

Nueva propuesta del componente neural del sistema de control del flujo sanguíneo renal. Análisis por simulación digital

L. M. Roa*, F. Garrachón** y S. González-Barón***

Grupo de Ingeniería Biomédica
Departamento de Electrónica, de Sistemas y Automática
Escuela Superior de Ingenieros Industriales
41012 Sevilla

(Recibido el 7 de febrero de 1989)

L. M. ROA, F. GARRACHON and S. GONZALEZ-BARON. *A New Proposal on the Neural Component of the Blood Renal Flow Control System. Analysis by Digital Simulation.* Rev. esp. Fisiol., 45 (3), 221-226, 1989.

A mathematical, non-linear model for digital simulation of the neural control of blood renal flow (BRF) has been built, by using the system dynamic techniques. The control mechanisms considered have been the BRF regulation by means of a renal intrinsic system, and by means of an RNA-dependent system, being the latter a product of the peripheral sympathetic activity, of a tonic inhibitory system with a central origin, and of a system that inhibits this last one, which has an intrarenal origin. For the validation of the model, a spinal section has been simulated, and the data have been compared with the reported in the bibliography. The use of this model permits an approach to the study of different variables in physiological or pathological circumstances in man, especially of those involved in the neural regulation of the BFR, obviating the technical and ethical obstacles of experimental techniques and leading to the design of new animal trials.

Key words: Blood renal flow, Neural regulation, Modelling and simulation.

La resistencia renal dependiendo de los cambios en el flujo sanguíneo renal (FSR), la presión de perfusión renal y, en definitiva, del gasto cardíaco, muestra unas características muy peculiares. De una manera esquemática, y partiendo de unas condiciones normales, la resistencia total renal (RTR) varía paralelamente a como lo

hace la presión de perfusión renal —que es equivalente a la presión arterial sistémica—, de tal manera que el flujo tiende a mantenerse constante, siempre que dicha presión se mantenga en unos márgenes cuyo nivel inferior se sitúa en 80 mmHg, aproximadamente. Este es el llamado mecanismo de autorregulación del FSR, y los márgenes en los que actúa se conocen como «zona de autorregulación» (1). Sin embargo, cuando la presión arterial media (PAM) disminuye por debajo del nivel inferior previamente mencionado, y especialmente cuando lo hace por debajo de

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

** Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

*** Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Málaga.

45-50 mmHg, el comportamiento se invierte, aumentando progresivamente las resistencias a medida que decrece la PAM hasta que el flujo cesa, prácticamente. Esto es lo que ocurre en determinadas circunstancias patológicas, siendo el shock la más característica (1, 4).

A la vista de estas observaciones, es razonable pensar en la existencia de, al menos, dos mecanismos fisiológicos diferentes generadores de cambios en la resistencia renal. Hay numerosas pruebas experimentales de la existencia de un sistema intrínseco renal, independiente de influencias neurales o humorales, que es el responsable de los cambios de la resistencia renal en la «zona de autorregulación» (1, 6, 10).

A niveles de PAM por debajo de la «zona de autorregulación», los incrementos de la RTR pueden ser asumidos como dependientes del control neural, entendiéndolos como parte de una respuesta de alarma generalizada tendente a mantener niveles adecuados de perfusión al Sistema Nervioso Central y al miocardio (2). Sobre la génesis de la actividad simpática renal extrínseca y su influencia sobre las RTR se conocen numerosos datos experimentales que avalan la hipótesis de un mecanismo neural único para el riñón. Se conoce la existencia de un sistema activador central, de un sistema inhibidor tónico, igualmente de origen central (9, 11, 16, 18) y, en este estudio, dados la evidencia de vías renobulbares aferentes (7) y el comportamiento clínico del FSR, se propone la existencia de un sistema inhibidor flujo-dependiente de origen renal.

El presente trabajo ha consistido en el desarrollo de un modelo no lineal para la simulación del control neural del FSR en humanos, que incluye ambos mecanismos de regulación y que permite un amplio espectro de condiciones fisiológicas y patológicas, lo cual supone, a nuestro entender, una innovación en este campo.

Para la validación del modelo se han realizado numerosos experimentos, de en-

tre los cuales se muestra la simulación de una sección medular parcial, a nivel del cuadrante ventral lateral del segmento C1-C2 y su comparación con los resultados de OSBORN *et al.* (11).

Material y Métodos

Mediante las técnicas de dinámica de sistemas se ha construido un modelo matemático, considerando los mecanismos reguladores del FSR mediante un sistema intrínseco renal y mediante la actividad nerviosa renal, además de la regulación de la presión arterial y volumen sanguíneo previamente desarrollados (12).

El diagrama causal que se propone (fig. 1) muestra los determinantes del FSR y los lazos de control previamente mencionados. El mecanismo de regulación intrínseco está compuesto por un sistema capaz de detectar incrementos y decrementos de FSR y de variar paralelamente la resistencia; es un mecanismo de realimentación negativo. El componente neural está compuesto por un sistema inhibidor flujo-dependiente (SIFD), capaz de detectar variaciones en el flujo, activándose cuando éste disminuye. Esta activación daría lugar a la inhibición del llamado sistema inhibidor central (SIC), que representa la inhibición permanente a que está sometida la actividad nerviosa renal (ANR). Esta, a su vez, estaría potenciada por la actividad simpática sistémica (SNVS). Este lazo actúa como un sistema de realimentación positiva; tanto al disminuir el gasto cardíaco (GC) como el volumen sanguíneo (VS) o la PAM, disminuiría el FSR, y, al alcanzar un cierto nivel, se activaría el SIFD, inhibiendo al SIC y permitiendo a la ANR alcanzar valores mayores, con lo que aumentaría aún más la RTR y disminuiría consecuentemente el FSR.

En base a datos obtenidos en experimentación animal, en observación clínica y en la evolución clínica de estos parámetros, se ha procedido a la identifica-

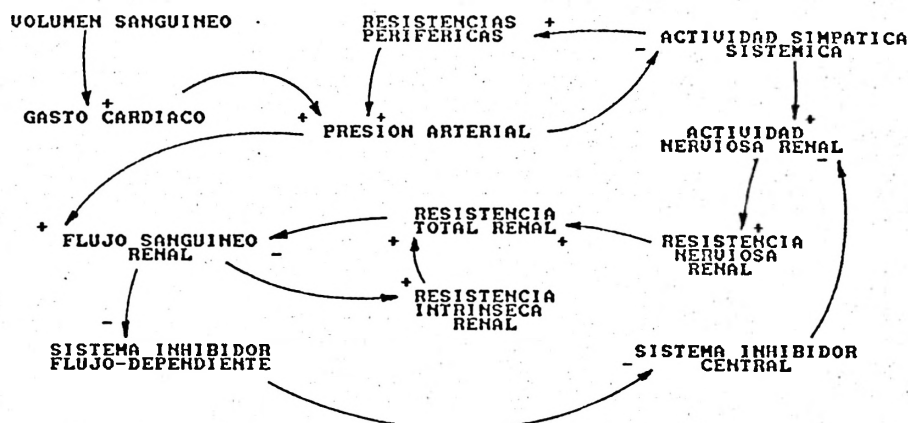


Fig. 1. Diagrama causal simplificado de la regulación del FSR.

ción, formulación y cuantificación de las relaciones establecidas entre las diferentes variables consideradas, que se muestran en el Apéndice 1.

Posteriormente, estas relaciones se han insertado en un modelo del control de fluidos corporales previamente desarrollado y ampliamente validado (12-15). Se trata de un modelo tricompartimental (espacios intravascular, intersticial e intracelular) en el que se han considerado, entre otros, los siguientes sistemas de regulación: regulación de la presión arterial a corto plazo vía sistema nervioso central y barorreceptores, a medio plazo mediante la adaptabilidad circulatoria y la dinámica capilar y, a largo plazo mediante el sistema renal así como la regulación del gasto cardíaco a largo plazo, vía necesidades metabólicas.

Para simular los distintos comportamientos dinámicos del modelo que se muestra, se han usado las siguientes variables de control:

—«Factor de tiempo de sección medular»: retardo previo a la simulación de una sección medular (min).

—«Factor de actividad simpática periférica tras sección medular»: utilizado para la simulación de una sección medular parcial, a nivel del cuadrante ventral lateral

del segmento C1-C2; representa la actividad simpática periférica remanente tras proceder a dicha sección (imp/min).

—«Factor de actividad del sistema inhibidor central tras sección medular»: igual que el anterior, aporta información al modelo para la simulación de una sección medular de las mismas características. Representa la actividad del SIC restante tras dicha sección (imp/min).

Para todas las simulaciones se supone un sujeto sano, en condiciones basales y de parámetros antropométricos medios (superficie corporal 1,73 m²).

Resultados

Se estudia la respuesta del modelo al descenso de la actividad simpática periférica y del sistema inhibidor central provocados artificialmente, simulando de esa manera una sección medular parcial a nivel del cuadrante ventral homolateral del segmento C1-C2. Se establecen sendos períodos de 60 min pre y postsección y se desprecian los transitorios observados, registrando únicamente los valores en estado estacionario (tabla I).

a) Simulación de una sección medular permitiendo la caída de la PAM hasta va-

Tabla 1. Valores obtenidos (media $\pm$ DS) mediante el modelo, en estado estacionario, antes (PRE) y después (POST) de la simulación de una sección medular.

PAM: presión arterial media. ANR: actividad nerviosa renal. RTR: resistencia total renal. FSR: flujo sanguíneo renal. Imp/min: impulsos minuto. URP: unidades de resistencia periférica.

		PAM (mmHg)	ANR (imp/min)	RTR (u.r.p.)	FSR (L/min)
1. ^a SIMULACION	PRE	96,6 $\pm$ 0,0	0,73 $\pm$ 0,00	92,4 $\pm$ 0,2	1,07 $\pm$ 0,00
	POST	76,1 $\pm$ 0,1	1,29 $\pm$ 0,00	92,1 $\pm$ 0,9	0,85 $\pm$ 0,01
2. ^a SIMULACION	PRE	99,4 $\pm$ 0,0	0,74 $\pm$ 0,00	92,4 $\pm$ 0,0	1,07 $\pm$ 0,00
	POST	96,4 $\pm$ 0,0	1,29 $\pm$ 0,00	98,4 $\pm$ 0,2	0,98 $\pm$ 0,00
3. ^a SIMULACION	PRE	99,4 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,00	92,3 $\pm$ 0,3	1,07 $\pm$ 0,00
	POST	99,4 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,00	92,4 $\pm$ 0,0	1,07 $\pm$ 0,00

lores 20 mmHg por debajo de los iniciales, mediante el emplazamiento de la SNVS al 63 % de su valor inicial. El SIC disminuye hasta un 35 % de su valor inicial, se aprecia una elevación de la ANR por encima del 175 %, mientras que la RTR disminuye muy ligeramente, y el FSR disminuye un 20 % aproximadamente.

b) Simulación de una sección medular en las mismas condiciones que en el experimento anterior. La PAM se mantiene artificialmente en un valor 3 mmHg inferior al basal. Se observa un incremento de la ANR similar al anterior, la RTR aumenta aproximadamente un 5 %, mientras que el FSR cae un 10 %.

c) La ANR se mantiene artificialmente en 0 para simular una denervación renal. Se procede a la simulación de una sección medular con las mismas características que en los dos experimentos previos. La PAM es mantenida artificialmente en los valores presección. Ninguna de las variables observadas muestra diferencias entre los períodos pre y postsección.

Discusión

Los experimentos de OSBORN *et al.* (11) fueron diseñados para intentar poner de

manifiesto la existencia de un sistema neural único en el riñón que debería contener un componente activador de la ANR, central, y un componente inhibidor, igualmente central, previamente descrito (16). Sin embargo, ni la exacta localización anatómica ni la integración de ambos sistemas son conocidos. El presente modelo está encaminado a explicar la dinámica de la ANR y la integración funcional de ambos sistemas —activador e inhibidor—. Admitiendo un sistema que detecte cambios de FSR podría explicarse la menor o mayor influencia de la ANR sobre la resistencia renal en situaciones de normalidad (1) o de hipovolemia (3, 8, 17), respectivamente.

Dada la existencia de vías bilaterales excitadoras e inhibidoras para cada riñón (11), se ha considerado que la sección medular parcial provoca un descenso en la actividad de ambos sistemas. Los valores de SNVS y SIC para los que los resultados de las simulaciones realizadas se asemejan más a los obtenidos *in vivo* suponen el 63 % y el 35 % de los iniciales, respectivamente. Si estas proporciones guardan o no relación con la actividad medular postsección es algo que excede de los límites de este trabajo, pero que consideramos de interés para ulteriores investigaciones.

APENDICE I

1.— Resistencia renal intrínseca (RRI)/flujo sanguíneo renal (FSR)

Mediante el estudio de las curvas PAM/FSR y PAM/RTR publicadas por GUYTON y BRENNER (1, 4) se propone la siguiente cuantificación para la relación establecida entre RRI y FSR:

$$RRI = a_0 + m_1 \cdot (FSR - a_1) + a_2 \cdot \ln\{1 + \exp[a_3 \cdot (FSR - a_4)]\} \text{ (URP)*}$$

donde: $a_0 = 70,24751 \text{ URP}$; $m_1 = 48,3333 \text{ URP} \cdot (\text{L/min})^{-1}$; $a_1 = 0,75 \text{ L/min}$; $a_2 = 1,298426 \text{ URP}$; $a_3 = 13,8958 \text{ (L/min)}^{-1}$; $a_4 = 0,915 \text{ L/min}$.

2.— Sistema inhibidor flujo dependiente (SIFD)/FSR

Dada la carencia de datos experimentales se propone la siguiente ecuación basada en el comportamiento observado en la clínica y en la extrapolación de modelos animales (2, 16):

$$SIFD = B_0 + b_1 \cdot \exp(-FSR/b_2) \text{ (imp/min)**}$$

donde: $b_0 = 1 \text{ imp/min}$; $b_1 = 114 \text{ imp/min}$; $b_2 = 0,1503302 \text{ L/min}$.

3.— Sistema inhibidor central (SIC)/SIFD

Para esta relación se propone una ecuación de forma similar a la anterior:

$$SIC = c_0 + c_1 \cdot \exp(-SIFD/c_2) \text{ (imp/min)}$$

donde: $c_0 = 1 \text{ imp/min}$; $c_1 = 114 \text{ imp/min}$; $c_2 = 10,73458 \text{ imp/min}$.

4.— Actividad nerviosa renal (ANR)/activadores e inhibidores

Se propone una relación lineal de la siguiente forma:

$$ANR = SNVS/SIC \cdot k \text{ (imp/min)}$$

donde: $k = 1 \text{ imp/min}$.

5.— Resistencia renal de origen nervioso (RN)/ANR

Basado en los datos experimentales consultados (11, 15, 17) se propone una relación no lineal del tipo siguiente:

$$RN = d_0 + \sum_{j=1}^3 d_{j1} \cdot \ln\{1 + \exp[d_{j2} \cdot (ANR - d_{j3})]\} \text{ (URP)}$$

donde: $d_0 = 3,3 \text{ URP}$; $d_{11} = 0,0144269 \text{ URP}$; $d_{12} = 1524,924 \text{ (imp/min)}^{-1}$; $d_{13} = 0,75 \text{ imp/min}$; $d_{21} = 0,1442695 \text{ URP}$; $d_{22} = 152,4924 \text{ (imp/min)}^{-1}$; $d_{23} = 4,7 \text{ imp/min}$.

6.— Resistencia total renal (RTR)/RN, RRI

El valor de la resistencia total renal se obtiene mediante la suma de los dos componentes, resistencia intrínseca y resistencia de origen nervioso:

$$RTR = RN + RRI \text{ (URP)}$$

7.— FSR/Presión arterial media (PAM). Presión en aurícula derecha (PAD), resistencia total renal (RTR)

El FSR es calculado mediante el cociente entre la diferencia de presiones implicadas en la circulación renal y la RTR. La equivalencia de la PAM y la presión media en la arteria renal, y la práctica ausencia de gradiente entre la vena renal y la aurícula derecha permite utilizar la PAM y la PAD como presiones de entrada y salida, respectivamente (4-5):

$$FSR = (PAM - PAD)/RTR \text{ (L/min)}$$

La PAM y la PAD son calculadas mediante un modelo matemático previamente desarrollado por nuestro grupo (13).

Resumen

Se presenta un modelo matemático no lineal para la simulación digital del control neural del flujo sanguíneo renal (FSR) utilizando las técnicas de dinámica de sistemas. Los mecanismos de control considerados son la regulación del FSR, mediante un sistema intrínseco renal y mediante un sistema dependiente de la ANR, siendo ésta producto de la actividad simpática periférica, de un sistema inhibidor tónico de origen central y de un sistema inhibidor de este último, de origen intrarrenal. Para la validación del modelo se simula una sección medular. El uso de este modelo permite una aproximación al estudio de diversas variables en circunstancias fisiológicas o patológicas, muy especialmente de las que intervienen en la regulación neural del FSR, obviando los inconvenientes técnicos y éticos de las técnicas experimentales, así como la posibilidad de sugerir nuevos experimentos en animales.

Palabras clave: Flujo renal sanguíneo, Regulación neural, Modelado y simulación.

Bibliografía

1. Brenner, B. M., Zatz, R. e Ichikawa L.: The Kidney, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1987, pp. 93-123.

* URP: Unidades de Resistencia Periférica.
** imp/min: impulsos/minuto.

2. Folkow, B. y Rubinstein, E. H.: *Acta Physiol. Scand.*, 68, 48-57, 1966.
3. Gootman, P. M. y Cohen, M. I.: *Am. J. Physiol.*, 219, 897-903, 1970.
4. Guyton, A. C.: En «Tratado de Fisiología Médica», Interamericana, Madrid, 1976, pp. 467-469.
5. Guyton, A. C.: En «Tratado de Fisiología Médica», Interamericana, Madrid, 1976, pp. 438-454.
6. Guyton, A. C., Langston, J. B. y Navar, G.: *Circ. Res. (Supp. I)*, 14/15, 187-196, 1964.
7. Knuepfer, M. M. y Schramm, L. P.: *Am. J. Physiol.*, 248, R113-R119, 1985.
8. Koyama, S., Aibiki, M., Kanai, K., Fujita, T. y Miyakama, K.: *Am. J. Physiol.*, 254, R761-R769, 1988.
9. Morgan, D. A., Thoren, P., Wilczynski, E. A., Victor, R. G. y Mark, A. L.: *Am. J. Physiol.*, 255, H496-H502, 1988.
10. Navar, L. G.: *Am. J. Physiol.*, 234, F357-F370, 1978.
11. Osborn, J. W. Jr., Renea, H. L. y Schramm, L. P.: *Am. J. Physiol.*, 253, R619-R625, 1987.
12. Roa, L.: *Proc. IEEE Computer Soc. Internat. Conf. Med. Computer Sci. Computat. Med. Philadelphia*, 1982, p. 393.
13. Roa, L., Gómez-Cía, T. y Cantero, A.: *Burns*, 14, 201-209, 1988.
14. Roa, L., Gómez-Cía, T. y González-Barón, S.: *Proc. IV Medit. Confer. Med. Biol. Engin. MECOMBE'86*, Sevilla, 1986, p. 130.
15. Roa, L., Trujillo, F. y González-Barón, S.: *Rev. esp. Fisiol.*, 40, 325-332, 1984.
16. Schramm, L. P. y Renea, H. L.: *Am. J. Physiol.*, 252, R514-R525, 1987.
17. Skoog, P., Mansson, J. y Thoren, P.: *Acta Physiol. Scand.*, 125, 660-665, 1985.
18. Taylor, R. F. y Schramm, L. P.: *Am. J. Physiol.*, 253, R611-R618, 1987.