

Análisis no-lineal de la presión arterial

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

Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario
Universidad de Sevilla

(Recibido el 15 de julio de 1983)

L. ROA, F. TRUJILLO, M. RODRIGUEZ y S. GONZALEZ-BARON. *Nonlinear Analysis of Arterial Pressure*. Rev. esp. Fisiol., 40, 325-332, 1984.

A macroscopic nonlinear mathematical model of simulation of the different mechanisms that participate at long, medium and short term in the arterial pressure regulation is described. In order to establish the availability and usefulness of this model two types of conditions were simulated. The first ones were compared to the results obtained in live experiments in dogs and the other ones were referred to the data from clinical research. This model makes possible both the qualitative and quantitative appreciation of the sequence of physiological events whenever a disturbance modifies the normal conditions in the control of the arterial pressure. This model is easy to handle in both clinical and experimental applications since it does not require the knowledge of computer handling for its operation.

Key words: Blood pressure, Mathematical model.

En los últimos quince años se han venido aplicando las técnicas de modelado a los sistemas fisiológicos (1-3, 9-12, 17, 18, 20), aunque existen pocos trabajos publicados en los que se exponga su aplicación a la regulación de la presión arterial (13-16).

En el presente estudio se describe la elaboración de un modelo matemático macroscópico de los distintos mecanis-

mos que intervienen en la regulación de la presión arterial a largo, medio y corto plazo.

Para constatar la validez del modelo se han comparado los resultados obtenidos con experimentos reales realizados en perros, con los de simulaciones en los que se somete al modelo a una perturbación idéntica. Con este modelo dinámico no lineal se tiene la posibilidad de apreciar cualitativa y cuantitativamente la secuencia de hechos fisiopatológicos que acontecen cuando alguna perturbación modifica las condiciones normales de control de la presión arterial media.

* Departamento de Automática, E.T.S. Ingenieros Industriales. Sevilla.

** Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

Material y métodos

La metodología empleada en la construcción del modelo ha sido la de Dinámica de Sistemas (4). Los modelos elaborados con estas técnicas se realizan en tres etapas: 1) Construcción del diagrama causal, en que se establecen las relaciones entre distintas variables que van a determinar la estructura y las variables de estado del modelo. 2) Construcción del diagrama de Forrester, que se utiliza para la correcta formulación matemática de las relaciones entre las distintas variables. 3) Realización de un programa para computador digital que permite resolver las ecuaciones matemáticas establecidas en la etapa anterior.

Los distintos comportamientos del modelo se obtienen actuando sobre las variables exógenas (variables de control) que suministran una información externa adicional que influyen al modelo pero que no son influidas por éste.

Las suposiciones hechas para obtener las ecuaciones de las variables de estado que definen el modelo, son las mismas que las consideradas en la mayoría de los estudios hemodinámicos macroscópicos (11-14, 19, 20).

CONSTRUCCIÓN DEL MODELO

El modelo ha sido construido en dos etapas sucesivas. En la primera se estudia el comportamiento de la presión arterial media al perturbar la variable de control «ingreso neto de líquidos y electrolitos».

Se consideran los mecanismos reguladores siguientes: regulación a largo plazo de la presión arterial por el riñón, intercambio transcapilar de fluidos, adaptabilidad circulatoria, sistema linfático y regulación del gasto cardíaco por la resistencia periférica. Interrelacio-

nando estos mecanismos se obtiene la estructura de este primer modelo denominado SISTRA 0, cuyas variables de estado son: volumen plasmático, volumen intersticial, volumen intracelular, concentraciones de proteínas plasmáticas e intersticiales y concentración de sustancias osmóticamente activas extracelulares; el resto de las variables que intervienen en la estructura del modelo como gasto cardíaco, resistencia al retorno venoso, presión circulatoria media o flujo de linfa son variables auxiliares. Con este modelo, SISTRA 0, se tiene la posibilidad de simular perturbaciones de la presión arterial media a largo y medio plazo, pero no cambios bruscos en la variable de control.

En la segunda etapa se introducen dos nuevas variables de control: «factor de llenado» y «factor de pérdidas», el primero permite evaluar las alteraciones de la presión arterial al infundir en el espacio vascular cualquier tipo de solución y, el segundo se puede utilizar para simular hemodiálisis o hemorragias. Por lo tanto ha sido necesario incluir en la estructura de este modelo, designado como SISTRA 1, la regulación refleja de la presión arterial por los sistemas barorreceptor y vegetativo-simpático. Se han considerado dos nuevas variables de estado: concentración de sustancias osmóticamente activas intracelulares y volumen celular sanguíneo.

Con esta segunda versión del modelo se puede obtener la simulación del comportamiento y la evolución de la presión arterial media, ante perturbaciones a largo, medio y corto plazo, de las variables de control.

Los efectos sobre el modelo de los mecanismos de control, como adaptabilidad de los sistemas circulatorio y barorreceptor o ajuste del gasto cardíaco a las necesidades de los tejidos por el flujo sanguíneo, se han simulado con ecuaciones diferenciales de primer orden. Así para la adaptabilidad del sis-

tema circulatorio se propone la siguiente ecuación:

$$\frac{d(SA)}{dt} + \frac{SA}{TR1} = \frac{FR - PCMN}{TR1} \quad [1]$$

en la cual SA es la variación de la presión circulatoria media, TR1 la constante de tiempo del mecanismo regulador, PCMN la presión circulatoria media normal y FR el valor instantáneo de esta presión.

Para FR, según bibliografía consultada (6, 8), se propone la expresión analítica siguiente:

$$FR = A_0 \ln \{1 + \exp[F1(ST) [VS - F2(ST)]]\} \quad [2]$$

donde

$$F1 = K_1 + \sum_{i=1}^2 A_i \ln \{1 + \exp[B_i \cdot (ST - C_i)]\} \quad [3]$$

y

$$F2 = K_2 + \sum_{i=1}^3 A_i \ln \{1 + \exp[B_i \cdot (ST - C_i)]\} \quad [4]$$

siendo A_0 , K_1 , K_2 , A_i , B_i y C_i las constantes adecuadas (13), VS el volumen sanguíneo y ST el tono simpático. Una vez calculadas FR y SA puede obtenerse el valor de la presión circulatoria media a partir de la siguiente expresión:

$$PCM = FR - SA \quad [5]$$

Las cuantificaciones de relaciones entre variables en que aparecen no linealidades se han realizado con un método propio (5) con el cual se obtienen las correspondientes expresiones analíticas.

El programa para la simulación del modelo ha sido realizado en lenguaje FORTRAN.

El valor de la presión auricular derecha (PAD) se ha obtenido por interpolación en la función siguiente:

$$GC = F_1(ST) \ln \{1 + \exp(F_2(ST) [PAD - F_3(ST)]\} - F_4(ST) \ln \{1 + \exp[F_5(ST) (PAD - F_6(ST))]\} \quad [6]$$

donde

$$F_i = K_i + \sum_{j=1}^3 A_{ij} \ln \{1 + \exp[B_{ij}(ST - C_{ij})]\} \quad [7]$$

($i = 1, 2, \dots, 6$) siendo K_i , A_{ij} , B_{ij} y C_{ij} las constantes adecuadas (13), GC = gasto cardíaco y ST = tono simpático.

Las variables de control son incorporadas al programa por medio de una función de conmutación que facilita la accesibilidad del modelo a los expertos en el sistema real.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

La sensibilidad del modelo se ha realizado por dos procedimientos: pasadas sucesivas y método de Montecarlo.

El método de pasadas sucesivas ha sido utilizado para analizar la sensibilidad de las variables de estado más significativas cuando son perturbadas la frecuencia inicial de impulsos barorreceptores (FENI) y la presión circulatoria media normal (PCMN).

Los resultados de estos análisis demuestran que el modelo no se altera prácticamente por las perturbaciones de FENI. Los efectos de variar PCMN son despreciables para perturbaciones menores de un 10 % de este parámetro y cuya duración sea menor a 10 minutos; asimismo este método demuestra que las variables de estado que definen el modelo alcanzan sus valores normales cuando se perturba, dentro de límites fisiológicos, los valores iniciales de los volúmenes intersticial o intracelular.

El método de sensibilidad de Montecarlo permite estudiar los efectos de las variaciones de los parámetros y de las condiciones iniciales de forma simultánea y aleatoria. Así se analizan los efec-

tos de perturbar simultáneamente la PCMN y los valores iniciales de las variables de estado más significativas como son los volúmenes plasmático, intersticial e intracelular. La perturbación considerada ha sido del 5 % y los tiempos de simulación (TS) de 10, 180 y 360 minutos. Los resultados obtenidos demuestran que los volúmenes intersticial e intracelular retornan a sus valores normales para TS = 180 minutos, y que el volumen plasmático alcanza su valor normal con TS = 360 minutos.

Los resultados observados en los análisis de sensibilidad efectuados para el modelo, ponen de manifiesto que éste depende de su estructura y no de los valores de las condiciones iniciales, ni de los valores de sus parámetros, siempre que ambos se mantengan dentro de límites fisiológicos.

PRIMERA SIMULACIÓN

En esta simulación se estudia el comportamiento de la presión arterial media cuando se somete el modelo a la perturbación siguiente: ingreso neto de soluciones isotónicas con los líquidos corporales de 3,5 veces su valor normal, en forma continua durante cuatro días. Esta simulación es idéntica al clásico experimento real de GUYTON (6).

SEGUNDA SIMULACIÓN

Se investiga con esta simulación el control a corto y medio plazo de la presión arterial media, perturbándose el modelo en la forma siguiente: infusión de 180 ml de una solución de albúmina al 20 % en 1 min, y 15 min después infusiones rápidas de 200 ml de suero fisiológico cada minuto durante 10 min.

Esta simulación se ha comparado con un experimento real.

EXPERIMENTO REAL

El estudio se hizo en cinco perros de peso medio 18 kg, anestesiados con pentobarbital sódico i.v. (25 mg/kg), a los que se les implantó una cánula traqueal. Se fijó un catéter en la arteria femoral que, conectado a un transductor de presión, permitió registrar la presión arterial. La presión venosa central (PVC) se registró mediante catéter introducido por la vena humeral derecha, cuyo extremo proximal se situó a nivel de la aurícula derecha; el extremo distal se conectó a un transductor de presión. La presión coloidosmótica del plasma (PCP) fue registrada de forma continua utilizando un colodismómetro electrónico de membrana (19). Los registros se realizaron en un polígrafo Beckman de cuatro canales.

Se valoraron las modificaciones obtenidas por la administración, por vía intravenosa, de una solución de 60 ml de albúmina humana al 20 % en 1 minuto. Pasados 15 min se administraron volúmenes de 60 ml de suero fisiológico, de forma rápida, cada minuto a lo largo de 10 min. La muerte de los animales se produjo en todos los casos por edema agudo de pulmón que se comprobó por el análisis del fluido extraído del árbol bronquial y ulteriormente por necropsia.

Resultados

Para establecer la validez y utilidad del modelo se presentan los resultados obtenidos al simular los experimentos siguientes:

A) Se simula el comportamiento de la presión arterial media al someter el modelo a una perturbación mantenida durante cuatro días. A partir del segundo día la variable gasto cardíaco (GC) tiende a normalizarse más rápidamente que la variable volumen de sangre (VS)

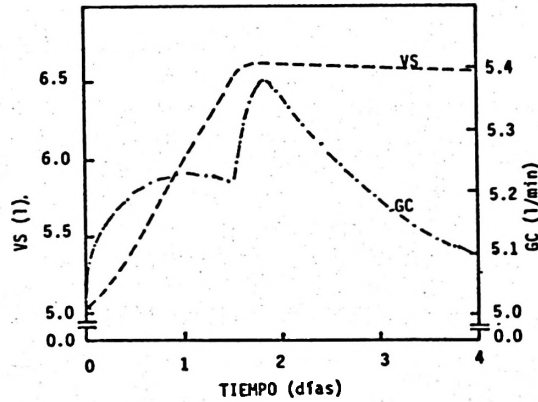


Fig. 1. Comportamiento dinámico de las variables: volumen sanguíneo (VS) y gasto cardíaco (GC) en el modelo de simulación durante el desarrollo de la hipertensión por sobrecarga de volumen.

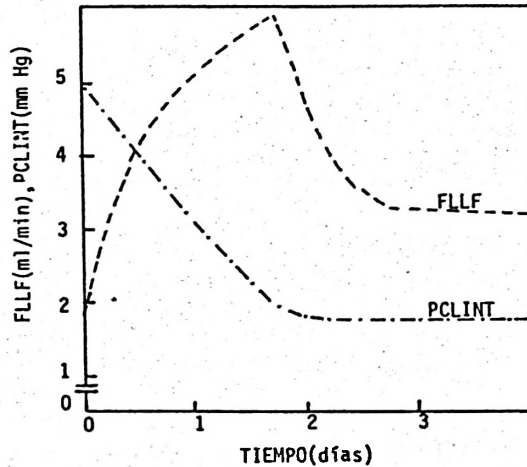


Fig. 3. Comportamiento dinámico de las variables flujo linfático (FLLF) y presión coloidosmótica intersticial (PCLINT) en el modelo de simulación durante el desarrollo de la hipertensión por sobrecarga de volumen.

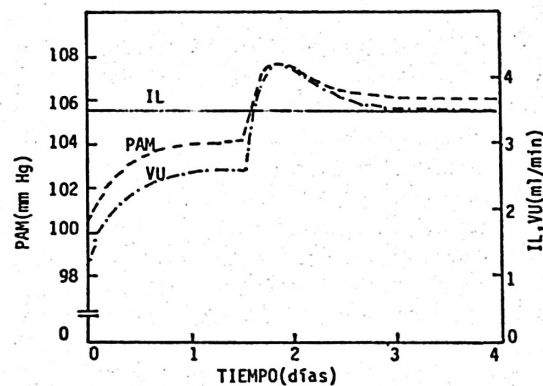


Fig. 2. Comportamiento dinámico de las variables presión arterial media (PAM), volumen de orina (VU) e ingreso neto de líquido (IL), al simular una hipertensión por sobrecarga de volumen.

(fig. 1), aunque persiste el aumento de volumen.

El comportamiento de la variable presión arterial media (PAM) se justifica si se observa en la figura 2 que la variable volumen de orina (VU) se iguala al ingreso de líquidos (IL). La evolución de VU y PAM en el tiempo son prácticamente paralelos.

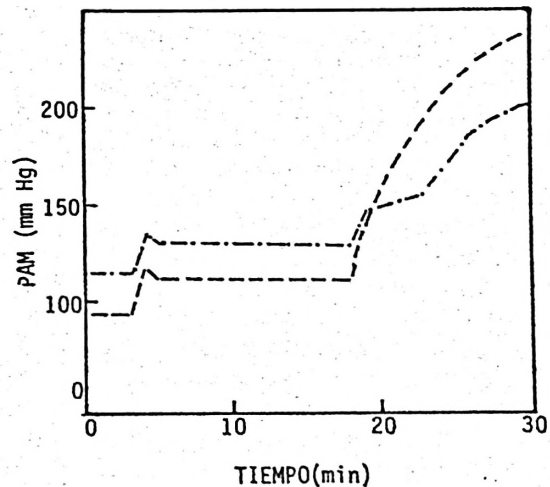


Fig. 4. Evolución de la presión arterial media (PAM) en un experimento real (—) y en el modelo de simulación (---) después de administrar soluciones en el espacio plasmático.

Los comportamientos de las variables flujo linfático (FLLF) y presión coloidosmótica intersticial (PCLINT) ponen de manifiesto que el FLLF alcanza un valor máximo a los dos días de forma

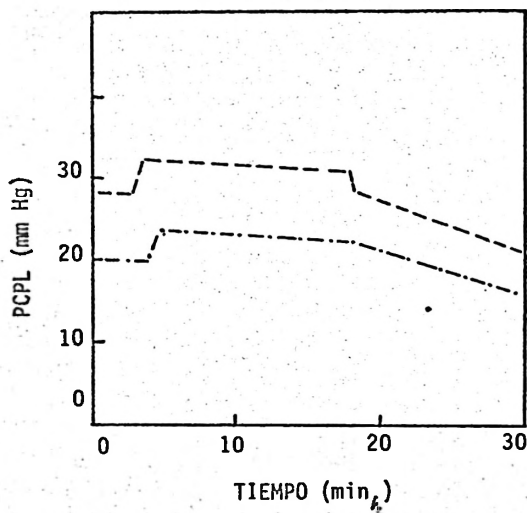


Fig. 5. Evolución de la presión coloidosmótica del plasma (PCPL) en un experimento real (—) y en el modelo de simulación (---).

La primera inflexión corresponde a la administración por vía intravenosa de una solución de albúmina.

semejante a lo que sucede con GC, PAM y VS, descendiendo bruscamente a partir de ese momento para quedar estabilizado a valores superiores a los iniciales, antes del ingreso de la solución. Al mismo tiempo se producen modificaciones en sentido inverso de la PCLINT, que desciende bruscamente a lo largo de los dos primeros días para permanecer estabilizada a partir de ese momento a un valor muy inferior al inicial (fig. 3). La variación de PAM disminuye hasta un valor aproximado de 106 mmHg en que se equilibran la entrada y la salida de líquido (fig. 2). Las variables GC, VS, FLLF y PCLINT cambian bruscamente su comportamiento al segundo día de simulación (figs. 1 y 3).

B) Como segunda parte se estudian las variaciones de PAM a corto y medio plazo. Para ello se administran 180 ml de una solución de albúmina al 20 % en

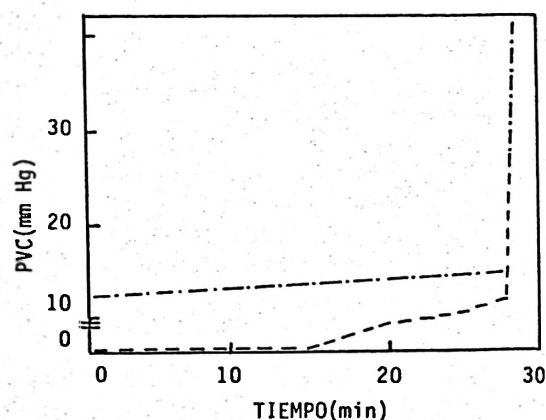


Fig. 6. Evolución de la presión venosa central (PVC) en un experimento real (—) y en el modelo de la simulación (---).

un minuto. Quince minutos después se administran bruscamente 200 ml de suero fisiológico cada minuto durante diez minutos. Los resultados de la simulación se han comparado con los obtenidos en experimentos reales en perros, poniéndose de manifiesto un estrecho paralelismo entre el comportamiento de las variables simuladas y el de los experimentos reales (figs. 4, 5 y 6). Destaca la semejanza de las gráficas de PAM en las que se observa un primer incremento, tras la administración de la solución de albúmina y las elevaciones más importantes debidas a las sucesivas administraciones de suero fisiológico a partir de los 20 minutos. Las gráficas de PCPL, casi superponibles manifiestan un incremento que coincide con el de las PAM tras la administración de la solución de albúmina y un descenso hacia los veinte minutos coincidiendo con la administración de suero fisiológico. En la gráfica de las presiones venosas centrales se observa un incremento lento, con una posterior subida casi vertical que hace pensar en una insuficiencia cardíaca importante por sobrecarga de volumen.

Discusión

La validez del modelo se ha comprobado con distintos tipos de experimentos. Así para el control a largo plazo de la presión arterial se ha utilizado el clásico experimento de GUYTON (6, 7, 9) simulando un aumento de 3,5 veces el valor normal de la variable de control «ingreso neto de líquidos y electrolitos» y esta solución se ha supuesto isotónica con el plasma. Con estos datos se ponen más de manifiesto los mecanismos reguladores de la presión arterial media, al no producirse interacciones entre los compartimientos extra e intracelular.

Para comprobar la respuesta del modelo ante variaciones bruscas de volumen se han comparado las simulaciones realizadas sobre el computador con los datos obtenidos en experimentos reales realizados en perros. La similitud de los comportamientos de las variables estudiadas queda de manifiesto en los resultados obtenidos (figs. 4, 5 y 6).

De los escasos modelos descritos para el control de la presión arterial y con el que se puede comparar el aquí presentado, está el de GUYTON (9). Las diferencias entre ambos se fundamentan en las técnicas empleadas en la construcción del modelo y en la cuantificación de las variables consideradas en la estructura del mismo. Entre otras diferencias, en el modelo de Guyton se propone, para la cuantificación de la presión circulatoria media (PCM), por una parte, un proceso de interpolación que permite obtener aquella en función del volumen de sangre y, por otra parte, un factor multiplicativo para introducir la acción nerviosa simpática sobre aquella variable. En el modelo que aquí se describe la cuantificación de la PCM se obtiene con una fórmula matemática compacta en la que se incluyen tanto la acción simpática como el volumen sanguíneo sobre la PCM. Ambos modelos están contruidos a partir de una des-

cripción interna de los mismos, sin embargo, la representación de las relaciones entre las distintas variables las realiza Guyton mediante esquemas analógicos, mientras que aquí se hace mediante diagramas causales, lo que ofrece la ventaja para el experto en el sistema real de no tener que recordar la simbología del esquema analógico, lo que a su vez supone una simplificación para su aplicación clínica.

Resumen

Se describe un modelo matemático macroscópico no lineal de simulación de los distintos mecanismos que intervienen en la regulación de la presión arterial a largo, medio y corto plazo. Para establecer la validez y utilidad del modelo se simulan dos tipos de situaciones; una se compara con los resultados obtenidos en experimentos reales en perros, otra con datos obtenidos de la clínica. Este modelo permite apreciar cualitativa y cuantitativamente la secuencia de sucesos fisiológicos cuando alguna perturbación modifica las condiciones normales de control de la presión arterial. Por otra parte, resulta de fácil manejo en la aplicación clínica y en animal de experimentación por no requerir conocimientos especiales de computadores.

Bibliografía

1. ABBRECHT, P. H.: *Ann. Biomed. Eng.*, **8**, 461-472, 1980.
2. BÉLA, S. y MONOS, E.: *Mod. Trends in Cyb.-Sys.*, **7**, 953-962, 1974.
3. FARRÉ, J. R.: Fundación Juan March, Madrid, 1978, n.º 64.
4. FORRESTER, J. W.: *Principles of Systems*, Wringt-Allen Press, Nueva York, 1968.
5. GONZÁLEZ, F. y ROA, L.: *Acta XI Reunión de Estadística, Investigación Operativa e Informática*, Sevilla, 1979, pp. 159-163.
6. GUYTON, A. C.: *Tratado de Fisiología Médica*, Interamericana, Madrid, 1977, pp. 222-235.
7. GUYTON, A. C.: *Tratado de Fisiología Médica*, Interamericana, Madrid, 1977, pp. 278-289.
8. GUYTON, A. C., ARMSTRONG, G. C. y CHI-

- PLEY, P. L.: *Amer. J. Physiol.*, 184-253, 1956.
9. GUYTON, A. C., JONES, C. E. y COLEMAN, T. G.: *Circulatory Physiology: Cardiac output and its regulation*. W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1973, pp. 298-300.
10. KAKIUCHI, Y., NAKAJIMA, S., ARAI, T., HORIMOTO, M., KIKUCHI, Y. y KOYAMA, T.: *Japan. J. Physiol.*, 31, 67-82, 1981.
11. LEONARD, J. I. y ABBRECHT, P. H.: *Circulat. Res.*, 33, 735-747, 1973.
12. PICKERING, W. D., NIKIFORUK, P. N. y MERRIMAN, J.: *Med. Biol. Eng.*, 7, 401-410, 1969.
13. ROA, L.: Tesis Doctoral, Facultad de Física, Universidad de Sevilla, 1981.
14. ROA, L.: *Acta IEEE Computer International Conference on Medical Computer Science* Computational Medicine, Filadelfia, pp. 393-401, 1982.
15. ROA, L. y GONZÁLEZ-BARÓN, S.: *Acta IV Jornadas de Bioingeniería*, Sevilla, 1983, pp. 41-47.
16. SUGA, H.: *IEEE Transact. Biomed. Eng.*, BME-18, 47-54, 1971.
17. TANAKA, Y.: *Japan. J. Physiol.*, 29, 181-193, 1979.
18. THAIN, J. F.: «Principles of osmotic phenomena: Osmotic phenomena in animals», The Royal Inst. of Chem., Monographs for Teachers, Londres, 1967.
19. TRUJILLO, F., ROA, L., GONZÁLEZ-BARÓN, S. y RODRÍGUEZ, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 36, 59-64, 1982.
20. WARNER, R. y RUSSELL, R.: *Circulat. Res.*, 24, 567-572, 1969.