferencia entre los datos calculados y los reales. Este error permanece a lo largo de toda la simulación. A pesar de ello, los cambios o la tendencia de cambios en este caso también es aceptable.

Sin embargo, la herramienta de simulación no consigue reproducir los cambios que se producen en el volumen sistólico. Lo mismo ocurriría para el primer paciente, pero en este tercer paciente la evolución de las presiones es correcta. De tal modo que no se justifica discrepancias en las complianzas, como pasaba en el primer caso, sino en la distribución del flujo en sangre. Al realizar una inclinación "antitrend" se favorece el flujo de la sangre hacia las extremidades inferiores disminuyendo el volumen de sangre en la parte superior del cuerpo (disminuyendo el volumen diastólico). La sangre fluye hacia los vasos que menor resistencia presentan. A pesar de que la presión de la gravedad facilita que la sangre fluya hacia las extremidades inferiores, esto no ocurre cuando la distribución y variación de resistencias del cuerpo no favorece este efecto.

El simulador sí que reproduce el aumento en el ritmo cardíaco que permite mantener la presión arterial promedio pero la distribución de flujo hacia las extremidades inferiores no es correcta. El aumento en el flujo hacia las extremidades inferiores es inferior al real y por ello crece el volumen sistólico en la simulación. La cantidad de volumen de sangre que permanece en la mitad superior del cuerpo es mayor en el simulador que en la realidad. Cuando el valor de la resistencia en las extremidades inferiores fuera algo menor, la presión se mantendría igual, pero la sangre fluiría hacia la mitad inferior del cuerpo disminuyendo el valor del volumen sistólico cuando se lleva a cabo este cambio de posición.

Dado que el gasto cardíaco está directamente relacionado con el volumen sistólico, el error en el primer parámetro se propaga en el segundo.

Paciente 4

El valor inicial del ritmo cardíaco se reproduce de forma cercana. En este caso las discrepancias se encuentran en las tendencias y la evolución del mismo. El paciente en la clínica presenta una evolución del ritmo cardíaco diferente a la de los tres casos anteriores. Lo cual no corresponde con la variación teórica del mismo. De forma teórica el ritmo cardíaco aumenta con un cambio de posición "antitrend" y disminuye con un cambio de posición "trend". Además, cuando se introduce volumen de fluido en el cuerpo, la presión aumenta y, teóricamente, el ritmo cardíaco disminuye para contrarrestar este aumento de presión. El ritmo cardíaco del paciente se mantiene mayoritariamente constante durante los cambios de posición y aumenta con la inyección del cristaloides.

Con la definición del paciente a través de la distribución de complianzas del simulador, se consigue reproducir este aumento en el ritmo cardíaco al introducir el cristalóide, pero tras una bajada en el ritmo cardíaco, que en el paciente no se observa. Aunque esta tendencia de evolución es similar, existe error en el valor absoluto. La sensibilidad, o las ganancias, que modifican el ritmo cardíaco por los cambios de presión en el simulador son mayores que las reales del paciente. Sin embargo, este valor de ganancia parece adecuado tras la introducción de volumen con el cristalóide.

Los valores de volumen sistólico para este cuarto paciente son cercanos a los reales. A pesar de ello, los efectos del cambio "trend" en el simulador son apreciables y en la clínica no.

El valor inicial del gasto cardíaco es muy cercano al real pero las discrepancias que había para el ritmo cardíaco y el volumen sistólico tras el cambio de posición "trend" se ven a partir de este evento en la evolución de este parámetro. Hasta ese minuto de la simulación, los valores reales y calculados son muy parecidos.

El cálculo de las presiones en este cuarto paciente produce unos resultados satisfactorios. El valor absoluto es el real y la reproducción de las variaciones es aceptable. Únicamente al final de la simulación se obtienen ciertas discrepancias en las tendencias. Dado que el ritmo cardíaco no ha aumentado de la misma forma que en la realidad, este aumento de presión real no se produce en la simulación.

Comparación conjunta

Para todos los pacientes del grupo de entrenamiento se aprecia que todas las combinaciones de complianzas posibles proporcionan resultado muy parecidos entre sí. A simple vista es complejo determinar qué combinación de complianzas es más realista. Para determinarlo es necesario llevar a cabo el análisis estadístico de los resultados.

Dado que el error en el gasto cardíaco y el volumen sistólico se observa en diferentes pacientes, puede existir algún desajuste en el modelo que afecta únicamente al cálculo de estos parámetros y que no depende de la combinación de complianzas directamente. Realizando un análisis primario excluyéndolos se trata de evitar que este desajuste condicione la elección de combinación de complianzas óptima para el modelo completo.

4.2. Análisis estadístico

4.2.1. Análisis primario

La figura 4.3 muestra los sumatorios de los errores relativos de cada caso de complianza para los cuatro pacientes que componen el grupo de entrenamiento del modelo.

	Σ Error relativo			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Todo_ON	0.12368426	0.53288858	2.1288698	0.29087281
Vascular_OFF	0.1494766	0.60959991	2.57733316	1.49662029
Pulmonar_OFF	0.23944775	0.41167819	1.66189964	0.3375966
Cardiaca_OFF	0.46627752	0.27153497	1.17668209	1.79858161
Vasc&Pul_OFF	0.43352544	0.47272006	2.78627872	0.31954924
Vasc&Card_OFF	0.56677794	0.16286528	1.34987966	0.96261235
Pul&Card_OFF	0.59294382	0.13556453	0.81037978	0.35265484
Vasos_ON	0.88589959	0.02538508	1.99712414	1.09034217

Figura 4.3: Errores relativos de los cuatro pacientes para cada combinación de complianzas posibles con el simulador en el análisis primario.

Los resultados para los tres pacientes del grupo de verificación se exponen en la figura 4.4. El desarrollo de los cálculos presentados en esta figura se expone en el anexo A.

	% RECM					
	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Paciente 5	12.04	22.87	28.67	23.02	21.31	23.16
Paciente 6	15.59	16.49	10.68	12.60	15.13	12.51
Paciente 7	7.03	3.15	7.70	10.82	5.35	16.61

Figura 4.4: Porcentaje que representa la RECM de cada parámetro respecto a su valor medio durante toda la simulación en el análisis primario.

Los mayores errores se obtienen en los parámetros previamente identificados (el volumen sistólico y el gasto cardíaco). El porcentaje de error máximo que se puede observar es del 28.67% si se tienen en cuenta esto dos parámetros y del 23.16% si se excluyen. El parámetro que mejor se ajusta es el ritmo cardíaco (*HR*) con un valor máximo de error del 15.59%. El paciente que se define con menor precisión es el quinto paciente.

4.2.2. Análisis secundario

En la figura 4.5 se presenta el resumen de los valores relativos de error para cada paciente y se señala la combinación de complianzas óptima en cada caso.

	Σ Error relativo			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Todo_ON	0.97468086	1.2225818	2.75134985	0.43164066
Vascular_OFF	0.64235364	1.063087	2.76746483	1.54975317
Pulmonar_OFF	1.09688522	0.89802301	2.4148574	0.47642537
Cardiaca_OFF	0.81248499	0.6144998	2.12089255	1.8635632
Vasc&Pul_OFF	0.81720146	0.76204327	3.00295266	1.34313713
Vasc&Card_OFF	0.63573966	0.35262462	1.79648486	1.78443902
Pul&Card_OFF	0.97279445	0.25249433	2.03280478	1.38968207
Vasos_ON	0.88589959	0.02538508	2.10751365	1.95811815

Figura 4.5: Errores relativos de los cuatro pacientes para cada combinación de complianzas posibles con el simulador en el análisis secundario.

Teniendo en cuenta la RECM de todos los parámetros se ha obtenido que la combinación de complianzas que proporciona menor error es la que las complianzas variable vascular (de arteriolas y vénulas) y cardíaca están desactivadas. Esta es la combinación que genera menor error para el caso del primer y del tercer paciente. Además, para el caso del segundo paciente esta combinación de complianzas es el que tercer caso que menor error proporciona.

Una vez determinado la combinación de complianza óptima en este segundo análisis, se realiza la verificación del programa sobre los tres pacientes pertenecientes al grupo de validación. De forma análoga al análisis primario se presentan los datos del porcentaje de error que supone la RECM respecto al valor medio de cada parámetro.

El porcentaje de error máximo que se observa en este caso es del 32.42% respecto a la media de volumen sistólico del paciente 5. Es de nuevo en este mismo paciente dónde se observa menor precisión del simulador. Sin embargo, con esta combinación de complianzas se observa un peor ajuste para todas las presiones calculadas y un mejor ajuste sobre el ritmo cardíaco.

El error máximo del HR es en el paciente 5, en el análisis primario es del 15.59% y en el secundario 13.66%, estos presentan a su vez la diferencia máxima positiva de error que se da para el caso del HR entre ambos análisis (del 1.93%). La combinación de complianzas del análisis secundario consigue una

	% RECM					
	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Paciente 5	11.89	26.89	32.42	25.59	24.14	26.45
Paciente 6	13.66	11.42	13.02	18.66	21.77	16.33
Paciente 7	6.81	11.56	12.73	17.92	12.84	23.50

Figura 4.6: Porcentaje que prerepresenta la RECM de cada parámetro respecto a su valor medio durante toda la simulación en el análisis secundario.

mejora de 1.93 % al definir el HR de los pacientes. Sin embargo, para el resto de parámetros genera errores mayores que llegan hasta una diferencia negativa del 7.11 % para el caso de la MAP en el paciente 7. Esta comparación se lleva a cabo sin tener en cuenta el GC y el SV. A pesar de perjudicar la precisión de cálculo del HR con el análisis primario, este parámetro sigue siendo el que menor error presentan de todos los considerados (cuyo valor máximo de error no supera el 15.59 %, ya comentado). Los errores máximos en el cálculo de las presiones se dan en la MAP y llegan hasta el 23.59 % con el análisis secundario.

De hecho, al tener los resultados sobre el GC y el SV en cuenta, se reafirma la hipótesis de este desajuste puesto que es para el caso del GC donde para el paciente 6 se consigue una mejora de un 5.07 % y para el paciente 7 esta precisión se ve reducida en un 8 %. Cuando la definición del parámetro es coherente con las variaciones que los casos de complianzas generan, no se pueden generar el mayor incremento y la mayor reducción de exactitud entre el análisis primario y el secundario en un mismo parámetro.

Adicionalmente, al comprobar la combinación de complianzas determinada con el análisis primario y obtener menor error, se termina de garantizar que la hipótesis de partida es correcta. Existe un error en la calibración del cálculo del SV y GC que no debe condicionar la selección de la mejor combinación de complianzas.

Se concluye así que la combinación de complianzas óptima para el presente modelo hemodinámico con el modelo implantado de regulación es en la que todos los modelos de complianzas variables están activados, el determinado mediante el análisis primario.

En la figura 4.7 se observan los resultados del quinto paciente fraccionados en los instantes de tiempo en los que tiene lugar cada evento. Se expone el % que la RECM representa respecto al valor medio de cada parámetro en cada fragmento de tiempo. En el caso del paciente 5 se expone también la división del último intervalo de tiempo programado para observar la influencia en la RECM del suceso anómalo previamente observado en la representación gráfica de resultados (Anexo A.2), que tiene lugar entre el minuto 17.66 y 23.66 de la intervención. En esta misma figura se calcula la RECM en todo el intervalo de tiempo, en el que el paciente se encuentra ya con una inclinación de 0°, y en los fragmentos que excluyen este intervalo con anomalías. Se comprueba que el cálculo del error mediante la RECM es un método que presenta una alta sensibilidad para detectar valores atípicos. Al tener en cuenta todo el intervalo de tiempo se obtiene un valor de RECM de 11.11 bpm. Cuando se hace el cálculo sin el periodo en el que se han detectado las anomalías los valores de RECM no superan 4.41 bpm.

Seguidamente, se presentan los resultados fragmentados por los instantes de tiempo en los que se realizan los eventos, agrupados para el caso de los pacientes 6 y 7 en la figura 4.8. Las figuras completas de dichos cálculos se exponen en el anexo A.2.

Con este análisis se puede comprobar que el parámetro que mejor reproduce el modelo hemodinámico es el HR. Excluyendo las anomalías que tienen lugar para el paciente 5 y 6 en el último periodo de la simulación (en ambos casos se pueden ver en la representación gráfica) el porcentaje de error para este parámetro es menor del 10 % en todos los casos. Para el caso de las presiones es algo superior, tiene un máximo de ≈ 21 % para el quinto paciente y un mínimo de 2.69 %. El modelo no es perfecto y en todos los casos genera un cierto error. Sin embargo, sin excluir los dos tramos de tiempo más problemáticos, el error no supera el 27.9 % del valor medio de los parámetros.

Con los distintos intervalos de tiempo no se identifica ninguna tendencia de evolución de este error.

RECM								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
-	0	5.11	2.6275	36.4217	2.2082	9.2164	8.8400	12.2422
+250ml	5.11	12.78	3.5588	28.5369	2.1478	14.0608	19.0678	8.9062
-45°	12.78	16.41	3.9580	18.5761	1.4711	18.9586	25.7915	14.7135
0°	16.41	30	11.1129	16.0237	1.8477	27.3878	36.1795	20.0074
	16.41	17.667	3.7186	0.6020	0.4120	34.6761	46.9379	25.9521
	23.667	30	4.4174	11.2265	0.3715	12.9459	23.5150	7.9309
PROMEDIO								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
-	0	5.11	64.8667	135.7333	8.7867	94.3333	133.8667	68.0000
+250ml	5.11	12.78	66.0870	124.0000	8.1739	107.9130	149.4783	80.7826
-45°	12.78	16.41	62.0000	114.5455	7.1182	90.0000	124.3636	69.5455
0°	16.41	30	65.6585	107.0732	7.0415	98.1707	131.2927	75.9756
% Error								
Evento	Tiempo [min]		HR[%]	GC[%]	SV[%]	MAP[%]	SBP[%]	DBP[%]
-	0	5.11	4.05	26.83	25.13	9.77	6.60	18.00
+250ml	5.11	12.78	5.39	23.01	26.28	13.03	12.76	11.02
-45°	12.78	16.41	6.38	16.22	20.67	21.07	20.74	21.16
0°	16.41	30	16.93	14.97	26.24	27.90	27.56	26.33

Figura 4.7: Paciente 5. Cálculo de la RECM segmentado por los eventos correspondientes bajo el cálculo del análisis primario.

% Error - Paciente 6								
Evento	Tiempo [min]		HR[%]	GC[%]	SV[%]	MAP[%]	SBP[%]	DBP[%]
-	0	4.46	1.38	3.77	3.07	2.69	11.90	14.87
-45°	4.46	8.91	8.84	7.84	5.86	6.82	13.01	8.81
0°	8.91	10.53	8.69	8.03	2.47	11.04	17.05	2.90
+250ml	10.53	25	18.83	22.30	13.75	15.82	16.54	13.44
% Error - Paciente 7								
Evento	Tiempo [min]		HR[%]	GC[%]	SV[%]	MAP[%]	SBP[%]	DBP[%]
-	0	0.466	8.87	2.08	11.25	3.58	9.58	3.56
+250ml	0.466	8.55	5.67	3.41	6.78	11.62	5.92	17.76
-45°	8.55	11.11	8.61	1.90	8.10	10.70	3.80	16.51
0°	11.11	13	9.01	3.55	10.17	6.74	2.92	11.24

Figura 4.8: Porcentaje de RECM respecto al valor medio de cada parámetro en los intervalos de tiempo de cada evento para los pacientes 6 y 7 del análisis primario.

Éste fluctúa sin definir un crecimiento o decrecimiento claro. Lo que quiere decir que el paciente digital no acumula error en sus parámetros hemodinámicos y, por lo tanto, no se pierde exactitud de cálculo al simular los distintos eventos que tienen lugar.

En el análisis sobre las variaciones de SBP y DBP muestra que, aunque ambas son presiones y están relacionadas, la evolución del error no presenta las mismas tendencias. Esto se puede observar en el paciente 6, en el segundo intervalo de tiempo el error de la SBP crece de 11.9% a 13.01% mientras que el de la DBP decrece de 14.87% a 8.81%. Si existiera un error general de cálculo en el modelo que afectara a

los flujos del paciente completo, los errores de ambos parámetros deberían estar relacionados y presentar mayores similitudes.

Una vez realizado este proceso de validación del modelo de simulación hemodinámico se procede a presentar las conclusiones a las que se ha llegado con la realización del presente trabajo.

Capítulo 5

Conclusiones

El presente trabajo pone a prueba la coherencia de todos los avances que se han llevado a cabo de forma paralela en el desarrollo de la herramienta hemodinámica entre el modelo simplificado previo y el modelo desarrollado actual. Para ello, se han simulado numéricamente los eventos iniciales de una laparoscopia.

Los datos clínicos de los que se ha dispuesto para el presente trabajo han permitido validar por primera el modelo hemodinámico completo en un escenario real. En el TFG únicamente se probó de forma teórica el modelo simple que disponía del sistema de regulación y de un único modelo de complianza variable sobre arterias y vénulas. En este segundo trabajo se ha podido evidenciar que el modelo de regulación se complementa con los modelos de complianzas variables añadidos, para reproducir las variaciones hemodinámicas que tienen lugar en los primeros instantes de una intervención laparoscópica. De tal modo que queda justificada la coexistencia de todos los modelos investigados y definidos; el modelo de autorregulación (en este trabajo) y los tres modelos de definición de las complianzas (con carácter previo al mismo).

Puesto que el modelo hemodinámico general es bueno, las distintas combinaciones de complianzas probadas no generan grandes diferencias en los resultados. Por ello, se ha considerado necesario un alto grado de fiabilidad en el método de análisis. Dado que se han dividido los resultados clínicos en dos grupos de pacientes (de entrenamiento y de validación) se ha garantizado un criterio de validación no condicionado por la selección de la combinación de complianzas más precisa. Debido a que la división en el grupo de entrenamiento, para dicha selección, y en el de validación ha sido totalmente aleatoria e independiente; ningún paciente se repite ni esta predeterminado para ninguno de los dos grupos empleados. Por lo tanto, la validación del modelo se ha ejecutado de una forma lo más crítica posible.

Para evitar realizar un único análisis estadístico "ciego", en el que sólo se tuvieran en cuenta los resultados numéricos, se ha llevado a cabo un considerado análisis teórico de los resultados que ha dotado de contexto a los resultados numéricos obtenidos. Este proceso ha permitido detectar la necesidad de realizar un análisis primario y un análisis secundario de los datos. Comparando los resultados del análisis primario y secundario se ha evidenciado que la mejora en la precisión que se consigue en el cálculo de las presiones (MAP, SBP y DBP) cuando todas las complianzas del modelo están activadas es mayor al defecto que esta combinación supone en el HR. Además, este parámetro sigue siendo el que mejor se reproduce aun asumiendo este leve incremento en el error que la combinación determinada incurre.

El escenario clínico real ha puesto a prueba también la capacidad de definición de los distintos pacientes, cuyos parámetros hemodinámicos eran muy dispares. Lo cual, se realiza con un grado muy aceptable de precisión. Especialmente para el caso del HR dado que el porcentaje de error de la RECM en ningún paciente supera el 10% del promedio real de este parámetro.

La respuesta que se observa en la clínica para un mismo evento depende totalmente del paciente. El simulador reproduce también las distintas evoluciones de los parámetros para un mismo evento en función de los pacientes. Por lo tanto, se evidencia que la creación del paciente digital tiene un grado de precisión muy aceptable. El programa no solo se adapta a los distintos valores iniciales de los parámetros, sino

que responde correctamente de forma particular ante mismos eventos en los parámetros observados. Esto muestra que la individualización en la creación de la estructura del paciente es también precisa, así como los ajustes introducidos en el modelo de autorregulación que reajustan el valor de las constantes de cada paciente. Al definir cada paciente con sus correspondientes valores de DBP y SBP, el programa genera estas presiones en el circuito hemodinámico y la regulación las adopta como nuevos valores normales de presión, para regular respecto a distintos valores basales de presión dependiendo del paciente. Este efecto se propaga y garantiza un correcto HR, por ejemplo. El modelo de regulación no tiene sensores de HR que permitan asegurar el valor normal de HR del paciente introducido. Sin embargo, al modificar correctamente las constantes que intervienen en las ecuaciones del efector que determina el HR, se consigue generar variaciones para regular respecto a cada valor individual basal de HR.

Para comprobar que el programa no pierde precisión de cálculo hemodinámico cuando se simulan los eventos que tienen lugar en una intervención laparoscópica, el proceso de análisis de resultados concluye fragmentando los resultados. Se realizan tantos cortes en el tiempo como eventos tienen lugar para crear una ventana de análisis de datos más precisa y fiable. La utilidad de realizar dicha segmentación de resultados se evidencia al comparar los % de RECM para un mismo paciente obtenidos con la fragmentación y con la simulación completa. Dado que el método de la RECM proporciona gran sensibilidad ante los mayores errores, al comparar los datos de la simulación completa estos quedan muy condicionados por los peores resultados. Por ello, el error en % es considerablemente mayor cuando se analiza la simulación entera. Cuando se fragmenta el cálculo, es método es más minucioso y, por lo tanto, más fiable. Así, se localizan los intervalos de tiempo que presentan los mayores errores y se facilita el análisis de resultados para el resto de intervalos de la simulación, cuyos errores son mucho menores a los obtenidos sin la fragmentación.

Siguiendo este criterio, se clarifica que en todos los casos y fragmentos existe error, pero no se identifica ninguna dependencia del minuto de simulación ni del evento que se está simulando. Por lo tanto, queda probada la capacidad de simulación de todos los eventos que tienen lugar en intervenciones laparoscópicas antes de que el paciente se encuentre bajo el efecto de la anestesia.

Los resultados de este trabajo suponen un enorme avance respecto a la versión anterior del programa. Entonces, sólo se podían llevar a cabo eventos estándar sobre un paciente promedio. Por ello, la respuesta ante los eventos era única, permitía probar la estabilidad del cálculo y la capacidad de reproducción de los efectos que un evento provocaba de forma teórica. El hecho de poder recrear, con el grado de precisión observado, estas diferenciaciones entre pacientes a la hora de definir y simular, certifica este avance.

Sin embargo, cabe comentar que el simulador muestra dificultades a la hora de calcular dos parámetros del paciente real: el volumen sistólico y el gasto cardiaco. Los datos de estos dos parámetros se disponen en la clínica, pero no son parámetros que se introduzcan en el programa a la hora de definir las propiedades hemodinámicas del paciente (como sí lo son el HR, la DBP o la SBP). Por esta razón, se podrían justificar las discrepancias iniciales que se aprecian para el caso del primer y segundo paciente, por ejemplo, y que se propagan en la simulación. Lo que no se explica es que los efectos de los eventos en estos parámetros simulados sean contrarios a los reales (como se puede observar en el primer o tercer paciente, por ejemplo). Esto evidencia que existe un desajuste en la calibración del modelo de cálculo de estos parámetros que no permite reproducir correctamente la realidad. Se requiere por lo tanto un proceso de revisión del cálculo del sistema orientado a la identificación del error recursivo que se observa en estos dos parámetros. Lo cierto es, que para el caso del cuarto o sexto paciente, por ejemplo, el modelo genera unos valores de estos dos parámetros muy precisos. Por ello, se debe determinar de qué depende esta exactitud de cálculo en estos parámetros, que solo se observa en algunos pacientes.

En cuanto a la definición de los pacientes, se detecta que la precisión varía en función del paciente. Se ha identificado, por ejemplo, que para el caso del quinto paciente el programa define la evolución de sus parámetros con mayores errores. Cuando se han analizado las características del mismo, se puede asociar esta imprecisión de cálculo al hecho de que este paciente tenga unas características físicas muy concretas; a pesar de no ser demasiado mayor (53 años) su peso es muy elevado (125kg). Esto provoca que dicho paciente tenga mayor MAP y HR que otro hombre de su edad con peso normal. El simulador podría encontrar ciertas limitaciones para definir mediante las variaciones alométricas los pacientes con características anómalas. Sin embargo, se considera reducido el tamaño de la muestra de pacientes para sacar conclusiones tan concretas.

De igual forma que se han investigado modelos de variaciones alométricas que permiten individualizar la estructura hemodinámica de los pacientes, sería interesante poder ajustar también los valores de las ganancias y las constantes de tiempo que intervienen en la regulación. Con ello, se podrían solventar discrepancias como las que presenta el primer paciente en el tiempo y magnitud de variación del HR o en el tercer paciente respecto a la distribución de flujo al realizar la inclinación " antitrend". Para ello se requieren suficientes registros de pacientes como punto de partida para poder sacar relaciones entre las posibles modificaciones a definir en estas constantes y las características físicas y hemodinámicas del paciente.

En este trabajo se ha realizado un primer tratamiento de los datos clínicos y se ha llevado a cabo un proceso inicial de aproximación entre los datos simulados y los reales. El modelo hemodinámico de regulación cuenta con un gran número de constantes que se podrían calibrar para mejorar la precisión de cálculo del modelo. Para ello, el tratamiento y procesamiento de la información de cada paciente puede ser más minucioso y exhaustivo.

Adicionalmente, se considera que la precisión del modelo matemático de cálculo mejoraría si se pasa de un modelo 0D con localización de vasos a un modelo 1D. Entonces, no se necesita registrar la localización de cada vaso puesto que dentro de las ecuaciones bases que definen el flujo existe la dimensión de longitud. Este paso a modelo 1D hace uso de ecuaciones más complejas y completas en las que se puede definir la onda de propagación de la presión en el tejido vascular, por ejemplo. El cálculo sería más lento, pero permitiría definir con mayor detalle la propagación de la pulsatilidad del flujo a través de los vasos.

En conclusión, en este trabajo se expone por primera vez el modelo complejo ante resultados reales clínicos y se obtienen mayoritariamente resultados positivos. Esto ha supuesto un pequeño progreso de validación para la generación de la herramienta hemodinámica de simulación y abre nuevas vías para continuar avanzando en su proceso de desarrollo y creación.

Bibliografía

- [1] Weiser TG, et al. An estimation of the global volume of surgery. *Lancet*, 2008, 372:139-144.
- [2] WHO Guidelines for Safe Surgery 2009. Safe Surgery Saves Lives. *Patient Safety*, 2009, 2-3.
- [3] Reflex Arc. Neurons & the Nervous System - Part 2. BIO 301. Human Physiology. ([http : //people.eku.edu/ritchisong/301notes2b.html](http://people.eku.edu/ritchisong/301notes2b.html)).
- [4] Aparicio Yuste, Raúl. Estudio de variaciones alométricas en humanos mediante un modelo computacional hemodinámico. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza, 2018.
- [5] Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275, 1998.
- [6] Fuyou LIANG and Hao LIU. Simulation of Hemodynamic Responses to the Valsalva Maneuver: An Integrative Computational Model of the Cardiovascular System and the Autonomic Nervous System.
- [7] Cortés Ruiz, Adrián. Comparación de modelos de simulación para la interacción del corazón derecho e izquierdo bajo la influencia de patologías cardíacas .Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza, 2018.
- [8] Ursino M and Magosso E. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279, 2000.
- [9] Escribano Tambo, Eva, Integración de modelos hemodinámicos de autoregulación en situaciones de hipercapnia e hipoxia. Trabajo de fin de Grado, Universidad de Zaragoza, 2018.
- [10] Magosso, Elisa, and Mauro Ursino. A mathematical model of CO2 effect on cardiovascular regulation.2001.
- [11] Ursino, M., M. Antonucci, and E. Belardinelli. The role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 267 (Heart Circ. Physiol. 36), 1994.
- [12] Fox IJ, Gerasch DA, Leonard JJ. Left ventricular receptors: a hemodynamic study. *J Physiol (Lond)*. 1977;273:405-25.
- [13] Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD. Reflex vascular responses to left ventricular outflow obstruction and activation of ventricular baroreceptors in dogs. *J Clin Invest.* 1973;52:1147-53.
- [14] Thames MD, Donald DE, Shepherd JT. Behavior of cardiac receptors with nonmyelinated afferents during spontaneous respiration in cats. *Circ Res* 1977;41:694-701.
- [15] Thoren PN. Characteristics of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferents in cats. *Circ Res.* 1977;40:415-21.
- [16] Mancica G, Shepherd JT, Donald DE. Interplay among carotid sinus, cardiopulmonary, and carotid body reflexes in dogs. *Am J Physiol.* 1976;230:19-24.

- [17] Vatner SF, Bottcher DH, Heyndrick GR, McRitchie RJ. Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circ Res.* 1975;37:236-42.
- [18] Chapleau, M. W., and F. M. Abboud. Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. *Circ. Res.* 61, 1987.
- [19] Kubota, T., H. Chishaki, T. Yoshida, K. Sunagawa, A. Takeshita, and Y. Nose. How to encode arterial pressure into carotid sinus nerve to invoke natural baroreflex. *Am. J. Physiol.* 263 (Heart Circ. Physiol. 32), 1992.
- [20] Rawson, Nancy E.; Yee, Karen K. *Transduction and Coding.* pp. 23-43. 2006.
- [21] Saunders, CJ; Christensen, M; Finger, TE; Tizzano, M (2014). "Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation"
- [22] Finger, Thomas E.; Kinnamon, Sue C. (2013-01-01). "A taste for ATP: neurotransmission in taste buds"
- [23] Nurse, Colin A. (2013). "Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors"
- [24] <http://teachmephysiology.com/respiratory-system/regulation/chemoreceptors/>
- [25] https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_chemoreceptors
- [26] Biscoe TJ, Purves MJ, and Sampson SR. The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptors afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. *J Physiol (Lond)*, 1970.
- [27] Black AMS, McCloskey DI, and Torrance RW. The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli. *Respir Physiol* 13, 1971.
- [28] Rutherford JD and Vatner SF. Integrated carotid chemoreceptor and pulmonary inflation reflex control of peripheral vasoactivity in conscious dogs. *Circ Res* 43, 1978.
- [29] Fitzgerald RS and Parks DC. Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats. *Respir Physiol* 12: 218-229, 1971.
- [30] Lahiri S and Delaney RG. Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. *Respir Physiol* 24: 249-266, 1975.
- [31] Lahiri S, Mokashi A, Mulligan E, and Nishino T. Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol* 51: 55-61, 1981.
- [32] Ursino M Theoretical analysis of rest and exercise hemodynamics in patients with total cavopulmonary connection, 2001.
- [33] Angell James JE and Daly MB. Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by a pulmonary vagal inflation reflex. *J Physiol (Lond)* 201: 87-104, 1969.
- [34] Daly MB and Scott MJ. An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 162: 555-573, 1962.
- [35] Daly MB and Ungar A. Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 182: 379-403, 1966.
- [36] Daly MB and Scott MJ. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. *J Physiol (Lond)* 144: 148-166, 1958.
- [37] Karim, F., and R. Hainsworth. Responses of abdominal vascular capacitance to stimulation of splanchnic nerves. *Am. J. Physiol.* 231, 1976.

- [38] Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 74: 543-594, 1994.
- [39] Katona, P. G., J. W. Poitras, G. O. Barnett, and B. S. Terry. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am. J. Physiol.* 218, 1970.
- [40] Karim F, Hainsworth R, Sofola OA, and Wood LM. Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. *Circ Res* 46: 77-83, 1980.
- [41] Hainsworth R. Circulatory responses from lung inflation in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 226, 1974.
- [42] Eckberg, D. L. Nonlinearities of the human carotid broreceptorcardiac reflex. *Circ. Res.* 47, 1980.
- [43] Eckberg, D. L., and P. Sleight. *Human Baroreflexes in Health and Disease*: Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1992.
- [44] Koehler RC, McDonald BW, and Krasney JA. Influence of CO₂ on cardiovascular response to hypoxia in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 239, 1980.
- [45] Rohlicek CV and Polosa C. Hypoxic responses of sympathetic preganglionic neurons in the acute spinal cat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H679-H683, 1981.
- [46] Matsumoto S, Mokashi A, and Lahiri S. Cervical preganglionic sympathetic nerve activity and chemoreflexes in the cat. *J Appl Physiol* 62: 1713-1720, 1987.
- [47] Downing SE, Mitchell JH, and Wallace AG. Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system. *Am J Physiol* 204: 881-887, 1963.
- [48] Liroy F, Blinkhorn MT, and Garneau C. Regional hemodynamic effects of changes in PaCO₂ in the vagotomized, sinoaortic de-afferented rat. *J Auton Nerv Syst* 12: 301-313, 1984.
- [49] Liroy F and Trzebski A. Pressure effect of CO₂ in the rat: different thesholds of the central cardiovascular and respiratory responses to CO₂. *J Auton Nerv Syst* 10: 43-54, 1984.
- [50] Donald, D. E., and A. J. Edis. Comparison of aortic and carotid baroreflexes in the dog. *J. Physiol. (Lond.)* 215, 1971.
- [51] Rothe, C. F. Venous system: physiology of the capacitance vessels. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 1, chapt. 13.
- [52] Sagawa, K. Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. In: *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 2, chapt. 14.
- [53] Hatakeyama, I. Analysis of baroreceptor control of the circulation. In *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, edited by E. B. Reeve and A. C. Guyton. Philadelphia,PA: Saunders, 1967.
- [54] Levy, M. N., and H. Zieske. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J. Appl. Physiol.* 27, 1969.
- [55] Donald, D. E. Splanchnic circulation. In *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 1, chapt. 7.
- [56] Local Blood Flow Regulation - Intrinsic Mechanisms. *PATHWAY MEDICINE*. [http : //pathwaymedicine.org/Local - Blood - Flow - Regulation - Intrinsic - Mechanisms](http://pathwaymedicine.org/Local-Blood-Flow-Regulation-Intrinsic-Mechanisms)

- [57] García-García M. Ángel. La microcirculación y el sistema linfático. 53/151 [https : //slideplayer.es/slide/11847181/](https://slideplayer.es/slide/11847181/)
- [58] Koehler RC, Traystman RJ, and Douglas Jones M. Influence of reduced oxyhemoglobin affinity on cerebrovascular response to hypoxic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251: H756-H763, 1986.
- [59] Reivich M. Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206: 25-35, 1964.
- [60] Case RB, Felix A, Wachter M, Kyriakidis G, and Castellana F. Relative effect of CO₂ on canine coronary vascular resistance. *Circ Res* 42: 410-418, 1978.
- [61] Kontos HA, Thames MD, Lombana A, Watlington CO, and Forrest J. Vasodilatory effects of local hypercapnic acidosis in dog skeletal muscle. *Am J Physiol* 220: 1569-1572, 1971.
- [62] Radawski D, Dabney JM, Daugherty RM, Haddy FJ, and Scott JB. Local effects of CO₂ on vascular resistances and weight of the dog forelimb. *Am J Physiol* 222: 439-443, 1972.
- [63] Stowe DF, Owen TL, Anderson DK, Haddy FJ, and Scott JB. Interaction of O₂ and CO₂ in sustained exercise hyperemia of canine skeletal muscle. *Am J Physiol* 229: 28-33, 1975.
- [64] Daugherty, RM Jr, Scott GB, Dabney JM, and Haddy FJ. Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol* 213: 1102-1110, 1967.
- [65] Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 1991.
- [66] McPherson RW, Eimerl D, and Traystman RJ. Interaction of hypoxia and hypercapnia on cerebral hemodynamics and brain electrical activity in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 253: H890-H897, 1987.
- [67] McPherson RW, Koehler RC, and Traystman RJ. Hypoxia, α_2 -adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 266: H476-H482, 1994.
- [68] Ulatowski JA, Bucci E, Razynska A, Traystman RJ, and Koehler RC. Cerebral blood flow during hypoxic hypoxia with plasma-based hemoglobin at reduced hematocrit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H1933-H1942, 1998.
- [69] Winn HR, Rubio R, and Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H235-H242, 1981.
- [70] *Cardiovascular Physiology Concepts*. Richard E Klabunde, PhD. <https://www.cvphysiology.com/>.
- [71] Monitorización hemodinámica avanzada y simplificada "ClearSight". Edwards Lifesciences. <https://www.edwards.com/es/devices/Hemodynamic-Monitoring/clearsight>.

Índice de figuras

1.1.	Circulación pulmonar y circulación sistémica.	11
1.2.	Vía aferente y eferente. [3]	11
1.3.	Circuito <i>RLC</i> para definir el nodo o vaso N.	13
1.4.	Modelo simplificado TFG.	14
1.5.	Circulaciones sistémicas	15
1.6.	Esquema estructural de la autorregulación en el modelo simple	16
1.7.	Ejemplo de red de unión de vasos que unen arteria y vena.	18
1.8.	Esquema completo de los circuitos de regulación.	19
2.1.	Regulación refleja y regulación local del modelo.	23
2.2.	Receptores y señales aferentes en la regulación refleja.	24
2.3.	Localización de los vasos que son puntos de control de presión de alta.	26
2.4.	Señales eferentes en la regulación refleja.	29
2.5.	Términos de compensación la regulación refleja.	33
2.6.	Efectores en la regulación refleja.	36
2.7.	Descripción gráfica de los componentes de la microcirculación. [57]	41
2.8.	Regulación local.	42
2.9.	Descripción gráfica del parámetro complianza en arterias y venas.	46
3.1.	Posibles posiciones de la camilla.	50
4.1.	Paciente 1. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	56
4.2.	Paciente 1. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	57
4.3.	Errores relativos de los cuatro pacientes para cada combinación de complianzas posibles con el simulador en el análisis primario.	59
4.4.	Porcentaje que representa la RECM de cada parámetro respecto a su valor medio durante toda la simulación en el análisis primario.	60
4.5.	Errores relativos de los cuatro pacientes para cada combinación de complianzas posibles con el simulador en el análisis secundario.	60
4.6.	Porcentaje que prepresenta la RECM de cada parámetro respecto a su valor medio durante toda la simulación en el análisis secundario.	61
4.7.	Paciente 5. Cálculo de la RECM segmentado por los eventos correspondientes bajo el cálculo del análisis primario.	62
4.8.	Porcentaje de RECM respecto al valor medio de cada parámetro en los intervalos de tiempo de cada evento para los pacientes 6 y 7 del análisis primario.	62

A.1. Paciente 2. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	78
A.2. Paciente 2. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	79
A.3. Paciente 3. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	80
A.4. Paciente 3. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	81
A.5. Paciente 4. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	82
A.6. Paciente 4. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	83
A.7. Análisis estadístico del paciente 1.	84
A.8. Análisis estadístico del paciente 2.	85
A.9. Análisis estadístico del paciente 3.	86
A.10. Análisis estadístico del paciente 4.	87
A.11. Paciente 6. Valor en los intervalos de tiempo delimitados por los eventos de la RECM, el valor promedio y el porcentaje de error.	88
A.12. Paciente 7. Valor en los intervalos de tiempo delimitados por los eventos de la RECM, el valor promedio y el porcentaje de error.	89
A.13. Paciente 5. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	90
A.14. Paciente 5. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	91
A.15. Paciente 6. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	92
A.16. Paciente 6. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	93
A.17. Paciente 6. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).	94
A.18. Paciente 7. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).	95

Índice de cuadros

1.1. Asociación de cada número de nodo del circuito con el nombre del vaso correspondiente. .	14
2.1. Casos de combinaciones de complianzas simulados.	47
3.1. Minuto de la intervención de cada evento en cada paciente.	50
3.2. Parámetros de entrada en el modelo para la definición de cada paciente.	51

Apéndice A

Resultados

A.1. Grupo de pacientes de entrenamiento

Paciente 1.

Los resultados numéricos sobre el error que existe entre la simulación y la clínica para el primer paciente en el análisis primario y secundario se presentan en la figura A.7. Se determina así que el caso de complianza óptimo es cuando todas están activadas y cuando la complianza vascular (de arteriolas y vénulas) y cardíaca están desactivadas para el análisis primario y secundario respectivamente.

Paciente 2.

Las figuras A.1 y A.2 muestran los resultados de la simulación y de la clínica para el paciente 2.

Los resultados numéricos sobre el error que existe entre la simulación y la clínica para el segundo paciente se presentan en la figura A.8. La combinación de complianzas que menor error proporciona para ambos análisis es en la que sólo está activada la complianza variable en los vasos (arterias y venas).

Paciente 3.

En las figuras A.3 y A.4 se exponen los resultados clínicos y simulados de la intervención para este tercer paciente.

Los resultados numéricos sobre el error que existe entre la simulación y la clínica para el tercer paciente se presentan en la figura A.9. La combinación de complianzas que menor error proporciona para el análisis primario es en la que los modelos de complianza pulmonar y cardíaca están desactivados. Para el caso del segundo análisis es el que sólo tiene activa la complianza variable pulmonar.

Paciente 4.

Las figuras A.5 y A.6 exponen los resultados clínicos y simulados para el cuarto paciente.

Los resultados numéricos sobre el error que existe entre la simulación y la clínica para el cuarto paciente se presentan en la figura A.10. En este caso para ambos análisis el menor error se consigue cuando todos los modelos de complianza están activados.

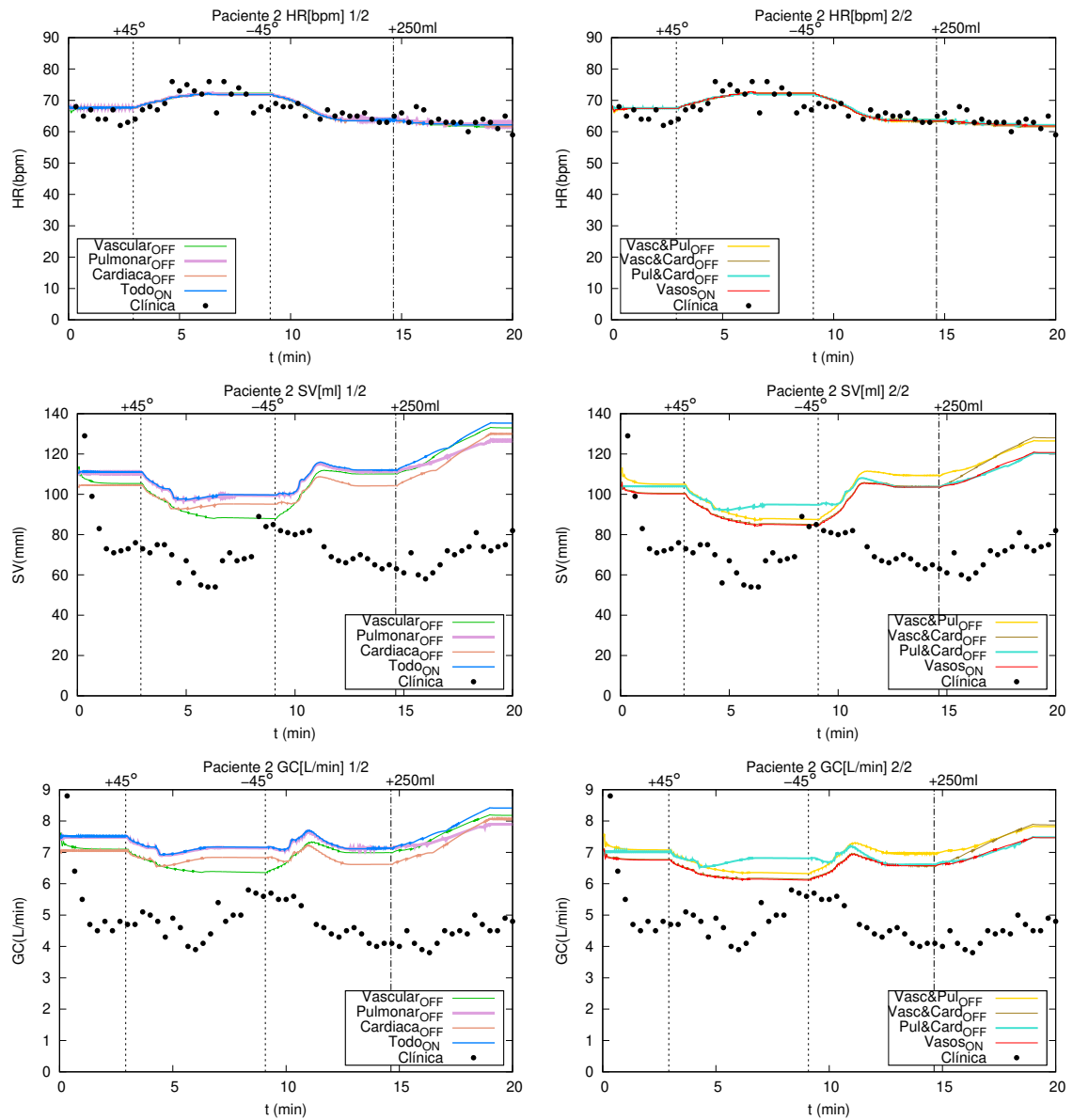


Figura A.1: Paciente 2. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

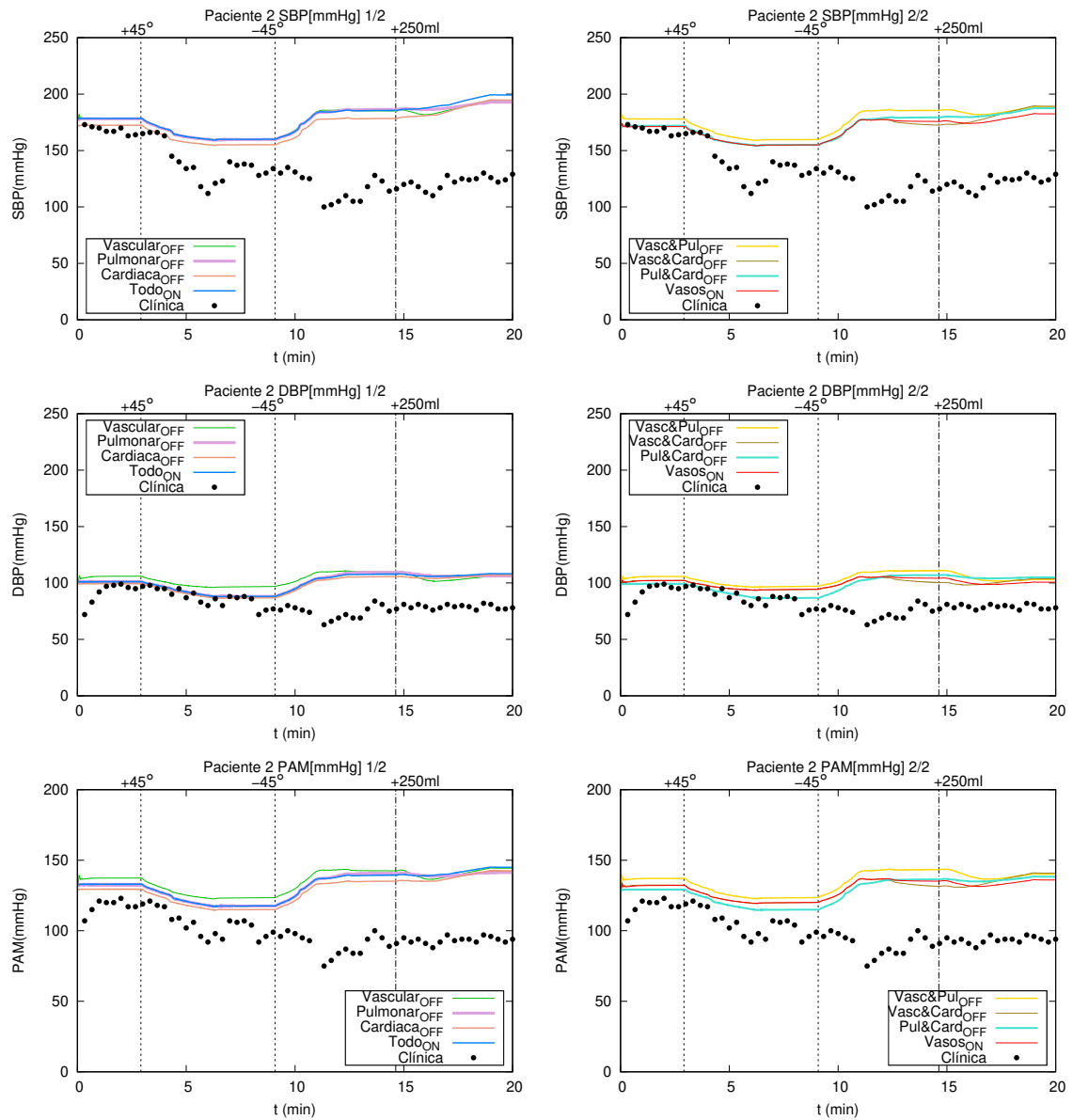


Figura A.2: Paciente 2. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

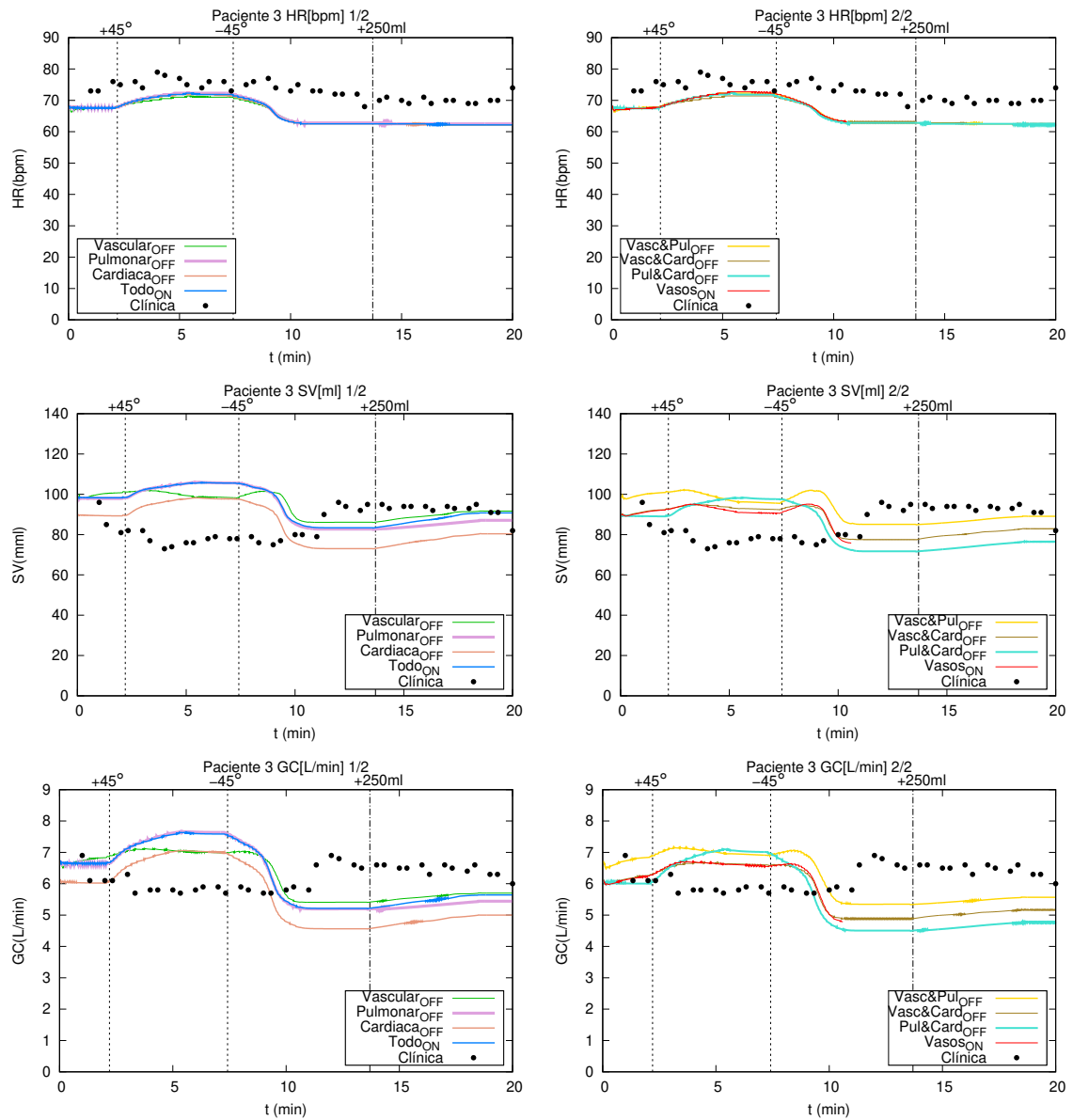


Figura A.3: Paciente 3. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

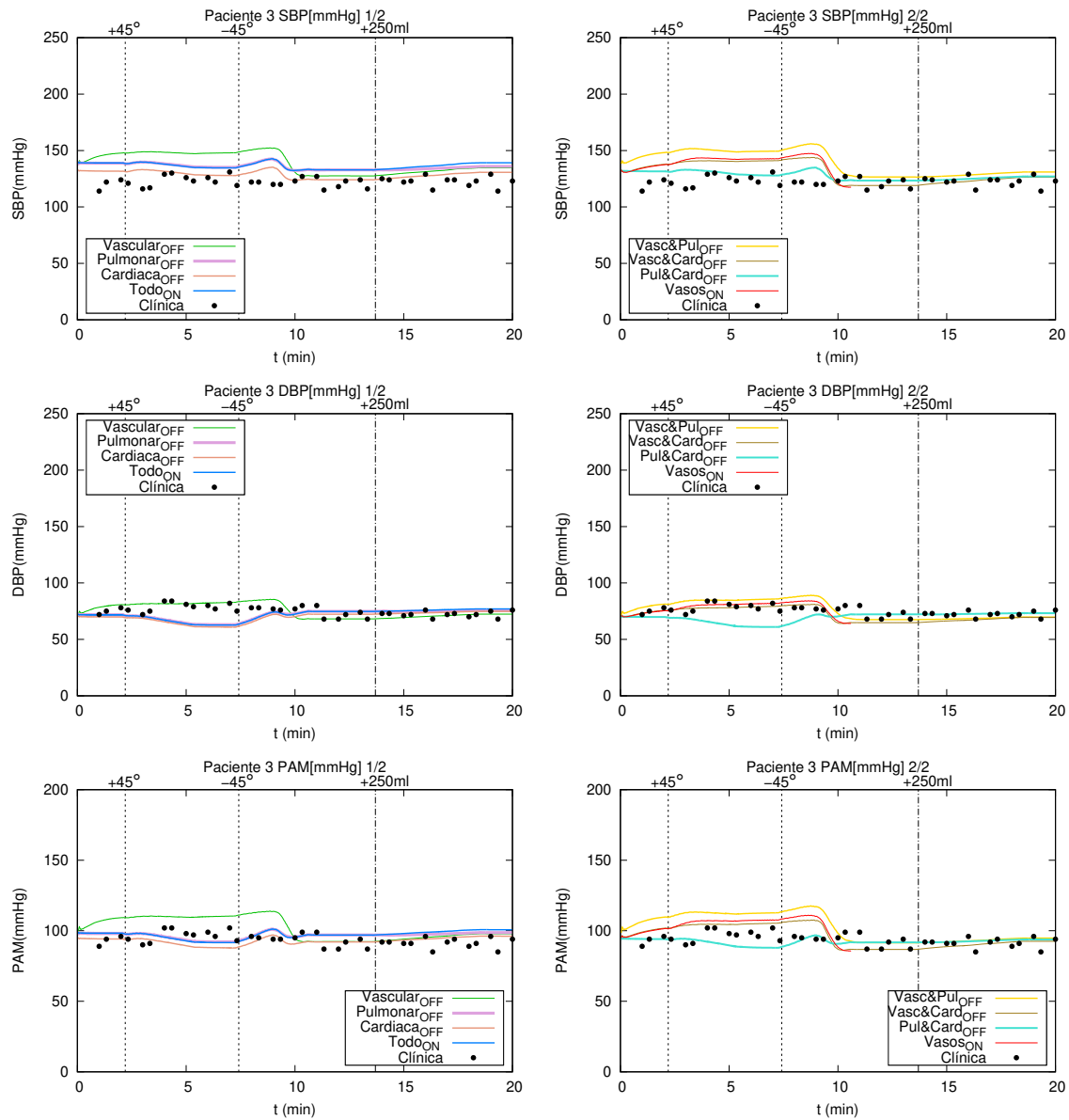


Figura A.4: Paciente 3. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

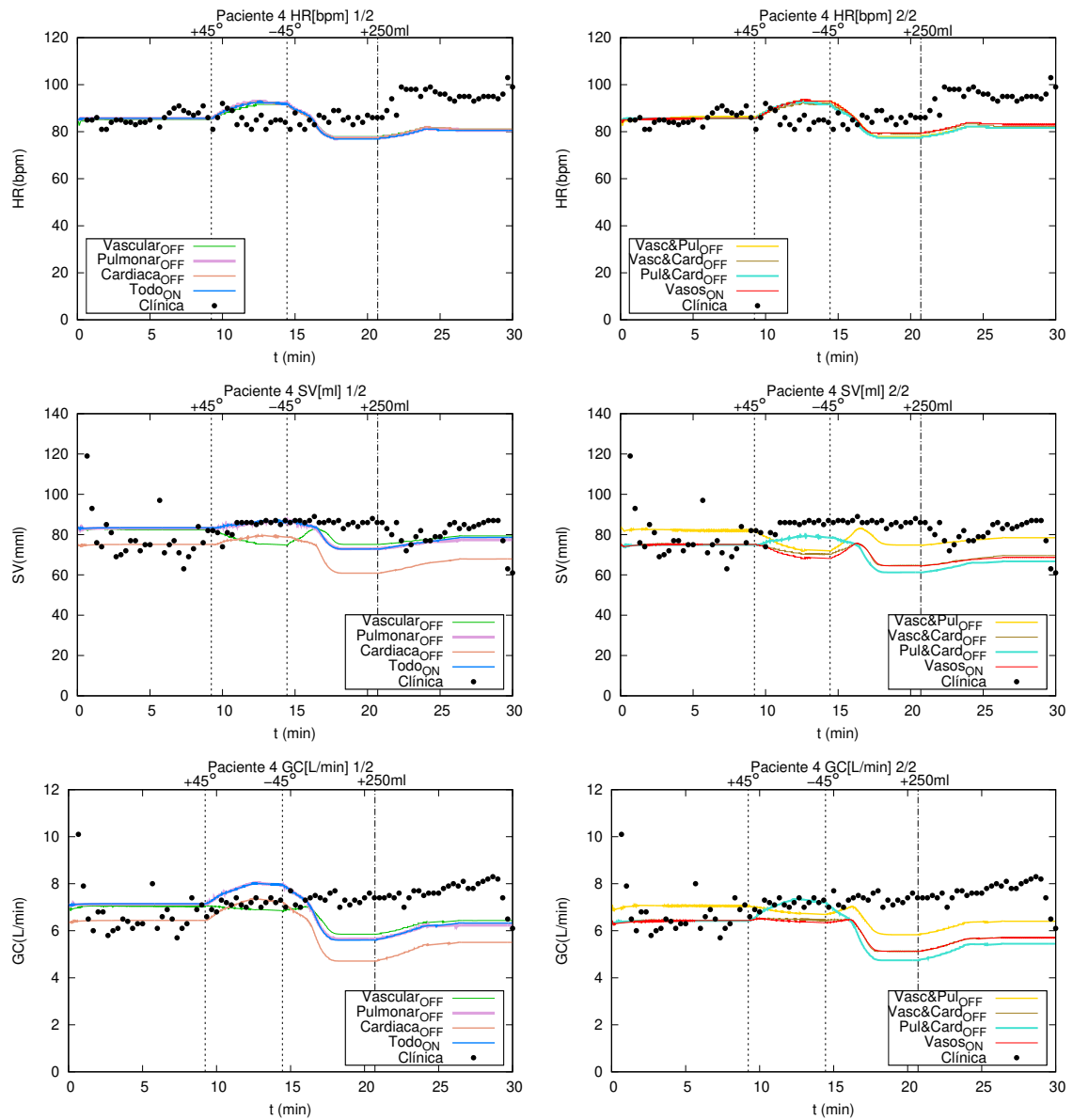


Figura A.5: Paciente 4. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

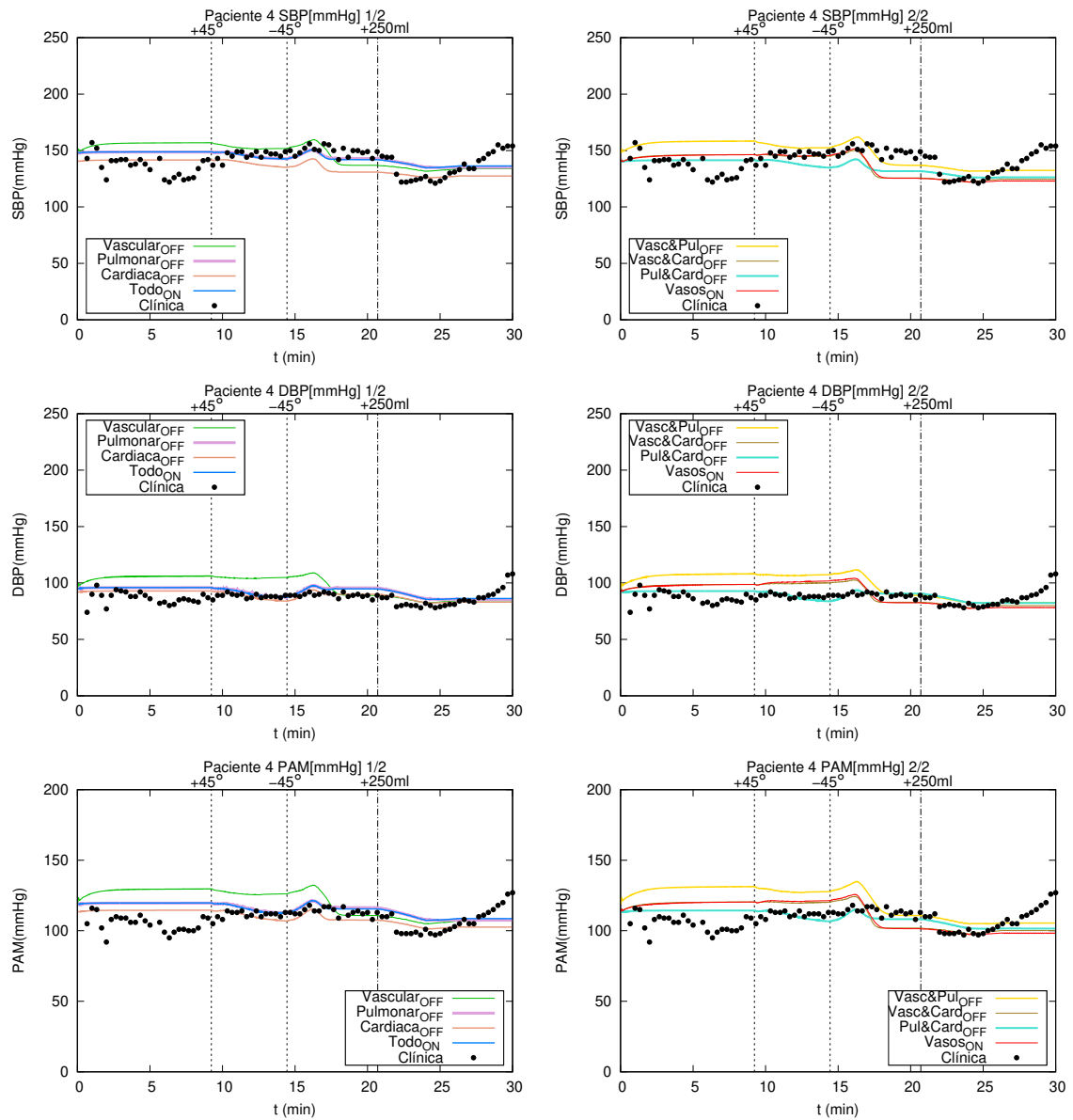


Figura A.6: Paciente 4. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

	HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
Todo_ON	2.8200024	26.94493	1.95515485	18.98800846	28.08388562	19.4060446
Vascular_OFF	2.514186862	23.9356899	1.68262796	19.74836639	30.69424356	19.6856097
Pulmonar_OFF	3.036704961	26.8300404	1.97218431	19.1296009	28.76247494	19.3663766
Cardiaca_OFF	2.707632889	22.3122029	1.59907361	21.67236754	33.18509922	20.6508018
Vasc&Pul_OFF	2.897583091	22.526303	1.63481619	20.75325572	31.83930921	20.4188274
Vasc&Card_OFF	2.579766238	19.8707358	1.39611388	22.30005616	35.57178027	21.2960384
Pul&Card_OFF	2.882403059	22.5639075	1.62690002	22.0052572	34.20696598	20.7134502
Vasos_ON	2.986830964	19.0078257	1.36397308	23.45260452	37.14310741	22.0816276
MIN	2.514186862	19.0078257	1.36397308	18.98800846	28.08388562	19.3663766

(a) Raíz del error cuadrático medio ε_x para cada caso de complianzas y cada parámetro controlado x (HR, SV, GC, SBP, DBP y MAP). Determinación del valor mínimo de este error $\varepsilon_{x,MIN}$.

	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Todo_ON	0.121635962	0.41757034	0.43342627	0	0	0.00204829
Vascular_OFF	0	0.25925449	0.23362255	0.040044112	0.092948603	0.01648389
Pulmonar_OFF	0.207827869	0.41152601	0.44591146	0.00745694	0.024162943	0
Cardiaca_OFF	0.076941786	0.17384298	0.17236449	0.141371281	0.181642016	0.06632243
Vasc&Pul_OFF	0.152493132	0.18510677	0.19856924	0.092966425	0.133721653	0.05434423
Vasc&Card_OFF	0.026083732	0.04539762	0.0235641	0.174428387	0.26662602	0.0996398
Pul&Card_OFF	0.146455382	0.18708514	0.19276549	0.158902854	0.218028247	0.06955734
Vasos_ON	0.187990841	0	0	0.235127137	0.322577222	0.14020439

(b) Valores relativos de la RECM respecto a $\varepsilon_{x,MIN}$.

	Σ
Todo_ON	0.123684257 ←
Vascular_OFF	0.1494766
Pulmonar_OFF	0.239447753
Cardiaca_OFF	0.466277516
Vasc&Pul_OFF	0.43352544
Vasc&Card_OFF	0.566777936
Pul&Card_OFF	0.592943823
Vasos_ON	0.885899586

(c) Análisis primario.

	Σ
Todo_ON	0.974680865
Vascular_OFF	0.642353642
Pulmonar_OFF	1.096885223
Cardiaca_OFF	0.81248499
Vasc&Pul_OFF	0.817201458
Vasc&Card_OFF	0.635739658 ←
Pul&Card_OFF	0.972794452
Vasos_ON	0.885899586

(d) Análisis secundario.

(c)(d) Sumatorio de los valores relativos de la RECM y determinación de la combinación de complianzas con menor error.

Figura A.7: Análisis estadístico del paciente 1.

	HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
Todo_ON	2.97406244	45.3630898	2.89285158	38.47550204	55.20866891	23.2296426
Vascular_OFF	3.06251024	41.925484	2.60462581	40.09961814	52.95905757	24.2187415
Pulmonar_OFF	2.88503949	41.6557044	2.69152973	37.42915277	52.97442225	23.0299898
Cardiaca_ON	2.97262549	39.7112883	2.50767069	35.60568109	50.28323645	21.8708006
Vasc&Pul_OFF	2.96326115	38.8750426	2.44569374	38.89025803	50.9967879	23.7461959
Vasc&Card_OFF	3.08045358	37.5452919	2.31674037	35.29027518	46.91562647	20.6163537
Pul&Card_OFF	2.89556044	35.6136782	2.28242442	34.35335798	47.73267845	21.5530173
Vasos_ON	2.95827644	34.0513626	2.13101845	34.09465133	44.81807916	20.3465074
MIN	2.88503949	34.0513626	2.13101845	34.09465133	44.81807916	20.3465074

(a) Raíz del error cuadrático medio ε_x para cada caso de complianzas y cada parámetro controlado x (HR, SV, GC, SBP, DBP y MAP). Determinación del valor mínimo de este error $\varepsilon_{x,MIN}$.

	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Todo_ON	0.03085675	0.33219602	0.3574972	0.12849085	0.231839247	0.14170173
Vascular_OFF	0.06151415	0.23124248	0.22224461	0.176126359	0.181644965	0.19031444
Pulmonar_OFF	0	0.22331975	0.26302507	0.097801306	0.181987788	0.13188909
Cardiaca_OFF	0.03035869	0.16621731	0.17674753	0.044318675	0.121940909	0.0749167
Vasc&Pul_OFF	0.02711286	0.14165894	0.14766427	0.14065569	0.137861971	0.16708954
Vasc&Card_OFF	0.0677336	0.10260762	0.08715172	0.035067784	0.046801366	0.01326254
Pul&Card_OFF	0.00364673	0.04588115	0.07104864	0.007587895	0.065031776	0.05929813
Vasos_ON	0.02538508	0	0	0	0	0

(b) Valores relativos de la RECM respecto a $\varepsilon_{x,MIN}$.

	Σ
Todo_ON	0.53288858
Vascular_OFF	0.60959991
Pulmonar_OFF	0.41167819
Cardiaca_OFF	0.27153497
Vasc&Pul_OFF	0.47272006
Vasc&Card_OFF	0.16286528
Pul&Card_OFF	0.13556453
Vasos_ON	0.02538508 ←

(c) Análisis primario.

	Σ
Todo_ON	1.222581801
Vascular_OFF	1.063086998
Pulmonar_OFF	0.898023007
Cardiaca_OFF	0.614499803
Vasc&Pul_OFF	0.762043269
Vasc&Card_OFF	0.352624621
Pul&Card_OFF	0.252494326
Vasos_ON	0.025385079 ←

(d) Análisis secundario.

(c)(d) Sumatorio de los valores relativos de la RECM y determinación de la combinación de complianzas con menor error.

Figura A.8: Análisis estadístico del paciente 2.

	HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
Todo_ON	7.661763665	14.3348903	1.10006434	8.992088684	17.45760033	8.24116703
Vascular_OFF	7.709567653	12.325654	0.89469291	11.94320674	19.82928307	6.40370396
Pulmonar_OFF	7.375861043	14.7054516	1.17803561	7.869903752	15.94252944	7.80445063
Cardiaca_OFF	7.705929438	14.2833469	1.35779124	7.038027514	10.89413003	8.56701676
Vasc&Pul_OFF	7.325828347	11.9109317	0.94379379	12.53581651	19.75616377	7.67728309
Vasc&Card_OFF	7.561636679	11.6511168	1.14310641	8.486534821	13.53610647	6.57360769
Pul&Card_OFF	7.463738475	15.9222795	1.46648088	6.234190778	9.396302719	8.37986925
Vasos_ON	4.969919558	12.9372779	0.7901993	12.05054447	19.3384296	6.4424999
MIN	4.969919558	11.6511168	0.7901993	6.234190778	9.396302719	6.40370396

(a) Raíz del error cuadrático medio ε_x para cada caso de complianzas y cada parámetro controlado x (HR, SV, GC, SBP, DBP y MAP). Determinación del valor mínimo de este error $\varepsilon_{x,MIN}$.

	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Todo_ON	0.541627299	0.23034474	0.39213531	0.442382661	0.857922297	0.28693754
Vascular_OFF	0.551245964	0.05789464	0.13223703	0.915758944	1.11032825	0
Pulmonar_OFF	0.48410069	0.26214953	0.49080823	0.262377754	0.696681122	0.21874007
Cardiaca_OFF	0.550513916	0.22592084	0.71828962	0.128940028	0.15940603	0.33782211
Vasc&Pul_OFF	0.474033586	0.02229957	0.19437437	1.010816954	1.10254654	0.19888164
Vasc&Card_OFF	0.521480698	0	0.4466052	0.361288918	0.440577946	0.0265321
Pul&Card_OFF	0.501782552	0.36658827	0.85583673	0	0	0.30859723
Vasos_ON	0	0.11038951	0	0.932976532	1.058089248	0.00605836

(b) Valores relativos de la RECM respecto a $\varepsilon_{x,MIN}$.

	Σ
Todo_ON	2.128869798
Vascular_OFF	2.577333158
Pulmonar_OFF	1.661899639
Cardiaca_OFF	1.176682088
Vasc&Pul_OFF	2.786278718
Vasc&Card_OFF	1.349879664
Pul&Card_OFF	0.810379779 ←
Vasos_ON	1.99712414

(c) Análisis primario.

	Σ
Todo_ON	2.751349848
Vascular_OFF	2.767464833
Pulmonar_OFF	2.4148574
Cardiaca_OFF	2.120892548
Vasc&Pul_OFF	3.00295266
Vasc&Card_OFF	1.79648486 ←
Pul&Card_OFF	2.032804777
Vasos_ON	2.107513654

(d) Análisis secundario.

(c)(d) Sumatorio de los valores relativos de la RECM y determinación de la combinación de complianzas con menor error.

Figura A.9: Análisis estadístico del paciente 3.

	HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
Todo_ON	11.5946142	10.1124572	1.22545748	11.75924687	12.52309712	10.2505175
Vascular_OFF	11.069688	10.4116086	1.09814777	16.94253709	15.69569963	15.4814758
Pulmonar_OFF	11.5140061	10.0153516	1.23386133	11.96014252	12.65585531	10.5051478
Cardiaca_OFF	10.7955107	10.6661651	1.08344764	18.13074869	16.57266464	16.9655528
Vasc&Pul_OFF	11.1926479	14.5062489	1.70663212	11.03762016	14.8417376	9.75911041
Vasc&Card_OFF	10.1456665	14.1496239	1.52661363	14.13791832	16.48639384	13.0475651
Pul&Card_OFF	10.975809	14.5898458	1.71214953	11.25023121	15.02419889	9.96649476
Vasos_ON	9.86657865	14.5613502	1.53185728	14.7163865	16.85447297	13.7718396
MIN	9.86657865	10.0153516	1.08344764	11.03762016	12.52309712	9.75911041

(a) Raíz del error cuadrático medio ε_x para cada caso de complianzas y cada parámetro controlado x (HR, SV, GC, SBP, DBP y MAP). Determinación del valor mínimo de este error $\varepsilon_{x,MIN}$.

	HR	GC	SV	MAP	SBP	DBP
Todo_ON	0.1751403	0.00969568	0.13107218	0.065378832	0	0.05035368
Vascular_OFF	0.12193784	0.03956496	0.01356792	0.534980988	0.253340087	0.58636137
Pulmonar_OFF	0.16697049	0	0.13882877	0.083579825	0.010601066	0.07644522
Cardiaca_OFF	0.09414936	0.06498159	0	0.642632056	0.323367892	0.7384323
Vasc&Pul_OFF	0.13440011	0.44840136	0.57518653	0	0.185149125	0
Vasc&Card_OFF	0.02828619	0.41279353	0.40903315	0.280884659	0.316478957	0.33696254
Pul&Card_OFF	0.112423	0.45674824	0.58027899	0.0192624	0.199719107	0.02125033
Vasos_ON	0	0.45390305	0.41387292	0.333293436	0.345870978	0.41117776

(b) Valores relativos de la RECM respecto a $\varepsilon_{x,MIN}$.

	Σ
Todo_ON	0.29087281 ←
Vascular_OFF	1.49662029
Pulmonar_OFF	0.3375966
Cardiaca_OFF	1.79858161
Vasc&Pul_OFF	0.31954924
Vasc&Card_OFF	0.96261235
Pul&Card_OFF	0.35265484
Vasos_ON	1.09034217

(c) Análisis primario.

	Σ
Todo_ON	0.431640665 ←
Vascular_OFF	1.549753175
Pulmonar_OFF	0.476425368
Cardiaca_OFF	1.863563199
Vasc&Pul_OFF	1.34313713
Vasc&Card_OFF	1.784439022
Pul&Card_OFF	1.389682068
Vasos_ON	1.958118148

(d) Análisis secundario.

(c)(d) Sumatorio de los valores relativos de la RECM y determinación de la combinación de complianzas con menor error.

Figura A.10: Análisis estadístico del paciente 4.

A.2. Grupo de pacientes de validación

Las gráficas con los resultados sobre el quinto paciente se presentan en las figuras A.13 y A.14, para el sexto paciente en las figuras A.15 y A.16 y para el séptimo paciente en A.17 y A.18.

Los resultados numéricos fragmentados por los instantes de tiempo donde tienen lugar los eventos se presentan en las figuras A.11 para el paciente 6 y A.12 para el paciente 7. Puesto que para el caso del paciente 6 también se ha detectado que al final de la simulación los resultados clínicos presentan ciertas fluctuaciones y no se tiene registro de ningún evento que pueda generarlos, se ha calculado el valor de la RECM en el intervalo de tiempo que no afectan todavía esos valores anómalos (del minuto 10.53 al 16.66).

RECM								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
	0	4.46	1.1792	3.0777	0.2152	3.6330	23.9103	13.6958
-45°	4.46	8.91	7.5527	5.7890	0.3692	9.3915	25.4448	8.4613
0°	8.91	10.53	7.3343	5.6343	0.1456	15.7156	34.2606	2.9139
+250ml	10.53	25	18.0410	14.6073	0.8597	20.6648	29.4698	13.0068
	10.53	16.66	9.2095	13.9417	0.6530	22.6753	34.2622	10.5260
PROMEDIO								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
-	0	4.46	85.6154	81.6923	7.0077	135.0769	201.0000	92.0769
-45°	4.46	8.91	85.4615	73.8462	6.3000	137.7692	195.5385	96.0000
0°	8.91	10.53	84.4000	70.2000	5.9000	142.4000	201.0000	100.4000
+250ml	10.53	25	95.7907	65.5116	6.2535	130.6047	178.1395	96.7442
% Error								
Evento	Tiempo [min]		HR[%]	GC[%]	SV[%]	MAP[%]	SBP[%]	DBP[%]
-	0	4.46	1.3773	3.7674	3.0715	2.6896	11.8957	14.8743
-45°	4.46	8.91	8.8375	7.8392	5.8606	6.8168	13.0127	8.8139
0°	8.91	10.53	8.6899	8.0261	2.4686	11.0362	17.0451	2.9023
+250ml	10.53	25	18.8337	22.2972	13.7469	15.8224	16.5431	13.4446

Figura A.11: Paciente 6. Valor en los intervalos de tiempo delimitados por los eventos de la RECM, el valor promedio y el porcentaje de error.

RECM								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
-	0	0.466	5.8563	1.8967	0.6752	3.5449	11.7842	2.8797
+250ml	0.466	8.55	3.8054	2.9328	0.3900	12.1587	7.5554	15.2676
-45°	8.55	11.11	6.3290	1.5647	0.4889	11.6260	4.9786	14.9046
0°	11.11	13	6.5035	3.0201	0.6183	7.3892	3.9395	10.2255
PROMEDIO								
Evento	Tiempo [min]		HR[bpm]	GC[L/min]	SV[mL]	MAP[mmHg]	SBP[mmHg]	DBP[mmHg]
-	0	0.466	66.0000	91.0000	6.0000	99.0000	123.0000	81.0000
+250ml	0.466	8.55	67.0833	85.9583	5.7542	104.6250	127.6250	85.9583
-45°	8.55	11.11	73.5000	82.3750	6.0375	108.6250	131.0000	90.2500
0°	11.11	13	72.2000	85.0000	6.0800	109.6000	134.8000	91.0000
% Error								
Evento	Tiempo [min]		HR[%]	GC[%]	SV[%]	MAP[%]	SBP[%]	DBP[%]
-	0	0.466	8.8732	2.0843	11.2535	3.5807	9.5806	3.5551
+250ml	0.466	8.55	5.6726	3.4119	6.7770	11.6212	5.9200	17.7616
-45°	8.55	11.11	8.6109	1.8995	8.0979	10.7028	3.8005	16.5148
0°	11.11	13	9.0076	3.5531	10.1690	6.7420	2.9225	11.2368

Figura A.12: Paciente 7. Valor en los intervalos de tiempo delimitados por los eventos de la RECM, el valor promedio y el porcentaje de error.

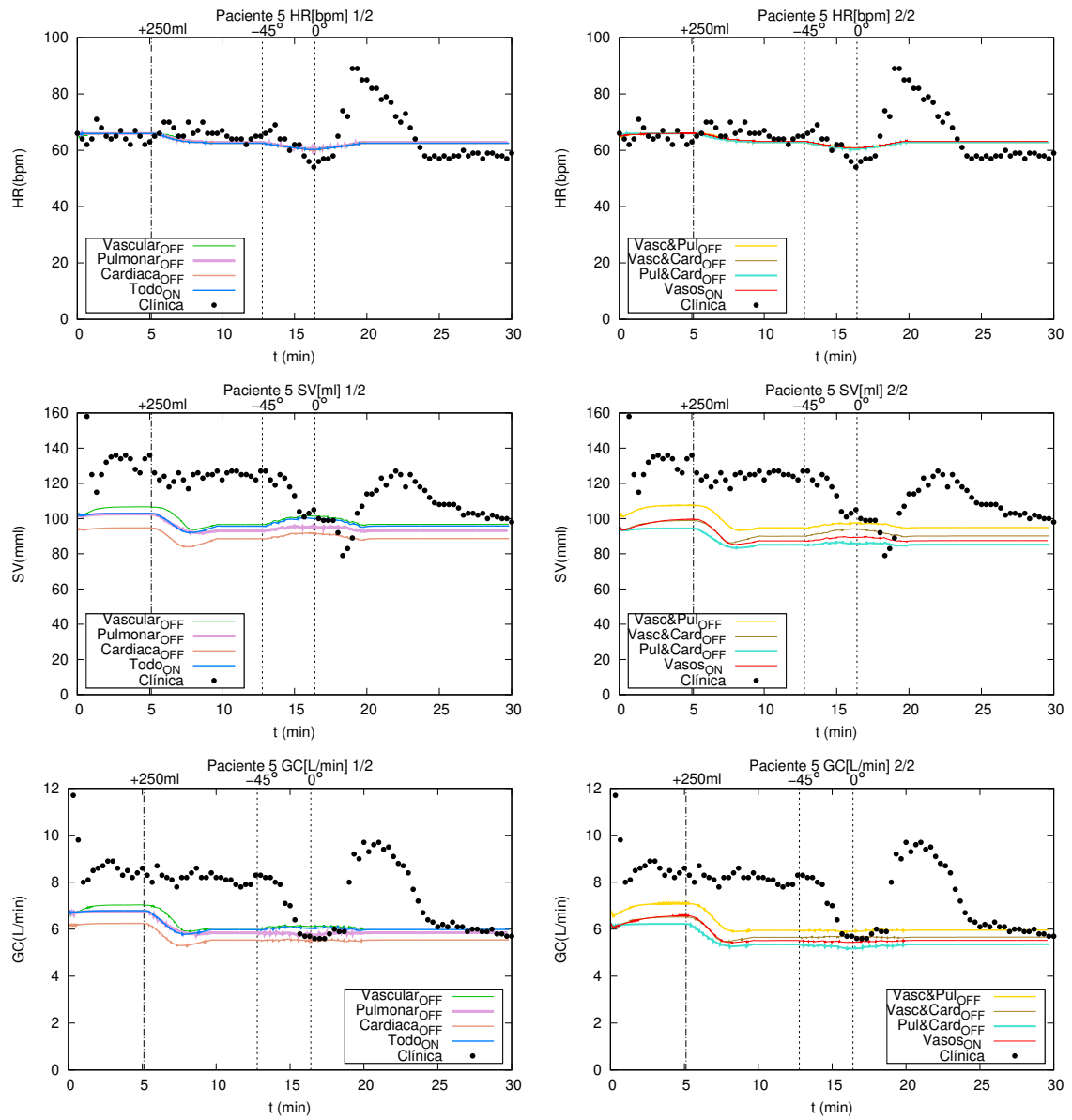


Figura A.13: Paciente 5. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

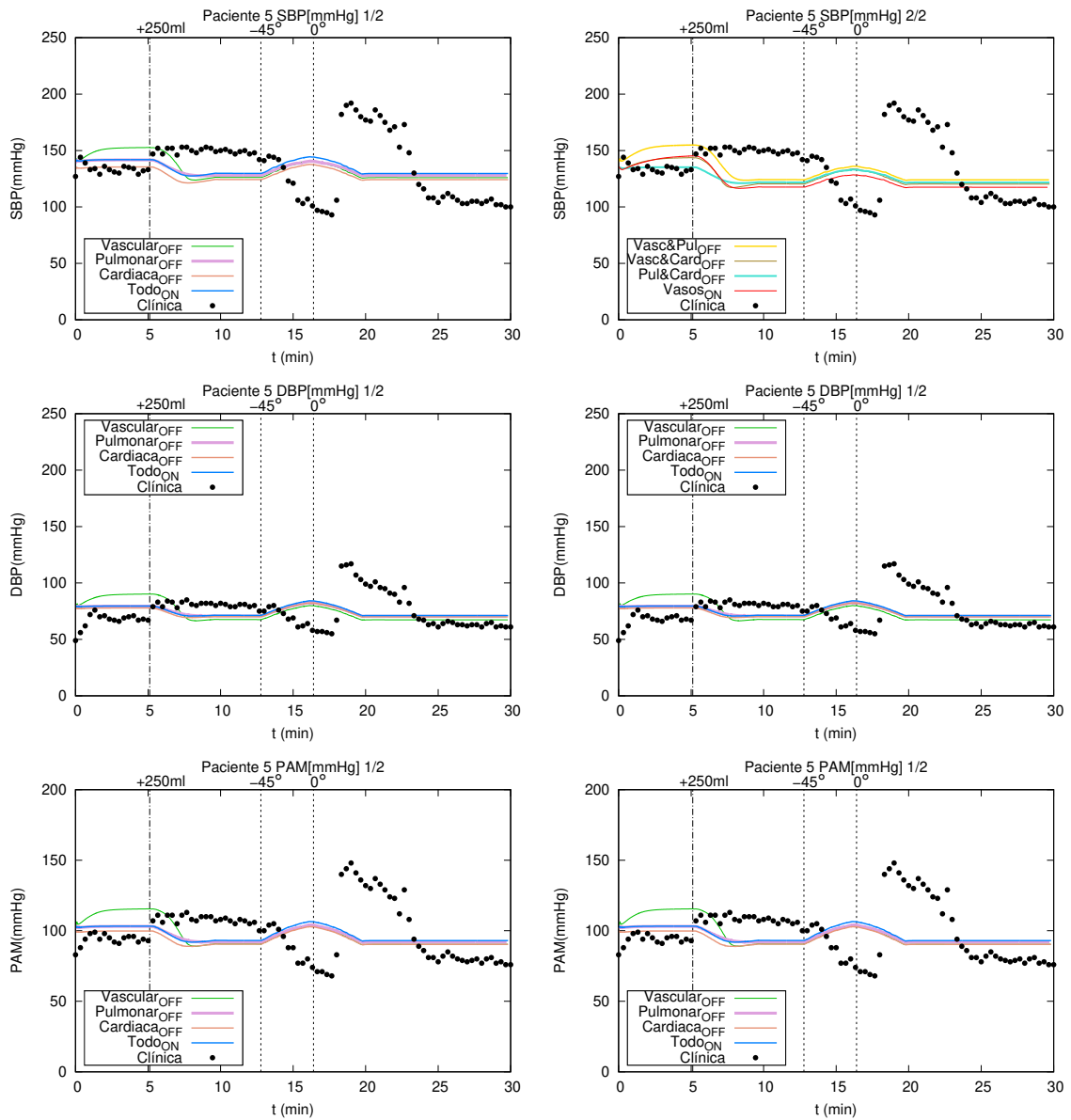


Figura A.14: Paciente 5. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

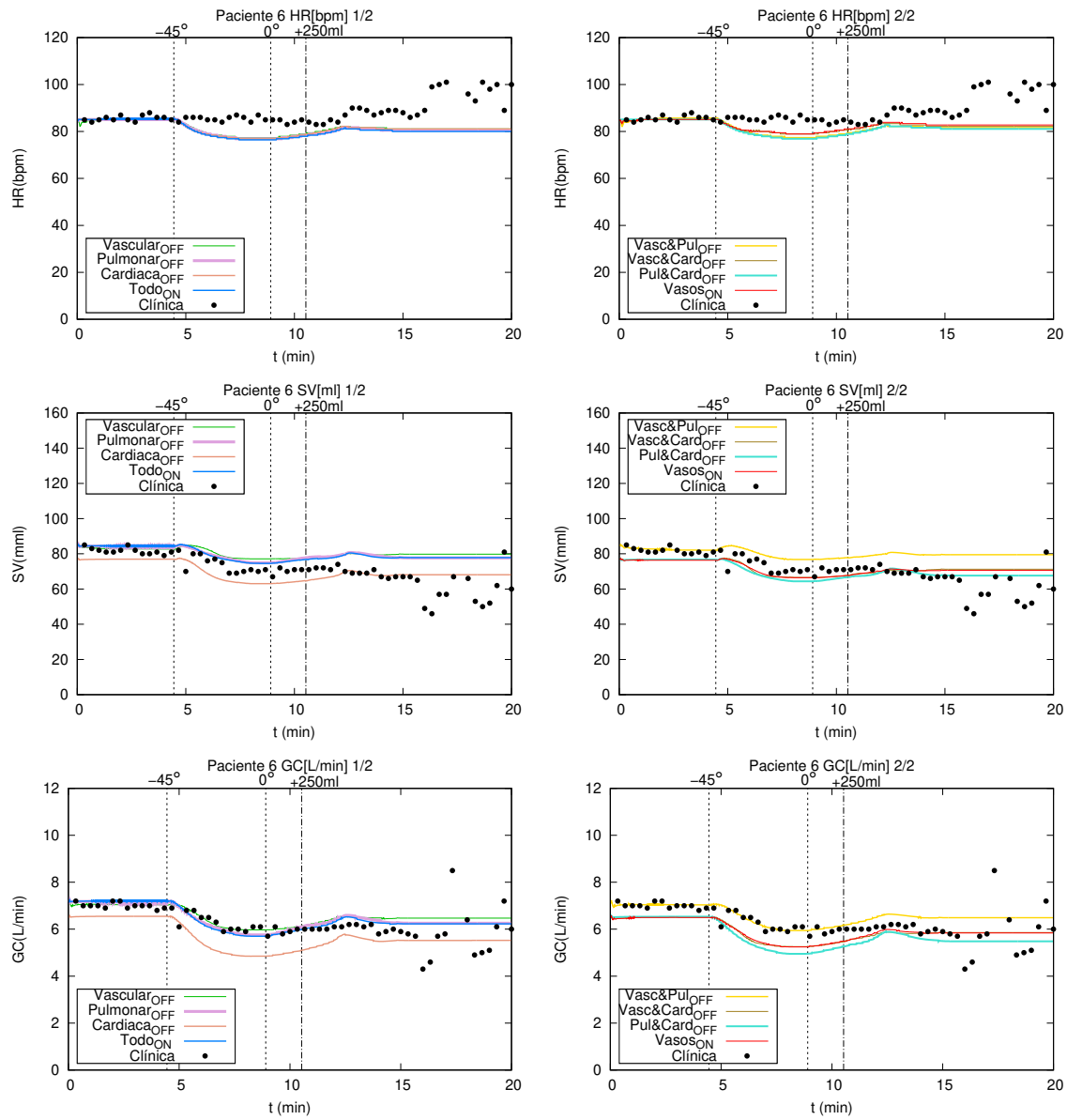


Figura A.15: Paciente 6. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

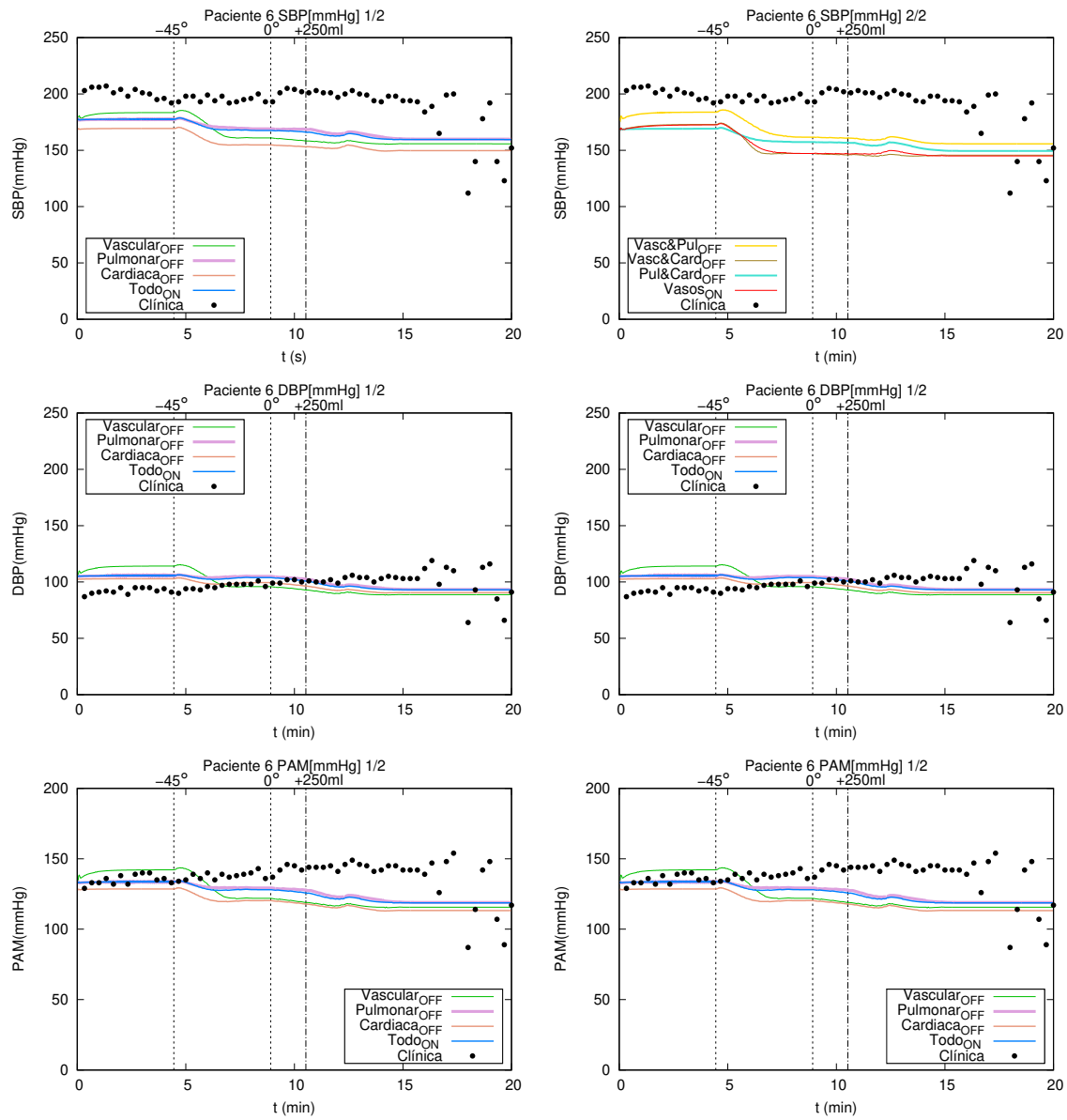


Figura A.16: Paciente 6. Presión sistólica(SBP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).

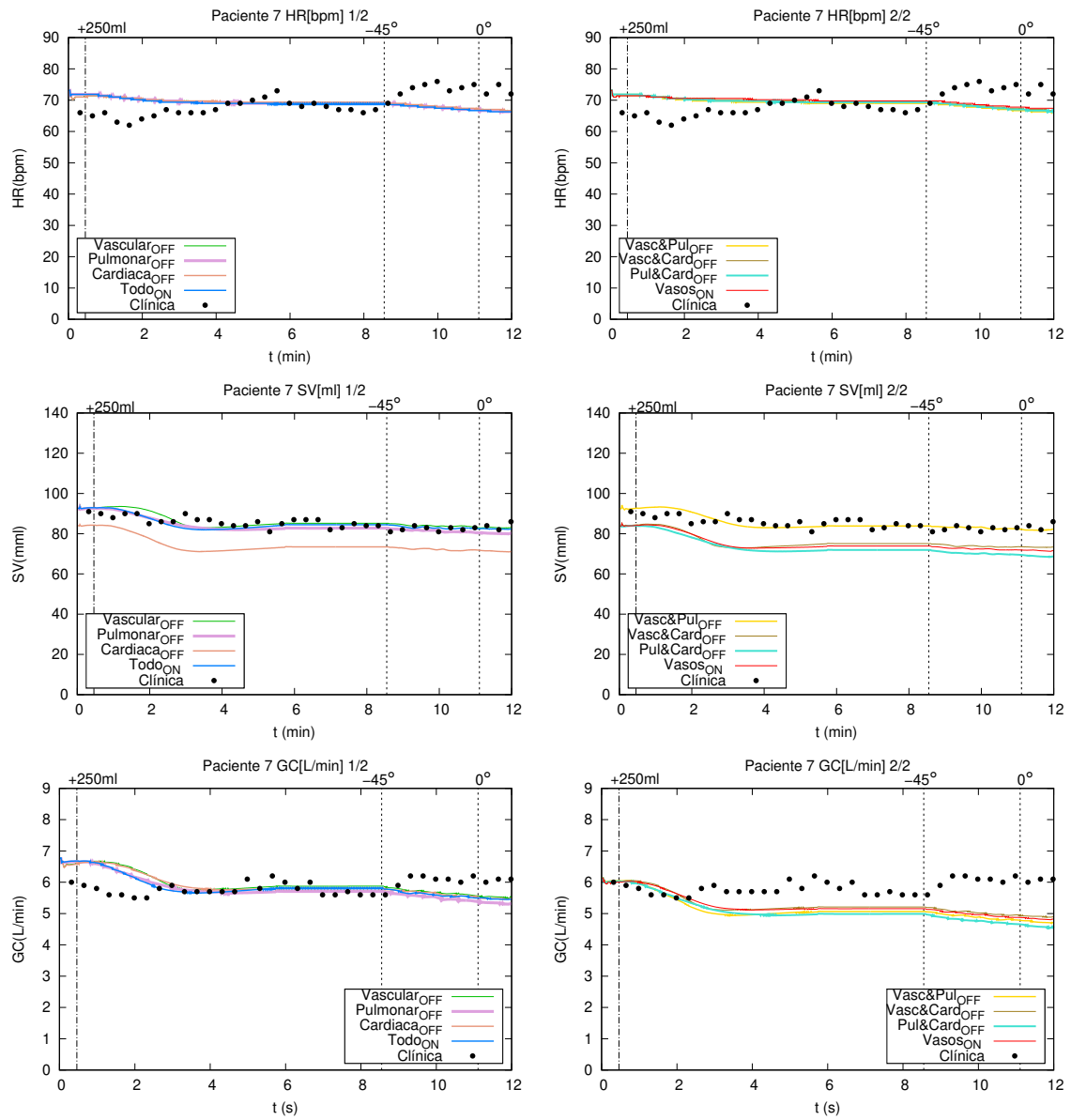


Figura A.17: Paciente 6. Ritmo cardiaco(HR) , volumen sistólico(SV) y gasto cardiaco(GC).

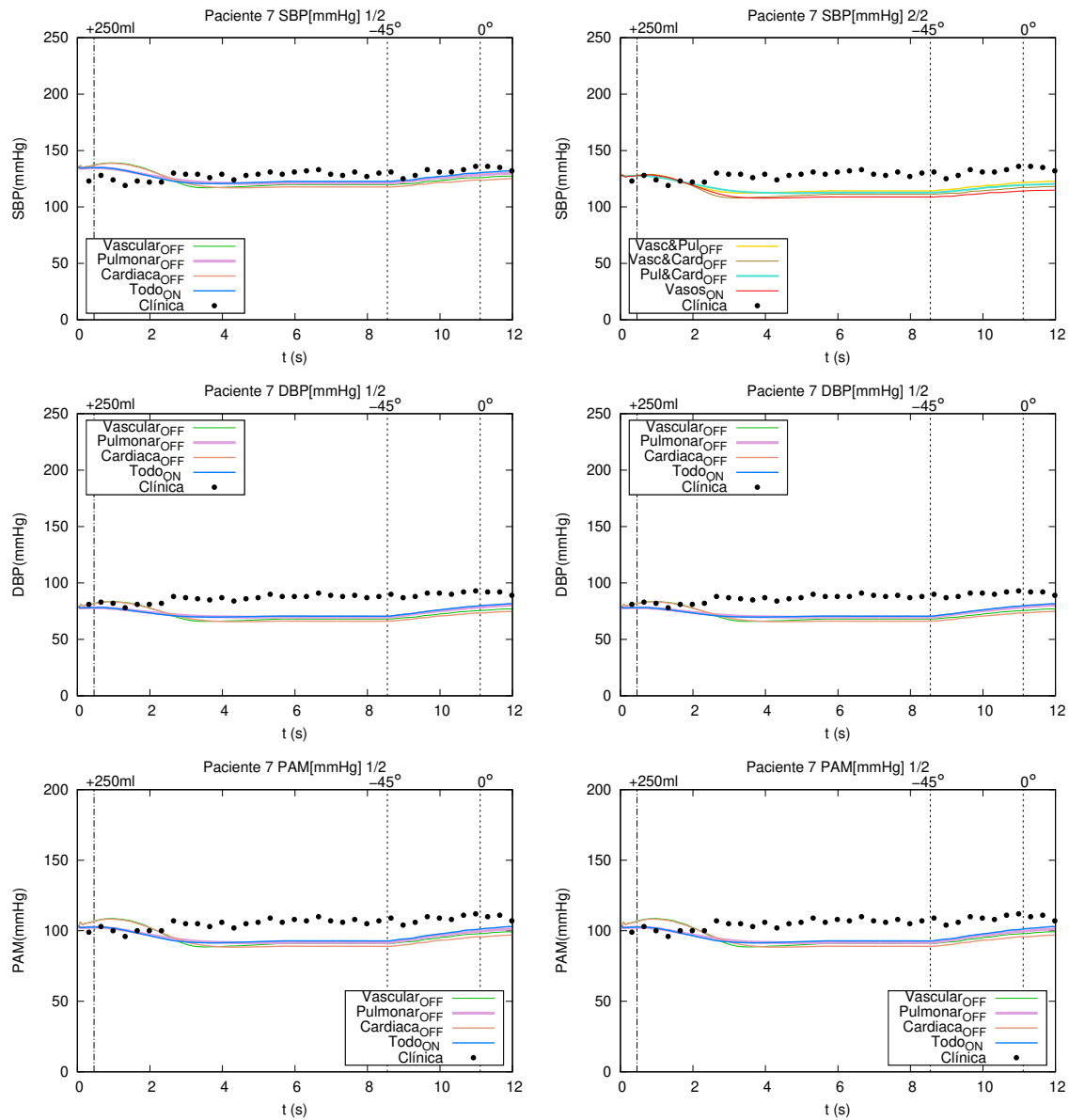


Figura A.18: Paciente 7. Presión sistólica(BDP) , presión diastólica(DBP) y presión arterial media(PAM).