# INTRODUCCIÓN

## ANTECEDENTES Y MOTIVACIÓN

El cerebro humano aunque sólo ocupa el 2% del peso físico total, supone el 20% del metabolismo corporal (Kety & Schmidt, 1947). Este absorbe constantemente energía para controlar el funcionamiento de todo el cuerpo e interpretar los impulsos generados por el contacto con su entorno. Es el centro supervisor del sistema nervioso, para el cual se destina entre un 15 y un 25 % del flujo sanguíneo cardíaco, independiente de la actividad que esté desempeñando. Es por este motivo que existe una demanda constante de flujo sanguíneo en el cerebro.

El *flujo sanguíneo cerebral* (FSC), representa el suministro de sangre que pasa por los vasos sanguíneos en un tiempo determinado. En una persona adulta, se considera normal un flujo de 40 a 50 ml/100gr de tejido cerebral por minuto (Rodríguez-Boto, Rivero-Garvía, Gutiérrez-González, & Márquez-Rivas, 2012). Este consumo uniforme de FSC, se encuentra dentro de los límites de 60 a 140 mmHg de la *presión arterial media* (PAM) (Czosnyka, Smielewski, Piechnik, Steiner, & Pickard, 2001)*.*

La PAM corresponde a la medición del promedio de la presión arterial a lo largo de un ciclo cardíaco y representa la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias. Esta variable se determina por el gasto cardíaco (sangre que bombea el corazón), la resistencia vascular sistémica (resistencia que ejerce el sistema vascular al flujo de la sangre) y la presión venosa central (cantidad de sangre que regresa al corazón y la capacidad de este para bombear la sangre hacia el sistema arterial). Sin embargo, en la práctica se mide por medio de las presiones sistólicas y diastólicas, que representan los valores, máximo durante el latido del corazón y mínima durante dos latidos del corazón respectivamente (Klabunde, 2011). El mecanismo fisiológico encargado de mantener el FSC constante ante cualquier cambio de PAM, es el mecanismo llamado *sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral* (SAC). Esto implica mantener un equilibrio de FSC, en un valor adecuado y además constante. Esto es importante para nuestro organismo, ya que un cambio en el flujo sanguíneo podría provocar mareos, desmayos, variaciones en la capacidad de cognición, o incluso producir un accidente vascular cerebral.

La *autorregulación del flujo sanguíneo cerebral* responde a la disminución o aumento de la *presión de perfusión cerebral* (PPC), que corresponde a la gradiente de presión que causa el flujo de sangre al cerebro (perfusión cerebral). La PPC se puede definir como la diferencia que existe entre la PAM y la *presión intracraneal (PIC)* (Strandgaard & Paulson, 1992)*.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *PPC = PAM - PIC* | *(1-1)* |

La PIC es la presión que existe dentro del cráneo. En condiciones normales un adulto presenta una PIC entre 10 y 15 mmHg. El cráneo es un recipiente rígido e inextensible, el cual presenta una presión constante, su presión interna varía de acuerdo a los distintos volúmenes que dentro de él se alojan….

El traumatismo craneoencefálico o *Traumatismo Encefalocraneano* (TEC) corresponde a una patología cerebral causada por una fuerza traumática externa que ocasiona un daño físico en el encéfalo. Éste corresponde a la parte superior del sistema nervioso central. En pacientes con TEC el FSC se ve alterado. Es la primera causa de deceso en la población entre 20 a 40 años en el país, y es causa importante de secuelas neurológicas en pacientes en edad productiva (población cuyos individuos se han capacitado profesionalmente o que ejecutan algún oficio), es la causa de muerte en alrededor de un 40% de los accidentes de tránsito fatales. Además, son la causa de muerte de un tercio de los pacientes menores de 18 años de edad, que han sufrido algún tipo de traumatismo (Minsalcl, 2015). Por lo general las lesiones involucradas a este tipo de accidente se presentan de forma inmediata, sin embargo, muchas otras aparecen de forma tardía, luego del trauma.

## DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente, a pesar de la gran cantidad de estudios realizados, la autorregulación del flujo sanguíneo en el cerebro sigue siendo un problema abierto, ya que no se conoce en su totalidad. Cada nuevo estudio puede aportar con más teorías, con el fin de dar un mayor entendimiento a este fenómeno. Por lo que es importante evaluar distintos tipos de teorías que permiten mejorar la comprensión del *SAC*.

El mecanismo de *Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral* (AC) está relacionado con la variación de la PPC. Si la PPC disminuye los vasos se dilatan, y si ésta aumenta los vasos se contraen, de esta forma el FSC se mantiene constante. El problema radica en que no es posible obtener, de forma directa en pacientes sanos, la PIC ni la PPC, es por esto que en su lugar se utiliza la medición de la VFSC y de la PAM, las cuales presentan una directa relación con los valores anteriormente señalados, y además pueden ser obtenidos de manera no invasiva. Cuando un paciente se encuentra en condiciones normales, la PIC es muy baja, por lo que la PAM se aproxima al valor de la PPC. Sin embargo, en pacientes enfermos, con un daño grave en la cabeza, presentan un valor de PIC significativo.

El FSC varía producto de un cambio en la PPC, sin embargo, debido a la autorregulación cerebral el FSC vuelve a sus niveles originales de forma más rápida que la presión. En pacientes con TEC, su autorregulación se encuentra ausente o deteriorada (Panerai, 1998).

Gracias al cálculo de la PAM y la obtención del flujo sanguíneo cerebral por medio del *Ultrasonido Doppler Transcraneal* (UDT), es posible generar un modelo del SAC, considerando como entrada la PAM para obtener una salida en términos de la VFSC.

Generalmente el análisis del SAC se realiza por medio de la respuesta de la VFSC en función de los cambios realizados a la PAM. Es interesante evaluar la relación que existe en el modelo por parte de otras variables que presentan una directa relación con la AC, como es el caso de la PIC o el CO2, con elobjetivo de representar de mejor manera el comportamiento del sistema. Para lograr lo anterior es necesario trabajar con valores de PIC de pacientes reales. Sin embargo, esta medición es de carácter invasivo (vía perforación del cráneo), por lo que su medición es aplicable solo a pacientes con algún tipo de trauma craneal o accidente cerebrovascular.

En la autorregulación una variable que tiene gran influencia sobre el sistema es la presión de CO2. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos el comportamiento del SAC empeora al aumentar el EtCO2 en su sangre (hipercapnia).

De acuerdo al estudio realizado por Bello (Bello, 2007) se demostró que es posible representar el EtCO2 por una señal de *presión de cierre crítico* (PCC).

Se desea tener conocimiento sobre el comportamiento del SAC al variar la PIC en relación a la variación de CO2 en pacientes con TEC.

## SOLUCIÓN PROPUESTA

### Características de la solución

De forma general la solución propuesta consiste en modelar, de forma lineal y no lineal, el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral de 31 pacientes con traumatismo encéfalo craneano. Para este propósito se tomará en cuenta la relación entre las variables hemodinámicas PAM, PIC y PCC como entrada del modelo y la VFSC como salida, como se puede observar en la Figura 1-1.

Para los datos de los 31 pacientes se usará el modelo lineal ARX (*autoregressive exogenous*), y además del modelo no lineal NARX (*Nonlinear* *autoregressive exogenous*). Estos modelos mencionados anteriormente serán implementados por medio de máquinas de vectores de soporte (*Support Vector Machines*, SVM).

Se generarán variaciones en el modelo en función de su PIC, estos modelos serán comparados y PCC (PtCO2) por separado, y además variando ambas de forma simultánea.

Se realizará un análisis de la mortalidad de los sujetos, además de analizar los pacientes que presentan normotensión intracraneal y los que presentan *hipertensión intracraneal* (HTIC)

Los resultados obtenidos serán evaluados por los índices para el cálculo de la autorregulación sanguínea cerebral; por un lado con el índice clásico llamado ARI y un nuevo método diseñado en el departamento de Ingeniería Informática de nuestra Universidad denominado Model-free ARI (mfARI) (Chacón et al, 2014).

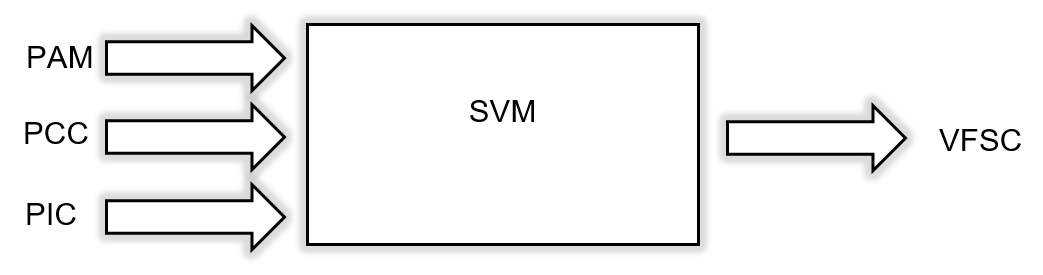


Figura 1‑1 Diagrama simplificado del modelo multivariado a realizar, PAM, PIC, PCC - VFSC

### Propósito de la solución

El propósito de la solución es saber cómo las variables hemodinámicas PAM, PIC y PCC afectan a la autorregulación en función de la VFSC, en pacientes con TEC.

Con los resultados obtenidos, se espera mejorar el conocimiento de la patología, con el objetivo de ser de utilidad en futuros tratamientos en pacientes que presenten un TEC, o incluso abarcar otras patologías relacionadas con el FSC.

## OBJETIVOS Y ALCANCES DEL PROYECTO

### Objetivo general

Desarrollar un modelo multivariado de tres entradas para evaluar la autorregulación en pacientes que presenten un TEC a través de los modelos ARX y NARX por medio de SVM.

De este modelo se evalúa el aporte de información de la PCC sobre la estimación de la VFSC en el modelo multivariado (indirectamente la variación del CO2), además del aporte de información que entregue la PIC, principalmente en pacientes con HTIC, también un análisis de las variaciones simultaneas, de PIC y PCC, al momento de evaluar la autorregulación de cada paciente. Por ultimo un análisis de mortalidad de los pacientes en base a lo que de estas variaciones se logre inferir.

### Objetivos específicos

Los objetivos específicos del proyecto son:

* Obtener conocimiento del SAC en pacientes con TEC, por medio de distintas fuentes, y de este modo tener una visión específica sobre lo ya realizado hasta el día de hoy
* Estudiar los métodos lineales como FIR o ARX y no lineales como NFIR o NARX
* Realizar una investigación bibliográfica sobre las SVM
* Analizar de forma indirecta el impacto que tiene en el SAC la variación del CO2 por medio de la variación de la PCC
* Analizar la contribución que tienen las variables PIC, PAM y PCC sobre la VFSC, específicamente en pacientes con TEC
* Estudiar los tratamientos clínicos en pacientes que presenten HTIC, evaluar si la contribución de la PtCO2 se puede representar por medio de la PCC en pacientes enfermos
* Obtener conocimiento sobre los modelos realizados con 3 variables
* Analizar modelos que presentan 2 variables, principalmente las variables a utilizar en el presente trabajo
* Comparar interacciones VLM y HLM
* Indagar sobre la utilización de los índices de autorregulación cerebral mfARI y ARI, y eventualmente realizar una comparación entre los resultados obtenidos por ambos índices
* Concluir sobre los resultados obtenidos.

### Alcances y limitaciones

La información utilizada para el desarrollo de esta investigación proviene de una muestra de la medición de la VFSC, PAM, PIC y PCC de 31 pacientes con daño craneal severo, y se limitará al uso exclusivo de esta información. Estos datos reales fueron proporcionados por el Professor Ronney Panerai de la división de física médica de la Universidad de Leicester. Los datos fueron obtenidos del *Adult Intensive Care Unit, Queen’s Medical Centre*, Nottingham, Inglaterra. El comité de ética local aceptó la utilización de las mediciones con fines científicos.

No se utilizarán modelos de regresión no lineal distintos a las SVM, como por ejemplo redes neuronales, ni otro método de inteligencia computacional.

La implementación no analizará otras variables, relacionadas con la hemodinámica como entrada al modelo de regresión no lineal. Se limitará al uso de las entradas de PAM, PIC y PCC.

Debido a la complejidad del modelo es que se optó por la utilización de modelos ARX en su modo lineal y no lineal.

## METODOLOGÍAS Y HERRAMIENTAS UTILIZADAS

### Metodología a usar

Producto del carácter investigativo y objetivo que presenta este proyecto de modelamiento fisiológico, se optó por la utilización del método científico.

Se realizará un conjunto de etapas y reglas que señalan el procedimiento para llevar a cabo esta investigación con el fin de que los resultados sean aceptados como válidos por la comunidad científica.

* **Observación del problema:** Identificar los factores que afectan la autorregulación cerebral y la relación que existe entre la el CO2 a través de la PCC, PIC y PAM sobre la VFSC. Además de ver la influencia de la PIC en relación de la variación del CO2.
* **Formulación de la hipótesis central del estudio:** Por medio de un modelo multivariado ARX (lineal y no lineal) es posible apreciar los efectos de los cambios simultáneos de PIC y PCC sobre la VFSC en pacientes con TEC.
* **Revisión de la literatura existente, estudio de trabajos previos:** En esta etapa se necesita adquirir un completo conocimiento del problema de la autorregulación cerebral dinámica, principalmente, la relación que existe con la VFSC, la PCC, PIC y PAM. Además, adquirir un conocimiento sobre las SVM, que corresponde a la técnica a utilizar. Por último adquirir conocimiento sobre los modelos multivariados de tres entradas.
* **Determinación de los modelos a estudiar:** Una vez obtenidos los datos se determinarán los modelos que permitan representar el sistema en estudio.
* **Modelamiento del sistema de estudio en particular:** Para este estudio en particular se requiere analizar el comportamiento de la PAM y PIC de forma simultanea sobre el SAC. En trabajos anteriores se ha analizado el comportamiento de PAM + PCC → VFSC no lineal (Bello, 2007) y PAM + PIC → VFSC no lineal (Varas, 2013; Muñoz, 2009; Ruz, 2009). Por lo que en este trabajo se realizará un modelamiento multivariado del sistema de autorregulación cerebral utilizando PAM + PIC + PCC → VFSC mediante máquinas de vectores soporte.
* **Concluir acerca de los datos obtenidos:** Generar discusiones a partir de los resultados obtenidos y de acuerdo a ello realizar las conclusiones finales.

### Herramientas de desarrollo

Las herramientas de Software a utilizar para el desarrollo son:

* Sistema Operativo Windows 10
* Microsoft Office 2013
* R: Herramienta para el desarrollo de estadísticas computacionales y gráficas. Este software es libre y compatible con las principales plataformas de sistemas operativos como Windows, UNIX y MacOS.
* STATISTICA: Software que permite el análisis estadístico de datos.
* La herramienta principal de trabajo es un computador con las siguientes características de Hardware:
* Memoria: 8 gb Ram DDR3
* Procesador: Intel Core i5, 1.8 GHz
* Además, para el modelamiento se utilizó un programa desarrollado en R el cual se ejecutó en un clúster externo, con el objetivo de reducir los altos tiempos de cómputo. Clúster NLHPC: Ubicado en las dependencias de la Universidad de Chile, cuenta con una alta capacidad computacional, 120 núcleos por usuario, con el objetivo de lograr satisfacer la demanda científica nacional de alto rendimiento (HPC).

## ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

En el capítulo 2 se realiza una presentación del problema, explicando lo que es la hipertensión intracraneal y el traumatismo encéfalo craneano, además de indicar el estado de arte asociado a la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral relevante para este trabajo a lo largo de los últimos años.

En el capítulo 3 se muestran los fundamentos teóricos importantes dentro de esta investigación, conocimientos básicos para su desarrollo. Se describen los sistemas dinámicos y los modelos utilizados durante el estudio del SAC, además de mostrar la historia y funcionamiento de las máquinas de vectores de soporte.

En el capítulo 4 se indica la descripción de los materiales y métodos utilizados. Se detallan los sujetos considerados en este trabajo y sus características. Además, de las mediciones realizadas que posteriormente fueron utilizadas para la generación de modelos. Se explica cómo fue el pre-procesamiento de los datos, la estructura de modelamiento, y parámetros utilizados. Se expone también, la validación que se realizó a los modelos, los criterios de evaluación y finalmente las métricas de eficiencia.

En el capítulo 5 se muestran los resultados que se obtuvieron al concluir el trabajo de investigación. Se exponen los modelos obtenidos y sus respuestas, índices asociados y sus respectivos análisis estadísticos. En el capítulo 6 se dan a conocer las discusiones asociadas a los resultados obtenidos.

En el capítulo 7 se dan a conocer las conclusiones inferidas de la investigación realizada, indicando claramente cuáles fueron los descubrimientos alcanzados, presentando la significancia que estos tienen para el estudio de la autorregulación. Finalmente, se muestran las referencias bibliográficas utilizadas, continuando con los anexos.