# INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se pueden observar los aspectos generales a tratar a lo largo del resto del documento. En primer lugar se ven algunos antecedentes que aportaron en la motivación del desarrollo de la tesis, seguido de una descripción del problema a resolver. A continuación se presentan las características de la solución y el propósito del mismo, continuando con los objetivos, alcances y limitaciones. Luego se presenta la metodología y herramientas utilizadas a lo largo del desarrollo de esta tesis, para terminar con la organización del documento.

## ANTECEDENTES Y MOTIVACIÓN

Actualmente en Chile, el ataque cerebrovascular (ACV) agudo isquémico es un importante problema de salud pública. Es la causa más frecuente de enfermedad cerebrovascular (ECV) en Chile, representando aproximadamente un 65% de todos los eventos cerebrovasculares. La ECV es la primera causa de muerte en chile y representa un 9% de todas las muertes al año 2010 (Minsalcl, 2015).

El Traumatismo Encefalocraneano (TEC) 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). Además, es la causa de muerte en alrededor de un 40% de los accidentes de tránsito fatales (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.

Además, es importante señalar que el TEC es la causa de muerte de un tercio de los pacientes menores de 18 años de edad que fallecen por traumatismos (Minsalcl, 2015)

El TEC tiene un fuerte impacto en el flujo sanguíneo cerebral de las personas. El cerebro humano, más que cualquier otro órgano en el cuerpo, requiere un constante suministro de oxígeno y nutrientes para su funcionamiento (Carnet, 2013). Este es el centro supervisor del sistema nervioso, para el que es destinado entre un 15 y un 25 % del flujo sanguíneo cardíaco, independiente de la actividad que esté desempeñando, con un flujo sanguíneo cerebral (FSC) de 40 a 50 ml/100gr de tejido cerebral/min (Rodríguez-Boto, Rivero-Garvía, Gutiérrez-González, & Márquez-Rivas, 2012). Esto implica un consumo uniforme de FSC, siendo esto muy importante para nuestro organismo, ya que un cambio en el flujo sanguíneo podría provocar mareos, desmayos, variaciones en la capacidad de cognición o incluso desembocar en un accidente vascular cerebral.

De acuerdo a lo anteriormente señalado, es de suma importancia conocer el comportamiento que tiene la autorregulación del FSC y de este modo tener una herramienta para evaluar la variación que sufre éste, que como se mencionó anteriormente puede afectar gravemente a una persona. Conociendo este fenómeno, se podrían generar conductas terapéuticas importantes, tratamientos preventivos, diagnósticos más exactos evitando así situaciones que generen daños irreversibles, sobre todo en el caso de personas que sufren traumatismos graves, pudiendo determinar si una buena o mala autorregulación afecta su evolución futura (Varas, 2013).

El traumatismo craneoencefálico o 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 flujo sanguíneo cerebral se ve alterado.

El mecanismo fisiológico encargado de mantener el FSC constante, es el mecanismo llamado sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (SAC). (Neurorhb, 2013).

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral responde a la disminución o aumento de la presión de perfunción cerebral (PPC). El problema radica en que no existe un método directo para medir estos valores en pacientes sanos. Debido a esta falencia se realiza una analogía entre la PPC y los resultados obtenidos por la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y de la presión arterial media (PAM).

Hay una relación entre la PPC, PAM y la presión intracraneal (PIC), donde la PPC se expresa normalmente como la diferencia entre la PAM y la PIC (Stradgaard & Paulson, 1992). Es por este motivo que las primeras dos entradas del modelo a evaluar en este trabajo son la PAM y la PIC.

Además, es importante destacar que la segunda variable que más relevancia tiene sobre el sistema de autorregulación cerebral es la presión de CO2. Esta variable tiene gran influencia sobre el sistema metabólico. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos el comportamiento del SAC empeora al aumentar el CO2 en su sangre (hipercapnia). De acuerdo al estudio realizado por Bello (Bello, 2007) se demostró que es posible representar el CO2 por una señal de presión de cierre crítico (PCC) en un modelo no lineal en pacientes sanos.

## DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Dentro del cráneo existe una compleja arquitectura vascular, con una gran cantidad de arterias colaterales, que permiten un adecuado flujo sanguíneo y una gran cantidad de mecanismos protectores que logran mantener el FSC siempre constante, a pesar de las variaciones de la PPC. Este sistema es el denominado SAC.

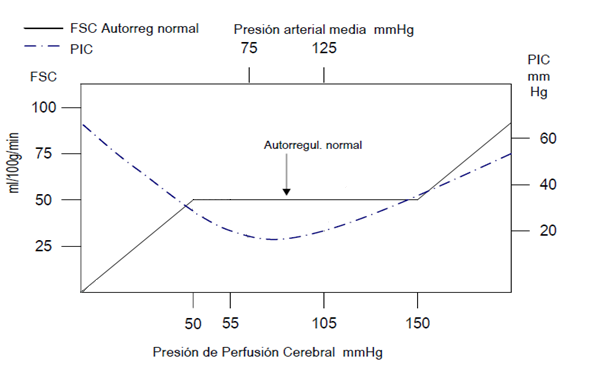


Figura 1‑1 Curva clásica de autorregulación cerebral estática y la relación entre FSC, PPC, PAM y PIC (Muñoz, 2009)

El mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral 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, cercano a los 55 cc por cada 100 gr de tejido cerebral/minuto en un amplio rango de variación de la PAM de entre 50 a los 150 mmHg (Czosnyka y col.,2001). 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. Esta relación se puede observar en la ecuación 1.1, en donde se puede observar que en condiciones donde la PIC es muy baja, la PAM se aproxima al valor de la PPC, situación que ocurre en condiciones normales. Sin embargo, en pacientes enfermos, con un daño grave en la cabeza, presentan un valor de PIC significativo (Panerai, 1998).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (1.1) |

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 este caso los sujetos se encuentran enfermos, con TEC, por lo que su autorregulación se encuentra ausente o deteriorada, ya que el FSC tiende a seguir el comportamiento de la PCC (Panerai, 1998).

Los pacientes presentan un TEC, y este se clasifica de acuerdo a la escala de coma de Glasgow(*Glasgow Come Scale*, GCS). Esta escala se rige bajo 3 factores de observación clínica: respuesta visual, verbal y motora, asignando un valor de acuerdo a la respuesta en un rango que varía entre 3 y 15 puntos, en donde 15 representa una persona en estado normal de conciencia y por otro lado 3 vendría a ser una persona con un daño severo del estado de conciencia.

Para estimar la variación del FSC respecto a la VFSC se utilizó la medición obtenida por medio del *Ultrasonido Doppler Transcraneal*, la cual es una técnica de ultrasonido no invasiva que permite evaluar la velocidad y dirección del flujo sanguíneo cerebral en las principales arterias cerebrales.

Hasta el momento el funcionamiento de la autorregulación del flujo sanguíneo en el cerebro no ha sido resuelto en su totalidad. Es por esto que cada estudio realizado puede aportar una enorme contribución al foco de encontrar un mayor entendimiento del sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

¿Es posible determinar el comportamiento del SAC en pacientes con TEC utilizando las variables PIC, PAM y PCC, por medio de modelos lineales y no lineales?

## SOLUCIÓN PROPUESTA

### Características de la solución

La solución propuesta de forma general consiste en modelar, de forma lineal y no lineal, el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral de 27 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 1.2.

Para los datos de los 27 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).

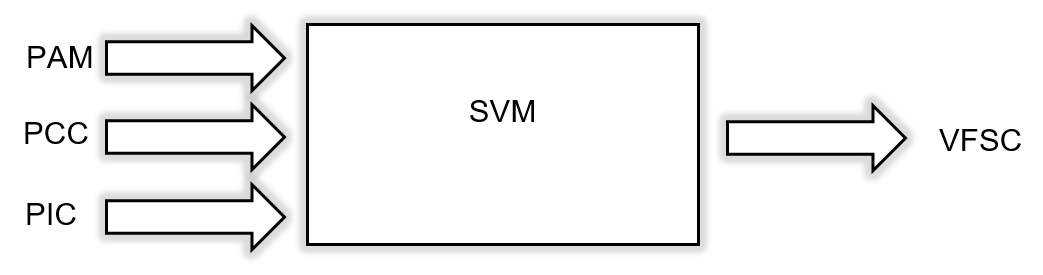


Figura 1‑2 Diagrama simplificado del modelo multivariado a realizar, PAM, PIC, PCC - VFSC

Los resultados obtenidos serán comparados por medio de 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).

### Propósito de la solución

El propósito de la solución es saber cómo las variables hemodinámicas PAM, PIC y PCC afectan los resultados de las mediciones de la autorregulación en la VFSC, y de este modo contribuir al avance de las interrogantes expuestas, con el fin de lograr una regla de oro para predecir el flujo sanguíneo cerebral en pacientes que hayan sufrido un TEC.

Además, este trabajo intenta lograr la predicción del comportamiento del SAC en pacientes enfermos, principalmente sobre los índices de mortalidad que de acuerdo a los datos obtenidos de la variación de PCC y PIC se logre inferir. De este modo anticiparse a los diagnósticos y tratamientos para lograr una mayor efectividad al momento de tratar a pacientes con TEC o incluso lograr abarcar otras patologías relacionadas con la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (AFSC).

## 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 hipertensión intracraneal (HTIC), por último un análisis de las variaciones simultaneas, de PIC y PCC, al momento de evaluar la autorregulación de cada paciente.

### 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. Además de estudiar los métodos lineales como FIR o ARX y no lineales como NFIR o NARX.
* Comprender el uso de la herramienta R.
* Analizar de forma indirecta el impacto que tiene en el SAC la variación del CO2 por medio de la variación de la PPC
* Realizar una investigación bibliográfica sobre las SVM.
* Analizar la contribución que tienen las variables PIC, PAM y PCC sobre la VFSC, específicamente en pacientes con TEC
* Evaluar los métodos ya realizados en la literatura con distintos modelos, utilizando distintas variables de entrada. Además de analizar sus resultados, estableciendo una comparación entre los modelos, de acuerdo a las variables que esto conlleva.
* Estudiar los tratamientos clínicos en pacientes que presenten HIC, evaluar si la contribución de la paCO2 se puede representar por medio de la PCC en pacientes enfermos.
* Indagar sobre la utilización del modelo mARI y ARI, y eventualmente realizar una comparación entre 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 medición de las muestras con fines científicos (Chacón, Jara, Varas, & Panerai, 2014).

Debido a problemas en la medición de la PCC se descartaron 4 sujetos quedando finalmente un universo de 27 pacientes con TEC.

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.

## 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.

A continuación se especificarán en detalle las etapas a seguir durante el presente trabajo.

* **Observación del problema:** Identificar los factores que afectan la autorregulación cerebral y la relación que existe entre la PCC, PIC y PAM sobre la VFSC. Observar la alternativa de que la PIC sea o no influyente en la medición del SAC.
* **Formulación de la hipótesis central del estudio:** Por medio de un modelo multivariado ARX (lineal y no lineal) es posible apreciar que el cambio en la PCC tiene una relación directa con la PAM y la PIC afectando el SAC 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 PIC sobre el SAC. En trabajos anteriores se ha analizado el comportamiento de PAM + PCC → VFSC no lineal (Bello, 2007). Donde demostró que el modelo multivariado directo no lineal logra representar la forma en que los dos sistemas actúan en conjunto, ingresando al mismo tiempo escalones de diferente amplitud de PAM y PCC pudiendo visualizar que el nivel de PCC afecta directamente a la línea base de la VFSC, mientras que el cambio en la PAM afecta la reacción inmediata del sistema. Por lo que en este trabajo se realizará un modelamiento multivariado del sistema de autorregulación cerebral utilizando PAM + PCC + PIC → VFSC mediante máquinas de vectores de soporte.
* **Concluir acerca de los datos obtenidos:** Para este objetivo se utilizarán métodos estadísticos, para identificar el comportamiento de los índices, ARI y mfARI, obtenidos en los pacientes de acuerdo a su autorregulación de flujo sanguíneo cerebral.

### 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. Principalmente se utilizará esta herramienta debido a la compatibilidad que presenta con el Cluster NLHPC.
* STATISTICA: Software que permite el análisis estadístico de datos.
* La herramienta principal de trabajo es un computador con las siguientes características de Hardware:
* Procesador: Intel Core i5, 1,8 GHz
* Memoria: 8 gb Ram DDR3
* Además, para el modelamiento se utilizó 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

El presente documento está compuesto de 6 capítulos principales, el primero corresponde a la introducción, en donde se presentará al lector el problema a tratar a lo largo del trabajo, con el objetivo de dar un contexto al problema, indicando la descripción del mismo, objetivos, alcances y la solución propuesta en esta tesis.

El segundo capítulo presenta los conceptos involucrados con la autorregulación cerebral y del TEC y los efectos de algunas variables sobre el comportamiento de éste. Además, se presenta el conocimiento base para la comprensión del trabajo. Se realiza una descripción de los sistemas dinámicos y se revisan los diferentes modelos utilizados en el estudio del SAC. También, se verá una investigación de la literatura relacionada con el fin de identificar qué tipo de trabajos se han realizado aplicando dichas técnicas para el modelamiento del SAC.

En el capítulo 3 se ahonda en los materiales y métodos utilizados para el modelamiento del SAC utilizado en el presente trabajo. Se exponen las características de los 27 pacientes con TEC involucrados, las mediciones y la forma de medir las señales utilizadas para el modelamiento y la descripción de la estrategia de modelamiento, considerando la estructura de los modelos, criterios para su evaluación y las métricas de eficiencia utilizadas.

El cuarto capítulo muestra los resultados obtenidos del proceso de modelamiento, que luego dará origen a las conclusiones del capítulo 5.

Por último en el capítulo 5 se detallan las conclusiones respecto a los resultados obtenidos en la investigación, junto con la propuesta de trabajos futuros, para continuar la línea de investigación del SAC y alcances de esta. Finalmente se presentan las referencias bibliografías y documentos anexos.