

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CATALUÑA

**Programa de Doctorado
INGENIERÍA BIOMÉDICA**

Tesis Doctoral

**“ANÁLISIS DEL SISTEMA DE CONTROL
RESPIRATORIO ANTE ESTÍMULOS Y PATOLOGÍAS
VENTILATORIAS”**

Alher Mauricio Hernández Valdivieso

**Dep. de Ingeniería de Sistemas, Automática e Informática
Industrial**

Junio de 2007

Director: Dr. Miguel Ángel Mañanas Villanueva

*A mis padres,
Álvaro y Nelly*

Agradecimientos

La realización de una tesis doctoral en Ingeniería Biomédica, como es el caso de esta, requiere una gran carga de interdisciplinariedad que sólo es posible obtener con la ayuda de mucha gente. He sido afortunado al contar con personas que de forma muy generosa me han brindado su experiencia y apoyo. En estas páginas quiero expresar mi más sincera gratitud a quienes a continuación enumero.

A Miguel Ángel Mañanas, mi director de tesis, maestro y amigo, quién gracias a su concepto de trabajo en equipo, con un horario sin límites y una actitud generosa, ha acompañado la realización de esta tesis en todo momento. De él he aprendido muchísimo, tanto en el terreno académico como en el personal durante estos años y bien sabe que podrá contar conmigo incondicionalmente en el futuro. Espero seguir formando parte de su equipo de trabajo. Gracias Miguel Ángel.

A los doctores Roberto Rabinovich y Salvador Benito, quienes con su confianza, apoyo y asesoramiento desde el punto de vista médico han representado una ayuda inestimable en la realización de esta tesis. Gracias por las largas jornadas de reunión que desinteresadamente dedicaron al trabajo que en esta memoria se condensa.

Al profesor Pere Caminal quién en un primer instante me mostró el apasionante mundo del modelado de sistemas biológicos y además me ha brindado su apoyo durante todos estos años.

Al profesor Pablo Laguna, quien me tendió la mano desinteresadamente cuando más lo necesitaba y gracias a su punto de vista claro y objetivo, me he sentido estimulado para seguir adelante.

A Ramón Costa, por confiar en mi trabajo y brindarme su amistad. Gracias a su apoyo y generosidad esta tesis ha conseguido una dimensión necesaria para cualquier trabajo científico.

A los compañeros de despacho, Joan, Mathieu, Mónica y Agustín que han remplazado a mi familia durante todos estos años y me han escuchado y apoyado siempre. Gracias por compartir conmigo sus vidas durante estos años, el básquet, el fútbol, la música, el cine y las risas. Gracias a su calidez y actitud, hemos formado un equipo ideal, en el que el conocimiento es un bien común que se comparte con gusto y de forma transparente.

A mis grandes amigos en Colombia, los de Bioingeniería, Mauricio Wilches y Fernando Ruiz y los de la música, Oscar y Helmut porque han esperado pacientemente hasta el final, apoyándome desde allá y dándome ánimo. Ahora llega el momento de continuar nuestros proyectos y retribuirles con mi lealtad y gratitud. También a Juan J. Pavón, porque su consejo, amistad y compañía jugaron un papel fundamental en mi trabajo y en la vida durante estos años.

Estoy infinitamente agradecido con mi familia, porque a pesar de la distancia, han seguido cada paso y me han brindado su apoyo incondicionalmente. Muy especialmente a mis padres, Álvaro y Nelly, que han sacrificado todos estos años de mutua compañía.

De todo corazón, quiero agradecer a una persona que ha sido y será muy importante en mi vida, a Marce, porque su cariño y compañía me dieron el equilibrio necesario para enfrentar esta tarea. Sé que ella disfruta tanto como yo el que esta memoria esté terminada, en parte porque representa parte de su sacrificio personal durante estos años y también porque sólo ella sabe cuanto esfuerzo y dedicación han sido necesarios para llegar a este momento en el que escribo los agradecimientos.

No podría cerrar estos párrafos sin agradecer a todos y cada uno de los miembros del departamento de ingeniería de sistemas, automática e informática industrial por haberme acogido con tanta hospitalidad durante estos años. Todos a su manera, han contribuido en llevar este trabajo a feliz término.

Resumen de la Tesis Doctoral

“ANÁLISIS DEL SISTEMA DE CONTROL RESPIRATORIO ANTE ESTÍMULOS Y PATOLOGÍAS VENTILATORIAS”

Realizada por: Alher Mauricio Hernández Valdivieso

Dirigida por: Miguel Ángel Mañanas Villanueva

El conocimiento de las patologías que en fases avanzadas conducen a la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) al igual que estímulos ventilatorios asociados como la hipercapnia, resulta fundamental en la toma de decisiones en el momento de brindar ventilación artificial a los pacientes que padecen episodios de IRA. El problema planteado por los especialistas en el tratamiento de enfermedades respiratorias en etapas crónicas consiste en la enorme dificultad que enfrenta el personal clínico para utilizar modos ventilatorios parciales sin prescindir de la sedación del paciente con insuficiencia respiratoria debido a la falta de información en cuanto a la utilidad de dichos modos ventilatorios y al desconocimiento del estado específico del paciente. Se sabe que la demanda ventilatoria está incrementada, pero en la mayoría de los casos, se desconoce el nivel de severidad de la patología que origina dicho estado, pues en un primer instante, cuando el paciente es ingresado en la unidad de cuidado crítico e intubado, se desconoce su historial clínico, y por tanto es difícil saber qué patrón ventilatorio (modo ventilatorio) es el más adecuado para su condición.

Dicho problema da origen a la línea de investigación dentro de la cual esta tesis corresponde a su fase inicial y cuyo objetivo principal es el diseño y la evaluación de nuevas herramientas que permitan simular y predecir apropiadamente la respuesta del sistema respiratorio cuando es sometido a diversos estímulos y es afectado por patologías con el fin de analizar en el futuro la interacción con diferentes modos ventilatorios suministrados por un ventilador mecánico simulado. Para alcanzar este objetivo principal se definen, entre otros, los siguientes objetivos específicos:

- Análisis del patrón muscular y ventilatorio a diferentes niveles de demanda ventilatoria para la obtención de los parámetros más sensibles al estímulo respiratorio.

- Modelos del sistema respiratorio para la predicción de la respuesta ventilatoria ante diferentes estímulos en sujetos sanos.
- Introducción de características no lineales de la mecánica ventilatoria en los modelos completos del sistema respiratorio.
- Obtención de un modelo del sistema respiratorio para la predicción de la respuesta ventilatoria bajo el efecto de patologías obstructivas y restrictivas.
- Diseño e implementación de un laboratorio virtual, para la enseñanza del mecanismo de control respiratorio en estudios de Ingeniería Biomédica.

En esta tesis se estudian datos experimentales de sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias comunes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *EPOC* y enfermedad pulmonar restrictiva, *EPR*) en situación basal y durante demanda ventilatoria incrementada. Se estudia el patrón respiratorio de sujetos sanos a partir de medidas no invasivas y se formulan y estudian diversos parámetros (musculares y ventilatorios) con el fin de identificar cuáles de ellos son más sensibles al estímulo ventilatorio hipercápnico. Adicionalmente se estudian diferentes modelos del sistema respiratorio, se realiza ajuste de parámetros, un estudio comparativo y se introducen modificaciones con el fin de predecir adecuadamente la respuesta del sistema respiratorio en sujetos sanos y pacientes respiratorios durante demanda ventilatoria incrementada. Esto último constituye la principal aportación de esta tesis, pues en la actualidad no se tiene conocimiento de modelos completos del sistema respiratorio capaces de predecir, durante ventilación espontánea, el patrón respiratorio de pacientes con *EPOC* o *EPR*.

En el **primer capítulo** se presenta una descripción del sistema respiratorio desde un punto de vista funcional, los métodos de evaluación de la función respiratoria, las variables medidas para caracterizar los subsistemas de mecánica ventilatoria, intercambio de gases y la actividad muscular. También se describen las señales biomédicas de origen muscular y ventilatorio, los estímulos y las patologías respiratorias más comunes.

El **siguiente capítulo** describe el problema al cual responde la línea de investigación en la cual se inscribe esta tesis y el sub-problema particular al que da solución. Se discute la motivación desde los puntos de vista científico y social, y se realiza una revisión del estado del arte en cuanto al modelado de diferentes procesos del sistema respiratorio. Dichos modelos serán la base del estudio posterior. Se presenta el objetivo principal y los objetivos específicos de la tesis, la población de sujetos y pacientes respiratorios

estudiados, la metodología empleada y el marco bajo el cual se desarrolla la presente tesis.

En el **tercer capítulo** se presenta un análisis del patrón respiratorio de sujetos sanos estimulados mediante inhalación de CO_2 para inducir hipercapnia. Inicialmente se describen las señales registradas, el protocolo de experimentación y la instrumentación utilizada. Posteriormente se definen diferentes parámetros ventilatorios y musculares a partir de señales electromiográficas del Diafragma (DIA), Esternomastoideo (SMM) y Geniogloso (GEN) con el fin de identificar cuales son los más sensibles al incremento de demanda ventilatoria mediante regresiones lineales normalizadas. Desde el punto de vista de su activación con estímulos elevados, y a pesar de la elevada variabilidad entre sujetos, se puede identificar un orden de importancia decreciente en los músculos respiratorios: DIA, SMM y finalmente GEN. Mediante una metodología basada en análisis de conglomerados, se han encontrado claramente dos estrategias para aumentar la demanda ventilatoria. Adicionalmente se ha encontrado que diferentes patrones musculares están asociados a cada estrategia: Unos tienen un incremento mayor del volumen circulante a costa de una frecuencia respiratoria más estable (respiración más profunda a un ritmo respiratorio similar) y, por el contrario, el resto presentan un fuerte aumento de la frecuencia respiratoria manteniendo un volumen similar (respiración más rápida y superficial). En los del primer grupo, en promedio, la actividad del SMM durante la inspiración aumenta de manera más lineal, mientras que la del diafragma lo es más en el segundo. De todas formas, es en el primer grupo donde el ratio de las actividades entre inspiración y espiración del DIA y SMM incrementa en mayor medida con el aumento de la ventilación. Finalmente, también en el primer grupo existe una mayor sincronización entre músculos SMM y DIA a medida que la ventilación aumenta y que es encontrada gracias a parámetros de retardo medio calculados a partir de la función de correlación de valores cuadráticos de las señales EMG.

El **capítulo cuarto** presenta diferentes fases del proceso que permite determinar modelos completos del sistema respiratorio que mejor predicen la respuesta de sujetos sanos ante estímulos que incrementan su demanda ventilatoria. Inicialmente se analizan los datos experimentales disponibles para obtener constantes y parámetros útiles en la posterior configuración de los modelos. Se describen tres modelos completos del sistema respiratorio que se basan en dos tipos de controladores: Por un lado, aquellos en los que el controlador ajusta el patrón respiratorio y la ventilación con base en la minimización del trabajo respiratorio, es decir, que su controlador está basado en un

principio de optimización y funciona como un regulador adaptativo y autoajustable basado en medidas de eficiencia (modelos denominados en la tesis *MSR1* y *MSR2*). Por otra parte, los que el controlador respiratorio es visto como un generador central de patrones, en el cual la actividad respiratoria rítmica se produce como respuesta proporcional a la realimentación sensorial aferente (modelo *MSR3*). De ambas filosofías, en la tesis se han propuesto modelos híbridos (*MSR4* y *MSR5*). Posteriormente se propone la utilización de un clasificador estadístico que basado en el patrón respiratorio en situación basal consigue predecir el patrón ventilatorio de cada sujeto cuando por efecto de un estímulo incrementa su demanda ventilatoria. Se demuestra cómo la inclusión de dicho clasificador consigue mejorar la capacidad de predicción de los modelos que lo incorporan. Finalmente, se realiza un estudio comparativo de los modelos desde el punto de vista de la potencia predictiva del patrón ventilatorio y teniendo en cuenta la frontera de predicción impuesta por el análisis de variabilidad inter-sujetos (14.6%), se encuentra que los modelos que mejor predicen la respuesta respiratoria son los basados en el controlador óptimo propuesto por Poon, pero que son sensiblemente modificados:

- Se seleccionan adecuadamente parámetros del modelo mediante una metodología efectiva para el ajuste y la validación de parámetros en modelos fisiológicos profundos (doble optimización anidada) cuya aplicabilidad puede extenderse a otros sistemas biológicos.
- Se modifican las expresiones de trabajo mecánico utilizadas en la fase espiratoria, sustituyendo las que dependen del producto presión por flujo (que generan un trabajo negativo) por las que dependen de la aceleración del volumen.
- Se introduce un clasificador estadístico que identifica el patrón ventilatorio de un sujeto a partir del valor basal del volumen circulante V_T , frecuencia respiratoria f_R y la estimación teórica de su ventilación máxima.

El menor error de predicción que se obtiene es de 11.5%, muy bajo para tratarse del sistema de control respiratorio pues la variabilidad intra-sujeto que se calcula en los datos experimentales es de 6.9%. Por variables, el error se reparte bastante uniformemente entre las variables de interés: 12.5%, 10.7% y 11.3 % para el intervalo inspiratorio T_I , el periodo respiratorio T_{TOT} y V_T , respectivamente.

En el **quinto capítulo** se proponen modificaciones a los modelos que como se muestra en el capítulo 4 predicen adecuadamente el patrón respiratorio de sujetos sanos

durante estímulo ventilatorio. Dichas modificaciones, permiten predecir adecuadamente la respuesta del sistema respiratorio cuando es afectado por patologías obstructivas y restrictivas ante diferentes demandas ventilatorias. En la primera sección se realiza un análisis exploratorio de los datos experimentales, análogo al realizado para la población de sujetos sanos, con el fin de configurar de forma apropiada las simulaciones. Se obtienen unos nuevos modelos con errores de predicción de alrededor del 12% y el 16% en pacientes con *EPR* y con *EPOC* respectivamente. El menor error se comete con V_T y T_{TOT} , pues además, T_I es la variable que presenta mayor dispersión en los datos experimentales. Cabe destacar que se calcula la variabilidad inter-sujeto del patrón ventilatorio y es del 21% para el caso *EPOC* y 18% para el caso *EPR*. Las modificaciones que se introducen para adaptarlos a las patologías son las siguientes:

- Introducción en el modelo completo de una planta mecánica completa y no lineal utilizada anteriormente para simular patologías respiratorias en espirometría forzada. Para ello, se evalúa el efecto no lineal de la resistencia de la vía aérea superior debido al efecto de la turbulencia del aire y que resulta despreciable. La relación sigmoidea entre presiones y volúmenes para la elastancia pulmonar se aproxima mediante funciones lineales válidas en el rango ventilatorio bajo estudio. Finalmente, se aproxima la resistencia y elastancia equivalentes (R_{rs} y E_{rs}) mediante regresión lineal múltiple en función de la ventilación alveolar y la f_R .
- Para obtener el patrón ventilatorio con el nuevo modelo (V_T y f_R entre ellos), resulta necesario minimizar una función de coste que depende de R_{rs} y E_{rs} que a su vez dependen de las variables a encontrar V_T y f_R . El problema se resuelve mediante un procedimiento iterativo que converge considerando unas restricciones que permiten obtener una solución interpretable fisiológicamente.
- El clasificador del modelo en sujetos sanos no puede utilizarse para predecir el patrón respiratorio con patologías, porque en tal caso la estrategia ventilatoria, que permite utilizar el clasificador, depende principalmente de la enfermedad y nivel de gravedad y no del patrón a nivel basal. El clasificador que se desarrolla e introduce en este caso es capaz de, a partir de una muestra del patrón respiratorio para una demanda ventilatoria dada, asociar ese paciente a un nivel de gravedad que permitirá predecir su respuesta para cualquier nivel de demanda ventilatoria en el rango en estudio. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones, cuando un paciente con IRA ingresa en la UCI o en la Unidad de Semicríticos de un hospital, no se dispone de su historial clínico (que informa de su grado de enfermedad) ni se puede utilizar

un clasificador que dependa de sus variables respiratorias a nivel basal (pues cuando ingresa en el hospital, ya se encuentra con una demanda ventilatoria alterada). Por ello, que el clasificador diseñado se base en una muestra cualquiera del patrón del paciente que corresponde a su estado al ingresar en el hospital, resulta lo más conveniente. Los diferentes niveles de gravedad se han determinado modificando adecuadamente parámetros de la planta mecánica no lineal, que después es linealizada, asociados con alteraciones fisiológicas dependiendo de la patología:

1. Para *EPOC*: se ha aumentado la resistencia de la vía aérea inferior e intermedia, se han reducido la elastancia de la vía aérea y el volumen de la vía aérea intermedia o central.
2. Para *EPR*, se ha aumentado la elastancia pulmonar y se han reducido el volumen de la vía aérea intermedia y la capacidad residual funcional.

Finalmente, se describe el proceso de validación de los modelos y se presentan los resultados obtenidos al predecir el patrón ventilatorio de un paciente obstructivo o restrictivo. Hay que destacar que el nuevo modelo basado en *MSR5*, al contar con una mayor complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular resulta el adecuado para ser incluido en trabajos futuros dirigidos a predecir el resultado de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio afectado por patologías durante episodios de IRA.

El **sexto capítulo** describe una aplicación práctica del conocimiento y la experiencia adquiridos en modelado del sistema respiratorio mediante el diseño de un laboratorio virtual (RespiLab) y sesiones prácticas de laboratorio orientados a la enseñanza del funcionamiento del sistema de control respiratorio humano con aplicación en estudios de Ingeniería Biomédica en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). Si bien este laboratorio tiene un fin inicialmente docente, su aplicabilidad se puede ampliar al campo de la investigación y aprendizaje de terapeutas y fisiólogos, constituyendo la base para el desarrollo de nuevas y más complejas herramientas con aplicación en el ámbito clínico. La interacción con el cuerpo humano resulta muy complicada, peligrosa y cara (la realización de experimentos requiere buscar voluntarios y pacientes, disponer de equipamiento específico y seguro, y la aplicación de un conjunto de normativas con fuertes componentes legales y éticos). El laboratorio virtual que se describe en el capítulo sexto tiene el objetivo de minimizar esta problemática y permitir la interacción con el sistema respiratorio humano de forma sencilla, barata y

segura. En la primera sección del capítulo 6, se describen los aspectos fundamentales del laboratorio virtual, sus componentes, características y su alcance. Posteriormente, se presentan algunos ejemplos del funcionamiento de la herramienta, y finalmente se describe la utilización del laboratorio virtual, junto con las sesiones de laboratorio diseñadas en el marco del Sistema Europeo de Transferencia de Créditos (ECTS) para facilitar su incorporación en cursos Ingeniería Biomédica de segundo y tercer ciclo educativo oficial. En los anexos I, II y III se presentan el manual de utilización de RespiLab, la guía de laboratorio y los formatos de reporte de laboratorio respectivamente.

Finalmente, en el **último capítulo** se describen las conclusiones de la tesis y extensiones futuras, así como las aportaciones más relevantes que son las siguientes:

- Análisis del Patrón Muscular y Respiratorio ante incrementos de la demanda ventilatoria:
 1. Definición de dos nuevos parámetros respiratorios a partir de la ventilación espontánea más sensibles y con un crecimiento más lineal que los utilizados habitualmente en estudios clínicos y de investigación (sirven como indicadores del estado del paciente, prescindiendo de maniobras obstructivas que en muchos casos son difíciles de realizar).
 2. Determinación de dos patrones respiratorios como estrategia para aumentar dicha ventilación y su relación con diferentes patrones musculares procedentes de señales *EMG* del Diafragma y Esternomastoideo (mediante parámetros basados en potencia y grado de sincronización entre músculos).
 3. Capacidad de predecir la estrategia de un sujeto para alcanzar una mayor ventilación a partir sólo de la información a nivel basal.
- Modelos completos del sistema respiratorio para la predicción a diferentes niveles de demanda ventilatoria:
 1. Diseño de un modelo con muy bajos errores de predicción basado en el control óptimo de la minimización del trabajo respiratorio, incorporando un proceso de linealización y computación numérica de la planta mecánica para las patologías, e introduciendo un clasificador estadístico que está basado:
 - En variables respiratorias en condiciones basales para sujetos sanos

- En una muestra cualquiera del patrón respiratorio ante una cierta demanda ventilatoria para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o restrictiva.
2. El nuevo modelo, al contar con una mayor complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular resulta adecuado para ser incluido en trabajos futuros dirigidos a predecir el resultado de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio afectado por patologías durante episodios de IRA.
 3. Diseño y desarrollo de un laboratorio Virtual completamente gráfico e interactivo y con sesiones de trabajo asociadas para el aprendizaje del Sistema Respiratorio ante estímulos y patologías ventilatorias con estudiantes de fisiología e ingeniería biomédica.

La utilización de estos modelos en futuras investigaciones permitirá crear herramientas útiles en la configuración de los ventiladores mecánicos y en la verificación y prueba de diferentes modos ventilatorios.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	I
RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL.....	III
TABLA DE CONTENIDO	XI

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN	1
1.1. SISTEMA RESPIRATORIO.....	2
1.1.1. Sistema de ventilación pulmonar	3
1.1.2. Sistema de intercambio de gases.....	4
1.1.3. Sistema de transporte de gases	5
1.1.4. Sistema de control de la respiración.....	6
1.2. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA	11
1.2.1. Introducción.....	11
1.2.2. Variables respiratorias	11
1.2.3. Medidas dinámicas de la respiración	15
1.2.4. Medición directa e indirecta de gases sanguíneos.....	17
1.2.5. Medidas en músculos respiratorios.....	21
1.3. SEÑALES BIOMÉDICAS DE ORIGEN MUSCULAR Y VENTILATORIO.....	22
1.3.1. Introducción.....	22
1.3.2. Señal de presión en boca.....	23
1.3.3. Señales de flujo y volumen	23
1.3.4. Señales electromiográficas	24
1.4. ESTÍMULOS RESPIRATORIOS	27
1.4.1. Introducción.....	27
1.4.2. Estímulo de hipercapnia	27
1.4.3. Estímulo de ejercicio.....	28
1.5. PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS	30
1.5.1. Introducción.....	30
1.5.2. Patologías obstructivas.....	31
1.5.3. Patologías restrictivas	32

1.6.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
------	-------------------	----

CAPÍTULO 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA41

2.1.	INTRODUCCIÓN.....	41
2.2.	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (IRA).....	42
2.2.1.	<i>Insuficiencia Respiratoria Aguda de Tipo 1</i>	43
2.2.2.	<i>Insuficiencia Respiratoria Aguda de Tipo 2</i>	44
2.3.	MOTIVACIÓN.....	45
2.4.	MODELOS PROPUESTOS EN LA LITERATURA Y SU FUNCIONALIDAD.....	46
2.4.1.	<i>Introducción</i>	46
2.4.2.	<i>Modelos del sistema respiratorio</i>	47
2.4.3.	<i>Modelos de la mecánica ventilatoria para la simulación de patologías respiratorias durante espirometría forzada</i>	66
2.5.	OBJETIVOS DE LA TESIS.....	73
2.6.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	75
2.6.1.	<i>Introducción</i>	75
2.6.2.	<i>Población bajo estímulo de hipercapnia</i>	76
2.6.3.	<i>Población bajo estímulo de ejercicio</i>	77
2.7.	METODOLOGÍA.....	79
2.7.1.	<i>Descripción de Modelos Híbridos</i>	79
2.7.2.	<i>Validación de los modelos mediante datos experimentales</i>	80
2.7.3.	<i>Predicción de la respuesta ventilatoria mediante modelos del sistema respiratorio</i>	81
2.7.4.	<i>Técnicas estadísticas</i>	83
2.8.	MARCO DE LA TESIS.....	84
2.9.	BIBLIOGRAFÍA.....	84

CAPÍTULO 3

ANÁLISIS DEL PATRÓN RESPIRATORIO DURANTE HIPERCAPNIA91

3.1.	INTRODUCCIÓN.....	91
3.2.	SEÑALES E INSTRUMENTACIÓN.....	93

3.3.	PARÁMETROS MÁS RELEVANTES EN EL ESTUDIO DE LA RESPUESTA AL ESTÍMULO DE HIPERCAPNIA	95
3.3.1.	<i>Parámetros Ventilatorios</i>	96
3.3.2.	<i>Parámetros Químicos</i>	102
3.3.3.	<i>Parámetros Musculares</i>	103
3.3.4.	<i>Análisis de Resultados</i>	107
3.3.5.	<i>Conclusiones</i>	114
3.4.	ESTRATEGIAS PARA ALCANZAR UNA CIERTA DEMANDA VENTILATORIA	114
3.5.	RELACIÓN ENTRE PATRONES VENTILATORIOS Y PARÁMETROS RESPIRATORIOS	118
3.5.1.	<i>Identificación de los parámetros más sensibles al estímulo dependiendo del patrón respiratorio</i>	118
3.5.2.	<i>Relación de los parámetros con el patrón para aumentar la demanda ventilatoria</i> ...	120
3.5.3.	<i>Predicción a nivel basal del patrón para aumentar la demanda ventilatoria</i>	122
3.6.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	123
3.7.	BIBLIOGRAFÍA	126

CAPÍTULO 4

PREDICCIÓN DEL PATRÓN RESPIRATORIO EN SUJETOS SANOS 133

4.1.	INTRODUCCIÓN.....	133
4.2.	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS EXPERIMENTALES.....	134
4.2.1.	<i>Obtención de espirometría y ventilación máxima teóricas</i>	135
4.2.2.	<i>Determinación del rango ventilatorio del estudio</i>	138
4.3.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DEL SISTEMA RESPIRATORIO PROPUESTO POR POON MODIFICADO (<i>MSRI</i>).....	143
4.3.1.	<i>Introducción</i>	143
4.3.2.	<i>Descripción de la optimización mediante programación cuadrática secuencial (SQP)</i>	143
4.3.3.	<i>Ajuste de parámetros</i>	147
4.3.4.	<i>Validación del modelo</i>	155
4.3.5.	<i>Modelo con clasificador estadístico</i>	158
4.3.6.	<i>Relación de los parámetros del modelo con los obtenidos experimentalmente</i>	166
4.3.7.	<i>Conclusiones</i>	169

4.4.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DE SISTEMA RESPIRATORIO PROPUESTO POR FINCHAM Y TEHRANI (<i>MSR2</i>).....	171
4.4.1.	<i>Introducción</i>	171
4.4.2.	<i>Metodología</i>	171
4.4.3.	<i>Resultados</i>	172
4.5.	PREDICCIÓN MEDIANTE EL MODELO DEL SISTEMA RESPIRATORIO PROPUESTO POR FAN Y KHOO (<i>MSR3</i>).....	173
4.5.1.	<i>Introducción</i>	173
4.5.2.	<i>Metodología</i>	174
4.5.3.	<i>Resultados</i>	174
4.6.	PREDICCIÓN MEDIANTE NUEVOS MODELOS HÍBRIDOS (<i>MSR4</i> Y <i>MSR5</i>).....	175
4.6.1.	<i>Introducción</i>	175
4.6.2.	<i>Metodología</i>	175
4.6.3.	<i>Resultados</i>	176
4.7.	ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE DIFERENTES MODELOS ...	176
4.7.1.	<i>Introducción</i>	176
4.7.2.	<i>Análisis de la variabilidad inter- e intra-sujeto</i>	177
4.7.3.	<i>Análisis comparativo de resultados</i>	178
4.8.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	182
4.9.	BIBLIOGRAFÍA.....	184

CAPÍTULO 5

PREDICCIÓN DEL PATRÓN RESPIRATORIO EN PACIENTES

OBSTRUCTIVOS Y RESTRICTIVOS189

5.1.	INTRODUCCIÓN	189
5.2.	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS EXPERIMENTALES	190
5.3.	LINEALIZACIÓN DE UN MODELO COMPLEJO DE LA MECÁNICA VENTILATORIA.....	195
5.3.1.	<i>Introducción</i>	195
5.3.2.	<i>Simplificación mediante análisis de circuitos</i>	196
5.3.3.	<i>Análisis de la característica no lineal de la elastancia pulmonar</i>	197
5.3.4.	<i>Análisis de la característica no lineal de la vía aérea superior</i>	200
5.3.5.	<i>Aproximación de la resistencia y la elastancia equivalente mediante planos aproximados</i>	202

5.3.6.	<i>Conclusiones</i>	204
5.4.	PREDICCIÓN EN PATOLOGÍAS OBSTRUCTIVAS	205
5.5.	PREDICCIÓN EN PATOLOGÍAS RESTRICTIVAS.....	209
5.6.	PREDICCIÓN EN PACIENTES OBSTRUCTIVOS Y RESTRICTIVOS MEDIANTE UN CLASIFICADOR BASADO EN EL NIVEL DE ENFERMEDAD	212
5.6.1.	<i>Metodología</i>	212
5.6.2.	<i>Validación</i>	216
5.7.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	220
5.8.	BIBLIOGRAFÍA	223

CAPÍTULO 6

LABORATORIO VIRTUAL PARA LA ENSEÑANZA DEL SISTEMA RESPIRATORIO..... 225

6.1.	INTRODUCCIÓN.....	225
6.2.	DESCRIPCIÓN DEL LABORATORIO VIRTUAL	228
6.2.1.	<i>Desarrollo de la herramienta</i>	228
6.2.2.	<i>Particularidades sobre el modelo del sistema respiratorio</i>	228
6.2.3.	<i>Elementos interactivos</i>	231
6.3.	GRÁFICAS Y EJEMPLOS	234
6.4.	UTILIZACIÓN DEL LABORATORIO VIRTUAL	236
6.4.1.	<i>Estructura curricular</i>	236
6.4.2.	<i>Descripción de las sesiones de laboratorio</i>	239
6.5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	242
6.6.	BIBLIOGRAFÍA	243

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES Y EXTENSIONES FUTURAS 247

7.1.	CONCLUSIONES DE LA TESIS	247
7.1.1.	<i>Introducción</i>	247
7.1.2.	<i>La insuficiencia respiratoria aguda y el modelado del sistema respiratorio</i>	248
7.1.3.	<i>Análisis del patrón respiratorio durante hipercapnia</i>	249
7.1.4.	<i>Predicción del patrón respiratorio en sujetos sanos</i>	251

- 7.1.5. *Predicción del patrón respiratorio en pacientes obstructivos y restrictivos* 252
- 7.1.6. *Laboratorio virtual para la enseñanza del sistema respiratorio* 254
- 7.2. APORTACIONES MÁS RELEVANTES 255
- 7.3. EXTENSIONES FUTURAS 257
 - 7.3.1. *Introducción*..... 257
 - 7.3.2. *Simulación de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio en pacientes con IRA* 257
 - 7.3.3. *Mejora del disparador (trigger) en ventilación asistida*..... 258
 - 7.3.4. *Desarrollo de una aplicación software para la ayuda y el entrenamiento en la configuración del ventilador mecánico*..... 259
- 7.4. BIBLIOGRAFÍA..... 260

ANEXO I.....263

RESPILAB USER MANUAL265

- CONTENTS 267
- 1. ABOUT RESPILAB 269
- 2. INSTALLING AND RUNNING RESPILAB 269
 - 2.1. *Installation*..... 269
 - 2.2. *Running Respilab*..... 270
- 3. INTERACTIVE PANEL 271
- 4. SIGNAL MONITOR 274
- 5. SIMULINK MODEL..... 274
- 6. SAVING SIMULATION DATA 276
- REFERENCES 277

ANEXO II.....279

LABORATORY GUIDE281

- CONTENTS 285
- SESSION 1: INTRODUCTION OF RESPIRATORY SYSTEM..... 287
 - 1.1. *Description* 287
 - 1.2. *Objectives* 290
 - 1.3. *Documentation*..... 290

1.4. <i>Questionnaire</i>	291
SESSION 2: RESPIRATORY SYSTEM RESPONSE UNDER VENTILATORY STIMULI	293
2.1. <i>Introduction</i>	293
2.2. <i>Objectives</i>	295
2.3. <i>Resting conditions</i>	295
2.4. <i>Exercise</i>	296
2.5. <i>High Altitude</i>	296
2.6. <i>Hypercapnia</i>	297
SESSION 3: RESPIRATORY DISEASES BASED ON MECHANICAL LOADS	299
3.1. <i>Introduction</i>	299
3.2. <i>Objectives</i>	300
3.3. <i>Changes of mechanical parameters on respiratory system</i>	301
3.4. <i>Restrictive Disease during Exercise</i>	301
3.5. <i>Questionnaire</i>	303
ANEXO III	305
LABORATORY REPORTS	307
CONTENTS	309
REPORT SESSION 1:.....	311
REPORT SESSION 2:.....	313
REPORT SESSION 3:.....	317

Capítulo 1

Introducción

La función primordial del sistema respiratorio es dar soporte al metabolismo celular aportando oxígeno a los tejidos del cuerpo y eliminando el dióxido de carbono producido por las reacciones metabólicas. Dicha tarea es posible gracias a la participación de diferentes subsistemas con funciones específicas que garantizan el flujo de los gases respiratorios entre el medio ambiente y las células.

El sistema respiratorio es un sistema neurodinámico complejo compuesto por una planta encargada de la ventilación, el transporte y el intercambio de gases y por un controlador respiratorio que ajusta la ventilación como respuesta a los cambios en las señales emitidas por receptores químicos y mecánicos. La ventilación también se ajusta según cambien las condiciones del medio ambiente, se alteren las demandas metabólicas, o se modifiquen las características físicas del aparato ventilatorio debido al crecimiento, la vejez, o la enfermedad. Este mecanismo de control constituye la base del mantenimiento de la homeostasis sanguínea y durante las últimas décadas ha sido modelado con diferentes grados de complejidad.

Con el propósito de analizar el sistema respiratorio y en particular su mecanismo de control, se suele utilizar como estímulo la inhalación de dióxido de carbono para producir hipercapnia. Otro estímulo también utilizado y aún más complejo es el ejercicio, que además de modificar notablemente el metabolismo celular produce alteraciones en las constantes mecánicas del sistema respiratorio.

El análisis y la evaluación de la función pulmonar en situación basal o bajo estimulación se efectúa a partir de la medida de diversas magnitudes mecánicas (presión, flujo, volumen), y de la medida de presiones parciales de gases en sangre. Dichas

medidas forman parte de pruebas diagnósticas comunes como la espirometría, la prueba de ejercicio o el análisis de gases arteriales.

La ventilación pulmonar se consigue con la acción de la musculatura respiratoria que actúa como generador de presión. Esta actividad muscular provoca la expansión y compresión cíclica de la caja torácico-abdominal y de los pulmones y en consecuencia el gas circula a través de la compleja red de vías aéreas. El estudio de las señales relacionadas con la actividad muscular es muy importante en el análisis del patrón respiratorio.

Las patologías respiratorias generalmente afectan a uno de dos subsistemas: al del intercambio de gases o al sistema de control y bombeo. Sin embargo en los casos más complejos, como en la exacerbación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (*EPOC*) pueden coexistir fallos en los dos subsistemas. Los fallos en el intercambio de gases pueden ocurrir tanto en la oxigenación como en la eliminación del dióxido de carbono. Cuando la enfermedad pulmonar inhabilita al paciente para mantener una respiración adecuada se debe realizar una sustitución total o parcial de la función pulmonar y por tanto el sujeto debe ser asistido mediante Ventilación Mecánica (*VM*). Esta sustitución artificial de la ventilación es la intervención terapéutica más importante de las que se realizan en la unidad de cuidados intensivos. El objetivo de la *VM* es mantener la ventilación alveolar adecuada, y los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en límites fisiológicos normales, estableciendo las condiciones óptimas para recuperar la ventilación espontánea. Sin embargo, la *VM* conlleva el riesgo potencial de complicaciones graves, generalmente debidas a la falta de herramientas que faciliten la caracterización y predicción del patrón respiratorio en condiciones patológicas para configurar adecuadamente los ventiladores mecánicos. Por tanto, el diseño e implementación de herramientas que permitan simular y predecir el patrón respiratorio de sujetos sanos y de pacientes afectados por las principales patologías respiratorias, constituye un campo de interés social y tecnológico.

1.1. Sistema respiratorio

Analizar el sistema respiratorio desde un punto de vista funcional permite distinguir cuatro subsistemas con tareas específicas: ventilación pulmonar, intercambio de gases, transporte de gases y el sistema de control de la respiración.

1.1.1. Sistema de ventilación pulmonar

La ventilación pulmonar (\dot{V}_E), renueva el gas alveolar aportando oxígeno (O_2) y eliminando dióxido de carbono (CO_2) en las cantidades requeridas por el estado metabólico del sujeto. El gas se mueve desde y hacia los pulmones valiéndose de gradientes de presión creados por la contracción y relajación de los músculos respiratorios.

Durante la inspiración el diafragma y los músculos intercostales se contraen, causando un aumento del volumen de la cavidad torácica (ver Figura 1.1). Esto hace que la presión intrapulmonar sea inferior a la presión atmosférica, y el gradiente de presión produce un flujo de aire desde el exterior hacia los pulmones.

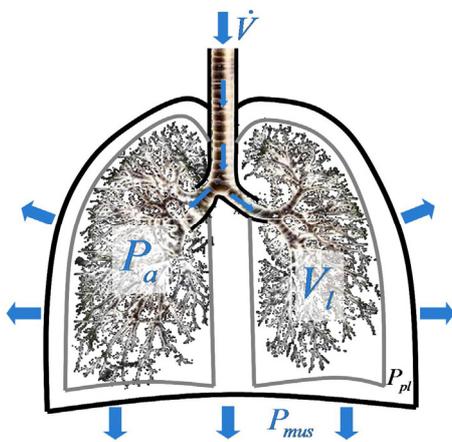


Figura 1.1: Inspiración en reposo. La contracción de los músculos respiratorios aumenta el volumen de la cavidad torácica. La presión intrapleural (P_{pl}) se hace más negativa y la presión transpulmonar (P_{tp}) se hace mayor, lo que produce la expansión de los pulmones.

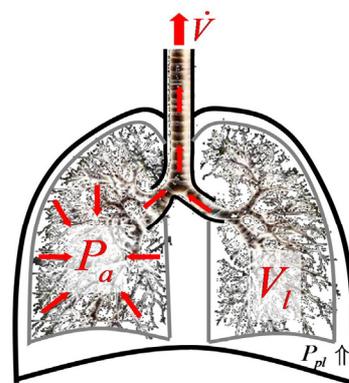


Figura 1.2: Espiración pasiva. La relajación de los músculos respiratorios reduce el volumen de la cavidad torácica y como consecuencia la presión intrapleural (P_{pl}) se hace menos negativa, causando un descenso en la presión transpulmonar (P_{tp}) que contrae los pulmones pasivamente expulsando el aire.

La espiración en condiciones de reposo se produce por la relajación del diafragma y de los músculos intercostales (ver Figura 1.2). Dicha relajación reduce el volumen de la cavidad torácica y como consecuencia la presión intrapulmonar se hace mayor que la atmosférica. De esta manera un nuevo gradiente de presión causa la expulsión del aire fuera de los pulmones.

La ventilación (\dot{V}_E), definida como la cantidad de gas movilizado por los pulmones por unidad de tiempo, se ve afectada de manera importante por dos factores: la resistencia del sistema respiratorio al flujo (R_{rs}) y la distensibilidad del sistema

respiratorio, cuantificada por la compliancia (C_{rs}), también conocida como su inverso, elastancia respiratoria ($E_{rs} = 1/C_{rs}$). R_{rs} aumenta debido a la reducción en el diámetro de los conductos respiratorios. Si bien R_{rs} es normalmente baja, la estimulación nerviosa y agentes químicos pueden alterarla.

Múltiples factores afectan el diámetro de las vías respiratorias (vía aérea). Por ejemplo, contrayendo o relajando el tono muscular de los conductos de la vía aérea se consiguen cambios de resistencia, especialmente en los bronquiolos. Algunas neuronas del sistema parasimpático liberan el neurotransmisor acetilcolina, que causa la constricción de los bronquiolos incrementando la resistencia de la vía aérea (R_{aw}). Otras sustancias como la Histamina, que es liberada durante reacciones alérgicas, también contraen los bronquiolos. La Epinefrina en cambio, liberada por la médula adrenal, dilata los bronquiolos reduciendo la resistencia de la vía aérea [1].

La compliancia del sistema respiratorio está compuesta por la compliancia pulmonar (C_l) y la compliancia de la pared torácica (C_{cw}). C_l está relacionada con la elasticidad de las fibras pulmonares y cuantifica la facilidad con la cual se expanden los pulmones. Un valor elevado de C_l (baja elastancia), indica que los pulmones se expanden con facilidad, mientras que si C_l es baja, significa que se requiere un muy elevado gradiente de presión para expandirlos. Los pulmones sanos se caracterizan por una compliancia alta, mientras que en condiciones patológicas como fibrosis pulmonar, la C_l es baja [2].

1.1.2. Sistema de intercambio de gases

El intercambio de gases es el proceso mediante el cual el oxígeno y el dióxido de carbono se difunden entre los alvéolos y los capilares pulmonares (respiración externa, ver Figura 1.3) y entre los capilares sistémicos y las células del cuerpo (respiración interna). Este proceso ocurre en sentidos opuestos. Los gases se difunden debido a los gradientes en las presiones parciales, desde regiones de altas presiones hacia regiones de bajas presiones [3].

La eficiencia en el intercambio de gases depende de varios factores, entre ellos: el área superficial de la membrana hematogaseosa, los gradientes de las presiones parciales, el flujo sanguíneo y el flujo de aire.

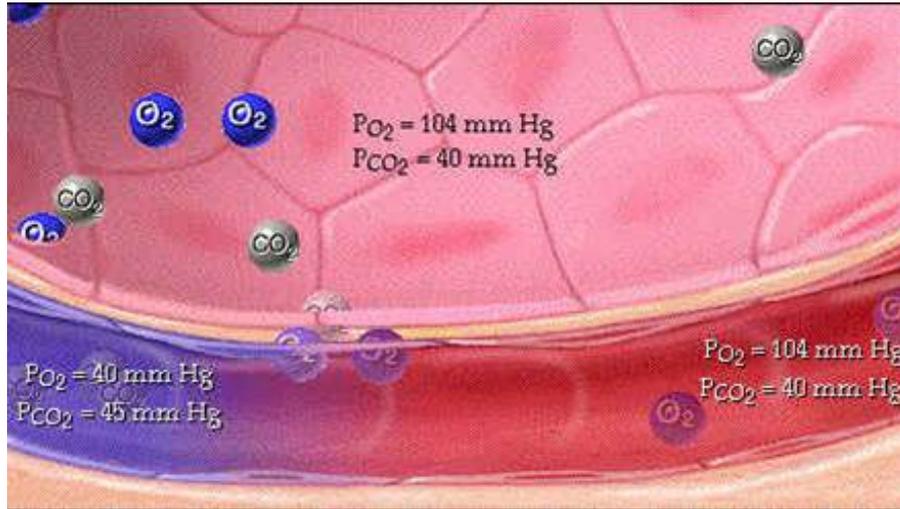


Figura 1.3: Sistema de intercambio de gases en los pulmones, respiración externa. Reproducido de [4].

Durante la respiración externa el acople entre ventilación y perfusión mantiene los flujos de aire y sangre en proporciones adecuadas para un eficaz intercambio de gases. Las arteriolas responden a cambios en la presión parcial de oxígeno (P_{aO_2}) y los bronquiolos a cambios de la presión parcial de dióxido de carbono (P_{aCO_2}). Si por algún motivo se reduce el flujo de aire en un bronquiolo, inmediatamente el nivel de P_{aO_2} también se reduce y entonces las arteriolas localizadas en ese lugar son vasoconstruidas para redirigir el flujo de sangre hacia alvéolos en los cuales el flujo de O_2 sea mayor. Si por el contrario el flujo de aire es muy elevado con respecto al de sangre, las arteriolas son vasodilatadas para aprovechar esta situación y capturar la mayor cantidad posible de O_2 . En el mismo sentido, cuando el flujo de aire por un bronquiolo es más bajo de lo normal, la P_{aCO_2} sube, y entonces el bronquiolo se dilata para permitir la eliminación del exceso de CO_2 del alvéolo. Cuando el flujo de aire es más elevado de lo normal, la P_{aCO_2} baja, y el bronquiolo responde contrayéndose para conseguir un flujo de aire proporcional al sanguíneo [5].

1.1.3. Sistema de transporte de gases

El transporte de oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y otros tejidos del cuerpo es realizado de diferentes formas según el caso: disueltos en el plasma, en combinación química con la hemoglobina, o convertidos en una molécula diferente.

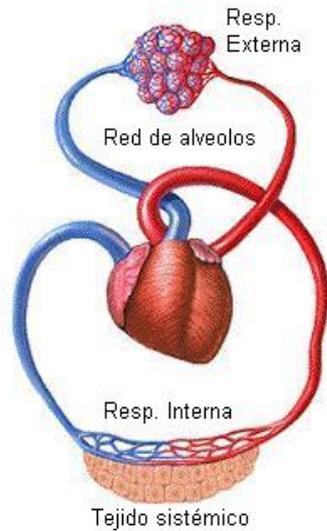


Figura 1.4: Transporte de gases en la circulación sanguínea, la sangre oxigenada se ilustra en rojo y la sangre con CO_2 en azul. Reproducido de [4].

El oxígeno es transportado por la circulación sanguínea (Figura 1.4) de dos formas: disuelto en el plasma (3%), y combinado con la hemoglobina (97%), formando oxihemoglobina. El dióxido de carbono es transportado de tres maneras diferentes: disuelto en el plasma (7%), combinado con la hemoglobina (23%) formando carbaminohemoglobina, y convertido en iones de bicarbonato (70%) [6].

El transporte del CO_2 tiene un profundo efecto en el estado ácido-base de la sangre y del cuerpo en general. El pulmón excreta 10.000 *mEq* de ácido carbónico por día, comparados con los 100 *mEq* procesados por los riñones. Por lo tanto una pequeña modificación en la ventilación alveolar permite controlar adecuadamente el balance ácido-base.

1.1.4. Sistema de control de la respiración

Basado en el principio de la homeostasis, el sistema de control respiratorio ajusta la ventilación ante cambios en las concentraciones de los gases arteriales. Está formado por tres componentes principales: Receptores, Centros de control y Efectores. Los cambios en P_{aCO_2} , P_{aO_2} y pH son monitoreados por receptores sensoriales llamados quimiorreceptores que envían señales hacia los centros respiratorios en el tallo cerebral. A partir de dichas señales se determina la respuesta apropiada para cambiar las variables

afectadas. Estos centros a su vez envían impulsos neuronales hacia los efectores para controlar la frecuencia y la fuerza de las contracciones musculares.

El ritmo básico de la ventilación es controlado por centros respiratorios localizados en el cerebelo, la medula oblongada y la protuberancia. En la médula se encuentran dos grupos de neuronas implicadas en la ventilación, el primero, conocido como el centro inspiratorio, se encarga de iniciar la inspiración automáticamente enviando impulsos neuronales hacia el diafragma a través del nervio frénico y hacia los músculos intercostales a través de los nervios intercostales. Dichas contracciones inician la inspiración y cuando los impulsos nerviosos cesan, los músculos se relajan y gracias a las propiedades elásticas del pulmón se produce la espiración pasiva. El segundo grupo de neuronas es conocido como el centro espiratorio y actúa cuando es necesario realizar espiraciones forzadas enviando impulsos neuronales hacia los músculos intercostales y abdominales [4]. No se conoce exactamente el rol que el tercer grupo de neuronas, ubicadas en la protuberancia, cumple en la ventilación. Aunque se sabe que suavizan la transición entre las fases de inspiración y espiración.

Los quimiorreceptores centrales están ubicados en la médula y monitorizan el pH asociado con el nivel de CO_2 del fluido cerebroespinal. Los quimiorreceptores periféricos, ubicados en dos lugares diferentes, en los cuerpos aórticos dentro del arco aórtico y en los cuerpos carotídeos de las bifurcaciones de las arterias carótidas, monitorizan los niveles de P_{aCO_2} , P_{aO_2} y pH arteriales. La información capturada por los quimiorreceptores periféricos viaja hacia los centros respiratorios vía el nervio vago y el glossofaríngeo.

El control de la ventilación puede ser influenciado por otros factores como el control voluntario (corteza cerebral), el dolor y las emociones (hipotálamo), los irritantes pulmonares (propioceptores de la vía aérea) y la hiperinflación pulmonar (mecanorreceptores ubicados en la pleura). El efecto que algunos de estos factores tienen en el control de la ventilación ha sido modelado por [7] y [8]. El primero describe los cambios en el tejido vascular debidos a las señales sensoriales enviadas por los mecanorreceptores pulmonares y el segundo, la influencia del control voluntario y las emociones en la regulación de la respiración.

La estrategia empleada por los centros de control respiratorio para generar el impulso nervioso que contrae los músculos respiratorios es un tema de estudio en la actualidad, algunos autores como [9] y [10] han propuesto mecanismos de optimización

que minimizan el trabajo respiratorio, otros como [11], [8], [12] consideran que la conducción neuromuscular se produce como un reflejo proporcional a las señales enviadas por los receptores químicos y mecánicos y modulada por la autorritmicidad, en donde la duración de las fases inspiratoria y espiratoria son aproximadamente constantes en reposo.

El estímulo más importante en el control de la ventilación es el cambio en el CO_2 asociado a variaciones en el pH . Los cambios en el pH debidos al ácido láctico también afectan la ventilación durante la respiración anaeróbica. Si bien los cambios en la presión arterial de oxígeno afectan la ventilación, su efecto sólo es notable cuando los niveles de P_{aO_2} son muy bajos (inferiores a 70 Torr) [13].

Michael C. K. Khoo ha modelado con diferentes grados de complejidad el sistema de control respiratorio. En la Figura 1.5a se presenta el esquema general de un modelo simplificado formado por dos componentes: El intercambio de gases y el controlador respiratorio. El intercambio de gases depende de varios procesos que tienen lugar en los pulmones, el tejido vascular y los tejidos del cuerpo. Sin embargo esta aproximación sólo tiene en cuenta el intercambio que ocurre en los pulmones. Las características de su funcionamiento se obtienen a partir de las ecuaciones de balance de masas del CO_2 y el O_2 .

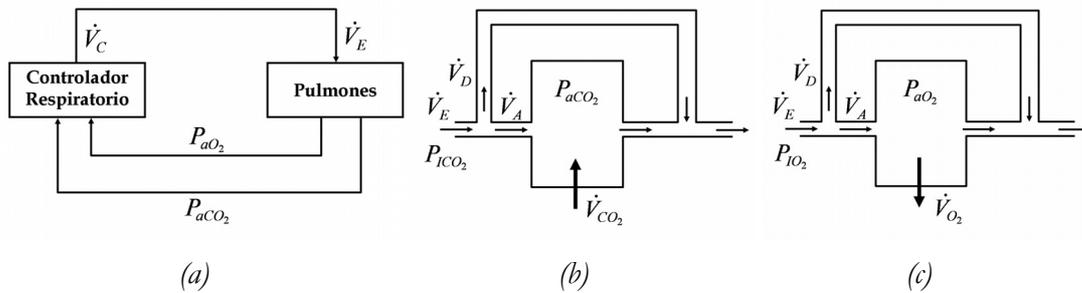


Figura 1.5: Modelo de la regulación química de la ventilación en régimen permanente en (a), intercambio pulmonar de CO_2 en (b) y de O_2 en (c). Adaptado de [13].

El intercambio de CO_2 es representado esquemáticamente en la Figura 1.5b, en donde \dot{V}_{CO_2} es la tasa de producción metabólica de CO_2 , es decir, la cantidad de CO_2 entregada a los pulmones por la sangre que perfunde la circulación pulmonar. En régimen permanente debe ser igual al flujo de CO_2 existente en los pulmones en fase

gaseosa. Se puede calcular como la diferencia entre la fracción volumétrica de gas que entra (F_{ICO_2}), y sale de los alvéolos (F_{ACO_2}) multiplicada por la ventilación alveolar (\dot{V}_A)¹:

$$\dot{V}_{CO_2} = k\dot{V}_A (F_{ACO_2} - F_{ICO_2}) \quad (1.1)$$

La constante k permite convertir los volúmenes y flujos medidos en unidades BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) a unidades STPD (Standard Temperature Pressure Dry) en las que usualmente es expresado \dot{V}_{CO_2} . El valor de la constante k , que permitirá convertir volúmenes y flujos medidos en unidades BTPS a unidades STPD, se puede obtener utilizando la ecuación de gases ideales a una presión de 760 Torr (nivel del mar) y una temperatura de 273 K (0°C):

$$\frac{V_{STPD} 760}{273} = \frac{V_{BTPS} (P_B - 47)}{310} \quad (1.2)$$

En la anterior ecuación se asume que la temperatura del cuerpo es de 37°C (310 K) y que la presión parcial de vapor de agua saturado es 47 Torr. P_B representa la presión barométrica a la cual se lleva a cabo el intercambio de gases (760 Torr al nivel del mar). De la ecuación (1.2) se puede obtener el valor de k :

$$k = \frac{V_{STPD}}{V_{BTPS}} = \frac{(P_B - 47)}{863} \quad (1.3)$$

Las fracciones volumétricas F_{ICO_2} y F_{ACO_2} pueden convertirse en sus correspondientes presiones parciales:

$$P_{ICO_2} = F_{ICO_2} (P_B - 47) \quad (1.4)$$

$$P_{ACO_2} = F_{ACO_2} (P_B - 47) \quad (1.5)$$

Utilizando las ecuaciones (1.3), (1.4) y (1.5) en la ecuación de balance de masa para el CO_2 (1.1), se obtiene la relación siguiente entre P_{ACO_2} y \dot{V}_A :

$$P_{ACO_2} = P_{ICO_2} + \frac{863\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \quad (1.6)$$

Empleando el mismo análisis de balance de masa para el consumo de oxígeno se obtiene la expresión:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{863\dot{V}_{O_2}}{\dot{V}_A} \quad (1.7)$$

¹ La nomenclatura sigue la norma utilizada en los artículos originales, se omite hacer referencia a la variable independiente (t) por simplicidad. Las constantes se destacan en negrita.

El signo negativo en la ecuación anterior refleja el hecho de que el O_2 es removido de los pulmones por la perfusión sanguínea y por tanto, el contenido alveolar de O_2 (P_{AO_2}) será siempre inferior al contenido inhalado (P_{IO_2}).

Las ecuaciones (1.6) y (1.7) dan la impresión de que el intercambio de CO_2 y O_2 es independiente el uno del otro. Esto ocurre porque en esta aproximación simple, se ha considerado que el intercambio se lleva a cabo únicamente en la fase gaseosa [13]. Modelos más realistas incorporan las relaciones de disociación sangre-gas para el CO_2 y el O_2 , así como el intercambio de gases en los tejidos del cuerpo [11][14] [10] [9] [15]. Sin embargo, al considerar estas relaciones, el efecto en la predicción de las presiones parciales alveolares o arteriales es muy pequeño [13].

La ventilación alveolar representa la porción de la ventilación total (\dot{V}_E) que participa en el proceso de intercambio ya que parte de \dot{V}_E ocupa un sector de las vías aéreas pulmonares en el que no se realiza intercambio de gases. Este flujo es conocido como la ventilación de espacio muerto (\dot{V}_D), y está dado por la expresión:

$$\dot{V}_D = \dot{V}_E - \dot{V}_A \quad (1.8)$$

Según [13] (ver Figura 1.5a), el controlador respiratorio incluye los quimiorreceptores, los circuitos neuronales de la parte baja del cerebro encargados de generar el ritmo respiratorio y los impulsos neuronales hacia los músculos respiratorios. A nivel del controlador hay una fuerte interacción entre el CO_2 y el O_2 . Cunningham [16] ha modelado la salida del controlador ventilatorio (\dot{V}_C) como la suma de un término independiente relacionado con el O_2 y otro que considera la interacción multiplicativa entre hipoxia (déficit de O_2 en el organismo) e hipercapnia (niveles crecientes de CO_2 en sangre):

$$\dot{V}_C = \left(1.46 + \frac{32}{P_{aO_2} - 38.6} \right) (P_{aCO_2} - 37), \quad P_{aCO_2} > 37 \quad (1.9)$$

$$\dot{V}_C = 0, \quad P_{aCO_2} \leq 37 \quad (1.10)$$

Debido a la realimentación en lazo cerrado, la salida del controlador, \dot{V}_C , debe ser igual a la ventilación, \dot{V}_E , que interviene en el intercambio de gases. El punto de operación del sistema en lazo cerrado en régimen permanente, se puede obtener igualando las ecuaciones (1.10) y (1.9) con (1.8).

1.2. Evaluación de la función respiratoria

1.2.1. Introducción

Con propósitos diagnósticos y de investigación se realizan diferentes tipos de mediciones en el sistema respiratorio. La función pulmonar se evalúa mediante espirometría bien sea en situación basal o en ejercicio. En los dos casos las principales variables registradas son presión, flujo y volumen, y a partir de dichas variables se definen parámetros relacionados con las funciones o patologías respiratorias. La eficiencia del intercambio y el transporte de gases se evalúan mediante la medición directa o indirecta de las concentraciones sanguíneas de P_{aCO_2} , P_{aO_2} y pH . La evaluación de la acción muscular se realiza mediante el registro de señales electromiográficas en los músculos respiratorios. Con fines investigativos se utilizan otros tipos de mediciones basadas en sonidos musculares y respiratorios, impedancia, e imágenes, que no se tienen en cuenta en esta tesis doctoral.

La capacidad de los pulmones para inhalar y exhalar aire se ve afectada por los distintos componentes de las vías respiratorias, la caja torácica, los músculos respiratorios y las características propias de los pulmones. Aunque en la práctica clínica se utilizan habitualmente diferentes pruebas para comprobar cada uno de estos factores, no se conoce una medida única y totalmente fiable que permita evaluar de forma adecuada y completa el funcionamiento del mecanismo de la respiración. La función respiratoria se estudia clínicamente desde un punto de vista estático mediante volúmenes, presiones y capacidades pulmonares, y desde un punto de vista dinámico considerando la evolución del flujo respiratorio.

1.2.2. Variables respiratorias

1.2.2.1. Volúmenes pulmonares

La medición de los volúmenes pulmonares estáticos se realiza mediante espirometría simple. Esta maniobra consiste en registrar en un espirómetro (Figura 1.6), el ciclo inspiración/espriación completo, tanto a volúmenes normales como haciendo maniobras de inspiración y espriación máximas. De esta forma se obtiene la gráfica de la Figura 1.7, en la que se pueden apreciar los volúmenes respiratorios y las capacidades pulmonares de un sujeto adulto sano. Algunos volúmenes y capacidades como el volumen residual, la capacidad residual funcional y la capacidad funcional total no se

pueden obtener mediante espirometría simple, en estos casos se utilizan métodos más precisos como la dilución de gases y la pletismografía corporal. Los volúmenes y capacidades pulmonares dependen de las características físicas de cada individuo y del estado de su mecanismo ventilatorio.



Figura 1.6: Espirómetro reproducido de [Micro Direct – Microlab 3500]

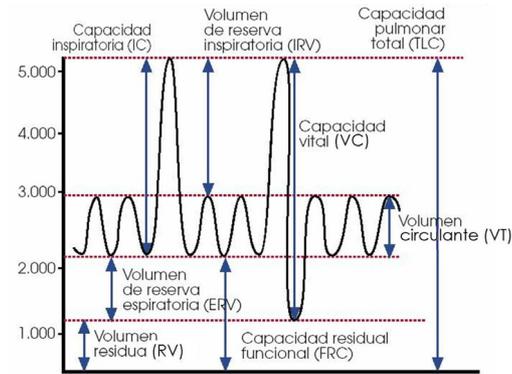


Figura 1.7: Volúmenes y capacidades pulmonares

A continuación se definen los diferentes volúmenes y capacidades pulmonares, se utiliza la nomenclatura anglosajona que es más habitual en el ámbito clínico:

➔ *Volumen circulante (V_T)*

También conocido como volumen corriente (Tidal Volume), es el volumen que entra y sale de los pulmones durante la respiración espontánea.

➔ *Volumen de reserva espiratoria (ERV)*

Es el volumen máximo de aire adicional que se puede exhalar después de una espiración normal.

➔ *Volumen residual (RV)*

Es el volumen de aire que queda en los pulmones al final de una exhalación forzada máxima. Esta cantidad de aire residual sirve para evitar el colapso de las vías aéreas y además permite el intercambio de gases entre dos respiraciones.

➔ *Capacidad residual funcional (FRC)*

Es el volumen de aire que durante la respiración normal permanece en los pulmones al final de la espiración. Está compuesta del volumen de reserva espiratoria y del volumen residual (ver Figura 1.7).

➔ *Volumen de reserva inspiratoria (IRV)*

Es el volumen máximo de aire adicional que puede inhalarse después de una inspiración normal.

➔ *Capacidad inspiratoria (IC)*

Es el volumen máximo de aire que puede ser inhalado desde una situación de espiración normal (FRC) hasta la máxima capacidad de los pulmones. Equivale a la suma de V_T mas IRV.

➔ *Capacidad vital (VC)*

Es la máxima cantidad de aire que los pulmones pueden movilizar durante la respiración.

➔ *Capacidad pulmonar total (TLC)*

Es la cantidad total de aire que cabe en los pulmones.

1.2.2.2. Volumen de espacio muerto (V_D)

Se define como espacio muerto a todo aquel volumen de gas en las vías respiratorias que no participa en el intercambio gaseoso. Hay dos tipos de espacio muerto:

➔ *Espacio muerto anatómico:*

Comprende las vías respiratorias conductivas hasta el inicio de la zona de transición entre bronquiolos y alvéolos.

➔ *Espacio muerto fisiológico:*

Es una medida funcional del volumen de los pulmones que no participa en el intercambio de gases, incluyendo alvéolos ventilados, pero sin riego sanguíneo, o afectados patológicamente. En general se define como la suma entre el espacio muerto anatómico y el espacio muerto alveolar. En sujetos normales el espacio muerto alveolar es nulo.

1.2.2.3. Flujo respiratorio

El flujo respiratorio se define como la variación del volumen en función del tiempo. Su medición sirve para conocer el grado de estrechamiento u obstrucción de las vías aéreas.

La ventilación total por minuto (\dot{V}_E), o simplemente ventilación total está definida por la expresión:

$$\dot{V}_E = V_T \cdot f_R \quad (1.11)$$

En donde f_R ($\frac{60}{T_{TOT}}$) representa el número de respiraciones por minuto. Al estudiar el patrón ventilatorio suele utilizarse en reemplazo de f_R , la duración del ciclo respiratorio T_{TOT} y la duración de los intervalos inspiratorio (T_I) y espiratorio (T_E) que dan información adicional acerca del sistema de control respiratorio.

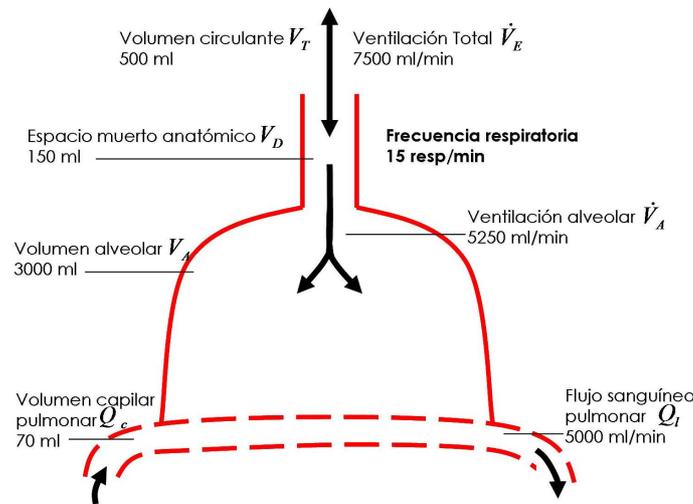


Figura 1.8: Diagrama simplificado de los pulmones en donde se muestran volúmenes y flujos típicos

Con el propósito de analizar determinadas patologías resulta interesante tener en cuenta la ecuación (1.8), ya que la ventilación del espacio muerto (\dot{V}_D) que se ve afectada por las patologías, forma parte de la ventilación total por minuto. Esta ventilación, \dot{V}_D es:

$$\dot{V}_D = V_D \cdot f_R \quad (1.12)$$

La producción de CO_2 y el consumo de O_2 por minuto (\dot{V}_{CO_2} y \dot{V}_{O_2} respectivamente) son dos medidas de flujo de particular interés en el análisis de las pruebas de ejercicio, puesto que informan acerca del estado metabólico del sujeto.

1.2.2.4. Presiones respiratorias

Las principales presiones involucradas en el estudio del sistema respiratorio son las siguientes:

- Presión alveolar o intrapulmonar (P_A):

Es la presión en el interior de los alvéolos y determina el flujo en las vías aéreas. Entre fases de espiración e inspiración es igual a la presión atmosférica. Durante la inspiración, el cambio de la presión pleural hacia valores más negativos conlleva un aumento del volumen de la cámara pulmonar, esto provoca que la presión alveolar disminuya. En consecuencia por el gradiente de presión entre el exterior y el interior, ingresa aire en los pulmones. En la espiración sucede el efecto contrario con una presión positiva.

➤ *Presión intrapleural (P_{pl}):*

Es la presión dentro de la cavidad pleural resultante de las tendencias retráctiles pasivas contrapuestas de la caja torácica y el pulmón, y de las fuerzas activas desarrolladas por los músculos respiratorios. La presión intrapleural es siempre negativa, y tiene un efecto de succión que mantiene inflados los pulmones. Es prácticamente igual a la presión existente en el tórax y se suele estimar con el valor de la presión esofágica. En estado de reposo es inferior a la presión atmosférica por aproximadamente 2 Torr. Al aumentar el volumen torácico durante la inspiración, esta presión se hace aún más negativa (hasta -6 o -7 Torr en una inspiración máxima normal). Durante la espiración pasiva, se producen cambios opuestos a los descritos.

➤ *Presión intra abdominal (LAP):*

Es la presión que ejercen las paredes abdominales en su cara interna. Su valor se estima mediante la presión gástrica.

➤ *Presión transpulmonar (P_p):*

Es la diferencia de presiones a un lado y otro de las paredes del pulmón ($P_A - P_{pl}$), determinando su volumen.

➤ *Presión transdiafragmática (P_{td}):*

Es la diferencia existente entre las presiones gástrica y esofágica. Es una variable importante porque estima la fuerza realizada por el diafragma que es el principal músculo respiratorio.

1.2.3. Medidas dinámicas de la respiración

El análisis dinámico de la respiración se realiza mediante la maniobra de espiración forzada. Las variables obtenidas con este procedimiento permiten valorar claramente la existencia o no de patologías respiratorias. Aunque existen multitud de parámetros y

variables que diversos autores han ido proponiendo a través de los años, con tan sólo tres parámetros es posible interpretar de forma certera la espirometría [17].

1.2.3.1. Capacidad vital forzada (*FVC*)

Es el volumen de aire exhalado durante una espiración tan rápida y tan completa como sea posible, partiendo desde una situación de inspiración máxima. La *FVC* es una medida de capacidad que indica la capacidad pulmonar. Se expresa en litros y también como el porcentaje del valor teórico de referencia. Se considera normal cuando es igual o mayor al 80% de su valor teórico [18].

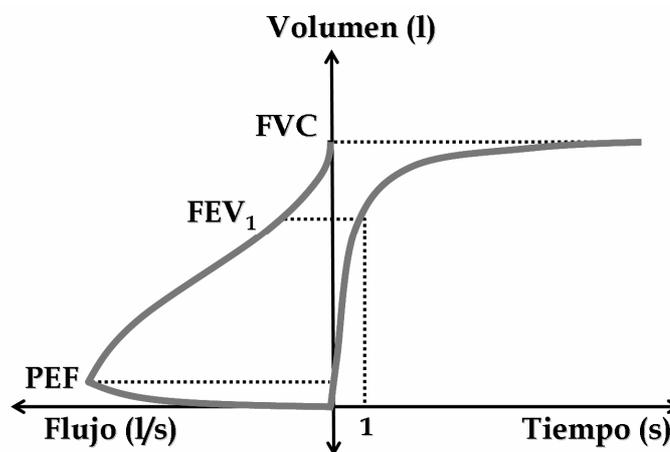


Figura 1.9: Relaciones entre las curvas Volumen vs. Flujo y Volumen vs. Tiempo. Localización de la Capacidad Vital Forzada (*FVC*), el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (*FEV₁*), y el Flujo Espiratorio Máximo (*PEF*).

El valor teórico de *FVC* (en litros) aceptado en la actualidad por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para la población de Barcelona se calcula mediante las siguientes expresiones [19] [17]:

$$\begin{aligned} \text{(Hombres)} \quad FVC &= 0.0678 * Talla - 0.0147 * Edad - 6.0548 \\ \text{(Mujeres)} \quad FVC &= 0.0454 * Talla - 0.0211 * Edad - 2.8253 \end{aligned} \quad (1.13)$$

1.2.3.2. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (*FEV₁*)

Es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada (ver Figura 1.9). Proporciona información de flujo, a pesar de que se expresa en litros. También se expresa como el porcentaje del valor teórico de referencia.

En individuos sanos, el *FEV₁* teórico para la población de Barcelona está dado por las expresiones [19]:

$$\begin{aligned}
 \text{(Hombres)} \quad FEV_1 &= 0.0499 * Talla - 0.0211 * Edad - 3.837 \\
 \text{(Mujeres)} \quad FEV_1 &= 0.0317 * Talla - 0.0250 * Edad - 1.2324
 \end{aligned}
 \tag{1.14}$$

En general, crece desde la infancia hasta alcanzar un máximo alrededor de los 25 años.

Se ha comprobado que el FEV_1 es uno de los factores más importantes en la valoración y pronóstico de enfermedades obstructivas, como la EPOC [18]. En la Tabla 1.1 pueden verse varios criterios de gravedad basados en el FEV_1 .

Tabla 1.1: Criterios de gravedad de la EPOC basados en el FEV_1 según diferentes sociedades [18] [20] [17]

	LEVE	MODERADA	SEVERA	MUY SEVERA
SEPAR	80% - 65%	64% - 50%	49% - 35%	<35%
ERS	$\geq 70\%$	69% - 50%	<50%	
GOLD	$\geq 80\%$	79% - 30%	<30%	
BTS	80% - 60%	59% - 40%	<40%	
ATS	>50%	50% - 35%	<35%	

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
 ERS: European Respiratory Society.
 GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Disease.
 BTS: British Thoracic Society.
 ATS: American Thoracic Society.
 ATS: American Thoracic Society.

1.2.3.3. Relación FEV_1 / FVC

Es el porcentaje de FVC que se espira durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada. Se representa como $FEV_1\%$ ó FEV_1/FVC . Es un índice cuya disminución implica la existencia de obstrucción. El $FEV_1\%$ varía con la edad, siendo mayor en sujetos jóvenes que en edades más avanzadas. En jóvenes se puede considerar normal por encima del 75%, mientras que en personas mayores ese límite se establece en el 70% [19].

1.2.4. Medición directa e indirecta de gases sanguíneos

El estado de la función respiratoria se puede evaluar parcialmente mediante el estudio de las variables respiratorias estáticas y dinámicas mencionadas en los apartados anteriores. Sin embargo, para tener una idea completa del estado de la función respiratoria, es imprescindible conocer las concentraciones de gases sanguíneos, o indirectamente, de las presiones parciales medidas en mezcla gaseosa.

En medicina respiratoria se determina la presión parcial de gases, tanto cuando forman parte de una mezcla gaseosa, como cuando están disueltos en sangre: gases respiratorios (O_2 , CO_2) y el pH arterial.

1.2.4.1. Medida de concentración de gases arteriales en sangre

Para medir las presiones parciales en sangre es necesario tomar una muestra arterial, generalmente se obtiene mediante punción de la artería radial o de la humeral. Dicha muestra se analiza empleando electrodos específicos para la determinación de la concentración de cada gas. Aunque existen diferentes equipos para realizar dicho análisis, el principio de funcionamiento es el mismo [21], la muestra de sangre extraída circula por una columna a temperatura corporal y entra en contacto durante algunos segundos con cada uno de los electrodos específicos.

➤ *Electrodo de pH*

Este electrodo está compuesto por una fina membrana de cristal encerrando una solución con pH conocido. El principio de funcionamiento consiste en que dos soluciones con diferente pH , separadas por una fina membrana cristalina pueden desarrollar una pequeña diferencia de potencial eléctrico que es proporcional a su diferencia de pH .

➤ *Electrodo de P_{CO_2} :*

El sensor de P_{CO_2} está basado en el funcionamiento del electrodo de pH . En este caso además de la membrana cristalina, una solución electrolítica cargada con iones bicarbonato y una membrana plástica (teflón) separan a la solución con pH conocido de la muestra sanguínea. La membrana plástica es permeable al CO_2 pero impermeable a los iones para prevenir que el pH de la muestra se vea afectado durante la medición. Además la membrana está conectada a un electrodo de $Ag/AgCl$. El resultado de este montaje es una relación cuantificable mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch [22] entre el pH de la solución interna y la P_{CO_2} de la muestra.

➤ *Electrodo de P_{O_2}*

El sensor de P_{O_2} está formado por un ánodo de plata y un cátodo de platino muy delgado inmerso en una barra de cristal que a su vez está cubierta por una membrana de plástico permeable al O_2 . El flujo de moléculas de oxígeno hacia la superficie del platino

medido como la corriente eléctrica entre terminales de plata y platino es proporcional a la presión parcial del gas en la muestra [23].

1.2.4.2. Medidas de presión parcial en mezclas gaseosas

Históricamente en los laboratorios de fisiología respiratoria para medir el intercambio de gases se utilizaba la espirometría en circuito abierto. Con el propósito de determinar el consumo de oxígeno (\dot{V}_{O_2}) y la producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) por este método se requiere medir simultáneamente las fracciones espiradas de O_2 (F_{EO_2}), CO_2 (F_{ECO_2}) y la ventilación total (\dot{V}_E). Tradicionalmente esto se conseguía captando el gas espirado en una cámara sin difusión, similar a los globos meteorológicos, este método es conocido como “Douglas bag” [24]. Después de captar el gas espirado se utilizan diferentes métodos químicos para analizar la muestra. Gracias a su simplicidad y exactitud el método de Douglas bag ha sido considerado “gold estándar” en la medición del intercambio de gases [25].

La mayoría de equipos empleados en las pruebas de ejercicio cardiopulmonar utilizan analizadores de gases no específicos para medir el \dot{V}_{O_2} y la \dot{V}_{CO_2} . La propiedad no específica más utilizada en estos analizadores es la conductividad térmica que en un gas es inversamente proporcional a su peso molecular. El procedimiento de medición consiste en hacer circular la mezcla de gases por un conducto con flujo estacionario mientras por otro conducto análogo circula un gas estacionario de referencia con una conductividad térmica notablemente distinta de la del gas de análisis. Dentro de cada conducto se sitúan dos resistencias dependientes de la temperatura. Estas cuatro resistencias configuran un puente de wheatstone. El puente se excita con una corriente continua que traslada las resistencias hacia una temperatura superior a la del gas. Al circular el gas se efectúa una transferencia de calor que enfría las resistencias. El descenso de la temperatura que depende de la velocidad, de la temperatura y de la conductividad térmica del gas se puede medir ya que el valor de las resistencias cambia con la temperatura. De este modo la diferencia de conductividad térmica entre el gas de análisis y el de referencia provoca una diferencia de potencial entre los puntos de salida del puente. Aunque la manera de medir los cambios de temperatura varía entre diferentes fabricantes, el principio es el mismo. Las diferencias entre este método indirecto y el de la bolsa de Douglas (Gold estándar) son muy pequeñas [25]. Este método es más conocido como Calorimetría indirecta.

Otra propiedad no específica utilizada para estimar la concentración de gases arteriales es la medición de la absorbancia (o transmitancia) de la radiación infrarroja propia de la concentración de cada gas. En el caso concreto de la concentración de CO_2 , su medición por esta vía ha sido implementada en la mayoría de capnómetros disponibles en el mercado. En la Figura 1.10 se presenta un diagrama detallado de un transductor de CO_2 compuesto por un emisor (1), un detector (3) y una cámara con una muestras de CO_2 y N_2 que sirven de referencia (2). La detección se realiza en el flujo de aire ventilado.

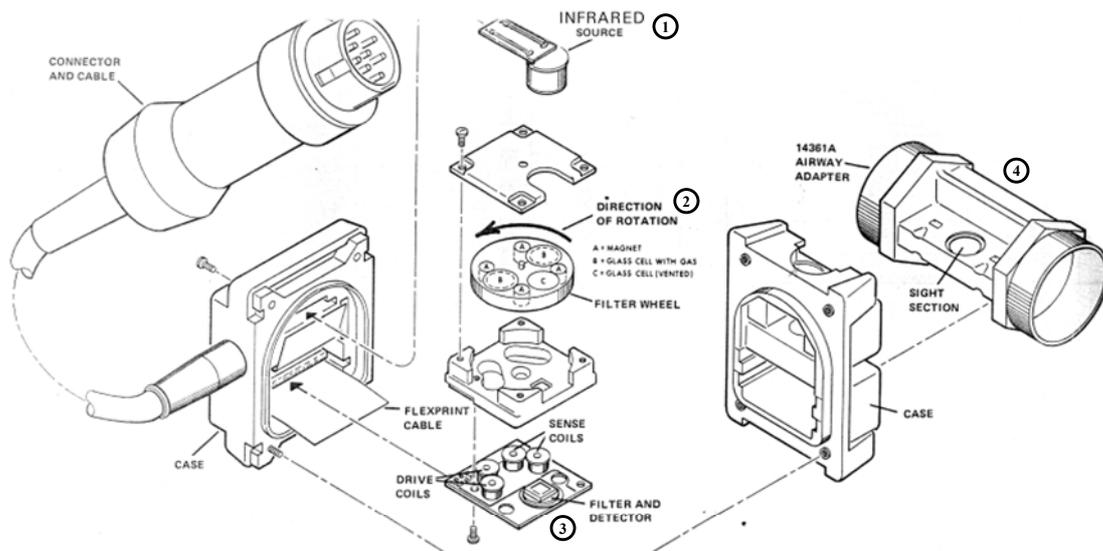


Figura 1.10: Esquema del transductor infrarrojo del capnómetro HP-14360 y su montaje en el tubo de conexión a la vía aérea. En la imagen se marcan el emisor infrarrojo (1), el tambor con las cámaras de referencia (2), el filtro y el detector infrarrojo (3) y el adaptador para conectar el transductor a la vía aérea (4).

En el caso del capnómetro HP-14360, utilizado como ejemplo, el transductor es desmontable, lo cual es muy corriente en estos dispositivos, esta configuración permite el paso del flujo y destina una sección del mismo para realizar la medición. El componente (2) del transductor es un disco que rota con eje perpendicular a la dirección del flujo. En este disco hay 2 cámaras con concentraciones conocidas de gas (CO_2 y N_2) y un cristal que permite el paso del haz de infrarrojos que incide sobre la muestra. El emisor de rayos infrarrojos (componente 1 en la Figura 1.10) emite a través de estas 3 cámaras por efecto de la rotación del disco. Debido a las diferentes concentraciones de gas de las tres cámaras, el haz infrarrojo es sometido a diferentes absorbancias (2 de ellas conocidas) y posteriormente incide en el detector, que es un fotorresistor cuya conductancia varía en función de la cantidad de fotones incidentes. La temperatura interna del detector es regulada para estabilizar la medida.

La conductancia correspondiente a la absorbancia (o transmitancia) de cada una de las cámaras de CO_2 y N_2 sirve como referencia para la medida realizada cuando el haz incide sobre la muestra de gas ventilado. La concentración de CO_2 medida en la vía aérea cuando el flujo es nulo, equivale a la concentración de CO_2 alveolar (interior de los pulmones) debido al equilibrio en las presiones. Puesto que la presión alveolar de CO_2 (P_{ACO_2}) es un buen estimador de la presión arterial de CO_2 (P_{aCO_2}), se considera que el CO_2 medido al final de la espiración (en ausencia de flujo) es un buen estimador de la P_{aCO_2} y se conoce como "end tidal de CO_2 " (P_{ETCO_2}).

1.2.5. Medidas en músculos respiratorios

La contracción y relajación de los músculos respiratorios modifica el volumen de la cavidad torácica, y como consecuencia, el volumen pulmonar se ve alterado. Estos cambios de volumen desencadenan gradientes de presión durante la inspiración que movilizan el aire hacia el interior de los pulmones. La posterior relajación de los músculos respiratorios invierte los gradientes de presión y el aire fluye hacia el exterior.

Los principales músculos respiratorios que participan en la respiración son (ver Figura 1.11):

➤ *Diafragma*

Es el músculo principal al encargarse de la inspiración de las dos terceras partes del aire que entra en los pulmones durante la respiración en reposo. Al contraerse sus cúpulas descienden y el tórax se expande longitudinalmente.

➤ *Intercostales externos*

Elevan las costillas entorno al eje de sus cuellos, aumentando durante la inspiración las dimensiones antero posterior y transversal del tórax.

Otros músculos, considerados accesorios, también participan en la inspiración:

➤ *Esternomastoideo*

Este músculo normalmente está activo a altos niveles de ventilación, eleva el esternón y agranda ligeramente las dimensiones del tórax.

➤ *Escalenos*

Estos músculos también contribuyen principalmente durante niveles altos de ventilación, en los que su contracción dilata las partes más altas del tórax.

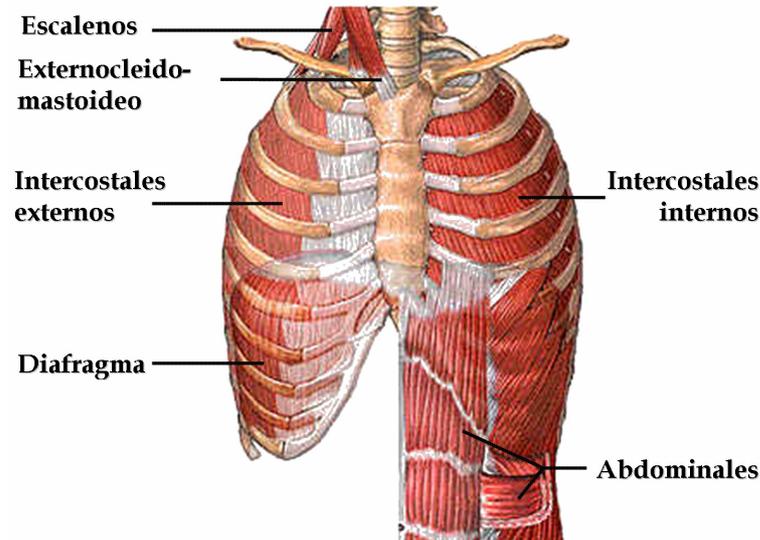


Figura 1.11: Músculos respiratorios. Reproducido de [4].

Durante la respiración en reposo, la espiración se produce pasivamente por la relajación elástica de los pulmones. Sin embargo, se vuelve activa a altos niveles de ventilación o cuando hay algún tipo de obstrucción en las vías respiratorias. Los músculos que intervienen en la espiración activa son:

➔ *Abdominales (recto anterior)*

Comprimen el contenido abdominal, haciendo descender las costillas inferiores, y empujando hacia abajo la parte anterior del tórax inferior.

➔ *Intercostales internos*

Hacen descender las costillas, forzando la reducción de la cavidad torácica.

Las señales biomédicas procedentes de los músculos implicados en la respiración son las electromiográficas (*EMG*). En el apartado 1.3.4 se describe el origen y la morfología de la señal *EMG* que es utilizada frecuentemente en el diagnóstico de enfermedades musculares y/o neuromusculares.

1.3. Señales biomédicas de origen muscular y ventilatorio

1.3.1. Introducción

En este apartado se describen señales de interés en estudios de la actividad respiratoria. La primera sub-sección se refiere a la señal de presión en boca y la interpretación de sus

características. Posteriormente se analiza el patrón respiratorio y la relación existente entre las señales de flujo, volumen y presión. Finalmente se describen las señales electromiográficas registradas en músculos respiratorios.

1.3.2. Señal de presión en boca

Los valores de presión en el sistema respiratorio son muy bajos. Raramente se superan los 10 kPa ($1 \text{ kPa} = 10.204 \text{ cmH}_2\text{O}$). En algunos casos el margen de medida es incluso inferior a 0.1 kPa . Esta característica exige que los transductores de presión para medidas respiratorias sean muy sensibles. Por otra parte, las señales de presión tienen un contenido espectral que en muy pocas ocasiones se extiende por encima de los 20 Hz , inclusive la mayor parte de energía de la señal se sitúa en componentes frecuenciales por debajo de los 5 Hz . La banda de frecuencia se amplía sustancialmente en las técnicas de excitación forzada y en la ventilación mecánica por alta frecuencia.

En el capítulo 3 de esta memoria se analizan señales de presión registradas en boca mediante un transductor de presión colocado en una pieza de boca a través de la cual el individuo respira. La nariz permanece cerrada con una pinza para que la boca sea la única vía respiratoria de entrada y salida de aire. El sensor utilizado mide la diferencia de presión que existe entre la entrada expuesta al flujo respiratorio y la presión atmosférica. Arbitrariamente, valores negativos corresponden a la entrada de aire durante la inspiración, y positivos a la salida de aire en la espiración. A partir de la señal de presión en boca se extraen parámetros como la amplitud de la presión inspiratoria en boca (A_p) y la velocidad de la presión inspiratoria durante los primeros cien milisegundos ($vel_{P(100)}$). Dichos parámetros y su utilidad en el estudio del patrón respiratorio son descritos en el capítulo 3.

1.3.3. Señales de flujo y volumen

El flujo respiratorio (\dot{V}) y el volumen (V) que es su integral con respecto al tiempo, son utilizados para estimar los parámetros relacionados con la mecánica ventilatoria. El flujo respiratorio ocurre por convección como resultado de la diferencia de presión entre dos puntos. Es posible estimar el flujo respiratorio midiendo esta diferencia entre dos lugares del sistema. El instrumento más comúnmente usado para la medición del flujo es el neumotacómetro. Este instrumento está diseñado para medir el flujo de gas basado en el equivalente neumático de la ley de Ohm. Incorpora un resistor con relación presión-

flujo aproximadamente lineal. Puesto que el valor del resistor es conocido, basta con medir la diferencia de presión para conocer el flujo [26].

La señal de flujo tiene media nula, arbitrariamente su semiciclo positivo corresponde a la inspiración y el negativo a la espiración, mientras en la señal de presión ocurre lo contrario.

1.3.4. Señales electromiográficas

Las señales bioeléctricas provienen de potenciales iónicos denominados potenciales de acción producidos por la actividad electroquímica de células excitables que componen, entre otros, los tejidos nervioso y muscular. El potencial de acción se origina por un proceso de despolarización y repolarización de la célula debido a la semipermeabilidad de la membrana y a la entrada y salida de iones Sodio y Potasio [27].

Cuando un área determinada de la membrana celular es despolarizada, el potencial de acción desencadenado se extiende afectando a las porciones adyacentes de la misma en todas las direcciones causando la propagación de dicho potencial. Corrientes positivas fluyen hacia el interior a través de la membrana despolarizada, y hacia el exterior a través de la membrana en reposo, con lo cual las cargas eléctricas positivas fluyen hacia el interior a través de la membrana incrementando el voltaje. Este incremento de tensión permite superar el umbral que desencadena el inicio de un nuevo potencial de acción.

El potencial de acción se propaga si el estímulo supera cierto umbral, y dicho potencial tiene el mismo valor, independientemente de la intensidad del estímulo. Por ello, una vez desencadenado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra sana, el proceso de despolarización se transmite por toda la fibra y en todos los sentidos.

La velocidad de conducción es la velocidad de propagación de la despolarización a través de las membranas de las fibras musculares. Esta velocidad depende del tipo y diámetro de la fibra muscular, del *pH* de los fluidos intersticial e intracelular, de las concentraciones de iones, y de los períodos de activación de las neuronas motoras.

Se denomina *Unidad Motora (MU)*, al grupo de fibras musculares inervado simultáneamente por una misma neurona motora α (célula nerviosa transmisora de potenciales de acción, con origen en la médula espinal). La señal iónica producto de la activación de las fibras musculares por la acción de una *MU*, se conoce como Potencial

de Acción de Unidad Motora (*MUAP*). Una parte de las corrientes del *MUAP* (corrientes de fuga) se difunde desde las fibras musculares hacia la piel, y allí pueden ser registradas por electrodos para obtener el Electromiograma (*EMG*).

Para mantener la contracción del músculo, las unidades motoras deben ser repetidamente activadas generando una secuencia de *MUAPs* llamada *Tren de Potenciales de Acción de Unidades Motoras (MUAPT)*. La superposición de muchos *MUAPT*s correspondientes a fibras musculares activadas por diferentes unidades motoras, forma la señal *EMG* (ver Figura 1.12).

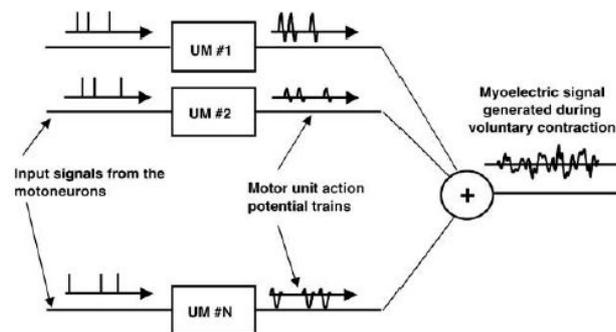


Figura 1.12: Representación esquemática del proceso de generación de la señal mioeléctrica. Reproducido de [28].

El sistema nervioso central controla la fuerza en un músculo mediante dos estrategias: incrementando el número de unidades motoras implicadas, es decir por reclutamiento de nuevas *MU*, o incrementando la frecuencia de activación de cada *MU*. Al principio el factor dominante para incrementar la fuerza es el reclutamiento de nuevas *MUs*.

La señal *EMG* captada mediante electrodos de superficie colocados sobre la piel (*sEMG*, ver Figura 1.13*c* y *d*) tiene una amplitud de distribución gaussiana. La amplitud de esta señal puede variar desde $100 \mu v$ hasta $90 mv$ dependiendo del músculo del que se capta la actividad y los electrodos usados en el registro. El rango de frecuencias de la señal *sEMG* está comprendido entre 10 y $400 Hz$, por tal motivo se recomienda filtrado pasa-bajo con frecuencia de corte de $500 Hz$ [28].

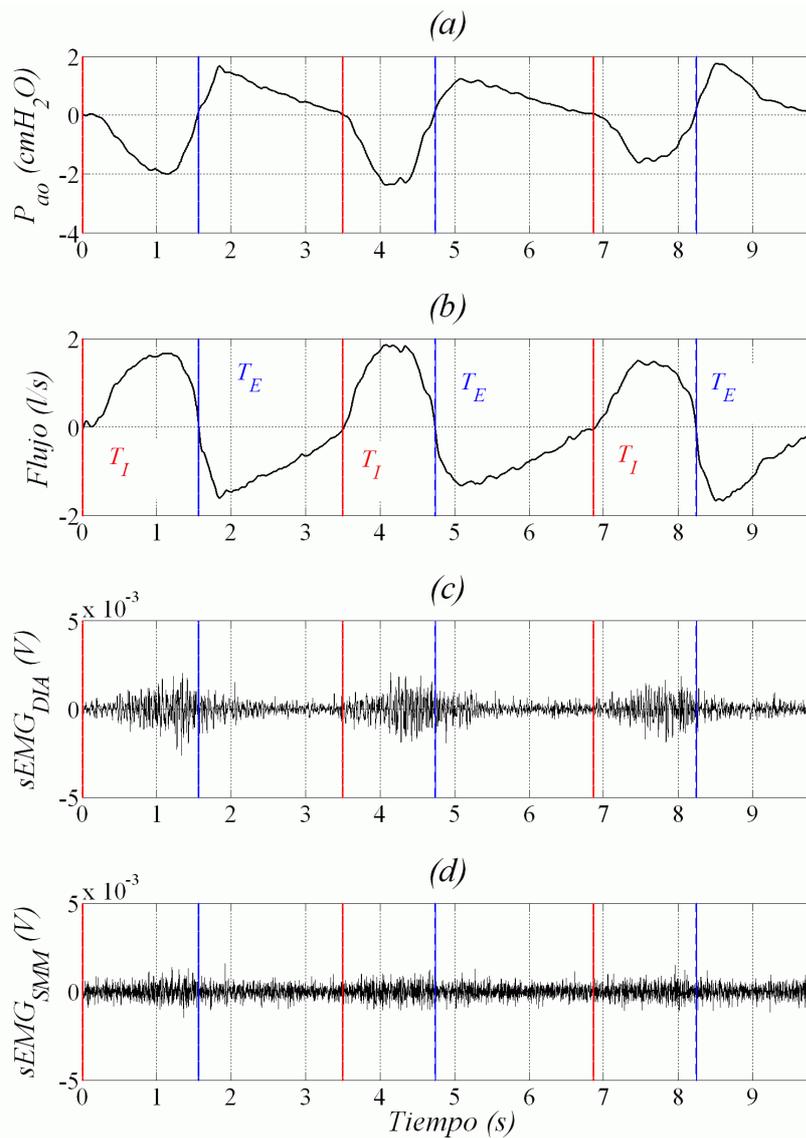


Figura 1.13: Ejemplo de tres ciclos respiratorios de un sujeto sano bajo estímulo de hipercapnia perteneciente a una de las bases de datos estudiadas en esta tesis. Se presentan señales respiratorias de presión en boca en (a), flujo ventilatorio en (b), $sEMG$ del diafragma en (c) y $sEMG$ del esternomastoideo en (d). Se grafican las marcas de inicio de inspiración (en rojo) y de espiración (en azul).

Un aumento de la demanda ventilatoria, independientemente del estímulo, exigirá un incremento de la actividad muscular respiratoria, y por tanto, la potencia de la señal $sEMG$ de los músculos respiratorios activos debe incrementarse. En el ejemplo mostrado en la Figura 1.13c, que pertenece a parte del estudio realizado en esta tesis, puede apreciarse claramente como la señal $sEMG$ captada en el diafragma ($sEMG_{DIA}$) presenta mayor actividad durante la fase inspiratoria que durante la espiratoria y su amplitud es muy superior a la encontrada en el esternomastoideo (Figura 1.13d).

En el campo frecuencial el espectro se puede desplazar hacia componentes de frecuencia mayores, si el esfuerzo es considerable debido al reclutamiento de fibras musculares que pueden ser ST ("slow twitch", contracción lenta) o FT ("fast twitch", contracción rápida) [29].

En la Figura 1.13 se muestran las señales respiratorias anteriormente descritas, pertenecientes a un sujeto adulto sano estimulado mediante inhalación de CO_2 . Se marcan con diferentes colores los puntos de inicio de inspiración y de espiración en las señales de presión en boca (Figura 1.13a), también conocida como presión en la vía aérea abierta (P_{ao} - open airway pressure), flujo ventilatorio (Figura 1.13b), señales electromiográficas de superficie en los músculos diafragma (Figura 1.13c) y esternomastoideo (Figura 1.13d).

1.4. Estímulos respiratorios

1.4.1. Introducción

Como se describió en el apartado 1.1.3, el sistema respiratorio responde a cambios en la química sanguínea, la carga mecánica y la actividad metabólica gracias a la información proporcionada por los receptores neurológicos respiratorios y se adapta a circunstancias fisiológicas tales como el sueño, el ejercicio y la altitud. Las señales emitidas por los quimiorreceptores y mecanorreceptores ajustan el patrón ventilatorio para mantener las condiciones gasométricas dentro de márgenes fisiológicos normales. Estos impulsos sensoriales dependen en gran medida de las condiciones bajo las cuales se encuentra el individuo, y por consiguiente de los estímulos a los que es sometido.

Los estímulos más estudiados debido a que permiten caracterizar el comportamiento del sistema respiratorio, son el ejercicio y la hipercapnia. Dichos estímulos guardan una estrecha relación con las características de las patologías respiratorias más comunes [30], y provocan en el sujeto cambios en la demanda ventilatoria de su sistema respiratorio.

1.4.2. Estímulo de hipercapnia

Se conoce como hipercapnia al aumento de la presión parcial de CO_2 en sangre arterial (P_{aCO_2}) más allá de los niveles normales ($P_{aCO_2} \approx 40 \text{ Torr}$). A pesar de que el rango de valores normales de P_{aCO_2} depende del historial clínico de cada sujeto, se acepta que existe hipercapnia cuando la P_{aCO_2} es mayor que 46 Torr .

La importancia de estudiar el estímulo que produce la hipercapnia radica en que el aumento en la cantidad de CO_2 arterial es generalmente debido a fallos en la ventilación [31]. Por otra parte, estudiar este estímulo es relativamente fácil desde el punto de vista experimental y permite analizar de manera adecuada el mecanismo de control respiratorio.

Cuando se inspira un gas enriquecido con CO_2 , aumenta directamente la P_{aCO_2} puesto que en condiciones de reposo es aproximadamente igual a la presión alveolar de CO_2 ($P_{aCO_2} \approx 40 \text{ Torr}$ [5]). El sistema de control respiratorio responde aumentando la ventilación para conseguir reducir la P_{aCO_2} . Tanto los quimiorreceptores centrales como los periféricos responden proporcionalmente a cambios en el nivel de P_{aCO_2} .

El aumento considerable de la P_{aCO_2} ocasiona un incremento lineal de la ventilación. A niveles de P_{aCO_2} superiores a 80 Torr, la respuesta a la hipercapnia alcanza una meseta y puede incluso disminuir [32].

Una de las causas principales de intubación y aplicación invasiva de ventilación mecánica es la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*EPOC*), como se explica en la sección 1.5. Dicho estado de la *EPOC* se caracteriza principalmente por disnea e hipercapnia. Existe una relación directa entre la gravedad de la exacerbación de la *EPOC* y el nivel de hipercapnia o acidosis respiratoria [33].

1.4.3. Estímulo de ejercicio

Al aumentar la actividad muscular, el consumo de O_2 y la producción de CO_2 en las células de los tejidos se incrementan. El sistema de control respiratorio ajusta la ventilación para cubrir la demanda metabólica aumentada. Uno de los rasgos destacados de la hiperventilación durante el ejercicio es que sucede en presencia de valores normales de P_{aCO_2} , P_{aO_2} y pH (40 Torr, 100 Torr, 7.4, respectivamente) [5]. Este fenómeno es conocido como homeostasis química de la sangre, y consiste en que las presiones de CO_2 , O_2 y pH de la sangre permanecen prácticamente constantes al aumentar las tasas metabólicas de consumo de O_2 (\dot{V}_{O_2}) y de producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}), a consecuencia de la realización de ejercicio muscular.

Si la respuesta ventilatoria proporcionada por el sistema de control biológico fuera inadecuada, la alta tasa de producción de CO_2 induciría acidosis respiratoria. Por el contrario, si el aumento ventilatorio fuera excesivo, resultaría alcalosis respiratoria [30].

La respuesta ventilatoria al ejercicio es bien conocida y extensamente estudiada. Sin embargo, el mecanismo exacto de control que produce esta respuesta no es claro aún. Parece probable que se trate de la combinación de varios mecanismos de control biológico. Dicha respuesta ventilatoria al ejercicio y la recuperación posterior han sido estudiadas como procesos formados por tres fases (ver Figura 1.14) [30].

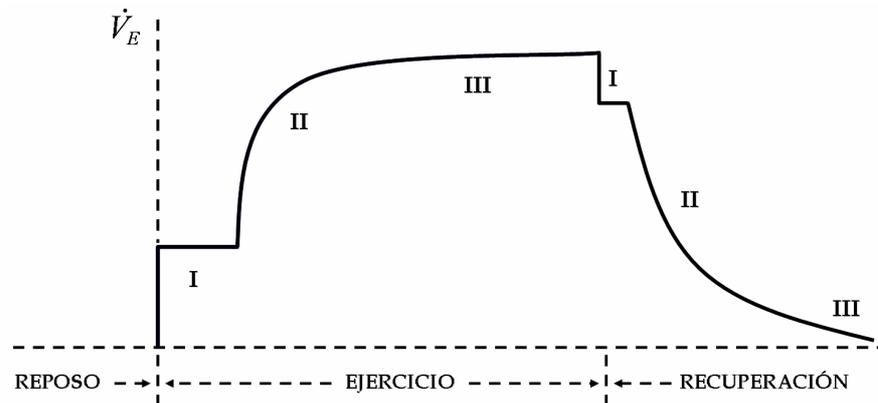


Figura 1.14: Esquema general de la ventilación durante ejercicio y recuperación. Reproducido de [30].

La fase I del ejercicio consiste en un incremento inmediato de la línea de base de la ventilación (\dot{V}_E) que ocurre tras unos cuantos segundos del inicio del ejercicio. Este incremento en \dot{V}_E es precedido por cambios en P_{aCO_2} y P_{aO_2} . Se piensa que esta respuesta es mediada por impulsos neuronales originados en las fibras musculares ejercitadas, los tendones y los propioceptores en las articulaciones. También podrían ser originados en una región comprendida entre el bulbo raquídeo y la médula oblongada (posiblemente en el hipotálamo y la corteza motora) y operando independientemente de otros estímulos [34]. Esta fase es inalterada por la resección del cuerpo carotídeo, o las estimulaciones hipóxica o hipercápnica [35], [36]. La fase II de la respuesta ventilatoria al ejercicio ocurre 20 o 30 segundos después de la iniciación del ejercicio. En esta fase ocurre un incremento lento y exponencial de \dot{V}_E , \dot{V}_{O_2} , \dot{V}_{CO_2} y consecuentemente las proporciones de O_2 y CO_2 en la sangre cambian durante este período. La fase III de la respuesta respiratoria al ejercicio se caracteriza porque se alcanza el régimen permanente debido a que el intercambio de gases se ajusta al metabolismo impuesto por el ejercicio y se mantiene la estabilidad de gases arteriales [37]. Esto normalmente ocurre a los 4 minutos de la iniciación del ejercicio y en esta fase la frecuencia respiratoria (f_R) y el volumen circulante (V_T) son constantes [38]. Durante la fase III se alcanza el umbral anaeróbico y en caso de que el ejercicio continúe se puede hablar de una fase IV

marcada por dicho umbral también conocido como el primer umbral ventilatorio. En este punto el consumo de oxígeno excede la cantidad de oxígeno disponible y el ácido láctico se acumula en la sangre arterial como producto del metabolismo anaeróbico. Esta acidosis láctica genera un aumento exponencial en \dot{V}_E , que usualmente es acompañado por un descenso en la P_{aCO_2} [39]. El segundo umbral ventilatorio ocurre cuando el sujeto alcanza entre el 70 y el 90% de su consumo máximo de oxígeno y se produce un aumento desproporcionado de \dot{V}_E . Este segundo umbral conocido como la respuesta compensatoria está acompañado por una prominente hipocapnia (reducción del CO_2) hasta que finalmente ocurre el agotamiento [37].

Durante la recuperación las tres fases tienen una dinámica similar a las tres primeras fases del ejercicio por debajo del umbral anaeróbico, aunque en sentido opuesto, exceptuando el hecho de que \dot{V}_E permanece elevada para corregir gradualmente el desorden ácido-base ocasionado durante el ejercicio.

El estudio de la respuesta ventilatoria al ejercicio es una herramienta de utilidad clínica con la que usualmente se evalúa la causa de disnea o la limitación al ejercicio [38].

1.5. Patologías respiratorias

1.5.1. Introducción

El sistema respiratorio además de responder a diferentes estímulos, también se compensa ante desordenes patológicos como el asma, la *EPOC*, la administración de fármacos y las enfermedades neurológicas entre otras [38].

En general, los fallos en los pulmones conducen a hipoxemia y los fallos en la bomba ventilatoria causan hipercapnia. Sin embargo, los fallos pulmonares generalmente son seguidos por fallos de la bomba ventilatoria.

La patología respiratoria más compleja y que además conduce en su fase de agudización a la necesidad de *VM* es la *EPOC*. Esta patología se caracteriza en términos generales por un incremento en la resistencia de la vía aérea (R_{aw}) y una compliancia dinámica reducida (E_{rs} alta). Como consecuencia, los músculos respiratorios tienen que ejercer mucha más fuerza para vencer las cargas resistiva y elástica. Debido a que esta tesis doctoral se enmarca en una línea de investigación que desarrolla herramientas para facilitar la aplicación de la ventilación mecánica en pacientes con *EPOC*, se estudian las patologías respiratorias centrando la atención en los cambios producidos en R_{aw} y E_{rs} , que clínicamente son conocidos como patologías obstructivas y restrictivas.

1.5.2. Patologías obstructivas

Las patologías obstructivas se caracterizan por la presencia de una elevada resistencia de la vía aérea, que implica una reducción considerable del flujo respiratorio, principalmente durante la espiración. Esta obstrucción va acompañada por hiperinflación, porque en una espiración pasiva el pulmón no es capaz de expulsar todo el volumen inspirado debido a la elevada obstrucción. La hiperinflación pulmonar se define como un incremento anormal de la capacidad residual funcional (FRC), y se debe a una de dos circunstancias: pérdida de la recuperación elástica del pulmón (enfisema), o hiperinflación pulmonar dinámica aumentada por la obstrucción. En los dos casos ocasiona una reducción de la compliancia pulmonar (C_l baja ó E_l alta). En las patologías obstructivas también se produce retención de CO_2 (hipercapnia) y fatiga en los músculos respiratorios debido a que el trabajo respiratorio es excesivo. Como respuesta a la elevada carga en los músculos respiratorios el sistema de control respiratorio altera el patrón ventilatorio², adoptando una ventilación superficial y rápida durante la cual se reduce el volumen circulante (V_T) y aumenta la frecuencia respiratoria (f_R), mientras la ventilación total por minuto (\dot{V}_E) permanece constante o se incrementa ligeramente. El mecanismo neurofisiológico que causa este patrón ventilatorio diferente cuando el sistema respiratorio es cargado resistiva o elásticamente es aún desconocido [40] [41].

La desventaja del patrón de ventilación superficial es que cuando la frecuencia respiratoria aumenta, también aumenta la hiperinflación dinámica y la relación entre la ventilación de espacio muerto y el volumen circulante se incrementa (\dot{V}_D/V_T), aumentando la retención de CO_2 (hipercapnia). Este patrón ventilatorio, presente en pacientes con *EPOC* caracterizados por elevada resistencia de la vía aérea, ha sido evaluado en diferentes estudios [42] [43]. Los autores sugieren que la hipoventilación crónica se presenta comúnmente en pacientes con *EPOC*, quienes al padecer una combinación de alta carga inspiratoria (resistiva y elástica) y mayor hiperinflación, reducen la presión inspiratoria máxima ($P_{i_{max}}$) para aumentar la ventilación, ya que sus músculos son menos eficientes. El aumento de la resistencia se produce por broncoespasmo, inflamación de las vías aéreas, u obstrucción física por moco o

² El patrón ventilatorio, a diferencia de la denominación más general de patrón respiratorio, se define como el conjunto de características mecánicas (únicamente) que describen el comportamiento del sistema respiratorio en situación basal, ante estímulos externos o bajo el efecto de patologías.

cicatrización. El aumento en la elastancia respiratoria se produce principalmente por la hiperinflación dinámica que se desarrolla cuando la duración de la fase espiratoria, (T_E), es insuficiente para permitir el vaciado de los pulmones antes de la siguiente inspiración. Esto normalmente ocurre en condiciones en las que el flujo respiratorio es impedido (alta resistencia de la vía aérea) o cuando T_E se acorta (aumento de f_R).

Adicionalmente se ha encontrado una relación directa entre V_T y T_I , indicando que un pequeño V_T es la principal consecuencia de alteraciones en la duración del ciclo respiratorio.

Es bien conocida la necesidad de diferenciar los segmentos de la vía aérea para explicar e interpretar la limitación al flujo respiratorio en pacientes obstructivos críticos durante la maniobra de espiración forzada [44]. Dichos estudios sugieren que modelos lineales de la mecánica ventilatoria de primer y segundo orden resultan inadecuados debido a que no consideran características no lineales, tales como la dependencia que la resistencia y la elastancia de la vía aérea media tienen con respecto al volumen. Modelos funcionales más complejos reproducen las propiedades no lineales de la mecánica ventilatoria [45] [46].

En esta tesis se estudian las patologías obstructivas y para ello se propone la implementación de un modelo no lineal de la mecánica ventilatoria que permite simular patologías obstructivas puras en ventilación espontánea.

1.5.3. Patologías restrictivas

Las enfermedades restrictivas se caracterizan por un reducido volumen pulmonar, esto puede ocurrir por una alteración en el parénquima pulmonar o por una enfermedad de la pleura, la caja torácica o el aparato neuromuscular. En términos fisiológicos las enfermedades pulmonares restrictivas (*EPR o RLD en inglés*) se caracterizan por valores reducidos de capacidad pulmonar total (*TLC*), capacidad vital (*VC*) y volumen pulmonar en reposo. Si la patología restrictiva es causada por enfermedad del parénquima pulmonar, el desorden restrictivo va acompañado de una transferencia de gas reducida.

Basados en estructuras anatómicas, la mayoría de desordenes que causan reducción o restricción de los volúmenes pulmonares pueden dividirse en dos grupos:

- El primero es la enfermedad pulmonar intrínseca o del parénquima pulmonar, que clínicamente se conoce como la patología pulmonar intersticial. En esta patología se produce inflamación o cicatrización del tejido pulmonar.
- El segundo grupo de patologías intersticiales está relacionado con un desorden extrínseco al parénquima pulmonar, que puede ser debido a defectos en la pared torácica por traumatismos como en el caso del volet torácico (flail chest), enfermedades del sistema nervioso como el síndrome de Guillain-Barré, la poliomielitis, enfermedades de la pleura o afecciones de los músculos respiratorios como las miopatías.

Los pacientes con *EPR* sufren un incremento de la elasticidad pulmonar (aumento de E_l o disminución de C_l) que les produce disnea debido al esfuerzo que deben hacer para superar la elevada carga elástica [47].

En la presente tesis doctoral se estudia la patología pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar. Esta enfermedad idiopática lesiona los sacos de aire (alvéolos) y produce una cicatrización extensa del pulmón y como consecuencia una reducción de la capacidad de difusión. Se cree que esta condición es el resultado de una respuesta inflamatoria a un agente desconocido. La enfermedad se presenta con más frecuencia en personas de entre 50 y 70 años. La característica mecánica más notable es el incremento en la elastancia pulmonar. Dicho aumento desproporcionado de la elastancia produce hiperinflación severa, diafragma aplanado y reducida acción mecánica de los músculos respiratorios.

Los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva (*EPR*) respiran de una manera muy monótona, probablemente como estrategia deliberada para evitar la disnea [47]. En general los pacientes con *EPR* tienen una relación parabólica con forma de U entre el volumen circulante y la disnea, es decir que pequeños aumentos o descensos en V_T desde el valor de reposo pueden causar disnea. Esta relación con forma de U puede ser el resultado de dos mecanismos fisiológicos separados: bajos V_T necesariamente se sumarán al ya elevado V_D causando hipercapnia [48]; y altos valores de V_T incrementarán el trabajo respiratorio [49]. En los dos casos se produce disnea.

Algunos estudios recientes han comparado el patrón ventilatorio durante ejercicio en patologías obstructivas y restrictivas. En general las diferencias más notorias se presentan en la duración de las fases inspiratoria y espiratoria (T_I/T_E); y en las relaciones flujo inspiratorio - flujo espiratorio (\dot{V}_I/\dot{V}_E) [50]. Estas diferencias son más

pronunciadas a niveles elevados de ejercicio. El parámetro T_I/T_{TOT} tiene valores muy inferiores en la patología obstructiva con respecto a la restrictiva, de donde se desprende que los pacientes restrictivos dedican buena parte del ciclo respiratorio a la inspiración. Diversos estudios [50], [51], [52] coinciden en que los cambios en el patrón ventilatorio de pacientes con *EPOC* durante ejercicio incremental se caracterizan por incrementos en f_R y modestos cambios en V_T ; acortando la duración de la fase espiratoria y doblando el flujo ventilatorio.

En cuanto a los pacientes que padecen *EPR* también se ha detectado un incremento preferencial en f_R antes que en V_T [53]. En comparación con el patrón ventilatorio en pacientes con *EPOC*, el valor basal de V_T en los casos de *EPR* es inferior y los valores de f_R con el aumento del ejercicio son muy superiores [50]. Presumiblemente, los pacientes restrictivos adoptan un patrón ventilatorio superficial y rápido para optimizar el trabajo ventilatorio y prevenir la fatiga muscular.

1.6. Bibliografía

- [1] T. J. Pedley, R. C. Schroter, and M. F. Sudlow, "Gas Flow and Mixing in Airways," in *Bioengineering aspects of the lung*, Dekker ed. New York, 1977.
- [2] F. G. Hoppin and J. Hilderbrandt, ""Mechanical properties of the lung"," in *Bioengineering aspects of the lung* New York, 1977.
- [3] R. E. Forster, "Diffusion of gases across the alveolar membrane", Handbook of physiology. The respiratory system," in *American Physiology Society*, vol. 4, 1987, pp. 71-88.
- [4] A. K. Salmi, "Physiology, Respiratory System, Instructor's edition version 1.0, ", 1997. In: A.D.A.M ed.
- [5] J. B. West, *Respiratory Physiology The Essentials*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [6] A. C. Guyton and J. E. Hall, "Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales," in *Tratado de fisiología médica*, 9a ed., 1996, pp. 555-578.
- [7] E. Magosso and M. Ursino, "A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 281, no. 5, pp.

H2036-2052, Nov. 2001.

- [8] G. Longobardo, C. J. Evangelisti, and N. S. Cherniack, "Effects of neural drives on breathing in the awake state in humans," *Respir Physiol*, vol. 129, no. 3, pp. 317-33, Jan. 2002.
- [9] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.
- [10] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "A mathematical model of the human respiratory system," *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125-133, 1983.
- [11] M. C. K. Khoo, A. Gottschalk, and A. I. Pack, "Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study," *J Appl Physiol*, vol. 70, no. 5, pp. 2014-2024, May 1991.
- [12] H.-H. Fan and M. C. K. Khoo. (2002, Aug. 1). *PNEUMA: Respiratory Control Simulation Software*. [Online]. Available:

<http://bmsr.usc.edu/Software/Pneuma/pneumamenu.html>
- [13] M. C. K. Khoo, "Analysis, Simulation, and Estimation," in *Physiological Control Systems*: Wiley-IEEE, 1999.
- [14] M. C. K. Khoo, R. E. Kronauer, K. P. Strohl, and A. S. Slutsky, "Factors inducing periodic breathing in humans: a general model," *J Appl Physiol*, vol. 53, no. 3, pp. 644-659, Sept. 1982.
- [15] H.-H. Fan and M. C. K. Khoo, "PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model," in *[Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society] EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint*, 2002, pp. 1533-1534 vol.2.
- [16] D. J. C. Cunningham, "Integrative aspects of the regulation of breathing: A personal view," in *MTP International Review of Science: Physiology Series One*, vol. 2, J. G. Widdicombe, Ed. Baltimore: University Park Press, 1974, pp. 303-369.
- [17] Grupo de trabajo de la SEPAR, "Recomendaciones SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada," *Archivos de Bronconeumología*, vol. 25, pp. 132-

- 141, 1989.
- [18] R. O. Crapo, J. L. Hanklnm, and C. Irvin, "Standardization of Spirometry," *AJRCCM*, vol. 152, pp. 1107-1136, 1995.
- [19] J. Sanchís, P. Casan, J. Castillo, N. Gómez, L. Palenciano, and J. Roca. (2006). *ESPIROMETRÍA FORZADA*. [Online].
- [20] NHBLI/WHO workshop report. (2001, Mar.). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. [Online]. Available: <http://www.goldcopd.com>
- [21] J. W. Severinghaus and A. F. Bradley, "Electrodes for Blood pO₂ and pCO₂ Determination," *J Appl Physiol*, vol. 13, no. 3, pp. 515-520, Nov. 1958.
- [22] J. W. Severinghaus, "The Invention and Development of Blood Gas Analysis Apparatus," *Anesthesiology*, vol. 97, no. 1, pp. 253-256, July 2002.
- [23] J. W. Severinghaus, "First electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determination," *J Appl Physiol*, vol. 97, no. 5, pp. 1599-1600, Nov. 2004.
- [24] S. Miodownik, V. A. Carlon, E. Ferri, B. Burda, and J. A. Melendez, "System of automated gas-exchange analysis for the investigation of metabolic processes," *J Appl Physiol*, vol. 89, no. 1, pp. 373-378, July 2000.
- [25] D. R. Jr. Bassett, E. T. Howley, D. L. Thompson, G. A. King, S. J. Strath, J. E. McLaughlin, and B. B. Parr, "Validity of inspiratory and expiratory methods of measuring gas exchange with a computerized system," *J Appl Physiol*, vol. 91, no. 1, pp. 218-224, July 2001.
- [26] F. P. Primiano, "Measurements of the respiratory system," in *Medical Instrumentation: Application and Design*, 3rd ed., J. G. Webster, Ed. New York: John Wiley and Sons, 1998.
- [27] Kaj-Åge Henneberg, "Ch-14 Principles of Electromyography," in *The Biomedical Engineering Handbook*, 2nd ed., vol. I, Bronzino Joseph D., Ed. Boca Raton, FL.: CRC Press and IEEE Press, 2000.
- [28] M. Pozzo, D. Farina, and R. Merletti, "Electromyography: Detection, Processing, and Applications," in *Biomedical Technology and Devices Handbook*, J.

- Moore and G. Zouridakis, Eds. Boca Raton, FL.: CRC Press and IEEE Press, 2004.
- [29] M.A. Mañanas, *Tesis Doctoral: Análisis de la Actividad Muscular Respiratoria mediante Técnicas Temporales, Frecuenciales y Estadísticas*, 1999. Barcelona: Universidad Politécnica de Cataluña.
- [30] K. Wasserman, B. J. Whipp, and R. Casaburi, "Respiratory control during exercise," in *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, vol. sect. 3, Vol. 2 : Am. Physiol. Soc., 1986, pp. 595-620.
- [31] C. Roussos and A. Koutsoukou, "Respiratory Failure," *Eur. Respiratory Journal*, vol. 22: Suppl. 47, pp. 3s-14s, 2003.
- [32] M. M. Cloutier and R. S. Thrall, "Ch 5: Respiratory System ," in *BERNE & LEVY PRINCIPLES OF PHYSIOLOGY*, 4th ed., M. Levy, B. Koeppen, and B. Stanton, Eds. Elsevier B.V., 2006 .
- [33] G. L. Schumaker and S. K. Epstein, "Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease," *Respir Care*, vol. 49, no. 7, pp. 766-82, July 2004.
- [34] F. L. Eldridge and T. G. Waldrop, "'Neural control of breathing during exercise'," in *Exercise (Pulmonary physiology and pathophysiology)*, B. J. Whipp and K. Wasserman, Eds. New York, 1991, pp. 309-370.
- [35] K. Wasserman, B. J. Whipp, S. N. Koyal, and M. G. Cleary, "Effect of carotid body resection on ventilatory and acid-base control during exercise," *J Appl Physiol*, vol. 39, no. 3, pp. 354-358, Sept. 1975.
- [36] S. Yan, P. Sliwinski, A. P. Gauthier, I. Lichros, S. Zakyntinos, and P. T. Macklem, "Effect of global inspiratory muscle fatigue on ventilatory and respiratory muscle responses to CO₂," *J Appl Physiol*, vol. 75, no. 3, pp. 1371-1377, Sept. 1993.
- [37] M. Miyamura, K. Ishida, and T. Kobayashi, "Effects of Acute Hypoxia on Ventilatory Response at the Onset of Cycle Exercise in Man," *The Japanese Journal of Physiology*, vol. 42, pp. 823-829, 1992.

- [38] B. Caruana-Montaldo, K. Gleeson, and C. W. Zwillich, "The control of breathing in clinical practice," *Chest*, vol. 117, no. 1, pp. 205-225, Jan. 2000.
- [39] B. J. Whipp and S. A. Ward, "Ventilatory control dynamics during muscular exercise in man," *Int. J. Sports Med*, vol. 1, pp. 146-159, 1980.
- [40] C. Roussos, "Ventilatory muscle fatigue governs breathing frequency," *Bull Eur Physiopathol Respir*, vol. 20, no. 5, pp. 445-451, Sept. 1984.
- [41] M. J. Tobin, W. Perez, S. M. Guenther, B. J. Semmes, M. J. Mador, S. J. Allen, R. F. Lodato, and D. R. Dantzker, "The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation," *Am Rev Respir Dis*, vol. 134, no. 6, pp. 1111-1118, Dec. 1986.
- [42] P. Begin and A. Grassino, "Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease," *Am Rev Respir Dis*, vol. 143, no. (5 Pt 1), pp. 905-912, May 1991.
- [43] M. Gorini, G. Misuri, A. Corrado, R. Duranti, I. Iandelli, E. De Paola, and G. Scano, "Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease," *Thorax*, vol. 51, no. 7, pp. 677-683, July 1996.
- [44] C. H. Liu, S. C. Niranjana, J. W. Jr. Clark, K. Y. San, J. B. Zwischenberger, and A. Bidani, "Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung," *J Appl Physiol*, vol. 84, no. 4, pp. 1447-1469, Apr. 1998.
- [45] P. Barbini, G. Cevenini, and G. Avanzolini, "Nonlinear Mechanisms Determining Expiratory Flow Limitation in Mechanical Ventilation: A Model-Based Interpretation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, no. 8, pp. 908-916, Sept. 2003.
- [46] Y. C. Zhao, S. E. Rees, S. Kjaergaard, and S. Andreassen, "Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005 Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2005.
- [47] T. Brack, A. Jubran, and M. J. Tobin, "Dyspnea and Decreased Variability of

- Breathing in Patients with Restrictive Lung Disease," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, no. 9, pp. 1260-1264, May 2002.
- [48] G. Renzi , J. Milic-Emili, and A. E. Grassino, "The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis," *Bull Eur Physiopathol Respir.* vol. 18, no. 3, pp. 461-472 , May 1982.
- [49] A. B. Otis, "The Work of Breathing," *Physiol. Rev.*, vol. 34, no. 3, pp. 449-458, July 1954.
- [50] M. Nield , A. Arora, K. Dracup, G. W. Hoo, and C. B. Cooper, "Comparison of breathing patterns during exercise in patients with obstructive and restrictive ventilatory abnormalities," *J Rehabil Res Dev.* vol. 40, no. 5, pp. 407-414, Sept. 2003.
- [51] M. J. Tobin, T. S. Chadha, G. Jenouri, S. J. Birch, H. B. Gazeroglu, and M. A. Sackner, "Breathing patterns. 2. Diseased subjects.," *Chest.* vol. 84, no. 3, pp. 286-294. Sept. 1983.
- [52] M. Vitacca, E. Clini, L. Bianchi, and N. Ambrosino, "Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency," *Eur Respir J*, vol. 11, no. 2, pp. 408-415, Feb. 1998.
- [53] A. F. DiMarco, S. G. Kelsen, N. S. Cherniack, and B. Gothe, "Occlusion pressure and breathing pattern in patients with interstitial lung disease.," *Am Rev Respir Dis.* vol. 127, no. 4, pp. 425-430. Apr. 1983.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

2.1. Introducción

Este capítulo describe el problema planteado por la práctica clínica que ha dado origen a la realización de esta tesis doctoral. Se describen la Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA) y su relación con las patologías obstructivas y restrictivas, los modelos más relevantes del sistema respiratorio propuestos en la literatura reciente en función del mecanismo de control utilizado; y los modelos de la mecánica ventilatoria capaces de simular patologías obstructivas y restrictivas. Posteriormente, se presentan los objetivos de esta tesis, las bases de datos utilizadas y la metodología que se ha seguido para obtener los resultados presentados en los capítulos siguientes. Finalmente se explica el marco de la tesis.

Como se ha mencionado anteriormente, el tema de investigación surgió de las necesidades evidenciadas en la práctica clínica. El problema general que nos ha sido planteado es determinar el modo de ventilación mecánica (VM) más adecuado para un paciente en función de sus características ventilatorias.

En general, cuando un paciente requiere VM , aparecen dos fases consecutivas. En la primera, el enfermo se encuentra en un estado grave de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y necesita la sustitución total de la ventilación. En la segunda, ya ha superado la fase más crítica de la enfermedad pero aún no puede prescindir de la ayuda mecánica externa para respirar. El paciente respira de forma espontánea mientras la máquina realiza una sustitución parcial de la ventilación. La mayoría de los ventiladores disponibles en el mercado tiene un gran número de modos ventilatorios, con muy

buenas prestaciones pero difíciles de configurar si no se dispone de herramientas que tengan en cuenta las características antropométricas, fisiológicas, farmacológicas o patológicas propias de cada caso clínico. Por tanto, en la práctica clínica real, los médicos utilizan sólo las configuraciones más simples, optando por sedar al paciente ante dificultades en su adaptación.

Determinar cuál es el mejor modo ventilatorio para cada caso, en determinada fase de la enfermedad, constituye un paso definitivo en el tratamiento clínico, puesto que la configuración apropiada de los parámetros de ventilación puede reducir el tiempo de conexión al ventilador y facilitar así la recuperación del paciente. Ello aportaría una información muy valiosa al médico como guía en la aplicación de la ventilación asistida.

Antes de decidir cual sería el modo ventilatorio adecuado para un determinado paciente, resulta fundamental conocer y predecir apropiadamente su patrón ventilatorio y los parámetros que lo afectan. Por tal razón, se propone esta tesis doctoral como punto de partida en la solución del problema descrito. En esta tesis se analizan, diseñan e implementan técnicas que buscan conocer mejor la respuesta del sistema de control respiratorio ante estímulos y patologías ventilatorias mediante el tratamiento de señales biomédicas y la simulación algorítmica del sistema respiratorio en situaciones particulares.

2.2. Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA)

La ventilación mecánica es necesaria siempre que exista un fallo respiratorio grave. Por convención se ha definido que existe una insuficiencia respiratoria siempre que se presente una de las dos situaciones siguientes o las dos simultáneamente:

- Que la presión arterial de oxígeno (P_{aO_2}) sea inferior a 60 Torr.
- Que la presión de dióxido de carbono (P_{aCO_2}) supere los 45 Torr.

Sin embargo estos valores no son rígidos, por lo que tienen que evaluarse junto con la historia clínica del paciente para llegar a un diagnóstico [1]. Por ejemplo en pacientes con EPOC, los umbrales cambian ($P_{aO_2} < 50$ Torr y $P_{aCO_2} > 60$ Torr).

En general, cuando un paciente sufre una agudización de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y fallan los métodos no invasivos de tratamiento es necesario intubarlo y ventilarlo mecánicamente. Las patologías restrictivas y obstructivas son algunas de las causantes más frecuentes [2], sin embargo también lo son las alteraciones cardiovasculares, afecciones neurológicas o neuromusculares, alteraciones anatómicas y

el postoperatorio de cirugías torácicas y abdominales. Otra causa común es la baja presión inspirada de oxígeno, como ocurre a grandes alturas o por intoxicación con gases.

Si bien la insuficiencia respiratoria aguda tiene una etiología muy variada, se puede simplificar agrupando las causas en dos procesos fisiopatológicos. El primero es un fallo en la oxigenación y el segundo un fallo en la ventilación. Estos dos grupos de procesos son comúnmente denominados insuficiencia respiratoria aguda de Tipo 1 y Tipo 2, respectivamente [2].

2.2.1. Insuficiencia Respiratoria Aguda de Tipo 1

El principal problema para los pacientes que presentan IRA Tipo 1 es su desbalanceado intercambio de gases. Esto puede ocurrir porque se reduce el área superficial destinada al intercambio de gases debido a pérdida de flujo sanguíneo (por ejemplo, embolia pulmonar) o de ventilación (por ejemplo, edema pulmonar). También puede ser debido a un ineficaz balance entre ventilación y perfusión, tal como ocurre en la enfermedad pulmonar obstructiva. La anomalía más evidente en estos casos es la hipoxemia, la P_{aCO_2} mantiene su habilidad para difundirse a través de la membrana capilar 20 veces más rápidamente que el oxígeno. Los pacientes acortan pronunciadamente la respiración, con rápidas frecuencias respiratoria y cardiaca, y utilizan los músculos accesorios para respirar. Ejemplos comunes de IRA Tipo 1 son listados en la Tabla 2.1. Note que la patología intersticial descrita en el capítulo anterior forma parte de los procesos parenquimales de la IRA Tipo 1.

Tabla 2.1: Causas de Insuficiencia Respiratoria Aguda. Reproducido de [2]

Insuficiencia Respiratoria Tipo 1	Insuficiencia Respiratoria Tipo 2
Procesos Parenquimales	Carga Incrementada
Neumonía	Obstrucción de la vía aérea superior
Edema Pulmonar	Asma
Hemorragia Pulmonar	EPOC
Proceso Intersticial Progresivo	Etiología Neurológica
Vascular Pulmonar	Depresión Respiratoria Central
Embolismo Pulmonar	Lesión de la Médula Espinal
Hipertensión Pulmonar	Lesión de Nervios Periféricos
	Conección Neuromuscular

El sistema de control respiratorio responde a este proceso de IRA incrementando la ventilación, lo cual produce una mejoría en los niveles de oxígeno, pero también una caída en los niveles de dióxido de carbono. En la mayoría de los casos críticos, un

elevado incremento en la ventilación no siempre consigue corregir adecuadamente el anormal intercambio de gases debido a que el aumento en el trabajo ventilatorio produce fatiga muscular y una reducción gradual de la ventilación con la hipercapnia asociada que se suma a la hipoxemia preexistente. Si en estos casos no se proporciona soporte ventilatorio, puede sobrevenir una parada respiratoria.

2.2.2. Insuficiencia Respiratoria Aguda de Tipo 2

En contraste con la insuficiencia respiratoria de Tipo 1, la anormalidad presentada en la IRA Tipo 2 está asociada con ventilación dispar. El paciente es incapaz de generar suficiente ventilación para extraer el CO_2 , y aparece la hipercapnia. Asociada a la hipercapnia aparece también una pequeña reducción en la presión arterial de oxígeno (P_{aO_2}) que clínicamente no suele ser relevante y se puede corregir aplicando un pequeño flujo suplementario de oxígeno. La ventilación dispar puede darse tanto en pacientes con un sistema de mecánica ventilatoria normal, como en aquellos en los que se ha incrementado el trabajo ventilatorio debido a una elevada resistencia de la vía aérea o un descenso en la compliancia respiratoria. La resistencia de la vía aérea puede aumentar en cualquier sector (superior, central o inferior) y la reducción en la compliancia respiratoria puede ocurrir por cambios en la compliancia pulmonar, torácica, de la vía aérea o anormalidades en el espacio pleural. En el caso de un sistema respiratorio con la mecánica ventilatoria normal, el descenso en la ventilación (cuando ocurre) puede ser el resultado de un fallo en el centro de control respiratorio (cerebro, tallo cerebral o médula oblongada), o por anormalidades en los nervios periféricos, en la conducción neuromotora o en los músculos respiratorios. En la Tabla 2.1 se presentan diferentes causas de IRA Tipo 2.

En esta tesis, por tratarse de los casos más habituales, se estudian los procesos de IRA Tipo 2 debidos a carga incrementada en la mecánica ventilatoria, y los procesos de IRA Tipo 1 debidos a proceso intersticial progresivo, es decir, los causados por cambios en la resistencia (patologías obstructivas) y la elastancia del sistema respiratorio (patologías restrictivas) descritos en el capítulo anterior.

En todos los casos de IRA, independientemente de si es de tipo 1 o 2, se presenta un cambio notable en la demanda ventilatoria, cuantificado por la ventilación (\dot{V}_E) conseguida por el paciente a partir de la modificación del volumen circulante (V_T), y la duración de las fases inspiratoria (T_I) y espiratoria (T_E).

2.3. Motivación

Cuando es inminente la necesidad de utilizar ventilación mecánica (VM) en el tratamiento de un paciente con un episodio de exacerbación de la insuficiencia respiratoria aguda, el personal médico debe tomar una serie de decisiones basadas en el estado del paciente, su historial clínico, en el conocimiento que dicho personal tiene del respirador mecánico disponible y de la experiencia adquirida en el manejo de tales casos. La sustitución artificial de la ventilación es la intervención terapéutica más importante de las que se realizan en la unidad de cuidado intensivo. Aunque en muchos casos, la VM consigue el objetivo de mantener la ventilación alveolar adecuada y los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en límites fisiológicos normales, conlleva el riesgo potencial de complicaciones graves, generalmente debidas a la mala selección de la modalidad ventilatoria y/o de los parámetros de configuración asociados [3].

En la actualidad existen muchos modos de VM, algunos de ellos conocidos como modos de ventilación controlada (CMV) y asistida controlada (A/C) - control por volumen (V_T o \dot{V}_E), o control por presión (P_T) - que se utilizan en estados muy graves de la IRA [4]. Otros modos, se utilizan cuando el paciente ha superado la fase más aguda de la enfermedad pero aún necesita la ayuda mecánica para respirar. Entre los más conocidos se encuentran: SIMV (ventilación mandatoria sincrónica intermitente) [5], PSV (ventilación con presión de soporte) [6], y BIPAP (ventilación con presión positiva bifásica en la vía aérea) [7].

Los modos ventilatorios pueden ser escogidos y configurados dependiendo del estado de salud del paciente y de su nivel de consciencia. Los parámetros a configurar dependen de cada modalidad ventilatoria, sin embargo, entre los más comunes se encuentran la frecuencia respiratoria (f_R), el volumen circulante (V_T), la relación entre la duración de las fases inspiratoria y espiratoria (I:E), la presión inspiratoria máxima (MIP), la sensibilidad de disparo (trigger) y la presión positiva al final de la espiración (PEEP). Infortunadamente, a pesar de los innumerables modos que proporcionan los costosos ventiladores artificiales de última generación, la inexistencia de criterios o estándares adecuados para la selección de modos y parámetros de ventilación, conlleva la utilización generalizada de los modos ventilatorios más simples que normalmente requieren la sedación del paciente, cuando en muchos casos podría prescindirse de dicha sedación, seleccionando y configurando apropiadamente alguno de los modos de ventilación parcial disponibles en los ventiladores de última generación y que sumados a

un protocolo de destete validado permitirían reducir los costos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y adicionalmente acortar el tiempo de conexión al respirador artificial. Esto último, entre otras cosas, minimizaría las complicaciones y aceleraría la recuperación del paciente [8]. La selección del modo ventilatorio, los parámetros asociados y el protocolo de destete adecuados para determinado caso dependen exclusivamente del conocimiento y la experiencia del personal médico.

Diversos estudios han analizado las tendencias en la utilización de la ventilación mecánica [9] [8] [10]. En síntesis, se ha encontrado que hay una muy elevada variabilidad entre diferentes países con respecto a la selección de los modos ventilatorios y los protocolos de destete a pesar de la muy similar demografía de los pacientes. Por otra parte, se ha encontrado que los modos ventilatorios controlados son en general más utilizados que modos de soporte parcial como el SIMV o el PSV. Esto sugiere que los resultados de las investigaciones en ventilación mecánica y destete son incorporados en la práctica clínica muy lentamente y que además hacen falta herramientas que faciliten la configuración y toma de decisiones en los ajustes de la VM.

Todo lo anterior, sumado a la experiencia en modelado de sistemas biológicos del personal de la División de Señales y Sistemas Biomédicos (CREB-UPC) ha permitido formular una línea de investigación dentro de la cual se enmarca esta tesis como punto de partida, dirigido a la creación de herramientas que faciliten el aprendizaje, la investigación y la práctica clínica en torno al manejo y la configuración de la VM aplicada a pacientes con patologías respiratorias comunes. Más adelante en este capítulo, se exponen los objetivos de esta tesis, que si bien por su alcance no abarcan el tema de la ventilación mecánica de forma directa, sientan las bases para que puedan realizarse trabajos posteriores en esta línea de investigación.

2.4. Modelos propuestos en la literatura y su funcionalidad

2.4.1. Introducción

El sistema respiratorio es un sistema neurodinámico complejo con características muy interesantes que están relacionadas con otros sistemas de control fisiológico. A pesar de su complejidad, es mucho más asequible que otros sistemas desde el punto de vista de su modelado, por dos razones. La primera, es que el sistema respiratorio tiene una función altamente específica, que es el intercambio de O_2 y CO_2 . La segunda razón, es

que está estructuralmente bien organizado, con vías neuronales aferentes y eferentes muy definidas, procesos periféricos controlados y un controlador central. Al tratarse de un sistema en lazo cerrado, su mecanismo de control está definido por la interacción entre el controlador y los procesos periféricos que controla. Estos procesos son:

- El sistema de mecánica ventilatoria
- El proceso de intercambio de gases pulmonares.

Durante los últimos cincuenta años se han propuesto diferentes modelos del sistema respiratorio con diversos propósitos y con distintos grados de complejidad. Sin embargo, todavía no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual el controlador respiratorio procesa las entradas aferentes.

El estudio realizado en esta tesis para alcanzar los objetivos propuestos en la sección 2.5 no parte de cero. Es decir, intenta utilizar los modelos ya existentes encontrados en una exhaustiva revisión bibliográfica. Se analiza su idoneidad para dichos objetivos y se proponen los cambios y adaptaciones necesarias para ser utilizados como herramientas útiles al presente estudio tras un proceso de validación.

En la siguiente sub-sección se describen tres modelos del sistema de control respiratorio en los que se exploran diferentes conceptos de control. Se analizan sus características más relevantes y su capacidad en la simulación/predicción de patologías respiratorias, así como su respuesta ante estímulos que alteran la demanda ventilatoria. En la sub-sección final se describen modelos del proceso de mecánica ventilatoria capaces de reproducir las curvas características de la espirometría forzada en pacientes obstructivos y restrictivos.

2.4.2. Modelos del sistema respiratorio

Tradicionalmente, el sistema de control respiratorio ha sido modelado como un sistema realimentado que regula la homeostasis de los gases arteriales y mantiene el pH , tal como se presentó en la sub-sección 1.1.4. Alternativamente, el controlador respiratorio puede ser visto como un generador central de patrones, en el cual la actividad respiratoria rítmica se produce como respuesta a la realimentación aferente. Otros autores consideran que el controlador respiratorio puede funcionar como un regulador adaptativo y autoajutable que optimiza el patrón ventilatorio y la ventilación de acuerdo con medidas de eficiencia [11]. A continuación se describen modelos del sistema respiratorio que emplean los diferentes conceptos de control descritos anteriormente.

En la nomenclatura utilizada para describir los modelos se omite hacer referencia a la variable independiente (t), por simplicidad. De igual manera que aparece en los artículos originales. Las constantes se destacan en negrita.

2.4.2.1. Modelo propuesto por C. S. Poon (*MSR1*)

Chi-Sang Poon propuso un primer modelo del sistema respiratorio en 1987 [12] con el fin de describir la respuesta del sistema respiratorio en régimen permanente ante estímulos de hipercapnia y ejercicio. En dicho modelo aparece el concepto de un controlador óptimo que ajusta la ventilación en función del mínimo trabajo respiratorio. Posteriormente el modelo fue mejorado con la inclusión de elementos dinámicos que relacionan la actividad neuronal con la mecánica ventilatoria [13][14][15]. Adicionalmente el modelo hace distinción entre el trabajo mecánico de la respiración durante la inspiración y durante la espiración. Con estas mejoras, el modelo del sistema respiratorio propuesto por Poon (*MSR1*), ya no sólo ajusta la ventilación, sino el conjunto de variables asociadas con el patrón ventilatorio en función del mínimo trabajo respiratorio [16] (ver Figura 2.1).

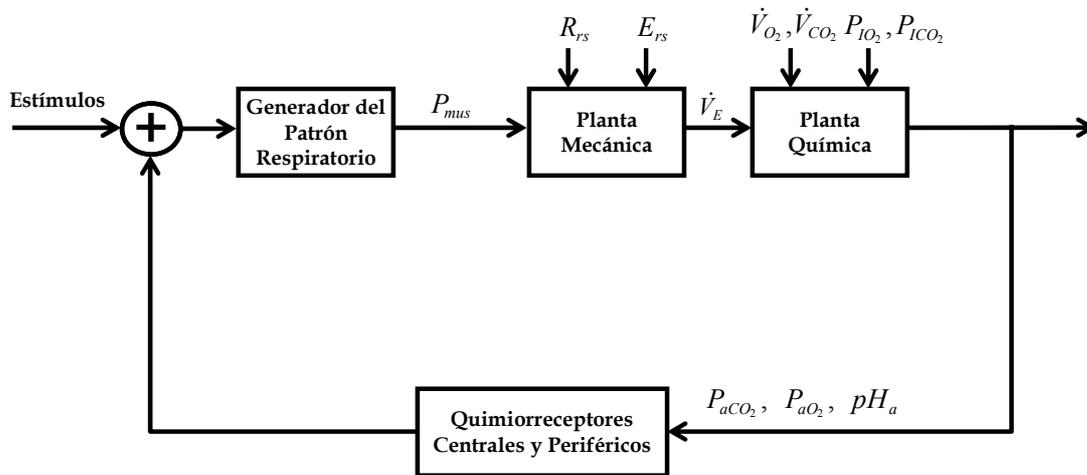


Figura 2.1: Diagrama de bloques del modelo del sistema de control respiratorio propuesto por C. S. Poon [16].

En *MSR1* el coste de la respiración tiene dos componentes: coste químico y coste mecánico, descritos por la expresión:

$$J = J_c + J_m = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln(\dot{W}_I + \lambda_2 \cdot \dot{W}_E) \quad (2.1)$$

El primer término de la función de coste (J_c), es el coste químico, en donde α es la sensibilidad y β el umbral de respuesta de los quimiorreceptores. De la ecuación de

balance de masas que describe el intercambio de gases se obtiene la presión parcial de CO_2 ¹:

$$P_{aCO_2} = P_{iCO_2} + \frac{863 \cdot \dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_E (1 - V_D/V_T)} \quad (2.2)$$

Observe que la ecuación (2.2) es similar a la (1.6) descrita en la sub-sección 1.1.4, toda vez que la ventilación alveolar (\dot{V}_A) está dada por el denominador del segundo término en (2.2). Como se ha mencionado en 1.1.4, esta ecuación no lineal es válida siempre y cuando se desprecie la relación de disociación sangre-gas para el CO_2 , que permite asumir la igualdad entre P_{aCO_2} y P_{ACO_2} . Similarmente para el intercambio de oxígeno se obtiene la siguiente expresión (similar a (1.7)):

$$P_{aO_2} = P_{iO_2} - \frac{863 \cdot \dot{V}_{O_2}}{\dot{V}_E (1 - V_D/V_T)} \quad (2.3)$$

Volviendo a la ecuación que describe el coste respiratorio (2.1), el segundo término representa el coste mecánico, en donde se discrimina el trabajo entre las fases inspiratoria y espiratoria ponderando su contribución con el término λ_2 . Los trabajos inspiratorio y espiratorio están dados por las expresiones:

$$\dot{W}_I = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_I} \frac{P(t) \cdot \dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} dt \quad (2.4)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_I}^{T_{TOT}} P(t) \cdot \dot{V}(t) dt \quad (2.5)$$

Donde ξ_1 y ξ_2 son factores de eficiencia mecánica y el parámetro n representa la variación no lineal de la eficiencia:

$$\xi_1 = 1 - \frac{P(t)}{P_{\max}}, \quad \xi_2 = 1 - \frac{P(t)}{\dot{P}_{\max}} \quad (2.6)$$

$P(t)$ es la presión muscular definida como una función a tramos. Durante la inspiración es una función cuadrática, y durante la espiración una exponencial decreciente en la que τ es la constante de tiempo post inspiratoria:

$$P(t) = a_1 t + a_2 t^2 \quad 0 \leq t \leq T_I \quad (2.7)$$

$$P(t) = P(T_I) \cdot e^{-(t-T_I)/\tau} \quad T_I \leq t \leq T_I + T_E \quad (2.8)$$

En la Figura 2.2 se muestran las curvas de presión muscular correspondientes a las ecuaciones (2.7) y (2.8) y las de flujo ventilatorio para difentes niveles de estímulo.

¹ $\dot{v}ar$ y $\ddot{v}ar$ corresponden a la primera y segunda derivadas de la variable en cuestión.

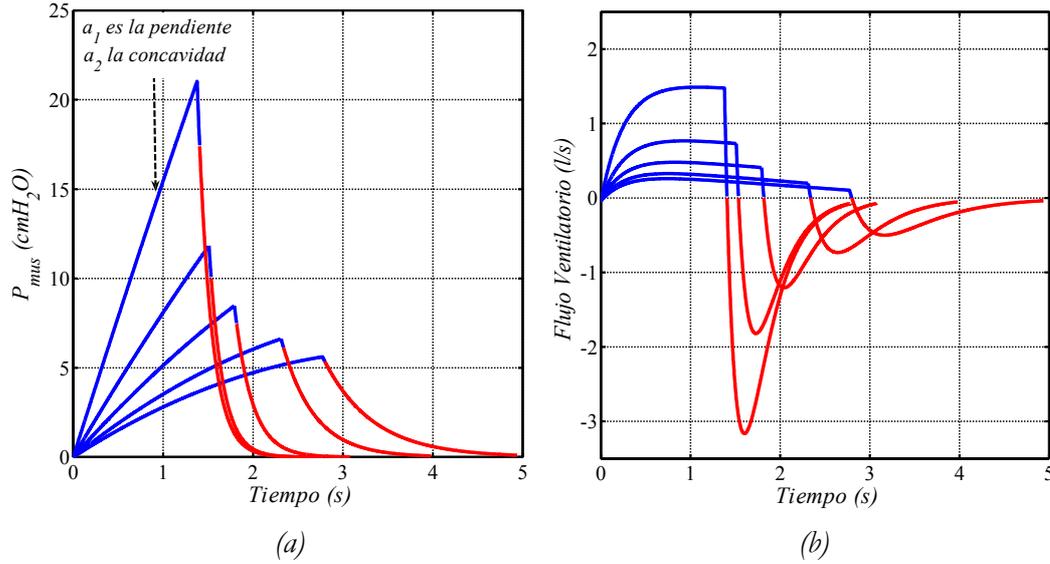


Figura 2.2: Señales de presión muscular en (a) y flujo ventilatorio en (b) durante un ciclo respiratorio para diferentes niveles de estímulo. La duración del ciclo se reduce a medida que aumenta el nivel de estímulo. El trazo azul corresponde a la inspiración y el rojo a la espiración.

En dicha Figura 2.2 se indica el significado de los parámetros a_1 (pendiente de la presión inspiratoria) y a_2 (concavidad de la curva de presión inspiratoria). Valores positivos de a_2 implican concavidad del trazo azul y valores negativos, convexidad del mismo. La duración del ciclo respiratorio se reduce a medida que aumenta el nivel de estímulo y la presión y el flujo máximos aumentan.

La ecuación que describe la ventilación \dot{V} (ecuación del movimiento) en este modelo [13] es:

$$P(t) = \dot{V}(t) \cdot R_{rs} + V(t) \cdot E_{rs} \quad (2.9)$$

Siendo R_{rs} y E_{rs} , la resistencia y la elastancia totales del sistema respiratorio para una planta mecánica de un solo compartimento (Figura 2.3). El volumen respiratorio, $V(t)$, se obtiene resolviendo la ecuación diferencial (2.9):

$$V(t) = \left[A_1 t + A_2 t^2 + A_3 \cdot \left(1 - e^{-(t/\tau_{rs})} \right) \right] \tau_{rs} / R_{rs} + V_0 \cdot e^{-(t/\tau_{rs})} \quad 0 \leq t \leq t_1 \quad (2.10)$$

$$V(t) = \frac{P(t_1)}{R_{rs} (1/\tau_{rs} - 1/\tau)} \cdot \left[e^{(t_1-t)/\tau} - e^{(t_1-t)/\tau_{rs}} \right] + V(t_1) \cdot e^{(t_1-t)/\tau_{rs}} \quad t_1 \leq t \leq t_1 + t_2 \quad (2.11)$$

En donde V_0 es el volumen al comienzo de la inspiración y τ_{rs} es la constante de tiempo del sistema de mecánica ventilatoria ($\tau_{rs} = R_{rs} / E_{rs}$). Por otra parte los términos simplificadores A_1, A_2 y A_3 empleados en las ecuaciones (2.10) y (2.11) son:

$$A_1 = a_1 - 2a_2\tau_{rs}, \quad A_2 = a_2, \quad A_3 = a_0 - a_1\tau_{rs} + 2a_2\tau_{rs}^2 \quad (2.12)$$

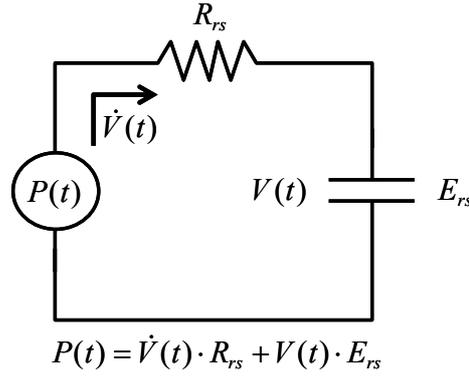


Figura 2.3: Planta mecánica utilizada por [13] para el cálculo de la ecuación del movimiento.

Una inspección cuidadosa de las ecuaciones (2.4) y (2.5) considerando la polaridad de las señales de presión muscular y flujo durante el ciclo respiratorio muestra que durante la espiración el trabajo respiratorio es negativo (debido a que $\dot{V}(t) < 0$ y $P(t) > 0$). Esta característica no parece apropiada para simular estímulos incrementales como hipercapnia o ejercicio que alteren la demanda ventilatoria (al igual que en la IRA), por tal razón, son propuestas ecuaciones alternativas para describir el trabajo mecánico [17]:

$$\dot{W}_I = \frac{1}{T_{TOR}} \int_0^{T_i} \left[\frac{P(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_I \ddot{V}(t)^2 \right] dt \quad (2.13)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOR}} \int_{T_i}^{T_{TOR}} \ddot{V}(t)^2 dt \quad (2.14)$$

La ecuación (2.13) postula que el trabajo durante la inspiración es una suma ponderada por el factor λ_I . La integral de la presión inspiratoria representa el coste de la ventilación de oxígeno durante contracción isométrica [17], y la magnitud promedio de la aceleración del volumen al cuadrado penaliza por igual la aceleración y la desaceleración del volumen y que en los dos casos implica trabajo inspiratorio extra. De la misma manera en la ecuación (2.14) el trabajo durante la espiración depende de qué tan uniforme sea el flujo espiratorio y siempre es positivo.

MSR1 es uno de los modelos más complejos en cuanto a la formulación de su controlador óptimo basado en la minimización del trabajo respiratorio. Sin embargo, sus plantas química y mecánica son limitadas, pues no incluyen la interacción con el sistema cardiovascular, el intercambio de gases en los tejidos corporales y cerebrales que pueden resultar fundamentales para la simulación de la interacción del sistema respiratorio con un ventilador mecánico.

Finalmente, la información que se tiene del modelo es su formulación analítica. Es decir, no hay disponible inicialmente ninguna implementación mediante una herramienta de simulación. Hay que destacar en este caso la complejidad del controlador que requiere encontrar unos parámetros minimizando una función de coste compuesta por integrales definidas cuyo intervalo de integración depende justamente de los parámetros a encontrar. La implementación del modelo y las modificaciones necesarias para la presente tesis se realiza con el software Matlab, utilizando la librería "Optimization Toolbox" (ver sub-sección 4.3.2).

2.4.2.2. Modelo propuesto por Fincham y Tehrani (*MSR2*)

Este modelo propuesto por Fincham & Tehrani en 1983 [18] y mejorado por Tehrani en 1993 [19], utiliza un controlador auto-adaptativo introducido por Priban & Fincham en 1965 [20]. Dicho controlador calcula los parámetros del patrón ventilatorio para cada ciclo respiratorio tal como evidencias recientes sugieren que ocurre en el sistema fisiológico real [11].

La Figura 2.4 muestra el diagrama de bloques del modelo del sistema respiratorio propuesto por Fincham & Tehrani (*MSR2*). Pueden distinguirse claramente dos secciones, el controlador y los procesos periféricos a controlar (la planta). *MSR2* es mucho más complejo que *MSR1* en cuanto a la inclusión de procesos periféricos ya que tiene en cuenta el intercambio de gases en los pulmones, en los tejidos del cuerpo y en el cerebro; los retardos en el transporte debidos a la circulación sanguínea y las relaciones de disociación sangre-gas. Las expresiones matemáticas que describen la planta y el controlador se presentan a continuación.

☞ *El intercambio de gases en los pulmones:*

$$(C_{VTCO_2} - C_{aCO_2}) \cdot \dot{Q}_T + (C_{VBCO_2} - C_{aCO_2}) \cdot \dot{Q}_B = \left(\frac{V_l}{P_B - 47} \right) \cdot \frac{dP_{ACO_2}}{dt} + G_1 \quad (2.15)$$

$$(C_{VTO_2} - C_{aO_2}) \cdot \dot{Q}_T + (C_{VBO_2} - C_{aO_2}) \cdot \dot{Q}_B = \left(\frac{V_l}{P_B - 47} \right) \cdot \frac{dP_{AO_2}}{dt} + G_2 \quad (2.16)$$

En donde C_{VTCO_2} y C_{VTO_2} son las concentraciones en sangre venosa tisular de CO_2 y O_2 respectivamente, similarmente C_{VBCO_2} y C_{VBO_2} las de sangre venosa cerebral, C_{aCO_2} y C_{aO_2} las concentraciones de gases arteriales, P_B la presión barométrica, V_l el volumen pulmonar que es la fracción del volumen circulante (V_T) que participa en el intercambio de gases mas la capacidad residual funcional ($V_T - V_D + FRC$), \dot{Q}_T y \dot{Q}_B los flujos de sangre tisular y cerebral respectivamente; y finalmente G_1 y G_2 son dos

factores que restringen la realización del intercambio alveolar de gases sólo a la fase inspiratoria, están dados por:

$$G_1 = \left(\frac{P_{ACO_2} - P_{ICO_2}}{P_B - 47} \right) \dot{V}_A, \quad G_2 = \left(\frac{P_{AO_2} - P_{IO_2}}{P_B - 47} \right) \dot{V}_A \quad \text{para} \quad \dot{V}_A \geq 0 \quad (2.17)$$

$$G_1 = G_2 = 0 \quad \text{para} \quad \dot{V}_A < 0 \quad (2.18)$$

En estas ecuaciones se asume que la presión parcial arterial de CO_2 es igual a la alveolar, y que la presión parcial alveolar de O_2 es 4 Torr mayor que la presión arterial.

➔ *Las relaciones de disociación entre las concentraciones de sangre y gas alveolar:*

$$C_{CO_2} = 0.016 \cdot P_{CO_2} \quad (2.19)$$

$$C_{O_2} = 0.2 \cdot \left(1 - e^{(-0.046 \cdot P_{O_2})} \right)^2 \quad (2.20)$$

donde C_{CO_2} y C_{O_2} están expresadas en $[l(STPD)/l]$.

➔ *El intercambio de gases en los tejidos del cuerpo*

Está dado por la siguiente ecuación de balance de masas, en la cual se asume que las concentraciones de gases en los tejidos corporales son iguales a las de la sangre venosa:

$$C_{VTCO_2} \cdot \dot{Q}_T = C_{aCO_2} \cdot \dot{Q}_T + MR_{TCO_2} - S_T \cdot \frac{dC_{TCO_2}}{dt} \quad (2.21)$$

$$C_{VTO_2} \cdot \dot{Q}_T = C_{aO_2} \cdot \dot{Q}_T - MR_{TO_2} - S_T \cdot \frac{dC_{TO_2}}{dt} \quad (2.22)$$

En donde MR_{TCO_2} y MR_{TO_2} son los ratios metabólicos en $[l/s]$ de producción y consumo de CO_2 y O_2 respectivamente, C_{TCO_2} y C_{TO_2} , las concentraciones de gases en los tejidos del cuerpo expresadas en $[l(STPD)/l]$ y S_T representa el espacio equivalente de almacenamiento de gas en los tejidos corporales (50 l para un sujeto adulto sano).

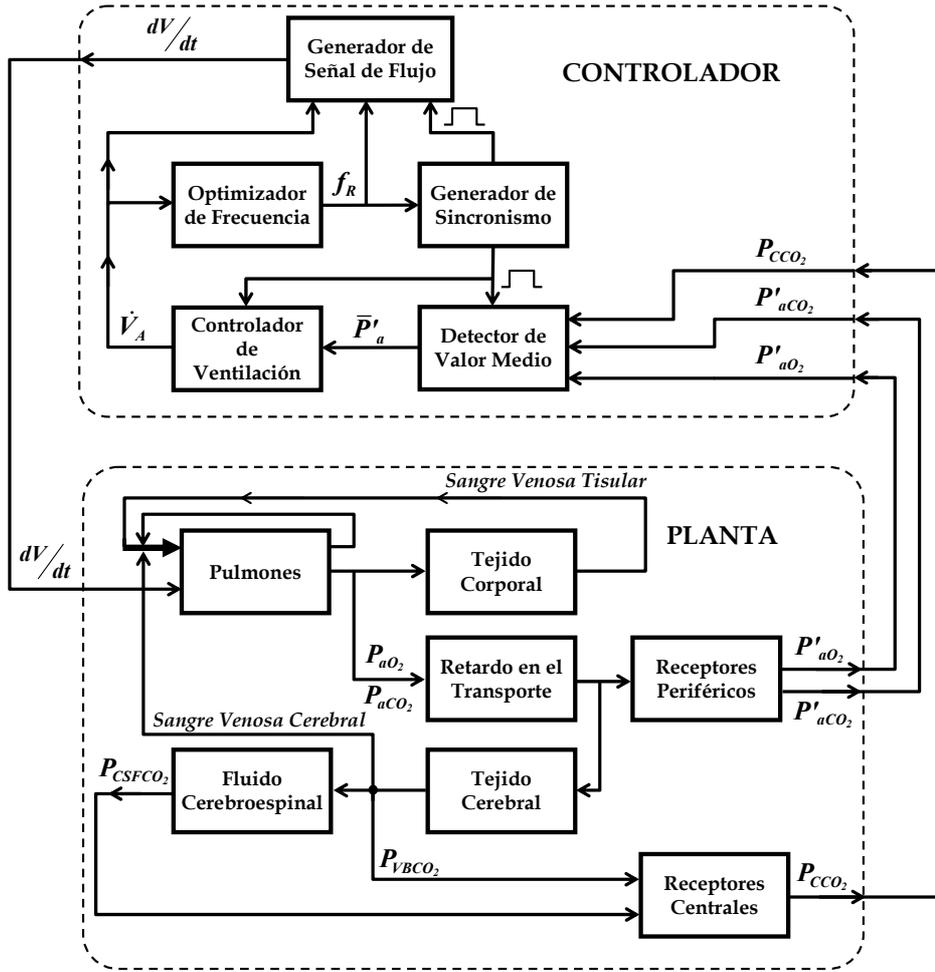


Figura 2.4: Diagrama de bloques del modelo del sistema respiratorio propuesto por Fincham y Tebrani [19] [18] [21]

➤ Retardo en el transporte:

El retardo en el transporte de los gases arteriales desde los capilares pulmonares hasta los receptores periféricos y el tejido cerebral es del orden de 10 s.

➤ El intercambio de gases en el tejido cerebral:

$$C_{VBCO_2} \cdot \dot{Q}_B = C'_{aCO_2} \cdot \dot{Q}_B + MR_{BCO_2} - S_B \cdot \frac{dC_{BCO_2}}{dt} \quad (2.23)$$

$$C_{VBO_2} \cdot \dot{Q}_B = C'_{aO_2} \cdot \dot{Q}_B - MR_{BO_2} - S_B \cdot \frac{dC_{BO_2}}{dt} \quad (2.24)$$

En donde MR_{BCO_2} y MR_{BO_2} son los ratios metabólicos de producción y consumo de CO_2 y O_2 en el cerebro en $[l/s]$, C'_{aCO_2} y C'_{aO_2} , las concentraciones de gases arteriales retardadas por el transporte en la circulación sanguínea (superíndice prima, '), C_{BCO_2} y C_{BO_2} , las concentraciones de gases en los tejidos cerebrales y S_B representa el

espacio equivalente de almacenamiento de gas en los tejidos cerebrales (1.1 l para un sujeto adulto sano).

➤ *Balance de masas en el fluido cerebroespinal*

La ecuación de difusión para el CO_2 a través de la barrera entre la sangre y el fluido cerebroespinal es la siguiente:

$$\frac{dP_{CSFCO_2}}{dt} = \frac{1}{320} (P_{VBCO_2} - P_{CSFCO_2}) \quad (2.25)$$

En la anterior ecuación la constante 320 s describe el tiempo de difusión del CO_2 entre la sangre venosa y el fluido cerebroespinal.

➤ *Receptores centrales*

La presión de CO_2 detectada por los quimiorreceptores centrales (P_{CCO_2}) corresponde a la P_{CO_2} existente a una profundidad d por debajo de la superficie de la médula y es una función de la presión parcial de CO_2 en el fluido cerebroespinal (P_{CSFCO_2}) y de la presión parcial de CO_2 en la sangre venosa cerebral (P_{VBCO_2}):

$$P_{CCO_2} = P_{VBCO_2} + (P_{CSFCO_2} - P_{VBCO_2}) \cdot e^{\left[-d \cdot \sqrt{\dot{Q}_B \cdot K_C}\right]} \quad (2.26)$$

En donde K_C es una constante de los quimiorreceptores centrales (igual a $346000 \text{ s/cm}^2 \cdot l$ para un sujeto adulto normal) y d para un adulto sano tiene un valor aproximado de $15 \cdot 10^{-3} \text{ cm}$.

➤ *Receptores periféricos*

La respuesta de los receptores periféricos está basada en la teoría de múltiples factores de Gray [22], en la que el aumento en la ventilación alveolar depende de la presión arterial de CO_2 y de la cantidad de iones hidrógeno (H^+):

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{V}_{A(basal)}} = 0.22 \cdot H^+ + 0.262 \cdot P_{aCO_2} + G_3 - \beta \quad (2.27)$$

En esta ecuación β es una constante del controlador con valor 17.4, la ventilación alveolar basal ($\dot{V}_{A(basal)}$) para un adulto sano normal es aproximadamente de 0.0673 l/s y G_3 es la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a las perturbaciones debidas al nivel de oxígeno arterial:

$$G_3 = 4.72 \times 10^{-9} \cdot (104 - \bar{P}'_{aO_2})^{4.9} \quad \text{para } \bar{P}'_{aO_2} < 104 \text{ Torr} \quad (2.28)$$

$$G_3 = 0 \quad \text{para } \bar{P}'_{aO_2} \geq 104 \text{ Torr} \quad (2.29)$$

Fincham & Tehrani [18] incluyen en la ecuación (2.27) la actividad de los receptores centrales, asumiendo un aporte sensorial equivalente al de los receptores periféricos, lo que permite formular la siguiente expresión:

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{V}_{A(basal)}} = 0.11 \cdot H_a^{+'} + 0.131 \cdot P'_{aCO_2} + 0.11 \cdot H_{CSF}^+ + 0.131 \cdot P_{CSFCO_2} + G_3 - \beta \quad (2.30)$$

Con el fin de formular la ecuación (2.30) en términos de P_{aCO_2} , se simulan diferentes niveles de hipoxia e hipercapnia utilizando la ecuación (2.27) y se obtienen las siguientes expresiones:

$$H_a^{+'} = 0.65 \cdot P_{aCO_2} + 13.5 \quad (2.31)$$

$$H_{CFS}^+ = \frac{\delta \cdot \lambda}{(B_{HCO_3})_{CFS}} \cdot P_{CSFCO_2} \quad (2.32)$$

en donde B_{HCO_3} en $[l(STPD)/l]$ es la concentración de bicarbonato en el CSF , δ en $[l(STPD)/l/Torr]$ es el factor de solubilidad del CO_2 en el CSF y λ la constante de disociación del ácido carbónico (H_2CO_3) en $[nmol/l]$.

Remplazando las ecuaciones (2.31) y (2.32) en (2.30) y asumiendo que B_{HCO_3} , δ y λ permanecen constantes, se obtiene la ecuación (2.33), que tal y como se describe más adelante es utilizada por el controlador respiratorio para determinar la amplitud de la ventilación alveolar:

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{V}_{A(basal)}} = 0.2025 \cdot \bar{P}'_{aCO_2} + 0.2332 \cdot \bar{P}_{CCO_2} + G_3 - \beta \quad (2.33)$$

➤ Flujo sanguíneo

Los valores de gasto cardiaco tisular (\dot{Q}_T) y flujo de sangre cerebral (\dot{Q}_B) se obtienen mediante un modelo lineal paramétrico que relaciona el flujo sanguíneo con los ratios metabólicos y las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono [21].

➤ Controlador

Aún cuando la planta de $MSR2$ es continua, su controlador es discreto para facilitar la implementación de la característica más interesante del modelo, que es su capacidad de auto-ajustar la ventilación y el patrón ventilatorio al final de cada ciclo respiratorio a partir de las señales captadas por los quimiorreceptores. Para esto es fundamental el generador de sincronismo (Figura 2.4), que produce una señal de control a partir de la frecuencia respiratoria del ciclo anterior. Esta señal sincroniza el cálculo de las presiones parciales promedio durante el ciclo ($\bar{P}_{aCO_2}, \bar{P}_{aO_2}, \bar{P}_{CCO_2}$) con el cálculo de la ventilación

alveolar requerida para el siguiente ciclo respiratorio y habilita la generación de la señal de flujo ventilatorio.

El controlador recibe continuamente la información enviada por los quimiorreceptores centrales (P_{CCO_2}) y periféricos (retardada por el transporte circulatorio, P'_{aCO_2} y P'_{aO_2}) y calcula el valor medio de las presiones parciales de O_2 y CO_2 durante cada ciclo respiratorio. Los resultados del cálculo de estas presiones parciales promedio (\bar{P}_{CCO_2} , \bar{P}'_{aCO_2} y \bar{P}'_{aO_2}) se transmiten al controlador de ventilación que calcula la amplitud de la ventilación alveolar (\dot{V}_A) mediante la ecuación (2.33) [18].

La ventilación alveolar varía durante el ciclo respiratorio siguiendo una onda sinusoidal, originando intervalos de inspiración y espiración de igual duración:

$$\frac{dV_A(t)}{dt} = \pi \cdot \dot{V}_A \cdot \text{sen}(2\pi f_{Rt}) \quad (2.34)$$

La frecuencia respiratoria es regulada por el controlador con un criterio de optimización consistente en realizar el mínimo trabajo para respirar [23]:

$$f_{R-Otis, et al.} = \frac{-E_{rs}V_D + \sqrt{(E_{rs}V_D)^2 + 4E_{rs}R_{rs}\pi^2V_D\dot{V}_A}}{2\pi^2R_{rs}V_D} \quad (2.35)$$

La frecuencia respiratoria depende de las variables mecánicas del sistema respiratorio, de la ventilación alveolar (\dot{V}_A) y del volumen de espacio muerto (V_D). Este último calculado con la expresión:

$$V_D = 0.1698 \cdot \dot{V}_A + 0.1587 \quad (2.36)$$

Mediante este controlador, se incluye el reflejo Hering Breuer permitiendo al controlador modificar el ritmo y la amplitud de la respiración al final de cada ciclo.

Autores como Mead, Widdicombe y Nadel han planteado ecuaciones alternativas para el cálculo de la frecuencia respiratoria [24], susceptibles de ser una formulación más conveniente para el estudio de estímulos incrementales y patologías. La ecuación de Mead [25] se basa en la integral de la presión inspiratoria óptima, como una medida de la energía consumida por los músculos respiratorios en la ventilación:

$$f_{R-Mead} = \sqrt[3]{\frac{E_{rs}^2\dot{V}_A}{4\pi^2R_{rs}^2V_D}} \quad (2.37)$$

La ecuación formulada por Widdicombe y Nadel [26] está basada en los principios de minimización del trabajo ventilatorio y el esfuerzo muscular durante la inspiración. Pero en este caso, considera además el efecto que la variación de la resistencia de la vía

aérea tiene sobre la frecuencia respiratoria. Por razones técnicas en su validación, es aplicable únicamente a niveles de ventilación altos, es decir niveles elevados de ejercicio:

$$f_{R-Widd\&Nadel} = \sqrt{\frac{E_{rs}\dot{V}_A}{4R_{rs}V_D}} \quad (2.38)$$

El controlador de *MSR2* ajusta el patrón ventilatorio de forma similar a *MSR1*, es decir a partir de la minimización del trabajo respiratorio. Sin embargo, a diferencia de *MSR1*, este modelo no ajusta la relación entre las fases inspiratoria y espiratoria, sino que la mantiene constante, en proporción 1:1, modificando la frecuencia respiratoria según la expresión utilizada para tal fin (2.35), (2.37) ó (2.38). Si bien, la anterior característica hace que este modelo sea menos versátil que *MSR1* para la simulación de diferentes patrones ventilatorios, ofrece ventajas en su planta química que lo hacen muy interesante para la simulación de patologías respiratorias, cardíacas y estímulos ventilatorios, pues incluye la interacción con el sistema cardiovascular, el intercambio de gases en los tejidos del cuerpo y el cerebro y los retardos debidos al transporte de gases.

Igual que en el caso del modelo *MSR1*, sólo se dispone de la descripción analítica del modelo *MSR2* a partir de los artículos [18] [19]. Su compleja implementación se realiza mediante Simulink del software Matlab (ver sub-sección 6.2.2).

2.4.2.3. Modelo propuesto por Fan & Khoo (*MSR3*)

MSR3 es el modelo más reciente y completo de los tres incluidos en el estudio, sus autores [27] lo han llamado Pneuma. Es el resultado de la integración de diferentes modelos de los sistemas cardiovascular y respiratorio publicados anteriormente. Fue diseñado con el propósito de simular la dinámica del control cardiorrespiratorio durante vigilia, las diferentes fases del sueño, y la aparición de trastornos como apneas y microdespertares. Sin embargo, puede resultar útil en la simulación de estímulos y patologías respiratorias.

La arquitectura de Pneuma está compuesta por tres compartimientos principales (ver Figura 2.5): el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular forman la planta y el centro de control neuronal es el controlador. Una de las características más interesantes de *MSR3* es que incorpora la interacción cardiorrespiratoria. A continuación se describen la arquitectura del modelo y las expresiones matemáticas implicadas.

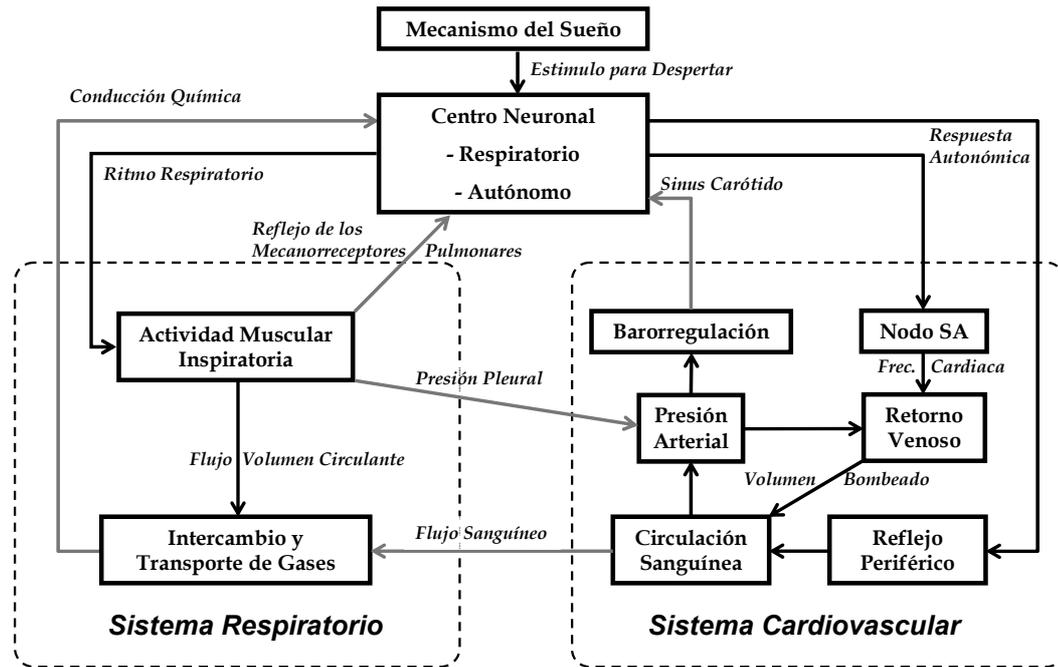


Figura 2.5: Diagrama de bloques del modelo del sistema respiratorio propuesto por Fan y Khoo [27]

➤ Intercambio de gases en los pulmones

El intercambio de CO_2 y O_2 en los pulmones ha sido modelado asumiendo un sistema dinámico de primer orden descrito por M.C.K. Khoo en 1990 [28]. A diferencia de otros modelos en las ecuaciones de balance de masas de MSR3 no se habla de presiones parciales inspiradas de los gases ($P_{I_{O_2}}$ y $P_{I_{CO_2}}$) porque se tiene en cuenta la caída progresiva de presión debida a los diferentes sectores del espacio muerto anatómico, por lo tanto, en su reemplazo para mayor precisión se utilizan las presiones parciales de espacio muerto $P_{a_{CO_2}}$ y $P_{a_{O_2}}$ en su sector más próximo a los alvéolos ($P_{d(s)CO_2}$ y $P_{d(s)O_2}$):

$$V_{CO_2} \cdot \frac{dP_{ACO_2}}{dt} = 863 \cdot \dot{Q} \cdot (C_{VCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A (P_{d(s)CO_2} - P_{ACO_2}) \quad (2.39)$$

$$V_{O_2} \cdot \frac{dP_{AO_2}}{dt} = 863 \cdot \dot{Q} \cdot (C_{VO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A (P_{d(s)O_2} - P_{AO_2}) \quad (2.40)$$

Las anteriores dos ecuaciones describen el intercambio de gases durante la inspiración. Durante la espiración el balance de masas está dado por:

$$V_{CO_2} \cdot \frac{dP_{ACO_2}}{dt} = 863 \cdot \dot{Q} \cdot (C_{VCO_2} - C_{aCO_2}) \quad (2.41)$$

$$V_{O_2} \cdot \frac{dP_{AO_2}}{dt} = 863 \cdot \dot{Q} \cdot (C_{VO_2} - C_{aO_2}) \quad (2.42)$$

Las presiones parciales de espacio muerto durante la inspiración son calculadas con las siguientes expresiones [28]:

$$V_{d(1)} \cdot P_{d(1)CO_2} = \dot{V} (P_{ICO_2} - P_{d(1)CO_2}) \quad (2.43)$$

$$V_{d(i)} \cdot P_{d(i)CO_2} = \dot{V} (P_{d(i-1)CO_2} - P_{d(i)CO_2}) \quad \text{para } 2 \leq i \leq 5$$

$$V_{d(1)} \cdot P_{d(1)O_2} = \dot{V} (P_{IO_2} - P_{d(1)O_2}) \quad (2.44)$$

$$V_{d(i)} \cdot P_{d(i)O_2} = \dot{V} (P_{d(i-1)O_2} - P_{d(i)O_2}) \quad \text{para } 2 \leq i \leq 5$$

y similarmente durante la espiración:

$$V_{d(i)} \cdot P_{d(i)CO_2} = \dot{V} (P_{d(i+1)CO_2} - P_{d(i)CO_2}) \quad \text{para } 1 \leq i \leq 4 \quad (2.45)$$

$$V_{d(5)} \cdot P_{d(5)CO_2} = \dot{V} (P_{ACO_2} - P_{d(5)CO_2})$$

$$V_{d(i)} \cdot P_{d(i)O_2} = \dot{V} (P_{d(i+1)O_2} - P_{d(i)O_2}) \quad \text{para } 1 \leq i \leq 4 \quad (2.46)$$

$$V_{d(5)} \cdot P_{d(5)O_2} = \dot{V} (P_{AO_2} - P_{d(5)O_2})$$

➔ *Mezcla cardiovascular, convección y disociación*

A diferencia de los anteriores modelos presentados, *MSR3* no utiliza aproximaciones simples para relacionar las presiones parciales alveolares con las arteriales; por el contrario el proceso es modelado asumiendo un sistema dinámico de segundo orden que describe la mezcla cardiovascular [29]:

$$\ddot{P}_{aCO_2} = \frac{1}{(T_1 * T_2)} [P_{ACO_2} (t - T_a) - (T_1 + T_2) \dot{P}_{aCO_2} - P_{aCO_2}] \quad (2.47)$$

$$\ddot{P}_{aO_2} = \frac{1}{(T_1 * T_2)} [P_{AO_2} (t - T_a) - (T_1 + T_2) \dot{P}_{aO_2} - P_{aO_2}] \quad (2.48)$$

En donde T_a es la convección cardiovascular ($T_a = K_{dp} / \dot{Q}$), siendo K_{dp} la constante de tiempo que representa el retardo en el transporte de la sangre hasta los quimiorreceptores. T_1 y T_2 son constantes de tiempo para la mezcla cardiovascular.

La ecuación de disociación sangre-gas para el dióxido de carbono [30]:

$$C_{aCO_2} = Z * C_2 \left(\frac{F_{CO_2}^{1/a_2}}{1 + F_{CO_2}^{1/a_2}} \right) \quad (2.49)$$

en donde:

$$F_{CO_2} = \frac{P_{ACO_2} (1 + \beta_2 P_{AO_2})}{k_2 (1 + \alpha_2 P_{AO_2})} \quad (2.50)$$

Similarmente para el oxígeno:

$$C_{aO_2} = Z * C_1 \left(\frac{F_{O_2}^{1/a_1}}{1 + F_{O_2}^{1/a_1}} \right) \quad (2.51)$$

en donde:

$$F_{O_2} = \frac{P_{AO_2}(1 + \beta_1 P_{ACO_2})}{k_1(1 + \alpha_1 P_{ACO_2})} \quad (2.52)$$

Siendo $a_1, a_2, k_1, k_2, \alpha_1, \alpha_2, \beta_1$, y β_2 , parámetros de las ecuaciones propuestas por Spencer et al., en 1979 [30], Z , el factor de conversión molar y C_1 y C_2 , las concentraciones máximas de oxígeno ligado a hemoglobina y dióxido de carbono respectivamente.

➤ Intercambio de gases en los tejidos del cuerpo

Las ecuaciones propuestas por Khoo [28] para este proceso son similares a las descritas en MSR2:

$$V_{TCO_2} \cdot \dot{C}_{VCO_2} = MR_{CO_2} + \dot{Q}(C_{aCO_2} - C_{VCO_2}) \quad (2.53)$$

$$V_{TO_2} \cdot \dot{C}_{VO_2} = -MR_{O_2} + \dot{Q}(C_{aO_2} - C_{VO_2}) \quad (2.54)$$

Siendo V_{TCO_2} y V_{TO_2} en [l], los espacios equivalentes de almacenamiento de gas en los tejidos corporales (S_T en MSR2).

➤ Intercambio de gases en el tejido cerebral

La tensión de CO_2 en el cerebro depende sensiblemente de los ratios metabólicos y del flujo sanguíneo. La ecuación de balance de masa en el intercambio de gases cerebral [28][31]:

$$S_{bCO_2} \cdot \dot{P}_{bCO_2} = MR_{bCO_2} + \dot{Q}_b \cdot S_{CO_2} (P_{aCO_2} - P_{bCO_2}) - h \quad (2.55)$$

En donde S_{bCO_2} en [$ml/(100g \cdot Torr)$] y S_{CO_2} en [$ml/(ml \cdot Torr)$], son respectivamente, las pendientes de la curva de disociación en el tejido cerebral (por unidad de tejido cerebral) y en la sangre, h es una constante con valor cuyo valor por unidad de tejido cerebral es $0.01833 \text{ ml}/(s \cdot 100g)$. La variación del flujo sanguíneo cerebral se puede obtener de la ecuación cuadrática [28]:

$$\dot{Q}_b^2 - [1 + 0.03(P_{bCO_2} - 40)] \dot{Q}_{b0} \cdot \dot{Q}_b + 0.03(MR_{bCO_2} - h) \dot{Q}_{b0} / S_{CO_2} = 0 \quad (2.56)$$

En donde \dot{Q}_{b0} es el flujo de sangre en el cerebro por unidad de tejido cerebral en situación basal, con un valor de $0.8333 \text{ ml}/(s \cdot 100g)$.

➤ Controlador ventilatorio

Una parte del Centro de Control Neuronal se encarga de generar la respuesta ventilatoria a partir de las señales enviadas por los quimiorreceptores centrales y

periféricos. Los quimiorreceptores centrales responden principalmente a los cambios en el CO_2 , mientras los periféricos responden tanto al oxígeno como al dióxido de carbono. La conducción de los quimiorreceptores centrales (D_c) y periféricos (D_p) está dada respectivamente por las expresiones [28]:

$$D_c = G_c (P_{bCO_2} - I_c) \quad (2.57)$$

$$D_p = G_p (P_{aCO_2} - I_p)(102.4 - SaO_2) \quad (2.58)$$

En donde, G_c y G_p , son las ganancias de los quimiorreceptores centrales y periféricos respectivamente, de forma similar, I_c e I_p son los umbrales de apnea para cada quimiorreceptor. En los casos en los que D_c o D_p sea negativo, se reemplaza su valor por 0. La saturación de oxígeno (SaO_2) se puede calcular en función de la P_{aO_2} [32]:

$$SaO_2 = 102.4 \cdot \left(1 - 2.4 \cdot e^{\left[-0.05 \cdot P_{aO_2}\right]}\right) \quad (2.59)$$

La respuesta ventilatoria total está dada por: $D_T = D_c + D_p$. Sin embargo, en *MSR3* la respuesta ventilatoria (D_T) es modulada por el mecanismo del sueño, que en esta tesis no es considerada y por tanto se prescinde de su descripción.

La señal generada por el controlador para activar la mecánica ventilatoria es la conducción neuromuscular N :

$$N(t) = \begin{cases} \int_0^{T_I} D_T dt & 0 \leq t \leq T_I \\ 0 & T_I \leq t \leq T_{TOT} \end{cases} \quad (2.60)$$

La conducción neuromuscular es modulada por la autorritmicidad, que en *MSR3* es una onda cuadrada de amplitud unitaria con duración y ciclo de dureza fijos ($T_{TOT} = 4$ s, $T_I = 1.5$ s). Estos valores de la frecuencia respiratoria y de la relación I:E no varían según los propios autores, porque durante el sueño, cuyo estudio es el principal objetivo de *Pneuma*, se mantienen casi constantes. Sin embargo, esta es la principal deficiencia de *MSR3*, toda vez que la frecuencia respiratoria y la duración de las fases de inspiración y espiración son algunos de los parámetros más importantes y variantes en la simulación del patrón ventilatorio bajo la influencia de diferentes niveles de estímulo y patologías respiratorias.

➤ *Actividad muscular respiratoria*

El compartimiento encargado de la mecánica ventilatoria (Actividad Muscular Inspiratoria en la Figura 2.5) recibe la señal de conducción neuromuscular y genera una

señal de flujo ventilatorio basado en la transformación de la actividad neuronal en presión isométrica sobre los músculos respiratorios. Existen diferentes relaciones entre conducción neuromuscular ($N(t)$) y presión isométrica sobre los músculos respiratorios a capacidad residual funcional ($P^{FRC}(t)$) [13]. *MSR3* utiliza la siguiente expresión [14]:

$$P^{FRC}(t) = N(t) - N(t-1) + \left[\dot{N}(t)RC + P^{FRC}(t-1) - N(t-1) \right] \left[e^{(-\Delta t/RC)} - 1 \right] + P^{FRC}(t-1) \quad (2.61)$$

En donde RC es la constante de tiempo de reacción de los músculos y vale 60 ms [13].

El flujo respiratorio se obtiene igualando la fuerza generada por los músculos respiratorios con la presión del sistema respiratorio, despreciando además la actividad muscular durante la espiración:

$$\dot{V}_t = \frac{\sqrt{\left(0.25GP_0^{V_T} + b^{V_T} + GV_T E + GP_E - GP_{AO}\right)^2 + 4b^{V_T} \left(GP_0^{V_T} - GV_T E - GP_E + GP_{AO}\right)}}{2} - \frac{0.25GP_0^{V_T} + b^{V_T} + GV_T E + GP_E - GP_{AO}}{2} \quad (2.62)$$

En donde G es la conductancia de la vía aérea, E la elastancia del sistema respiratorio, P_E y P_{AO} , las presiones espiratoria y externa respectivamente, V_T , el volumen circulante en el instante de tiempo t , $P_0^{V_T}$ es la presión muscular inspiratoria a volumen V_T , que en función de $P^{FRC}(t)$ es:

$$P_0^{V_T} = P^{FRC}(t)e^{-V_T/0.28VC} \quad (2.63)$$

b^{V_T} es la asíntota de flujo en la curva hiperbólica que relaciona presión y flujo. Para una descripción detallada de esta variable, véase la referencia [14].

La ecuación (2.63) permite calcular la presión muscular inspiratoria a un determinado volumen, pero con la restricción de que el flujo sea nulo. La ecuación utilizada para calcular la presión muscular inspiratoria (P_{mus}) a diferentes flujos ventilatorios es [13]:

$$P_{mus} = \left[P_0^{V_T} \left(b^{V_T} - 0.25\dot{V}_T \right) / \left(\dot{V}_T + b^{V_T} \right) \right] - P_E \quad (2.64)$$

➤ Presión pleural

La presión pleural influye en la presión arterial, incrementando el retorno venoso y reduciendo el gasto cardiaco. La presión pleural (P_{pl}) resulta de la combinación entre la fuerza de los músculo respiratorios y la presión estática de la caja torácica [33]:

$$P_{pl} = P_{AO} - \left(K_{1,AW} + K_{2,AW} |\dot{V}_T| \right) \dot{V}_T - \frac{P_0^{V_T} (b^{V_T} - 0.25\dot{V}_T)}{(\dot{V}_T + b^{V_T})} - P_E + R_{CW}\dot{V}_T + E_{CW}V_T \quad (2.65)$$

En donde $K_{1,AW}$ y $K_{2,AW}$ son constantes de presión de la vía aérea superior. R_{CW} y E_{CW} son la resistencia y la elastancia de la caja torácica respectivamente.

➤ Sistema Cardiovascular

Si bien, en esta tesis no se estudia el sistema cardiovascular, y tampoco su interacción con el sistema respiratorio, resulta interesante describir las características más relevantes de este sistema incluidas en *MSR3*.

En primera instancia, *MSR3* integra el sistema respiratorio descrito en los numerales anteriores con diferentes modelos que conforman el sistema cardiovascular. Entre los componentes incluidos más importantes están: un modelo no lineal del compartimiento sinusal carotídeo estimulado por la presión arterial [34], el nodo sino-auricular que regula la frecuencia cardíaca a partir del control simpático y parasimpático [34], la resistencia vascular periférica controlada por la actividad α -simpática [34], un submodelo de la dinámica sanguínea basado en un modelo simple de dos elementos de Windkessel [35], un componente que controla los cambios en el volumen de sangre bombeado a partir de los cambios en el retorno venoso y la contractibilidad cardíaca [36].

Los modelos de Ursino y Lodi [34], y Ursino y Maggoso [37], describen los procesos más conocidos de la interacción entre los sistemas cardiovascular y respiratorio, como son: los reflejos de los barorreceptores, quimiorreceptores y los mecanorreceptores pulmonares. Todos estos reflejos afectan la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. Otros procesos que implican interacción cardiorrespiratoria y que se incluyen en el modelo son el origen de la Arritmia Sinusal Respiratoria (RSA), la modulación de la presión pleural y el flujo sanguíneo [38] [35]. La RSA originada presumiblemente en la parte central de la médula, en donde se originan también los procesos inspiratorios y espiratorios, aumenta la frecuencia cardíaca durante la inspiración y la reduce durante la espiración. Los cambios en la presión pleural (es negativa) afectan mediante modulación a la presión arterial.

Como se ha mencionado antes y como resulta evidente en la anterior descripción, *MSR3* es el modelo más completo de los tres incluidos en este estudio. Sin embargo, al tratarse de un modelo implementado para la simulación de los sistemas respiratorio y cardiovascular durante fases de sueño y vigilia, asume que la frecuencia respiratoria es

aproximadamente constante y por tanto el controlador no ajusta dicha variable en respuesta a estímulos o patologías, lo cual puede resultar irrelevante para estudios en el contexto sueño-vigilia, pero de ninguna manera resulta coherente con el comportamiento del sistema respiratorio durante estímulos de ejercicio, hipercapnia o bajo el efecto de patologías respiratorias. Por otra parte, a pesar de la complejidad introducida en Pneuma (ver Figura 2.6), la planta mecánica implementada no es lo suficientemente completa como para simular patologías respiratorias durante ventilación espontánea.

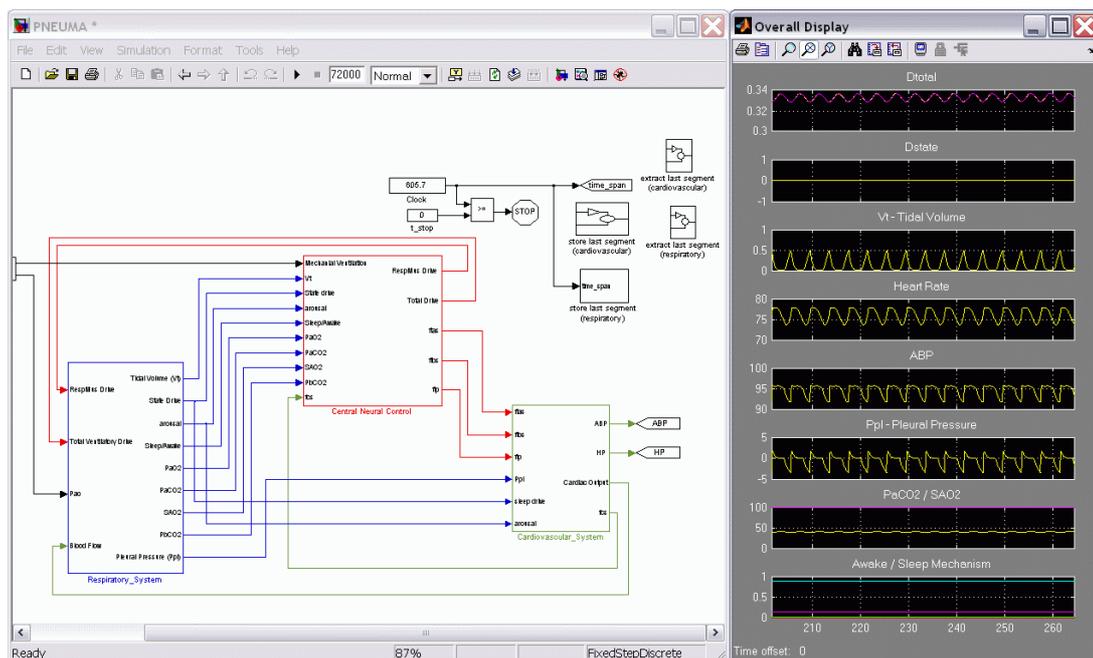


Figura 2.6: Vista del diagrama de bloques y gráficas del modelo MSR3 (Pneuma) implementado en Simulink por sus autores [39].

A diferencia de los modelos MSR1 y MSR2 que han sido implementados en esta tesis a partir de información consultada en la literatura, MSR3 ha sido implementado por sus autores y tanto el modelo en Simulink como la documentación relacionada son de libre acceso y descarga desde el Centro de Recursos para la Simulación Biomédica de la Universidad del Sur de California (USC) [39]. En la Figura 2.6 se muestra el diagrama de bloques en Simulink de MSR3 y las gráficas disponibles.

MSR3 cuenta además con una interface gráfica desarrollada en Matlab, que permite ajustar constantes, valores iniciales y aplicar estímulos sin necesidad de modificar el modelo. En la Figura 2.7 se muestra una vista de la interface gráfica de Pneuma.

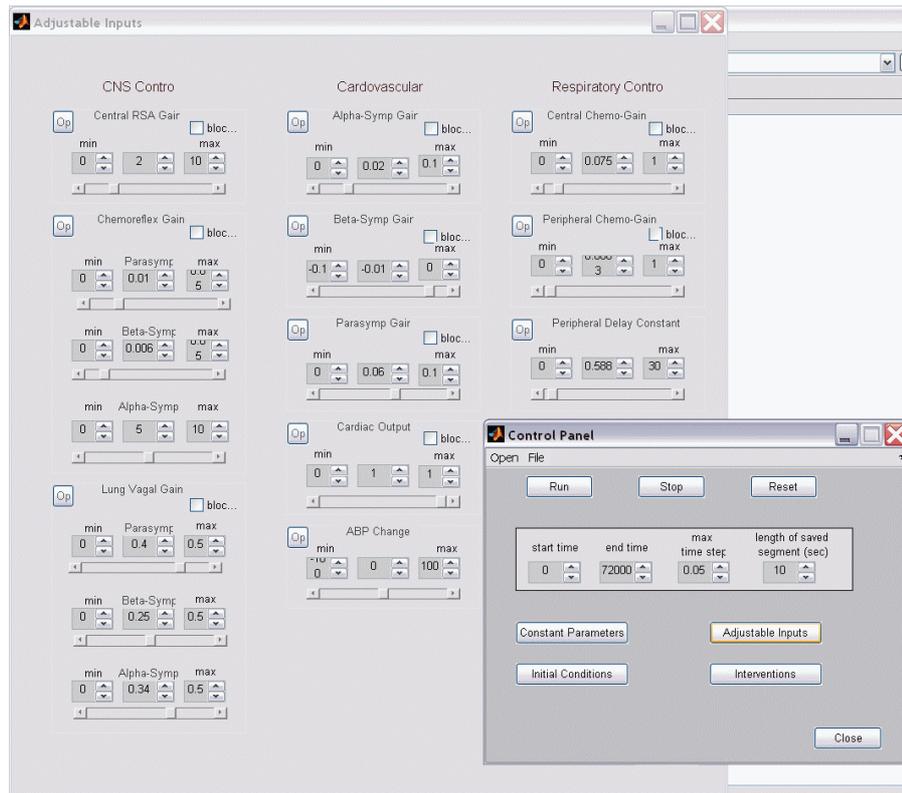


Figura 2.7: Interface gráfica de MSR3 (Pneuma). El panel de control da acceso a diferentes paneles desde los cuales se pueden modificar constantes, valores iniciales en variables y ejecutar o parar la simulación [39].

Como puede verse en las figuras anteriores, la interface gráfica de MSR3 permite la modificación de constantes cardiorrespiratorias, intervenciones externas y control de inicio y parada de la simulación sin requerir del usuario conocimientos de Simulink. Sin embargo, dicha interface no contiene características interactivas durante la simulación, lo cual exige al usuario un alto conocimiento del modelo y de la fisiología cardiorrespiratoria.

2.4.3. Modelos de la mecánica ventilatoria para la simulación de patologías respiratorias durante espirometría forzada

El sistema de mecánica ventilatoria tradicionalmente ha sido modelado como un único bloque, aún cuando está formado por la vía aérea respiratoria y dos pulmones de tamaño diferente. Esto no sólo es debido a su complejidad, sino también a que las mediciones realizadas en el sistema no suelen discriminar entre un pulmón y otro. La mecánica ventilatoria ha sido incluida en la mayoría de modelos del sistema de control respiratorio en su configuración más simplificada (ver Figura 2.3). Esto se explica

porque dicho submodelo es suficiente para predecir el comportamiento del sistema de control respiratorio en sujetos sanos. Sin embargo, cuando se trata de simular la respuesta de pacientes afectados por patologías respiratorias, el modelo simplificado resulta insuficiente [40] [41] [42]. Si bien *MSR3* incluye un modelo de mecánica ventilatoria más complejo [43], el patrón ventilatorio es generado independientemente de los cambios que pueden ocurrir en los parámetros mecánicos, lo cual también hace que este modelo sea inadecuado para la simulación de patologías respiratorias.

Desde 1915 cuando Rohrer [44] describió la relación que existe entre la presión alveolar (P_A) y el flujo de aire en la boca (\dot{V}_{ao}) se han propuesto diversos modelos de la mecánica ventilatoria, pero sólo durante la segunda mitad del siglo pasado se reprodujeron las características no lineales del sistema en sujetos sanos [45] [46] [47]. Sin embargo, no existía, hasta hace poco tiempo, información acerca de los parámetros adecuados para simular patologías respiratorias [48] [49] [50]. Esta sub-sección describe modelos de la mecánica ventilatoria que han demostrado ser eficientes en la simulación de la espirometría forzada de pacientes obstructivos y restrictivos. En el momento de redacción de esta memoria no hay evidencia de que dichos modelos hallan sido evaluados bajo estímulos respiratorios.

2.4.3.1. Modelo utilizado por P. Barbini, et al. (*MMV1*)

Paolo Barbini [41] utiliza el modelo de la mecánica ventilatoria parametrizado por Golden en 1973 [47] para estudiar la limitación al flujo espiratorio presente en pacientes con *EPOC* ventilados artificialmente. La primera referencia de este modelo data de una revisión muy completa realizada por Jere Mead en 1961 [45], por esta razón muchos autores se refieren a este modelo como el modelo de mecánica ventilatoria de Mead [51] [47].

Este modelo de la mecánica ventilatoria (*MMV1*) es mostrado en la Figura 2.8. Describe las propiedades viscoelásticas de la vía aérea traqueobronquial mediante relaciones no lineales, explica la turbulencia del flujo en la vía aérea extrapulmonar a partir de la colapsabilidad de la vía aérea intrapulmonar. Sin embargo, es menos riguroso en cuanto a la descripción de las características mecánicas del espacio alveolar y la pared torácica, pues asume un comportamiento lineal de estos.

La vía aérea traqueobronquial es dividida en tres segmentos (superior, central e inferior) caracterizados por diferentes propiedades mecánicas.

➤ *Vía aérea superior*

El comportamiento de la vía aérea superior es descrito mediante un resistor no lineal (R_u) derivado del modelo propuesto por Rohrer [44] para describir el comportamiento de la vía aérea:

$$R_u = K_1 + K_2 |\dot{V}| \quad (2.66)$$

En donde K_1 representa las propiedades resistivas de la vía aérea ante el flujo laminar y K_2 es una resistencia dependiente del flujo, que se hace significativa cuando hay turbulencia, es decir, a muy altos flujos ventilatorios.

➤ *Vía aérea central*

El segmento de la vía aérea central es representado como un cilindro de longitud y radio constantes, en el que el volumen (V_c) varía en función de la presión transmural (P_{tm}) de acuerdo con las características elásticas:

$$V_c = \frac{V_{cmax}}{1 + e^{[-a(P_{tm}-b)]}} \quad (2.67)$$

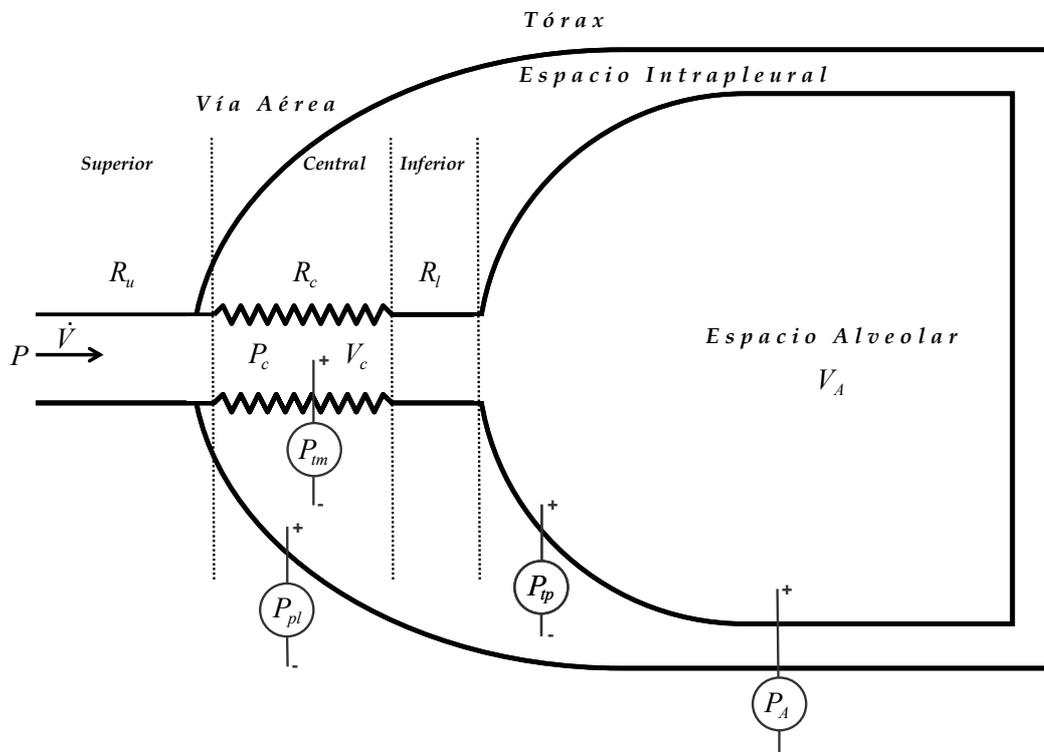


Figura 2.8: Representación del sistema de mecánica ventilatoria en un solo bloque de acuerdo con Mead [45], Golden [47].

En donde $V_{c\max}$ es el máximo volumen de aire que puede ocupar este segmento de la vía aérea y a y b son constantes. Según la ecuación (2.67) la vía aérea central (intermedia) es asumida como un segmento que se puede colapsar, y por lo tanto tiene propiedades resistivas y elásticas. Las propiedades de resistencia al flujo viscoso son modeladas mediante una resistencia R_c y las propiedades elásticas de la pared mediante la elastancia de la vía aérea E_{aw} . La resistencia R_c depende de la compresión de la vía aérea y se incrementa cuando V_c se reduce:

$$R_c = K_3 \left(\frac{V_{c\max}}{V_c} \right)^2 \quad (2.68)$$

En donde K_3 es el valor de R_c cuando el volumen de la vía aérea se aproxima a su valor máximo posible. La elastancia de la vía aérea, E_{aw} , se obtiene derivando P_{tm} con respecto a V_c en (2.67):

$$E_{aw} = \left(\frac{V_{c\max}}{aV_c} \right) \left(\frac{1}{V_{c\max} - V_c} \right) \quad (2.69)$$

En particular, E_{aw} es mínima cuando V_c es igual a $V_{c\max}/2$, en donde $P_{tm} = b$; mientras que tiende a infinito cuando V_c se aproxima a 0, o a $V_{c\max}$.

➤ *Vía aérea inferior*

El segmento inferior de la vía aérea, es modelado por una resistencia (R_l) que se reduce cuando se incrementa el volumen pulmonar (V_l), también llamado volumen alveolar (V_A):

$$R_l = \frac{K_4}{V_A} \quad (2.70)$$

En donde K_4 es una constante.

➤ *Espacio alveolar y pared torácica*

Como se mencionó inicialmente, el espacio alveolar y la pared torácica se asumen constantes, con un comportamiento exclusivamente elástico representado por las elastancias constantes E_l y E_{cw} , respectivamente.

En la Figura 2.9 se muestra una analogía del sistema de mecánica ventilatoria de *MMV1* mediante un circuito eléctrico, con resistencias y capacitancias variables.

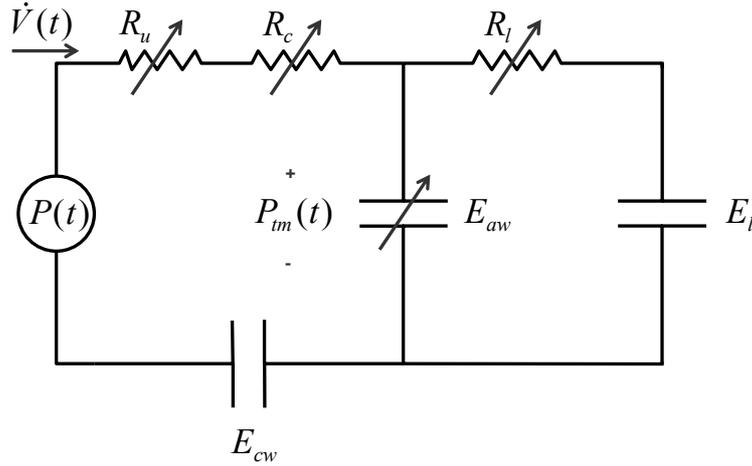


Figura 2.9: Analogía eléctrica del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria de Mead [45], según Golden, et al. [47]. Reproducido de [41].

MMV1 ha sido utilizado para simular dos condiciones fisiopatológicas diferentes. En la Tabla 2.2 se presentan los valores utilizados por Barbini, et al. [41] para simular estas dos condiciones. En el primer caso (sanos en la Tabla 2.2) los parámetros se ajustan para un sujeto adulto en condiciones normales [48] [50], y en el segundo caso se modifican diferentes parámetros del modelo con el fin de simular un paciente con *EPOC*. En particular, Barbini, et al., han incrementado la resistencia de la vía aérea inferior quintuplicando el parámetro K_4 . Las características viscoelásticas de la vía aérea intermedia (central) también son modificadas, triplicando los parámetros a y b que definen la curva de presión vs. volumen ($p-v$). Aumentar únicamente b desplaza la curva $p-v$ hacia la derecha, de tal manera que bajo las mismas condiciones de presión transmural, P_m , se obtienen volúmenes (V_c) más pequeños (2.67). Por otra parte un incremento en a bajo las mismas condiciones de volumen conduce a una reducción en la elastancia de la vía aérea según la ecuación (2.69). Aumentar simultáneamente a y b , predispone al sistema para el colapso y aumenta la resistencia de la vía aérea central cuando la presión transmural decrece. Los parámetros K_1 y K_2 se mantienen iguales al caso normal debido a que en pacientes con *EPOC* la resistencia de la vía aérea superior no tiene cambios fisiológicos significativos [52].

Tabla 2.2: Parámetros estimados por Barbini, et al. [41] para los parámetros de la vía aérea en el modelo no lineal de la mecánica ventilatoria de Golden, et al. en sujetos sanos y pacientes con *EPOC*

CASO	K_1 ($\text{cmH}_2\text{O s l}^{-1}$)	K_2 ($\text{cmH}_2\text{O s}^2 \text{l}^{-2}$)	K_3 ($\text{cmH}_2\text{O s l}^{-1}$)	V_{cmax} (l)	K_4 ($\text{cmH}_2\text{O s}$)	a ($\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$)	b (cmH_2O)	FRC (l)	E_l ($\text{cmH}_2\text{O l}^{-1}$)	E_{cw} ($\text{cmH}_2\text{O l}^{-1}$)
SANOS	0.5	0.2	0.2	0.1	9.5	0.35	2.0	2.2	10.0	10.0
EPOC	0.5	0.2	0.2	0.1	47.5	1.05	6.0	3.0	10.0	10.0

Debido a que *MMV1* sólo permite calcular cambios en el volumen pulmonar, dicho volumen en la ecuación (2.70) debe ser expresado como la suma de la capacidad residual funcional (*FRC*) y el cambio en el volumen pulmonar (ΔV_l). En la Tabla 2.2 se muestran valores de *FRC* para un sujeto sano y para un paciente con *EPOC*. Nótese que en un paciente obstructivo la *FRC* aumenta a consecuencia de la hiperinflación debida al aumento de la resistencia durante la espiración.

Las elastancias pulmonar (E_l) y torácica (E_{cw}) se mantienen constantes en las dos situaciones fisiopatológicas estudiadas por Barbini, et al.

2.4.3.2. Modelo utilizado por Y. C. Zhao et al. (*MMV2*)

El modelo de mecánica ventilatoria utilizado por Zhao, et al. (*MMV2*) [40] para simular patologías pulmonares, al igual que el utilizado por Barbini, et al., está basado en el modelo de Golden, et al. descrito previamente. Sin embargo *MMV2* es más complejo pues incorpora en su arquitectura la característica no lineal de la elastancia pulmonar, E_l , que Barbini considera constante en su estudio (ver Figura 2.10a).

Los alvéolos están rodeados por el espacio pleural, el cual está conectado con la caja torácica. Durante la ventilación, el trabajo realizado por los músculos respiratorios (caja torácica y diafragma) ejerce una cierta presión (P_{mus}) sobre el espacio pleural que es contrarrestada por la presión de retracción elástica de la caja torácica (P_{cw}). Por lo tanto, la presión pleural (P_{pl}) está dada por:

$$P_{pl} = P_{mus} + P_{cw} \quad (2.71)$$

Se considera que la presión de retracción elástica de la pared torácica (P_{cw}) tiene una relación lineal con el volumen de la caja torácica (V_{tc} - thoracic cage):

$$P_{cw} = E_{cw}V_{tc} - P_{cw0} \quad (2.72)$$

En donde P_{cw0} es un parámetro que representa la presión de reposo que la pared torácica ejerce hacia el exterior. El equilibrio se alcanza cuando la presión que ejercen los alvéolos hacia el interior es igual a P_{cw0} (final de la espiración). Asumiendo que el volumen pleural es despreciable, V_{tc} es aproximadamente igual a la suma del volumen alveolar (V_A) y el volumen de la vía aérea central (V_c):

$$V_{tc} = V_A + V_c \quad (2.73)$$

La diferencia de presión entre los alvéolos y el espacio pleural es llamada tradicionalmente presión transpulmonar (P_{tp}):

$$P_{tp} = P_A - P_{pl} \quad (2.74)$$

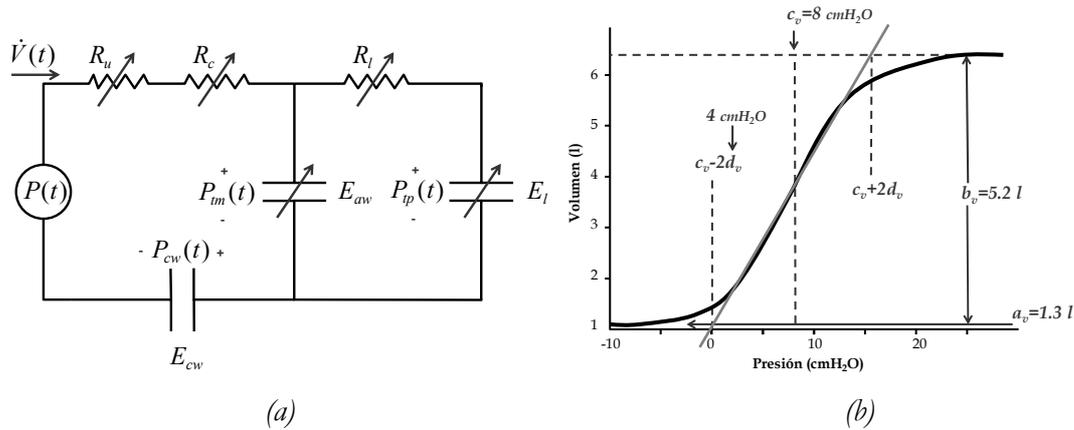


Figura 2.10: Modelo no lineal de la mecánica ventilatoria con elastancia pulmonar variable según modelo no lineal de Venegas, et al. [53] en (a) y curva característica de presión vs. volumen en el espacio alveolar para un sujetos sano en (b).

Se sabe que la P_p genera un cambio en el volumen alveolar mediante una relación no lineal. En [53] se propone representar esta relación entre P_p y V_A mediante la relación sigmoidea de la Figura 2.10b con la siguiente expresión:

$$V_A = a_v + b_v / \left[1 + e^{-(P_p - c_v)/d_v} \right] \quad (2.75)$$

En donde a_v corresponde a la asíntota inferior del volumen pulmonar (el subíndice v se utiliza como referencia a Venegas, para diferenciar estos parámetros, de los propuestos por Barbini), b_v corresponde a la diferencia entre las asíntotas superior e inferior del volumen pulmonar; c_v es la presión en el punto de inflexión entre las dos asíntotas (superior e inferior) de la curva sigmoidea, y d_v indica un rango de presión en el cual la compliancia pulmonar tiene un comportamiento constante. Este rango esta comprendido entre $(c_v - 2d_v)$ y $(c_v + 2d_v)$.

Este modelo ha sido utilizado por Zhao, et al. [40], para simular maniobras de inspiración y espiración forzada en tres casos: sujetos sanos, pacientes con enfermedad obstructiva, y pacientes con enfermedad restrictiva. Los valores de los parámetros del modelo, se han seleccionado asumiendo que la enfermedad obstructiva afecta exclusivamente a la vía aérea, y similarmente, que la enfermedad pulmonar restrictiva sólo afecta al parénquima pulmonar. En *MMV2* los valores para los parámetros relacionados con la vía aérea en sujetos sanos y pacientes obstructivos son tomados del trabajo de Barbini (Tabla 2.2). La vía aérea de los pacientes restrictivos se asume normal, por lo tanto se utilizan los parámetros correspondientes a sujetos sanos. Los valores de

a_v , b_v , c_v y d_v en pacientes obstructivos y sujetos sanos son estimados a partir de valores reportados en la literatura [54], considerando que la elastancia pulmonar tiene un valor de $5 \text{ cmH}_2\text{O}/l$. Para los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva (EPR), estos valores se obtuvieron del trabajo de Pereira et al [49]. La elastancia de la pared torácica se asume normal en todos los casos ($5 \text{ cmH}_2\text{O}/l$) [54].

En la Tabla 2.3 se muestran los valores de los parámetros del modelo utilizados por Zhao, et al., en los tres casos (es una ampliación de la Tabla 2.2, incluye los valores para un paciente con EPR).

Tabla 2.3: Parámetros utilizados por Zhao, et al. [40] en la simulación de inspiración y espiración forzadas en sujetos sanos, pacientes con EPOC y con EPR

CASO	K_1 ($\text{cmH}_2\text{O s l}^{-1}$)	K_2 ($\text{cmH}_2\text{O s}^2 \text{l}^{-2}$)	K_3 ($\text{cmH}_2\text{O s l}^{-1}$)	V_{cmax} (l)	K_4 ($\text{cmH}_2\text{O s}$)	a ($\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$)	b (cmH_2O)	FRC (l)	a_v (l)	b_v (l)	c_v (cmH_2O)	d_v (cmH_2O)
SANOS	0.5	0.2	0.2	0.1	9.5	0.35	2.0	3	1.3	5.2	8.0	4.0
EPOC	0.5	0.2	0.2	0.1	47.5	1.05	6.0	3.5	1.3	5.2	8.0	4.0
EPR	0.5	0.2	0.2	0.1	9.5	0.35	2.0	1.5	1.0	2.6	13.3	5.84

En síntesis, en lo que se refiere a la vía aérea, el modelo utilizado por Barbini, et al. en *MMV1* es idéntico al utilizado por Zhao, et al. en *MMV2*. Por el contrario, en cuanto a la elastancia pulmonar (E_l), *MMV1* la asume constante y *MMV2* utiliza un modelo no lineal de cuatro parámetros propuesto por Venegas et al [53]. En cuanto a los valores de los parámetros del modelo, una diferencia evidente entre la Tabla 2.2 y la Tabla 2.3 es la *FRC*, que tanto para los sujetos sanos como para los pacientes con *EPOC* tiene valores mayores en esta última. Sin embargo, la relación de proporción de estos valores con la patología es la esperada: los pacientes con *EPOC* tienen una *FRC* mayor debido a la hiperinflación dinámica. La reducción de la *FRC* en los pacientes restrictivos (Tabla 2.3) también es lógica, puesto que los pulmones tienden a colapsarse debido al aumento de la elastancia pulmonar.

Finalmente, el valor escogido para la elastancia de la caja torácica en *MMV2* es menor que en *MMV1*. Si bien en los dos casos los valores utilizados están dentro del rango normal reportado en la literatura.

2.5. Objetivos de la tesis

En secciones anteriores se han descrito brevemente los aspectos más importantes de la fisiología respiratoria y sus patologías. También se han presentado algunos modelos ya existentes que pretenden simular el comportamiento del sistema respiratorio de sujetos sanos. Finalmente, se han descrito dos modelos correspondientes sólo a la parte

mecánica del sistema respiratorio que son adecuados para la simulación de patologías respiratorias en espirometría forzada. Teniendo en consideración toda esta información se está en disposición de presentar los objetivos de este estudio.

El objetivo principal de esta tesis es el diseño y la evaluación de nuevas herramientas que permitan simular y predecir apropiadamente la respuesta del sistema respiratorio cuando es sometido a diversos estímulos y es afectado por patologías con el fin de analizar en el futuro la interacción con diferentes modos ventilatorios suministrados por un ventilador mecánico simulado. Para alcanzar este objetivo principal se definen los siguientes objetivos específicos:

1. Análisis del patrón muscular y ventilatorio a diferentes niveles de demanda ventilatoria para la obtención de los parámetros más sensibles al estímulo respiratorio. Este objetivo reúne los siguientes aspectos:
 - Sensibilidad al estímulo de parámetros ventilatorios y musculares tanto tradicionales como nuevos.
 - Identificación mediante análisis estadístico de diferentes estrategias empleadas por el controlador respiratorio para ajustar la ventilación en respuesta al estímulo.
 - Relación entre parámetros respiratorios y estrategias ventilatorias que permita predecir la estrategia utilizada por el sistema respiratorio ante un incremento de la demanda ventilatoria.
2. Modelos del sistema respiratorio para la predicción de la respuesta ventilatoria ante diferentes estímulos en sujetos sanos:
 - Implementación de diferentes modelos del sistema respiratorio descritos en la literatura para la simulación de la respuesta de sujetos sanos ante estímulos de hipercapnia y ejercicio.
 - Ajuste de parámetros específicos de los diferentes modelos con base en datos experimentales.
 - Formulación de modelos híbridos que combinen las características más relevantes de los modelos estudiados.
 - Definición del rango ventilatorio del estudio comparativo.
 - Estudio comparativo y selección de los modelos con mejor predicción del sistema respiratorio mediante validación con datos experimentales.

3. Introducción de características no lineales de la mecánica ventilatoria en los modelos completos del sistema respiratorio:
 - Implementación de un modelo detallado de la mecánica ventilatoria para la simulación de patologías respiratorias comunes.
 - Linealización del modelo complejo de la mecánica ventilatoria para incorporarlo en modelos completos del sistema respiratorio.
4. Obtención de un modelo del sistema respiratorio para la predicción de la respuesta ventilatoria bajo el efecto de patologías obstructivas y restrictivas:
 - Adaptación de los modelos del sistema respiratorio con mejor predicción en sujetos sanos, para la simulación de patologías respiratorias.
 - Validación de los modelos mediante datos experimentales.
5. Diseño e implementación de un laboratorio virtual, para la enseñanza del mecanismo de control respiratorio en estudios de Ingeniería Biomédica:
 - Implementación de una herramienta informática basada en el principio de la interactividad, siendo simultáneamente rigurosa en la simulación del comportamiento del sistema respiratorio.
 - Diseño de sesiones de laboratorio siguiendo las directrices del Sistema Europeo de Transferencia de Créditos (ECTS).
 - Preparación de la documentación necesaria: Manual de usuario, guía de las sesiones de laboratorio, reportes, encuesta, etc.

2.6. Descripción de la población en estudio

2.6.1. Introducción

Se cuenta con una base de datos compuesta por cuatro grupos de sujetos de características diferentes. El primer grupo está formado por sujetos jóvenes sanos evaluados bajo hipercapnia inducida mediante inhalación de dióxido de carbono. Los tres grupos restantes están compuestos por sujetos adultos sanos, pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR* estudiados bajo estímulo de ejercicio.

Tanto el análisis del sistema de control respiratorio como el estudio del patrón muscular y ventilatorio se pueden realizar independientemente del estímulo empleado.

Se describen los datos antropométricos, los protocolos experimentales y los parámetros disponibles en función del estímulo utilizado en cada procedimiento experimental.

2.6.2. Población bajo estímulo de hipercapnia

El registro de señales respiratorias y musculares en el grupo de sujetos evaluado bajo estímulo de hipercapnia se realizó con la asesoría y vigilancia de personal médico especializado del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Hay que recordar que el aumento en la cantidad de CO_2 arterial es generalmente debido a fallos en la ventilación y que hay una relación directa entre este estímulo y la IRA.

La población bajo estímulo de hipercapnia está compuesta por once sujetos jóvenes voluntarios de sexo masculino. En la primera fila de la Tabla 2.4 se muestran los datos antropométricos correspondientes a este grupo (sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia). La hipercapnia fue inducida mediante inhalación de una mezcla de gases con alto contenido de CO_2 a través de una pieza bucal. Durante el experimento, los sujetos permanecieron sentados, con la nariz tapada y respirando a través de la pieza bucal conectada a una válvula anti-retorno de baja resistencia. Esta válvula a su vez, enlazaba la vía inspiratoria con un espacio de mezcla, en el cual el gas proveniente de un cilindro externo (CO_2) era mezclado con el aire ambiental. La mezcla fue controlada mediante una válvula reguladora de CO_2 ubicada en el cilindro. En la Figura 2.11 se presenta una ilustración del montaje.

Tabla 2.4: Datos antropométricos de la población en estudio. 16 sujetos sanos, 10 pacientes con EPOC y 7 pacientes con EPR.

POBLACIÓN	Número de Casos	EDAD (Años)	PESO (Kg)	TALLA (cm)
Sanos en Hipercapnia	11	31.9 ± 7.7	74.4 ± 7.2	175.7 ± 4.3
Sanos en Ejercicio	5	57.8 ± 4.7	78.6 ± 11.2	170.6 ± 2.3
P. EPOC en Ejercicio	10	71.2 ± 4.0	72.7 ± 11.0	166.0 ± 6.9
P. EPR en Ejercicio	7	54.0 ± 13.1	73.0 ± 14.1	167.9 ± 8.3

El protocolo se inicia haciendo respirar al sujeto una mezcla libre de CO_2 , posteriormente la válvula reguladora es abierta y de forma progresiva se aumenta la concentración de CO_2 cada tres minutos hasta conseguir cuatro niveles de estimulación hipercápica (sobre el volumen circulante). En todos los niveles de estímulo se rechaza el primer minuto para el estudio, debido al tiempo necesario de adaptación del sujeto a la nueva condición ventilatoria.

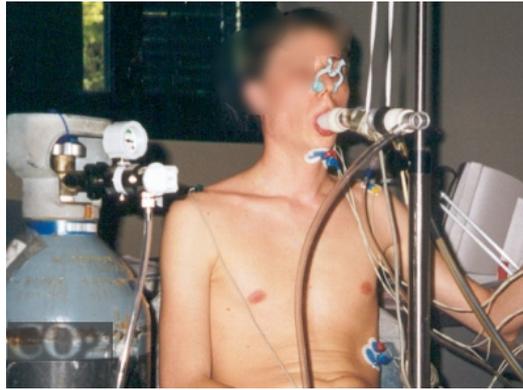


Figura 2.11: Fotografía de un sujeto durante el experimento de hipercapnia inducida por inhalación de una mezcla de gases con alto contenido de dióxido de carbono.

Se registran señales de flujo, presión en boca, concentración de CO_2 en el gas espirado, señales electromiográficas de los músculos diafragma, esternomastoideo y geniogloso. A partir de dichas señales se calculan múltiples parámetros, que se presentan y describen en el capítulo 3.

2.6.3. Población bajo estímulo de ejercicio

El registro de datos correspondiente a sujetos bajo estímulo de ejercicio fue realizado por personal médico especializado en el Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Clínico de Barcelona con fines de diagnóstico y evaluación de la tolerancia al ejercicio. Por tal motivo el protocolo utilizado es común a los tres grupos de sujetos, al igual que los datos registrados. Las características antropométricas de los sujetos adultos sanos, los pacientes con diagnóstico de *EPOC* y *EPR* son descritas en la Tabla 2.4.



Figura 2.12: Fotografía de un sujeto durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP). Reproducido de Science Photo Library.

En la Figura 2.12 se ilustra el procedimiento estándar en las pruebas de ejercicio cardiopulmonar.

El ejercicio es el estímulo más utilizado para el análisis del sistema respiratorio ante diferentes demandas ventilatorias.

La Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar (PECP) se realizó en una bicicleta ergométrica CardiO2 cycle Medical Graphics Corporation, St. Paul, Mn. Los sujetos realizaron ejercicio manteniendo un número constante de revoluciones en la bicicleta ergométrica, mientras la carga iba siendo incrementada cada tres minutos y hasta el agotamiento manifiesto de cada sujeto. Se registraron cada 15 segundos datos de volumen circulante, flujo respiratorio, carga de ejercicio, consumo de O_2 , producción de CO_2 , Fracción espirada de O_2 y CO_2 y duración de las fases de inspiración y espiración.

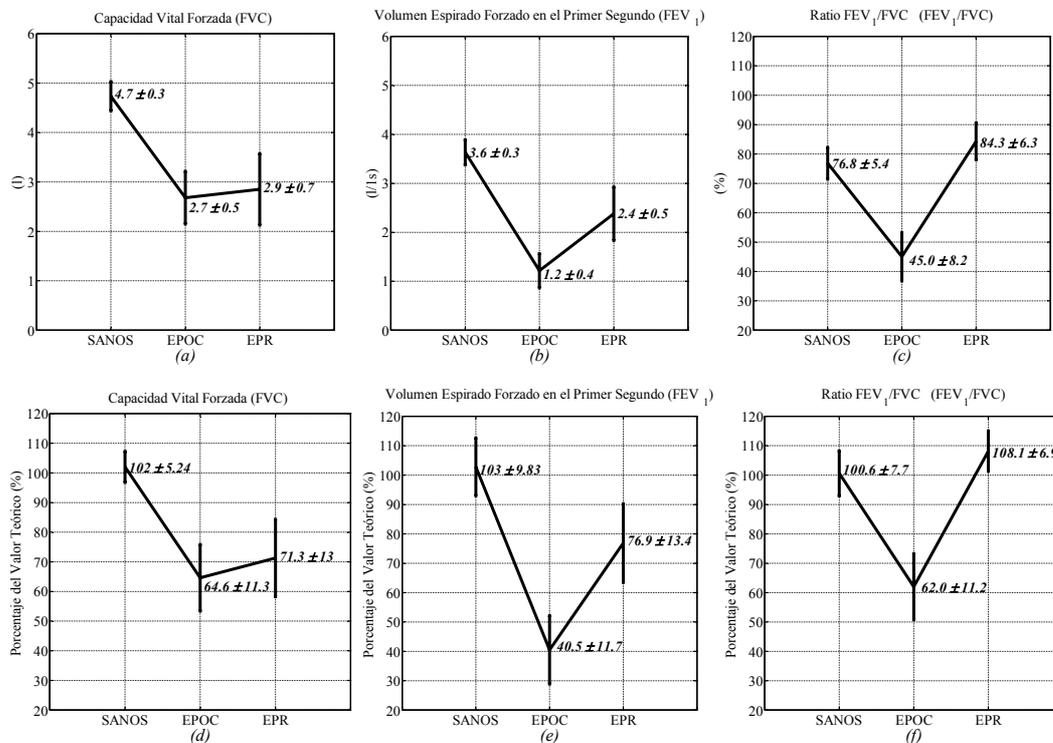


Figura 2.13: Resultado de la espirometría forzada realizada en sujetos sanos y pacientes con diagnósticos de EPOC y EPR. En las figuras (a), (b) y (c) se muestran los datos obtenidos en FVC, FEV₁, y FEV₁/FVC respectivamente. En las figuras (d), (e) y (f) se muestran las mismas variables espirométricas en función del valor teórico.

Además de las PECP, a cada sujeto se le practicó una espirometría convencional con fines diagnósticos. Se registraron las variables espirométricas habituales durante una maniobra de espiración forzada previamente descritas en la sub-sección 1.2.3 (FEV₁, FVC y FEV₁/FVC). En la Figura 2.13 se presentan los valores promedio y desviación

estándar de las variables espirométricas en los sujetos sanos, los pacientes con *EPOC* y los pacientes con *EPR* de la población bajo estímulo de ejercicio. En las tres gráficas superiores (*a, b* y *c*) se muestran los valores medidos en las tres variables espirométricas y en las gráficas de la fila inferior (*d, e* y *f*) se muestran las mismas variables, pero en este caso normalizadas por el valor esperado teórico o predicho. Este último es calculado con las ecuaciones descritas en la sub-sección 1.2.3; dadas para su tipo racial, sexo, talla y edad.

2.7. Metodología

En esta sección se describe en líneas generales la metodología empleada en esta tesis, que está basada en las herramientas y los medios disponibles para realizar el estudio. Como se ha descrito en la sección anterior, se cuenta con datos experimentales fruto de la experimentación clínica. Si bien en los capítulos sucesivos se hace una descripción detallada de cada procedimiento, en esta sección se mencionan las técnicas y los aspectos más relevantes con el fin de dar una visión general del trabajo presentado en esta memoria.

2.7.1. Descripción de Modelos Híbridos

A partir de los modelos descritos en la sub-sección 2.4.2 se proponen dos modelos híbridos (*MSR4* y *MSR5*) que combinan las características más relevantes de cada modelo original, ya sea parte de la planta o del controlador. Como puede verse en la Figura 2.14, los dos modelos híbridos son formulados a partir de *MSR3* que es el modelo con la arquitectura más completa de los tres descritos previamente, pero que tiene la desventaja de que su controlador no ajusta la frecuencia respiratoria en respuesta al estímulo. Esta deficiencia es la motivación para proponer los modelos híbridos *MSR4* y *MSR5*, en los cuales la duración de las fases respiratorias es calculada por los controladores de los modelos *MSR2* y *MSR1* respectivamente.

En *MSR4*, el comportamiento de todas las variables depende de la planta y del controlador de *MSR3*, a excepción de la frecuencia respiratoria calculada según el controlador de *MSR2*. Similarmente ocurre con *MSR5*, en el que todas las variables dependen de *MSR3*, exceptuando la frecuencia respiratoria y la duración de los ciclos inspiratorios/espírorios que depende del controlador de *MSR1*. En síntesis, el objetivo de estos modelos (*MSR4* y *MSR5*) es dotar a *MSR3* de una duración de ciclo respiratorio variante sin renunciar a la complejidad de *MSR3*.

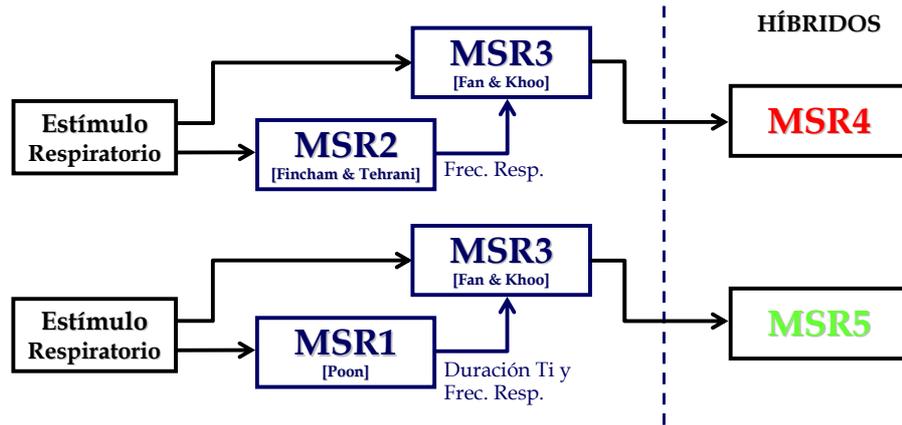


Figura 2.14: Diagrama de bloques de los modelos híbridos MSR4 y MSR5. Los modelos utilizan la planta y el controlador de MSR3, pero la duración de los ciclos respiratorios es calculada por los controladores de MSR1 o MSR2.

2.7.2. Validación de los modelos mediante datos experimentales

El eje central de esta tesis (capítulos 4 y 5) es la predicción de la respuesta del sistema respiratorio ante estímulos y patologías mediante modelos matemáticos. Para ello es fundamental, entre otros, definir el método de validación a seguir para el estudio comparativo de los modelos con base en los datos experimentales y el rango de trabajo al cual son aplicables los modelos y las técnicas descritas.

La mayoría de estudios de este tipo definen el rango de trabajo en función del estímulo utilizado o de la variable afectada en primer término por dicho estímulo. Por ejemplo, en la predicción de la respuesta a la hipercapnia se utilizan como referencia los niveles de inhalación de CO_2 o los cambios en la presión arterial de CO_2 (P_{iCO_2} y P_{aCO_2} respectivamente). En la predicción de la respuesta al estímulo de ejercicio cardiopulmonar se utilizan los niveles de carga mecánica (W) o el ratio metabólico compuesto por la producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) y el consumo de O_2 (\dot{V}_{O_2}) [16] [55] [24].

En esta tesis se estudian simultáneamente datos provenientes de dos experimentos en los que se utilizaron estímulos respiratorios diferentes (hipercapnia y ejercicio). Además, el análisis de estímulos ventilatorios no es el objetivo de esta tesis, sino que se utilizan dichos estímulos para generar situaciones con diferentes niveles de demanda ventilatoria tanto en sujetos sanos como en pacientes en concordancia con la IRA. Por ello, es necesario definir el rango de trabajo independientemente del estímulo utilizado. En este sentido, se escoge como variable de referencia (independiente) la ventilación

(\dot{V}_E), es decir, el nivel de demanda ventilatoria. Esta variable, cuyas unidades son litros por minuto (l/min) se calcula como el producto entre la frecuencia respiratoria y el volumen circulante ($V_T * f_r$) o lo que es igual:

$$\dot{V}_E = \frac{V_T * 60}{T_{TOT}} \text{ l/min} \quad (2.76)$$

En donde T_{TOT} es la duración del ciclo respiratorio en segundos, que se puede expresar como la suma de las fases inspiratoria y espiratoria ($T_I + T_E$).

El análisis de la respuesta del sistema respiratorio se realiza mediante la observación de variables dependientes de interés en función de la variable independiente (\dot{V}_E). De acuerdo con la motivación de esta tesis, que fue explicada en la sección 2.3, se seleccionan las siguientes tres variables dependientes: V_T , T_{TOT} y T_I (T_E se calcula como combinación lineal de T_{TOT} y T_I).

Otra ventaja de utilizar \dot{V}_E como variable independiente es que al evaluar cualquiera de las variables ventilatorias anteriores (V_T , T_{TOT} y T_I), se obtiene información directa acerca de la estrategia ventilatoria utilizada por el controlador respiratorio para corregir ese nivel de demanda ventilatoria dado.

Al utilizar \dot{V}_E como variable de referencia hay que tener en cuenta que los sujetos estimulados con ejercicio, pueden superar el umbral anaeróbico (AT), después del cual como se ha explicado en la sub-sección 1.4.3, el patrón ventilatorio varía sustancialmente y la ecuación que describe el intercambio de gases no es válida porque la respiración interna no depende exclusivamente del oxígeno inhalado. Por tanto es indispensable calcular el valor de AT en cada sujeto y seleccionar exclusivamente los datos experimentales previos a dicho umbral.

En la sub-sección 4.2.2, se describe el método de cálculo del umbral anaeróbico y se define el rango ventilatorio del estudio en función de los resultados obtenidos.

2.7.3. Predicción de la respuesta ventilatoria mediante modelos del sistema respiratorio

En los capítulos 4 y 5, para realizar el análisis comparativo, se cuantifica la capacidad de predicción del patrón ventilatorio de los cinco modelos del sistema respiratorio descritos en las sub-secciones 2.4.2 y 2.7.1.

La capacidad de predicción del patrón ventilatorio se cuantifica mediante un coeficiente de error global, resultante del promedio de los errores de predicción en las

diferentes variables respiratorias de interés. El error de predicción para una determinada variable var_i está dado por la expresión:

$$EP_i(\%) = 100 \times \left(\frac{1}{k} \sum_{v=1}^k \left| \frac{var_{SIM}(v) - var_{EXP}(v)}{var_{EXP}(v)} \right| \right) \quad (2.77)$$

En donde $var_{SIM}(v)$ es el valor de la variable simulada por el modelo, y $var_{EXP}(v)$ su valor experimental, a un nivel de ventilación v .

Las variables seleccionadas para evaluar el error de predicción son el volumen circulante (V_T), la duración total del ciclo respiratorio (T_{TOT}), y la duración de la fase inspiratoria (T_I) según se explica en la sub-sección 2.7.2. Por tanto el error de predicción global es el promedio de los errores de predicción en estas tres variables:

$$EP(\%) = \frac{1}{3} (EP_{V_T} + EP_{T_{TOT}} + EP_{T_I}) \quad (2.78)$$

El parámetro EP expresado en porcentaje permite cuantificar la exactitud de cada modelo en la predicción del patrón ventilatorio real. Sin embargo, para valorar la bondad del error obtenido hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ⇒ El modelo no puede predecir la respuesta ventilatoria mejor que la dispersión o variabilidad del patrón experimental del sujeto (variabilidad intra-sujeto).
- ⇒ La validación del modelo se realiza con datos experimentales provenientes de poblaciones de sujetos sanos y pacientes respiratorios. Dichas poblaciones también tienen una dispersión en sus datos (variabilidad inter-sujeto), pues no todos los sujetos tienen el mismo patrón respiratorio. Por tanto, el modelo no puede ajustarse a los datos más que la propia dispersión de éstos.

Sobre la hipótesis de que un sujeto puede alcanzar una ventilación específica con diferentes combinaciones de V_T, T_{TOT} y T_I , es posible medir la dispersión de los datos asumiendo como referencia un polinomio de segundo grado que describe la relación entre cada una de estas variables y \dot{V}_E y que se ajusta a los datos experimentales:

$$y_i'(v) = a_0 + a_1 \cdot x(v) + a_2 \cdot x(v)^2 \quad (2.79)$$

En donde $x(v)$ indica la \dot{V}_E experimental, e $y_i'(v)$ es la curva cuadrática de referencia para cualquiera de las variables ventilatorias en estudio (V_T, T_{TOT}, T_I).

Por tanto, la variabilidad intra-sujeto en una variable ventilatoria (y_i), a un determinado nivel de estímulo (v), se calcula como la desviación típica normalizada

entre la variable experimental ($y_i(v)$) y la variable obtenida mediante el polinomio cuadrático ($y_i'(v)$):

$$D_l(\%) = 100 \times \left(\frac{1}{k} \sum_{v=1}^k \left| \frac{y_i(v) - y_i'(v)}{y_i(v)} \right| \right) \quad (2.80)$$

En donde k es el número de muestras en un rango de demanda ventilatoria (l), y la variable $y_i'(v)$ se calcula con la ecuación (2.79).

De manera similar, la dispersión inter-sujeto en el patrón ventilatorio de un determinado grupo de sujetos se calcula con las ecuaciones (2.79) y (2.80), simplemente juntando a todos los sujetos del grupo, como si de un único caso se tratara.

2.7.4. Técnicas estadísticas

En diversas partes del estudio se utilizan diferentes técnicas estadísticas:

➤ *Pruebas no paramétricas:*

Se utilizan pruebas no paramétricas para identificar diferencias estadísticamente significativas entre poblaciones y para determinar la distribución de las variables a incluir en el análisis discriminante con el fin de garantizar que dichas variables tengan distribución normal.

➤ *Regresión lineal simple y múltiple:*

Se utilizan con el fin de parametrizar la evolución de las variables respiratorias de interés ante un incremento de la demanda ventilatoria. Esto se realiza para obtener el patrón respiratorio. También se linealizan los modelos de la mecánica ventilatoria.

➤ *Análisis de conglomerados:*

Se utiliza para determinar los patrones respiratorios y diferentes estrategias de las poblaciones para alcanzar una determinada demanda ventilatoria.

➤ *Análisis discriminante:*

Se utiliza para identificar los parámetros respiratorios que consiguen predecir mejor el patrón ventilatorio a partir de sus valores basales. Adicionalmente, en el modelo de predicción de la respuesta respiratoria en sujetos sanos aparece una etapa previa de clasificación del sujeto a partir de una función discriminante que es obtenida mediante validación cruzada (leaving-one-out).

➤ *Leaving- one-out:*

Se utiliza en el ajuste de parámetros de algún modelo a la población de datos experimentales, así como en el análisis discriminante mencionado anteriormente, "dejando uno fuera". Esta técnica se utiliza cuando la población de sujetos es pequeña (como en este caso) y no es conveniente reducirla mas dividiéndola en dos subgrupos de modelado y validación.

2.8. Marco de la tesis

Esta tesis se ha realizado en el marco de dos proyectos de investigación de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT):

- *Técnicas avanzadas de tratamiento de señales biomédicas para la monitorización, diagnóstico y terapia de patologías cardiorrespiratorias (Ref.: TIC2001-2167-C02-01), 2001-2004.*
- *Tratamiento e interpretación de señales biomédicas para la evaluación clínica y la rehabilitación (Ref.: TEC2004-02274), 2004-2007.*

El desarrollo de la tesis ha estado bajo el asesoramiento médico y la colaboración del Doctor Roberto A. Rabinovich especialista del Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Clínico de Barcelona y bajo la supervisión del Doctor Salvador Benito director del servicio de Urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

2.9. Bibliografía

- [1] C. Roussos and A. Koutsoukou, "Respiratory Failure," *Eur. Respiratory Journal*, vol. 22: Suppl. 47, pp. 3s-14s, 2003.
- [2] S. P. Keenan and D. R. Chittock, "Epidemiology of Acute Respiratory Failure," in *Ventilator Management Strategies for Critical Care*, Hill N. S. and Levy M. M., Eds. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001, pp. 1-35.
- [3] S. K. Pingleton, "Complications of acute respiratory failure," *American Review of Respiratory Disease*, vol. 137, pp. 1463-1493, 1988.
- [4] M. J. Mador, "Assist-Control Ventilation," in *Principles and practice of mechanical ventilation*, M. J. Tobin, Ed., 1994, pp. 207-219.
- [5] W. D. Bennett and K. L. Zeman, "Effect of body size on breathing pattern and fine-particle deposition in children," *J Appl Physiol*, vol. 97, no. 3, pp. 821-826, Sept. 2004.

- [6] W. B. Van de Graaff, K. Gordey, S. E. Dornseif, D. J. Dries, B. S. Kleinman, P. Kumar, and M. Mathru, "Pressure support. Changes in ventilatory pattern and components of the work of breathing," *Chest*, vol. 100, pp. 1082-1089, Oct. 1991.
- [7] Ch. Hormann, M. Baum, Ch. Putensen, N. J. Mutz , and H. Benzer, "Biphasic positive airway pressure (BIPAP) a new mode of ventilatory support," *European Journal of Anaesthesiology* , vol. 11, pp. 37-42, 1994.
- [8] W. T. McGee, "Cost Associated with Mechanical Ventilation," in *Ventilator Management Strategies for Critical Care*, Hill N. S. and Levy M. M., Eds. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001 , pp. 79-110.
- [9] A. Anzueto and A. Esteban, "Utilization of Mechanical Ventilation for Critical Care," in *Ventilator Management Strategies for Critical Care*, Hill N. S. and Levy M. M., Eds. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001, pp. 53-77.
- [10] M. H. Kollef, S. D. Shapiro, P. Silver, R. E. St. John, D. Prentice, S. Sauer, T. S. Ahrens, W. Shannon, and D. Baker-Clinkscale, "A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation," *Critical Care Medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 567-574, Apr. 1997.
- [11] C. S. Poon, "Respiratory models and control," in *The Biomedical Engineering Handbook*, Second edition ed., Joseph D. Bronzino , Ed. Boca Raton: CRC Press, 2000.
- [12] C. S. Poon, "Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimization hypothesis," *J Appl Physiol*, vol. 62, no. 6, pp. 2447-2459, June 1987.
- [13] M. Younes and W. Riddle, "A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. I. Theory," *J Appl Physiol*, vol. 51, no. 4, pp. 963-978, Oct. 1981.
- [14] W. Riddle and M. Younes, "A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. II. Methods," *J Appl Physiol*, vol. 51, no. 4, pp. 979-989, Oct. 1981.
- [15] M. Younes, W. Riddle, and J. Polacheck, "A model for the relation between

- respiratory neural and mechanical outputs. III. Validation," *J Appl Physiol*, vol. 51, no. 4, pp. 990-1001, Oct. 1981.
- [16] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.
- [17] C. Roussos and E. J. M. Campbell, "Respiratory muscle energetics," in *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing.*, vol. sect. 3, vol III, pt. II : Bethesda, 1986, pp. 481-509.
- [18] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "A mathematical model of the human respiratory system," *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125-133 , 1983.
- [19] F. T. Tehrani, "Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 5, pp. 475-481, 1993.
- [20] I. P. Priban and W. F. Fincham, "Self-adaptive control and respiratory system.," *Nature*, vol. 208, no. 8, pp. 339-343 , Oct. 1965.
- [21] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow.," *J Biomed Eng.* vol. 5, no. 1, pp. 73-75 , Jan. 1983.
- [22] J. S. Gray, *Pulmonary ventilation and its physiological regulation*. Illinois: C. C. Thomas, 1949.
- [23] A. B. Otis, W. O. Fenn, and H. Rahn, "Mechanics of Breathing in Man," *J Appl Physiol*, vol. 2, no. 11, pp. 592-607, May 1950.
- [24] M. A. Mañanas, C. Navarro, S. Romero, R. Grinó, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Control system response of different respiratory models under ventilatory stimuli and pathologies," in *Proceedings of the 15th IFAC World Congress on Automatic Control*, 2002, pp. 2317-2322.
- [25] J. Mead, "Control of respiratory frequency," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 325-336, May 1960.
- [26] J. G. Widdicombe and J. A. Nadel, "Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory," *J Appl Physiol*, vol. 18, no. 5, pp. 863-868, Sept.

1963.

- [27] H.-H. Fan and M. C. K. Khoo, "PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model," in [*Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society*] *EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint*, 2002, pp. 1533-1534 vol.2.
- [28] M. C. K. Khoo, "A model-based evaluation of the single-breath CO₂ ventilatory response test," *J Appl Physiol*, vol. 68, no. 1, pp. 393-399, Jan. 1990.
- [29] R. L. Lange, J. D. Horgan, J. T. Botticelli, T. Tsagaris, R. P. Carlisle, and H. Kuida, "Pulmonary to arterial circulatory transfer function: importance in respiratory control," *J Appl Physiol*, vol. 21, no. 4, pp. 1281-1291, July 1966.
- [30] J. L. Spencer, E. Firouztale, and R. B. Mellins, "Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 7th, pp. 59-66, 1979.
- [31] D. J. Read and J. Leigh, "Blood-brain tissue Pco₂ relationships and ventilation during rebreathing," *J Appl Physiol*, vol. 23, no. 1, pp. 53-70, July 1967.
- [32] J. W. Severinghaus and R. D. Crawford, "Regulation of respiration," *Acta Anaesth. Scand. Suppl.*, vol. 70, pp. 188-191, 1978.
- [33] T. F. Schuessler, S. B. Gottfried, and J. H. T. Bates, "A model of the spontaneously breathing patient: applications to intrinsic PEEP and work of breathing," *J Appl Physiol*, vol. 82, no. 5, pp. 1694-1703, May 1997.
- [34] M. Ursino and C. A. Lodi, "Interaction among autoregulation, CO₂ reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 274, no. 5, pp. H1715-1728, May 1998.
- [35] E. Magosso, S. Cavalcanti, and M. Ursino, "Theoretical analysis of rest and exercise hemodynamics in patients with total cavopulmonary connection," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282, no. 3, pp. H1018-1034, Mar. 2002.
- [36] B. J. TenVoorde, Th. J. C. Faes, T. W. J. Janssen, G. J. Scheffer, and O. Rompelman, "Respiratory modulation of blood pressure and heart rate studies with a computer model of baroreflex control," in *Computer analysis of cardiovascular*

- signals, M. e. al. Di Rienzo, Ed. IOS, 1995.
- [37] E. Magosso and M. Ursino, "A mathematical model of CO₂ effect on cardiovascular regulation," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 281, no. 5, pp. H2036-2052, Nov. 2001.
- [38] M. Ursino, "Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 275, no. 5, pp. H1733-1747, Nov. 1998.
- [39] H.-H. Fan and M. C. K. Khoo. (2002, Aug. 1). *PNEUMA: Respiratory Control Simulation Software*. [Online]. Available:

<http://bmsr.usc.edu/Software/Pneuma/pneumamenu.html>
- [40] Y. C. Zhao, S. E. Rees, S. Kjaergaard, and S. Andreassen, "Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005 Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2005.
- [41] P. Barbini, G. Cevenini, and G. Avanzolini, "Nonlinear Mechanisms Determining Expiratory Flow Limitation in Mechanical Ventilation: A Model-Based Interpretation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, no. 8, pp. 908-916, Sept. 2003.
- [42] C. H. Liu, S. C. Niranjana, J. W. Jr. Clark, K. Y. San, J. B. Zwischenberger, and A. Bidani, "Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung," *J Appl Physiol*, vol. 84, no. 4, pp. 1447-1469, Apr. 1998.
- [43] C. Guerin, M. L. Coussa, N. T. Eissa, C. Corbeil, M. Chasse, J. Braidy, N. Matar, and J. Milic-Emili, "Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients," *J Appl Physiol*, vol. 74, no. 4, pp. 1570-1580, Apr. 1993.
- [44] F. Rohrer, "The resistance in the human airway and the influence of branching of bronchial systems on frequency of breathing at different lung volumes.," *Gesamte Physiol. Menschen Tiere*, vol. 162, pp. 225-299, 1915.
- [45] J. Mead, "Mechanical properties of lungs.," *Physiol Rev.*, vol. 41, pp. 281-330,

Apr. 1961.

- [46] A. B. DuBois, A. W. Brody, D. H. Lewis, and B. F. JR. Burgess, "Oscillation Mechanics of Lungs and Chest in Man," *J Appl Physiol*, vol. 8, no. 6, pp. 587-594, May 1956.
- [47] J. F. Golden, J. W. Jr. Clark, and P. M. Stevens, "Mathematical modeling of pulmonary airway dynamics," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 20, no. 6, pp. 397-404, Nov. 1973.
- [48] G. Avanzolini, P. Barbini, F. Bernardi, G. Cevenini, and G. Gnudi, "Role of the Mechanical Properties of Tracheobronchial Airways in Determining the Respiratory Resistance Time Course," vol. 29, no. 7, pp. 575-586, 2001.
- [49] C. Pereira, J. Bohe, S. Rosselli, E. Combourieu, C. Pommier, J.-P. Perdrix, J.-C. Richard, M. Badet, S. Gaillard, F. Philit, and C. Guerin, "Sigmoidal equation for lung and chest wall volume-pressure curves in acute respiratory failure," *J Appl Physiol*, vol. 95, no. 5, pp. 2064-2071, Nov. 2003.
- [50] P. Barbini, G. Cevenini, F. Bernardi, M. R. Massai, G. Gnudi, and G. Avanzolini, "Effect of compliant intermediate airways on total respiratory resistance and elastance in mechanical ventilation," *Medical Engineering & Physics*, vol. 23, no. 3, pp. 185-194, Apr. 2001.
- [51] S. Baswa, H. Nazeran, P. Nava, B. Diong, and M. Goldman, "Evaluation of Respiratory System Models Based on Parameter Estimates from Impulse Oscillometry Data," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*, 2005, pp. 2958-2961.
- [52] J. B. West, *Respiratory Physiology The Essentials*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [53] J. G. Venegas, R. S. Harris, and B. A. Simon, "A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve," *J Appl Physiol*, vol. 84, no. 1, pp. 389-395, Jan. 1998.
- [54] A. Despopoulos and S. Silbernagl, *Color Atlas of Physiology*. Germany: Thieme, 2003.

- [55] M. C. K. Khoo, R. E. Kronauer, K. P. Strohl, and A. S. Slutsky, "Factors inducing periodic breathing in humans: a general model," *J Appl Physiol*, vol. 53, no. 3, pp. 644-659, Sept. 1982.

Capítulo 3

Análisis del patrón respiratorio durante hipercapnia

3.1. Introducción

Uno de los objetivos de la presente tesis es el análisis del patrón muscular y respiratorio ante diferentes niveles de demanda ventilatoria producida por el estímulo de hipercapnia (ver sección 2.5). A pesar de la cantidad de trabajos publicados sobre el tema, aún no se conoce en su totalidad el mecanismo de la hipercapnia en los pacientes con *EPOC*. Se sabe que entre los factores implicados están la función muscular respiratoria, la disposición del diafragma, la mecánica respiratoria, el intercambio de gases, la transmisión nerviosa del impulso respiratorio y el reajuste del umbral de sensibilidad de los quimiorreceptores a la presión parcial de dióxido de carbono [1].

Cuando los quimiorreceptores son activados a consecuencia de la hipercapnia, la salida motora y la actividad de los músculos respiratorios se incrementan, sobreviene la hiperventilación y la actividad de los músculos, de las articulaciones y de los receptores pulmonares se incrementa [2]. Cada tipo de receptor puede generar sensaciones conscientes y así jugar un determinado rol en la génesis de la disnea [2].

Gallagher, et al. [3] estudió la respuesta del sistema respiratorio de sujetos sanos a los que se les indujo fatiga muscular inspiratoria mediante la inhalación de CO_2 durante un determinado período de tiempo, y encontró que durante los primeros instantes de la fase de recuperación, se presenta respiración rápida superficial (taquipnea) asociada a la disnea producida por la hipercapnia. En contraste con este resultado, Mador y Tobin [4]

notaron la aparición de la taquipnea asociada a la fatiga muscular, sólo en presencia de un marcado incremento de la carga respiratoria. Por tanto, resulta interesante evaluar el patrón respiratorio en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia, con el fin de identificar la relación entre un patrón respiratorio típicamente taquipneico y la sensación de disnea.

Los parámetros e índices obtenidos a partir de mediciones no invasivas pueden incorporarse en la evaluación clínica de pacientes ventilados mecánicamente y en los protocolos de destete (desconexión de la ventilación mecánica) [5] [6] [1] [7].

Un mayor conocimiento del patrón respiratorio bajo estímulo de hipercapnia es importante para interpretar la agudización de enfermedades respiratorias comunes como la *EPOC* y la *EPR* (ver sección 2.2). En este capítulo se analiza el patrón respiratorio de sujetos sanos durante estimulación hipercápnic incremental con los siguientes propósitos:

1. Determinar los parámetros más sensibles y representativos de la respuesta del sistema respiratorio ante diferentes niveles de estímulo.
2. Evaluar, mediante análisis estadístico, diferentes comportamientos respiratorios en un grupo de control cuando su ventilación total se incrementa en respuesta al estímulo.
3. Obtener nuevos parámetros para la clasificación y predicción del patrón respiratorio bajo estímulo de hipercapnia.
4. Analizar la relación entre la actividad de músculos respiratorios y parámetros ventilatorios más tradicionales.

Durante ventilación mecánica, los cambios en el flujo inspiratorio promedio (V_T/T_I) y el volumen circulante (V_T) alteran la frecuencia respiratoria. Sin embargo, dichos cambios (en V_T/T_I y V_T) van acompañados por la alteración del tiempo inspiratorio (T_I), y no es claro aún cual de estas variables, u otra sin relación directa, es la más importante en la determinación de la frecuencia respiratoria [8].

Dentro de los parámetros más utilizados para evaluar la transmisión neuronal se incluyen la ventilación total por minuto (\dot{V}_E), el flujo inspiratorio promedio (V_T/T_I), la frecuencia respiratoria (f_R) y la presión de oclusión en boca durante los primeros 100 ms. ($P_{O,1}$). Sin embargo, dichos parámetros tienen un alcance limitado en pacientes con *EPOC* durante ejercicio, debido a que generalmente presentan hiperinflación dinámica

[7]. En tales casos, el electromiograma diafragmático es un método alternativo para evaluar la transmisión neuronal respiratoria en sujetos sanos [9] y pacientes con EPOC [10] [7]. Dicha señal electromiográfica se puede registrar de dos maneras diferentes, en algunos casos se utilizan electrodos esofágicos [11] [5] [9] [7], y en otros, electrodos superficiales [12] [13] [14] [15].

Además de los parámetros respiratorios clásicos relacionados con frecuencia y volumen, se definen y obtienen otros a partir de las señales de presión inspiratoria y flujo respiratorio. En estudios previos se ha evaluado el papel que juegan músculos accesorios como el Esternomastoideo y el Geniogloso en la respuesta del sistema respiratorio ante el estímulo de hipercapnia [16] [17]. En esta tesis, se estudia la activación y sincronización de tres músculos respiratorios (Diafragma, Esternomastoideo y Geniogloso) mediante la estimación de la amplitud y el cálculo de la potencia de las señales electromiográficas de superficie y de los parámetros derivados.

3.2. Señales e instrumentación

Como se describió previamente en la sub-sección 2.6.2, se ha estudiado la respuesta del sistema respiratorio ante estímulo de hipercapnia en un grupo de sujetos voluntarios sanos [edad (años): 31.9 ± 7.7 ; peso (Kg.): 74.4 ± 7.2 ; talla (cm.): 175.7 ± 4.3]. En la Figura 2.11 se ilustra mediante una fotografía el montaje utilizado en el registro de las señales respiratorias durante estímulo de hipercapnia y que se realizó antes del inicio de la presente tesis. El diagrama de bloques de la Figura 3.1 describe en detalle la adquisición de señales y los equipos utilizados durante el experimento.

El protocolo experimental ha sido descrito en la sub-sección 2.6.2. Se registran las siguientes señales: flujo ventilatorio en la vía aérea (\dot{V}_{aw}), presión en boca también conocida como presión en la vía aérea abierta (P_{ao}), presión instantánea de CO_2 exhalada (P_{CO_2}), saturación de oxígeno (S_{ao_2}), Señales electromiográficas de superficie en los músculos Diafragma ($sEMG_{DIA}$), Esternomastoideo ($sEMG_{SMM}$) y Geniogloso ($sEMG_{GEN}$).

Las señales de flujo y presión en boca fueron registradas con un neumotacómetro (Valydine - CD257) y un demodulador (Valydine - MP45-1), respectivamente. Posteriormente se filtraron pasa-bajo con una frecuencia de corte aproximada de 10 Hz porque la mayoría de sus componentes de frecuencia están en el rango de 0 a 4 Hz . La señal de P_{CO_2} fue medida con un capnómetro marca Hewlett Packard modelo 47210A [18]. Estas tres señales se registraron en una pieza bucal mediante la cual los sujetos

respiraban. La saturación de oxígeno se midió con el oxímetro de pulso Nellcor N-200 (Nellcor Puritan-Bennett Corp; Pleasanton CA) mediante un sensor tipo pinza ubicado en el dedo índice de la mano izquierda [19].

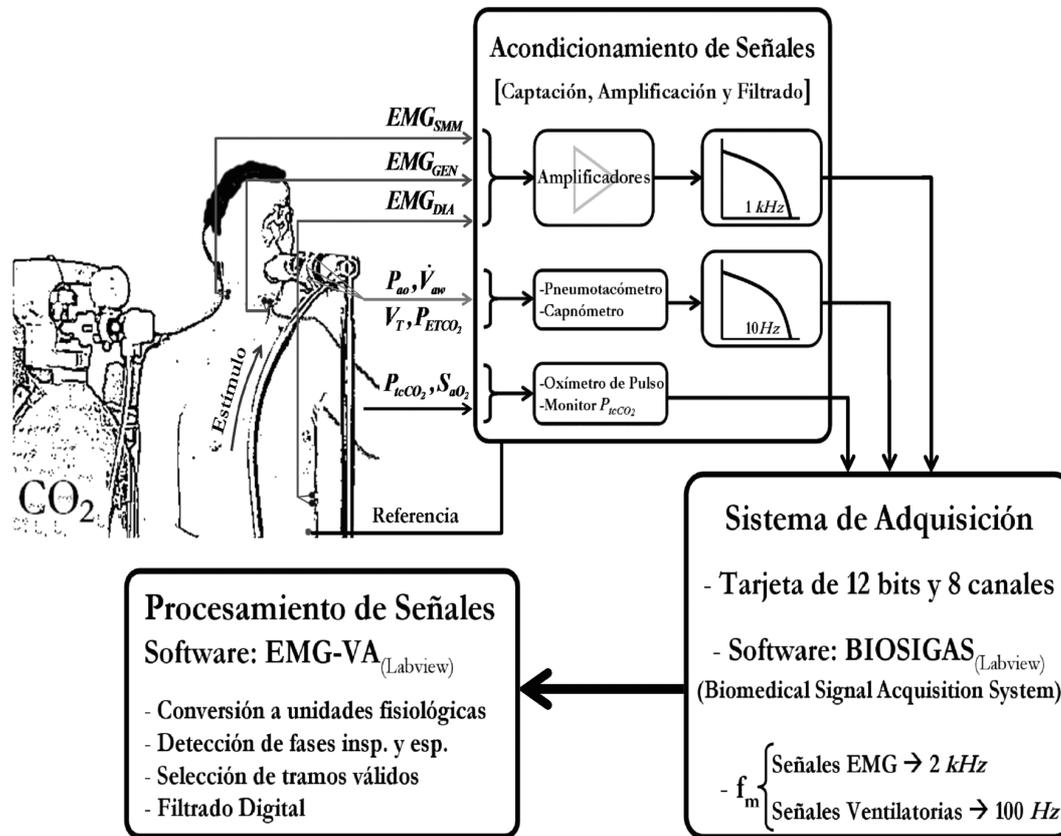


Figura 3.1: Diagrama de bloques del procedimiento de adquisición de señales biomédicas durante experimentación con hipercapnia inducida mediante inhalación de CO_2 . Una referencia detallada de las abreviaturas utilizadas para describir las variables se presenta en la sección 3.3.

Las señales *EMG* fueron registradas en modo diferencial mediante electrodos tipo disco de *Ag/AgCl*, de 8 mm de diámetro, ubicados a una distancia inter-electrodo inferior a 2 cm. para garantizar la calidad de la señal electromiográfica según las recomendaciones europeas para la localización de electrodos superficiales en músculos respiratorios [20], asumiendo una velocidad de conducción aproximada de 4 m/s. Cada par de electrodos para el registro de *EMG* se ubicó, previa aplicación de pasta abrasiva, evitando las zonas de inervación de los músculos y los tendones, en concreto, para el músculo Diafragma se ubicaron en el punto medio entre la línea axilar y la clavicular en

los espacios intercostales 7 y 8⁴ [21] [14] [22]. Para el músculo Esternomastoideo, en el cuello a 5 *cm.* por debajo del proceso mastoideo del hueso temporal [16] y para el Geniogloso, en la zona submentoniana, entre la mandíbula y el hueso hioide [23].

Como puede apreciarse en la Figura 3.1, las señales musculares y ventilatorias son filtradas pasabajo a 1 *kHz* y 10 *Hz* respectivamente. La señal S_{ao_2} no requiere filtrado analógico porque es preprocesada por el equipo de monitorización que la registra. La conversión analógica a digital (CAD) es realizada por una tarjeta de adquisición de 8 canales con resolución de 12 bits, controlada mediante el programa *BIOSIGAS* (Biomedical Signal Acquisition System) desarrollado por el grupo de señales y sistemas biomédicos del departamento ESAII-UPC [24].

El procesamiento digital de las señales es realizado en una etapa posterior con otra aplicación desarrollada por el grupo de señales y sistemas biomédicos, llamada *EMG-VA*. Esta aplicación, diseñada específicamente para el procesamiento de señales respiratorias, permite seleccionar los tramos de señal que mediante inspección visual resultan de interés. Adicionalmente, permite convertir las señales registradas (en unidades A/D) a sus correspondientes unidades fisiológicas, realizar diezmado en el caso de las señales *EMG* (a $f_m' = 1kHz$) y filtrado digital. En las señales *EMG* se eliminan la interferencia cardiaca y de la red eléctrica mediante filtrado adaptativo, y se filtra pasabanda entre 8 y 400 *Hz*. En las señales ventilatorias se eliminan los artefactos debidos al movimiento. Otra característica de la aplicación *EMG-VA* que se ha utilizado es su capacidad para identificar las fases inspiratorias y espiratorias. Una descripción completa del funcionamiento de la aplicación *EMG-VA* se encuentra en el reporte del proyecto FEDER 2FD1997-1197-C02 [24].

3.3. Parámetros más relevantes en el estudio de la respuesta al estímulo de hipercapnia

En esta sección se describen los parámetros obtenidos a partir de las señales registradas y su capacidad para caracterizar la respuesta del sistema respiratorio ante el estímulo de hipercapnia. Durante el experimento cada sujeto respiró a través de la pieza bucal ante cinco niveles incrementales de CO_2 . En el primer nivel el estímulo es nulo porque la

⁴ En algunos casos, según la cantidad de tejido adiposo de cada sujeto, los electrodos se ubicaron en los espacios intercostales 6 y 7 muy cerca del borde costal anterior [12].

válvula que controla el flujo de CO_2 está cerrada. Como se ha mencionado en la sub-sección 2.6.2, cada nivel de estímulo es aplicado durante 3 minutos y el primer minuto transcurrido tras el incremento del CO_2 ha sido desechado. De los 2 minutos restantes se selecciona un tramo representativo de señal, correspondiente a un mínimo de 12 ciclos respiratorios libres de artefactos de movimiento. Cada parámetro se calcula ciclo a ciclo y se obtiene un valor promedio en cada tramo.

Para el análisis de los parámetros se ha decidido agruparlos en función de los fenómenos físicos y químicos que los originan. Por tanto, los parámetros relacionados con el transporte de gases a través de las vías aéreas se agrupan como parámetros ventilatorios y son descritos en la sub-sección 3.3.1. Los parámetros que describen características químicas como la eficiencia del intercambio de gases, se presentan en la sub-sección 3.3.2 bajo la denominación de parámetros químicos. En la sub-sección 3.3.3 se describen los parámetros musculares que han sido obtenidos a partir de las señales electromiográficas de los músculos implicados en la respiración. Finalmente en la última sub-sección se presenta un análisis de resultados mediante el cual se identifican estadísticamente los parámetros más sensibles al estímulo de hipercapnia incremental.

3.3.1. Parámetros Ventilatorios

Los parámetros ventilatorios son los más tradicionales y también los más utilizados en el estudio del patrón respiratorio debido a que su medición se puede realizar de manera no invasiva (ver sección 3.1). En general, permiten identificar el estado del sistema de mecánica ventilatoria. En la Tabla 3.1 se muestra un listado de los parámetros ventilatorios con sus correspondientes abreviaturas y unidades.

➤ *Amplitud del flujo inspiratorio ($A_{\dot{V}_I}$)*

El flujo ventilatorio es una de las señales más importantes en el diagnóstico de las enfermedades respiratorias, ya que en su medición está basada la evaluación del estado de la vía aérea respiratoria. Se expresa en litros por segundo (l/s). La amplitud del flujo se ha calculado como el máximo de la señal durante la inspiración. En la Figura 3.2 se ilustra su medición.

Tabla 3.1: Parámetros ventilatorios registrados en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia

Parámetro	Abreviatura
Amplitud del flujo inspiratorio	$A_{\dot{V}_i}$ (l/s)
Velocidad del flujo respiratorio en 100 ms	$vel_{\dot{V}_i(100)}$ (l/s ²)
Amplitud de la presión inspiratoria	A_{P_i} (cmH ₂ O)
Velocidad de la presión inspiratoria en 100 ms	$vel_{P_i(100)}$ (cmH ₂ O/s)
Índice de presión-tiempo	P_{TI} (-)
Volumen circulante	V_T (l)
Volumen circulante normalizado por la capacidad vital	V_T/VC (-)
Volumen circulante normalizado por la ventilación total minuto máxima teórica	$V_T/\dot{V}_{E\max}$ (min)
Frecuencia respiratoria	f_R (resp/min)
Duración de las fases inspiratoria, espiratoria y del ciclo respiratorio	T_I, T_E y T_{TOT} (s)
Ratio entre la duración de la inspiración y la totalidad del ciclo respiratorio	T_I/T_{TOT} (-)
Flujo inspiratorio promedio	V_T/T_I (l/s)
Ratio entre la frecuencia respiratoria y el volumen circulante	f_R/V_T (resp/min×l)

➔ *Velocidad del flujo respiratorio en 100 ms* ($vel_{\dot{V}_i(100)}$)

Este parámetro formulado a partir de la señal de flujo ventilatorio, está basado en dos conceptos desarrollados ampliamente en la literatura: En primer lugar, tiene que ver con el trabajo respiratorio, pues diversos autores han propuesto la variable velocidad del flujo (aceleración del volumen, \ddot{V}) como una medida eficaz de la energía consumida por los músculos en la ventilación [25] [26] [27]. El segundo concepto implicado en el parámetro $vel_{\dot{V}_i(100)}$ tiene que ver con los cambios ocurridos en el patrón ventilatorio durante los primeros 100 ms de la inspiración, pues dichos cambios pueden reflejar la programación realizada por el centro respiratorio antes de que la realimentación sensorial alcance al controlador (lazo abierto) [28]. De esta manera, la medición de \ddot{V} en los primeros 100 ms podría proporcionar información relevante acerca de la respuesta del sistema de control respiratorio.

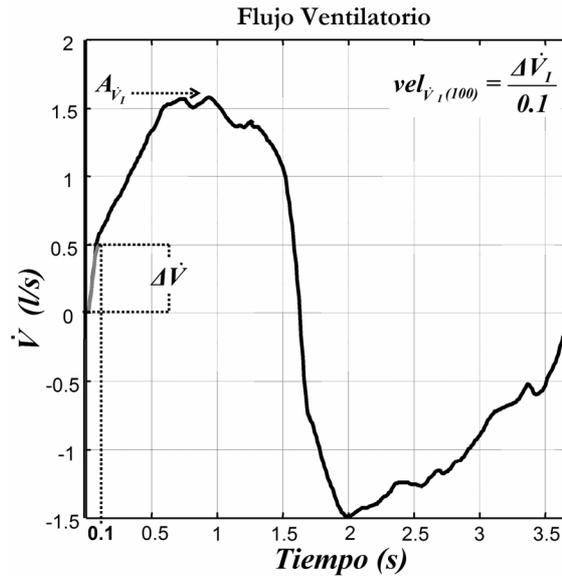


Figura 3.2: Señal de flujo ventilatorio. Ilustración de la amplitud del flujo inspiratorio y cálculo de la velocidad del flujo ventilatorio en 100 ms

En la Figura 3.2 se muestra la señal de flujo de un ciclo respiratorio y se ilustra el cálculo del parámetro $vel_{\dot{V}_i(100)}$:

$$vel_{\dot{V}_i(100)} = \frac{\Delta \dot{V}_i}{0.1} \left[\frac{l}{s^2} \right] \quad (3.1)$$

En donde $\Delta \dot{V}_i$ como se ilustra en la Figura 3.2 es la diferencia en el flujo desde el inicio de la inspiración hasta que han transcurrido 100 ms.

➤ Amplitud de la presión inspiratoria (A_{P_i})

Este parámetro corresponde a la amplitud máxima en valor absoluto de la señal de presión medida en la boca (mouth pressure, P_{mo} , ó airway opening pressure, P_{ao}) durante respiración espontánea en la fase de inspiración. Sus unidades son centímetros de agua (cmH_2O). La P_{ao} es un buen estimador de la presión alveolar (P_A) que está fuertemente ligada al proceso de difusión de gases en los alvéolos. En general la presión en la vía aérea abierta proporciona información acerca del esfuerzo realizado por los músculos respiratorios. Tradicionalmente, a partir de la señal P_{ao} se calculan otros parámetros relacionados con la conducción neuromuscular, que han demostrado su efectividad en el manejo de pacientes ventilados mecánicamente. Uno de dichos parámetros es la presión inspiratoria máxima (MIP) que permite evaluar la fuerza del conjunto de músculos respiratorios, otro aún más importante es la presión de oclusión en los primeros 100 ms de la inspiración ($P_{0.1}$) que refleja la fuerza aplicada a los

músculos implicados en la respiración [29]. Sin embargo, con el fin de que la medición se realice en ausencia de flujo ventilatorio para garantizar independencia de la resistencia y la compliancia del sistema respiratorio, estos parámetros siempre son calculados mediante una maniobra obstructiva al inicio de la inspiración [28].

➤ *Velocidad de la presión inspiratoria en 100 milisegundos ($vel_{P_i(100)}$)*

Este parámetro se ha definido para analizar la conducción neuromuscular generada por el centro respiratorio en respuesta al estímulo de hipercapnia. Este parámetro es extraído de la señal P_{ao} y tiene relación con la $P_{0,1}$, aunque éste último se obtiene mediante una maniobra oclusiva en lugar de respiración espontánea. El cálculo de la $vel_{P_i(100)}$ es ilustrado en la Figura 3.3 y se realiza mediante la siguiente expresión:

$$vel_{P_i(100)} = \frac{\Delta P_i}{0.1} \left[\frac{cmH_2O}{s} \right] \quad (3.2)$$

Note que la medición de ΔP_i no se realiza en ausencia de flujo ventilatorio, lo cual sería indispensable para calcular el parámetro $P_{0,1}$. En este caso ΔP_i es afectado por la resistencia y la elastancia del sistema respiratorio, pero dicha influencia no afecta los resultados por tratarse de un grupo de sujetos sanos relativamente homogéneo.

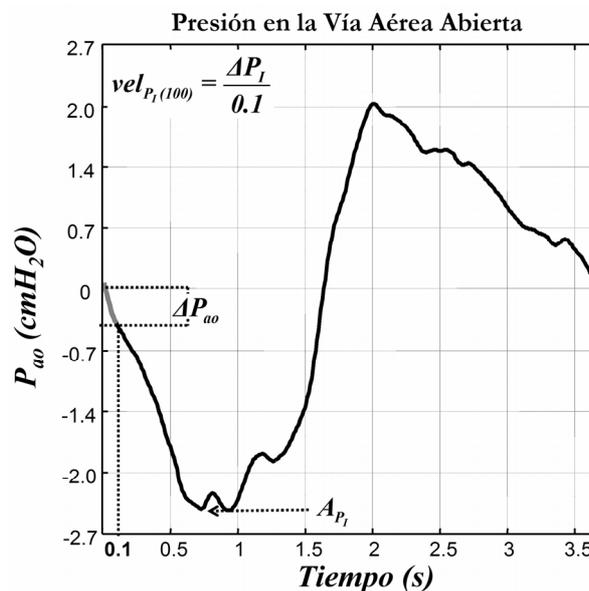


Figura 3.3: Señal de presión en la vía aérea abierta. Se ilustra la amplitud de la presión inspiratoria y el cálculo de la velocidad de la presión inspiratoria en 100 ms.

➤ *Índice de presión-tiempo (P_{TI})*

El índice de presión-tiempo definido mediante la expresión:

$$P_{TI} = \frac{\bar{P}_I}{A_p} \times \frac{T_I}{T_{TOT}} \quad (3.3)$$

En donde \bar{P}_I es la presión promedio medida en boca durante la fase inspiratoria. Este índice ha sido validado por Ramonatxo, et al. [30] y por Jabour, et al [31] como una herramienta no invasiva útil en la evaluación de la carga muscular inspiratoria. Adicionalmente, se ha encontrado una elevada correlación entre P_{TI} y la actividad diafragmática [5].

➤ *Volumen circulante con y sin normalización (V_T , V_T/VC)*

El volumen circulante expresado en litros (l) es uno de los parámetros más utilizados en el análisis del patrón ventilatorio, sin embargo, debido a su dependencia de las características antropométricas suele estudiarse como un parámetro normalizado por otros parámetros como: la capacidad inspiratoria (IC) [32], la capacidad vital (VC) [33], la capacidad pulmonar total (TLC) [34], o el peso corporal ideal (IBW) [35].

En este experimento el volumen circulante se ha registrado mediante el módulo integrador de flujo respiratorio Valydine FV156, sin embargo artefactos en la señal de flujo y el tiempo de respuesta del módulo integrador han producido variaciones en la línea de base de la señal de volumen. Por tal motivo se descartó dicha señal analógica y se ha calculado el volumen circulante (V_T) a partir de la señal digital de flujo respiratorio, previamente filtrada y acondicionada por el hardware. Por tanto para obtener la señal de volumen se integró la señal de flujo entre marcas de inicio y final de la fase de inspiración. Además del volumen circulante (V_T), se calcula el volumen circulante normalizado por la capacidad vital (V_T/VC). La capacidad vital utilizada en esta normalización corresponde al valor teórico de la FVC calculada con la expresión (1.13).

➤ *Duración de las fases inspiratoria, espiratoria y del ciclo respiratorio (T_I , T_E y T_{TOT})*

A partir de la señal de flujo ventilatorio, se obtuvieron marcas de inicio y final de los semiciclos de inspiración y espiración que permitieron calcular la duración de cada fase respiratoria. Dichas marcas se utilizaron como referencia en todas las demás señales registradas.

La utilización de los parámetros T_I , T_E y T_{TOT} es muy difundida en estudios de ejercicio cardiopulmonar, en procesos de destete de la ventilación mecánica y particularmente en el estudio de la variabilidad del patrón ventilatorio en hipercapnia [36].

➤ *Ratio entre la duración de la inspiración y la totalidad del ciclo respiratorio (T_I/T_{TOT})*

Corresponde al ciclo de trabajo ("duty cycle") de la señal de flujo ventilatorio. Describe la fracción del ciclo respiratorio utilizada por la inspiración. Algunos estudios han mostrado la utilidad de este parámetro en la diferenciación de los patrones ventilatorios de pacientes con *EPOC* y con *EPR* [37] [38]. También destaca su utilidad en la estimación de la hiperinflación dinámica de los pacientes con *EPOC* y su relación con la disnea [37]. Por ello, se trata de un parámetro de especial interés que a priori puede reflejar claramente el nivel de hipercapnia y demanda ventilatoria a lo largo del ejercicio.

➤ *Flujo inspiratorio promedio (V_T/T_I)*

Este parámetro contiene información sobre los posibles cambios en el patrón de flujo ventilatorio. Se ha utilizado eficazmente en la cuantificación de la restricción de la expansión pulmonar en pacientes con *EPR* [37]. Se ha reportado su relación con la edad y el sexo, siendo reducido en sujetos mayores y en mujeres [32].

➤ *Frecuencia respiratoria (f_R):*

La frecuencia respiratoria es uno de los parámetros más utilizados en la caracterización del patrón ventilatorio, tanto en sujetos sanos [39], como en pacientes ventilados mecánicamente [40][41]. Se expresa en respiraciones por minuto (*resp/min*). En este experimento se ha calculado a partir del período del ciclo respiratorio ($f_R = 60/T_{TOT}$).

➤ *Ratio entre la frecuencia respiratoria y el volumen circulante (f_R/V_T)*

Cuando se produce un estímulo respiratorio como es el caso de la hipercapnia, aumenta la ventilación total por minuto y es evidente que esto ocurre por la combinación (concretamente el producto) del volumen circulante de aire intercambiado, V_T , y la frecuencia, f_R , de la señal de ventilación. Por tanto este parámetro cuantifica de forma general la estrategia utilizada para incrementar la ventilación total por minuto. El parámetro f_R/V_T es conocido como índice de ventilación superficial rápida, es muy utilizado como predictor de la desconexión exitosa de la ventilación mecánica [42]. Numerosos estudios coinciden en que un f_R/V_T inferior a 100 o 105 *resp/min* $\times l$ proporciona una mayor posibilidad de éxito en la desconexión del ventilador mecánico [43].

3.3.2. Parámetros Químicos

Los parámetros químicos registrados en este experimento son exclusivamente no invasivos. El propósito fundamental de su registro es garantizar la seguridad de los sujetos implicados en la prueba de hipercapnia inducida.

➤ End Tidal de CO_2 (P_{ETCO_2}):

La presión parcial de CO_2 medida al final de la espiración en *mmHg* o *Torr*, es conocida en el ámbito clínico como end-tidal de CO_2 . Este parámetro se utiliza como una estimación aproximada de la presión arterial de CO_2 (P_{aCO_2}), debido a que para obtener un valor real de la P_{aCO_2} , por lo menos en la actualidad, es necesario extraer sangre arterial o introducir un catéter con un sensor capaz de medirla. La mayoría de estudios realizados para estimar la P_{aCO_2} a partir de la P_{ETCO_2} coinciden en la siguiente aproximación [44] [45] [46]:

$$P_{aCO_2} = P_{ETCO_2} - 3.6 \quad (3.4)$$

Con una correlación superior al 77 % ($p < 0.001$).

En el experimento de hipercapnia se proyectan las marcas inspiratorias extraídas de la señal de flujo ventilatorio en la señal proveniente del capnómetro. La P_{ETCO_2} en cada ciclo respiratorio corresponde al valor medio de los últimos milisegundos de la fase espiratoria en la señal capnométrica (aprox. 500 ms.), correspondientes a la franja T_2 marcada en la Figura 3.4.

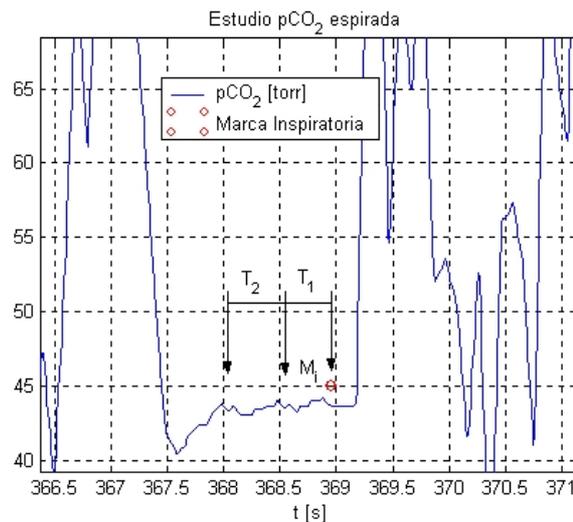


Figura 3.4: Señal de presión parcial instantánea de CO_2 medida en el gas exhalado. Se ilustra el cálculo del P_{ETCO_2} como el promedio en el lapso T_2 previo a la marca inspiratoria.

El lapso de tiempo T_1 se utiliza como margen de seguridad para evitar los transitorios debidos a cambios de presión propios del paso de la fase espiratoria a la inspiratoria.

➤ Saturación de oxígeno (S_{aO_2})

La oximetría de pulso es probablemente uno de los avances más importantes en la monitorización de la función respiratoria porque consigue estimar con una exactitud del 95% la saturación real de oxígeno en sangre arterial, y de esta manera hace posible identificar fallos en el intercambio de gases o en la ventilación. En los sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia, la saturación de oxígeno es registrada con el fin de monitorizar y prevenir la hipoxemia (nivel reducido de P_{aO_2}), que podría presentarse por deficiente *ventilación/perfusión* a causa de la hipercapnia inducida [47].

3.3.3. Parámetros Musculares

En esta tesis se estudian parámetros provenientes del análisis temporal de las señales *EMG* de superficie (*sEMG*) registradas en los músculos Diafragma (*DLA*), Esternomastoideo (*SMM*) y Geniogloso (*GEN*) cuya utilización no es habitual en el ámbito clínico. Se obtienen parámetros asociados a la amplitud y la potencia de las señales *sEMG* que están relacionadas con el nivel de actividad de cada músculo [48]. Adicionalmente se extraen parámetros de la función de correlación cruzada entre las energías medidas en pares de músculos respiratorios con el fin de evaluar la sincronización entre la energía de las señales y su acople temporal [49].

➤ Nivel de actividad muscular

Debido a las características de la señal *sEMG* y a la presencia frecuente de “spikes”, el valor máximo de la señal es demasiado sensible a dichos “spikes” y no refleja adecuadamente la amplitud de la señal y por ende la actividad real del músculo. Durante las últimas décadas, se han propuesto numerosos métodos de estimación de amplitud en estas señales [48]. En esta tesis, la amplitud de las señales *sEMG* ($x(i)$) se estima mediante el valor promedio rectificado (averaged rectified value, *ARV*):

$$ARV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x(i)| \quad (3.5)$$

Posteriormente se realiza un alisado de la señal mediante un filtro FIR (Finite Impulse Response) con una ventana deslizante tipo hanning con norma unitaria y con

extensión de 0.1 s. En la Figura 3.5 se presenta un ejemplo de la señal sEMG del músculo diafragma y el trazado del valor promedio rectificado.

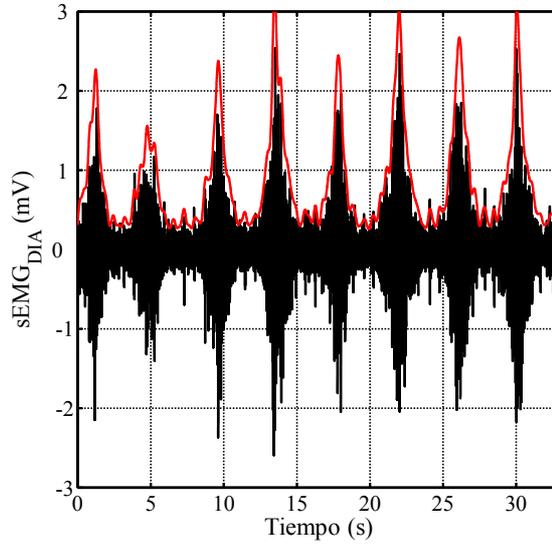


Figura 3.5: Señal sEMG del músculo diafragma y trazado del valor promedio rectificado AVR.

La estimación de amplitud en cada músculo respiratorio permite extraer diferentes parámetros (ver Tabla 3.2) dependiendo del segmento de señal seleccionado. De esta manera, se obtienen parámetros a partir de la estimación de amplitud durante el ciclo completo (A_{DIA} , A_{SMM} , A_{GEN}), la inspiración (A_{i-DIA} , A_{i-SMM} , A_{i-GEN}) y la espiración (A_{e-DIA} , A_{e-SMM} , A_{e-GEN}). Adicionalmente, para obtener información del nivel de activación del músculo durante la inspiración respecto a la espiración (posiblemente tomo muscular), se calcula el ratio entre las amplitudes en inspiración y espiración durante el ciclo respiratorio.

Con el propósito de medir la potencia de la señal sEMG en determinado segmento de señal se calcula el valor rectificado medio (RMS- root mean square). Para una señal $x(n)$, el valor RMS en un segmento se calcula mediante la siguiente expresión:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x^2(i)} \quad (3.6)$$

Donde N es el número de muestras del segmento. De forma análoga a la amplitud, se calculan valores RMS para segmentos de señal correspondientes al ciclo respiratorio completo (RMS_{DIA} , RMS_{SMM} , RMS_{GEN}), a las fases inspiratoria (RMS_{i-DIA} , RMS_{i-SMM} , RMS_{i-GEN}) y espiratoria (RMS_{e-DIA} , RMS_{e-SMM} , RMS_{e-GEN}). Se calculan también ratios entre los valores RMS de inspiración y espiración con el fin de estudiar la

proporción relativa de la energía destinada a cada fase del ciclo respiratorio. En la Tabla 3.3 se presentan los parámetros musculares derivados del cálculo de la energía de las señales sEMG y sus correspondientes abreviaturas.

Tabla 3.2: Parámetros musculares en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia extraídos a partir de la estimación de la amplitud de las señales sEMG en diferentes segmentos del ciclo respiratorio

Parámetro	Abreviatura
Amplitud de la señal sEMG en el ciclo respiratorio	A_{DIA} (mV)
	A_{SMM} (mV)
	A_{GEN} (mV)
Amplitud de la señal sEMG durante la inspiración	A_{i-DIA} (mV)
	A_{i-SMM} (mV)
	A_{i-GEN} (mV)
Amplitud de la señal sEMG durante la espiración	A_{e-DIA} (mV)
	A_{e-SMM} (mV)
	A_{e-GEN} (mV)
Ratio entre las amplitudes de las señales sEMG durante la inspiración y durante la espiración	A_{i-DIA} / A_{e-DIA} (-)
	A_{i-SMM} / A_{e-SMM} (-)
	A_{i-GEN} / A_{e-GEN} (-)

➤ Acoplamiento entre músculos

La función de correlación cruzada (FCC) entre las energías de las señales sEMG de un par de músculos respiratorios se calcula mediante la siguiente expresión:

$$r_{xy}(m) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-|m|-1} x^2(n) \cdot y^2(n+m); \quad m = 0, \pm 1, \pm 2, \dots, \pm(N-1) \quad (3.7)$$

En donde $x(n)$ e $y(n)$ son dos señales discretas indexadas de 0 a N-1 y siendo N el número de muestras en el ciclo respiratorio. La función de correlación permite obtener información del grado de relación estadística entre muestras de las señales retardadas un determinado intervalo de tiempo (variable independiente m). Para caracterizar la tendencia central de la FCC entre señales electromiográficas se calculan los tiempos de retardo medio (mtd) positivos y negativos (+Delay y -Delay, respectivamente) mediante las expresiones:

$$mtd+ = \sum_{m=0}^{N-1} m \cdot r_{xy}[m] / \sum_{m=0}^{N-1} r_{xy}[m]; \quad \text{con } m > 0 \quad (3.8)$$

$$mtd- = \sum_{m=0}^{-(N-1)} m \cdot r_{xy}[m] / \sum_{m=0}^{-(N-1)} r_{xy}[m]; \quad \text{con } m < 0 \quad (3.9)$$

Tabla 3.3: Parámetros musculares en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia registrados a partir de la energía de las señales sEMG.

Parámetro	Abreviatura
Energía de la señal sEMG en el ciclo respiratorio	$RMS_{DIA} (mV_{RMS})$
	$RMS_{SMM} (mV_{RMS})$
	$RMS_{GEN} (mV_{RMS})$
Energía de la señal sEMG durante la inspiración	$RMS_{i-DIA} (mV_{RMS})$
	$RMS_{i-SMM} (mV_{RMS})$
	$RMS_{i-GEN} (mV_{RMS})$
Energía de la señal sEMG durante la espiración	$RMS_{e-DIA} (mV_{RMS})$
	$RMS_{e-SMM} (mV_{RMS})$
	$RMS_{e-GEN} (mV_{RMS})$
Ratio entre la energía de la señal sEMG durante la inspiración y durante la espiración	$RMS_{i-DIA} / RMS_{e-DIA} \quad (-)$
	$RMS_{i-SMM} / RMS_{e-SMM} \quad (-)$
	$RMS_{i-GEN} / RMS_{e-GEN} \quad (-)$

Para $mtd +$ se analizan retardos de la señal $y(n)$ respecto a $x(n)$. En cambio $mtd -$ refleja avances de la señal $y(n)$ respecto a $x(n)$.

En la Figura 3.6 se presentan señales registradas en el mismo sujeto a dos diferentes niveles de estímulo. De izquierda a derecha se muestran: la señal de flujo a partir de la cual se calcula la duración de las fases inspiratoria y espiratoria, las señales sEMG de los músculos Esternomastoideo y Diafragma, la función de correlación cruzada de estos dos músculos y las marcas de los tiempos de retardo medio positivo y negativo.

Las señales de la Figura 3.6a corresponden a un sujeto respirando una mezcla de gases sin CO_2 , mientras las de la Figura 3.6b se han registrado en el mismo sujeto cuando el nivel de P_{ICO_2} supera los 20 Torr. Claramente la amplitud de las señales sEMG y del flujo aumentan considerablemente cuando aumenta el estímulo. Adicionalmente puede apreciarse como la tendencia de la FCC se estrecha y los tiempos de retardo medio se reducen.

Debido a que parámetros calculados con las ecuaciones (3.8) y (3.9) dependen de la duración de cada ciclo respiratorio, se escoge normalizar dichos parámetros para que no dependan de variaciones de la frecuencia respiratoria. Esto se consigue dividiendo cada valor de tiempo de retardo medio por la duración del ciclo respiratorio correspondiente (T_{TOR}).

$$+Delay = \frac{mtd +}{m_{ciclo}} \quad (3.10)$$

$$-Delay = \frac{mtd -}{m_{ciclo}} \quad (3.11)$$

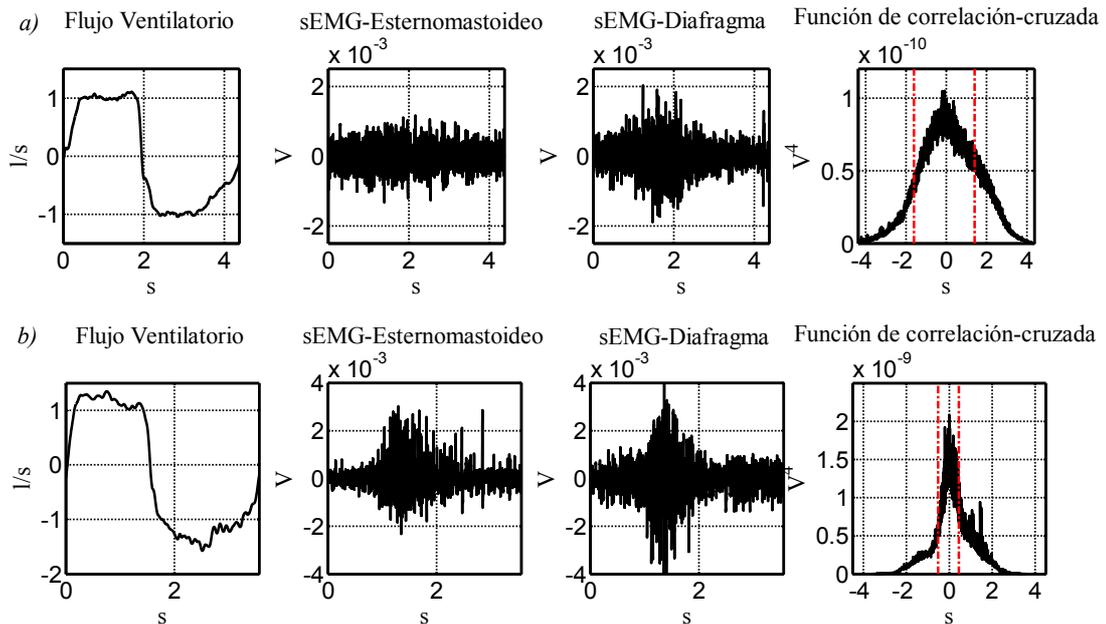


Figura 3.6: Ilustración de parámetros derivados de la función de correlación cruzada. Señales de flujo ventilatorio, sEMG de Esternomastoideo, sEMG de Diafragma y FCC con marcas de retardos positivos y negativos. Registro en reposo en a), y con un elevado nivel de P_{CO_2} en b).

Siendo m_{ciclo} el número de muestras correspondiente al ciclo respiratorio. Estos parámetros, presentados en la Tabla 3.4, cuantifican el sincronismo temporal de las señales sEMG de diferentes pares de músculos respiratorios.

Tabla 3.4: Retardos positivos y negativos en la FCC entre la energía de las señales sEMG de pares de músculos respiratorios

Parámetro	Abreviatura
Retardos positivos en la FCC entre la energía de las señales sEMG de pares de músculos	$+Delay(DIA, GEN)$ (s)
	$+Delay(SMM, DIA)$ (s)
	$+Delay(GEN, SMM)$ (s)
Retardos negativos en la FCC entre la energía de las señales sEMG de pares de músculos	$-Delay(DIA, GEN)$ (s)
	$-Delay(SMM, DIA)$ (s)
	$-Delay(GEN, SMM)$ (s)

3.3.4. Análisis de Resultados

En todos y cada uno de los sujetos de la base de datos, para cada parámetro se obtiene un valor representativo calculando su valor promedio en los ciclos seleccionados. Dichos parámetros se analizarán con el objetivo de detectar su sensibilidad a los

cambios de estímulo hipercápnico y a los diferentes niveles de demanda ventilatoria generados. Para ello, se estudiará la tendencia lineal que se observa en cada uno, en función del parámetro \dot{V}_E . Por otro lado, al tratarse de un estímulo hipercápnico, también se evaluará dicha tendencia en función de P_{aCO_2} . Para este propósito se calculan regresiones lineales donde las pendientes y coeficientes de regresión indican el grado de aumento durante la prueba y el nivel de linealidad, respectivamente (ver sub-sección 3.3.4.1).

A continuación, en la sub-sección 3.3.4.2 se analizará la relación existente entre parámetros respiratorios (más clásicos) y los parámetros musculares obtenidos.

3.3.4.1. Sensibilidad de los parámetros con el nivel de estímulo

Se realiza una regresión lineal en cada parámetro con respecto al nivel de demanda ventilatoria cuantificada mediante la ventilación total por minuto (\dot{V}_E). La Figura 3.7 ilustra el cálculo de la regresión lineal en el caso del volumen circulante (V_T).

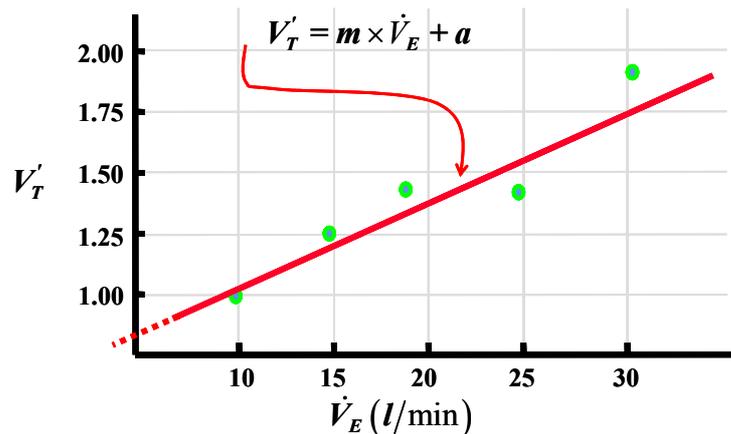


Figura 3.7: Ilustración del cálculo de la pendiente (m) de regresión lineal de V_T' (V_T normalizado por su valor inicial) con respecto a \dot{V}_E .

Todos los parámetros se normalizan con respecto a su valor inicial en la prueba para que las variaciones debidas al incremento del estímulo sean comparables entre parámetros independientemente de sus unidades (V_T' en la Figura 3.7). La pendiente de la regresión lineal (m) indica el nivel de variación de los parámetros a medida que se incrementa el estímulo y el coeficiente de regresión (r) indica la variabilidad de la tendencia lineal en el grupo de sujetos [4].

Un estudio similar se realiza en función de la presión parcial de CO_2 al final de la espiración (P_{ETCO_2}) en lugar de la demanda ventilatoria (\dot{V}_E).

En las tablas siguientes se presentan los resultados del análisis de regresión lineal con respecto a \dot{V}_E y P_{ETCO_2} para los parámetros ventilatorios (Tabla 3.5), musculares derivados de la estimación de amplitud (Tabla 3.6), musculares derivados del cálculo del valor RMS (Tabla 3.7) y el acoplamiento entre músculos (Tabla 3.8). Se presentan las pendientes y coeficientes de regresión en valor medio de la población (\bar{m} y \bar{r} , respectivamente) y desviaciones típicas (σ). En dichas tablas los parámetros están ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio ($|\bar{m}|$).

El valor de la pendiente debe analizarse de forma relativa con respecto a las demás pendientes obtenidas. El parámetro más sensible es aquél cuya pendiente positiva o negativa sea mayor. Un coeficiente de regresión cercano al 100% indicará que dicha pendiente refleja bien la tendencia lineal en la evolución del parámetro durante la prueba.

➤ *Parámetros ventilatorios*

En la Tabla 3.5 se distinguen diversos grupos de parámetros: el primero está formado por aquellos con muy alta sensibilidad al estímulo ventilatorio, es decir, en los que se obtienen las pendientes promedio más elevadas y que además tienen coeficientes de regresión cercanos al 100%. Estos parámetros son $vel_{P_i(100)}$ y $vel_{\dot{V}_i(100)}$. A continuación A_{P_i} mantiene un coeficiente de regresión elevado, pero una pendiente menor que la de los dos parámetros anteriores.

Descendiendo en el valor de la pendiente, V_T/T_I , $A_{\dot{V}_i}$, y V_T , que también tienen coeficientes de regresión altos, son medianamente sensibles porque sus pendientes son más bajas que las del primer grupo (entre una tercera o cuarta parte). Un último grupo formado por f_R , P_{ETCO_2} , f_R/V_T , T_E , P_{TI} , T_I y T_I/T_{TOT} tiene coeficiente de regresión más bajo, lo que indica una mayor variabilidad y poca sensibilidad al estímulo de hipercapnia por sus bajas pendientes.

Tabla 3.5: Resultado del análisis de regresión lineal con respecto a \dot{V}_E y P_{ETCO_2} en parámetros ventilatorios extraídos de sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia. Ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio del grupo.

Regresión con respecto a \dot{V}_E			Regresión con respecto a P_{ETCO_2}		
Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$	Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$
$vel_{P_{i(100)}}$	44.40 ± 21.41	96.75 ± 4.11	$vel_{P_{i(100)}}$	57.85 ± 34.34	82.94 ± 14.83
$vel_{\dot{V}_{i(100)}}$	36.90 ± 19.27	95.43 ± 4.47	$vel_{\dot{V}_{i(100)}}$	55.41 ± 41.41	85.78 ± 12.99
A_{P_i}	17.13 ± 5.77	99.07 ± 0.68	A_{P_i}	22.17 ± 13.28	81.14 ± 18.16
V_T/T_I	9.86 ± 3.31	99.56 ± 0.40	\dot{V}_E	15.01 ± 11.57	82.89 ± 17.85
$A_{\dot{V}_i}$	7.60 ± 2.45	99.57 ± 0.37	V_T/T_I	13.54 ± 9.51	84.26 ± 15.29
V_T	6.33 ± 5.15	90.09 ± 15.76	$A_{\dot{V}_i}$	10.22 ± 6.01	83.68 ± 16.40
f_R	2.38 ± 1.92	67.28 ± 35.26	V_T	9.84 ± 11.17	72.16 ± 26.87
P_{ETCO_2}	1.89 ± 1.68	82.89 ± 17.85	f_R	2.71 ± 2.99	70.25 ± 23.19
T_I	-1.81 ± 1.80	69.70 ± 32.17	f_R/V_T	-2.53 ± 4.25	57.83 ± 33.94
T_E	-1.57 ± 1.33	72.93 ± 25.67	T_E	-1.90 ± 2.02	65.57 ± 24.73
f_R/V_T	-1.15 ± 2.30	66.44 ± 28.86	P_{T_I}	1.76 ± 2.20	66.58 ± 30.10
P_{T_I}	1.00 ± 1.27	76.25 ± 31.19	T_I	-1.74 ± 1.99	76.86 ± 24.95
T_I/T_{TOT}	-0.10 ± 1.05	73.51 ± 24.75	T_I/T_{TOT}	0.17 ± 0.72	62.71 ± 23.19

➤ Parámetros musculares asociados a amplitud

En lo que se refiere a los parámetros musculares extraídos de la amplitud de las señales sEMG, como puede verse en la Tabla 3.6, en general se obtienen coeficientes de regresión menores que los obtenidos en los parámetros ventilatorios. Respecto a este grado de linealidad en la evolución del parámetro durante la prueba, se observa que depende del músculo. Se obtienen coeficientes de regresión en orden decreciente en los músculos Diafragma, Esternomastoideo y finalmente Geniogloso. Este orden se mantiene igualmente al analizar las pendientes normalizadas. Por tanto, el músculo cuya actividad es más sensible al estímulo hipercápnico es el Diafragma. El parámetro A_{i-DIA} es el que mejor refleja dicha actividad.

Hay que añadir que la desviación típica de los parámetros es elevada, lo que indica que la sensibilidad al estímulo no es igual en todos los sujetos. En la sección 3.4, se analizará con más detalle esta dispersión entre sujetos así como sus posibles causas.

Tabla 3.6: Resultado del análisis de regresión lineal con respecto a \dot{V}_E y P_{ETCO_2} en parámetros musculares extraídos de la amplitud de señales sEMG en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia. Ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio del grupo.

Regresión con respecto a \dot{V}_E			Regresión con respecto a P_{ETCO_2}		
Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$	Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$
A_{i-DIA}	6.20 ± 7.16	78.26 ± 25.97	A_{i-DIA}	8.37 ± 11.56	62.52 ± 38.40
A_{DIA}	6.10 ± 7.09	78.79 ± 24.92	A_{DIA}	8.16 ± 11.26	63.43 ± 37.28
A_{i-SMM}	3.26 ± 3.26	73.54 ± 25.87	A_{e-SMM}	3.81 ± 6.99	60.99 ± 27.32
A_{i-DIA}/A_{e-DIA}	2.88 ± 8.62	78.45 ± 16.11	A_{i-SMM}	3.63 ± 5.67	60.15 ± 33.26
A_{SMM}	2.88 ± 3.27	70.66 ± 27.98	A_{i-DIA}/A_{e-DIA}	3.41 ± 5.52	64.90 ± 25.92
A_{e-SMM}	2.42 ± 2.31	74.87 ± 26.70	A_{SMM}	3.07 ± 4.92	66.38 ± 23.06

➤ *Parámetros musculares asociados a potencia*

Como se ha mencionado en la sub-sección 3.3.3, se calculan parámetros relacionados con la actividad muscular mediante el cálculo de la potencia de las señales (valor RMS). Los resultados con parámetros de potencia son similares a los obtenidos con parámetros de amplitud anteriores, aún cuando los valores de pendiente son mayores en los parámetros asociados a potencia. En la Tabla 3.7 se muestran las pendientes promedio y los coeficientes de regresión lineal para los parámetros derivados del valor RMS de las señales sEMG.

Tabla 3.7: Resultado del análisis de regresión lineal con respecto a \dot{V}_E y P_{ETCO_2} en parámetros musculares extraídos de la potencia de las señales sEMG en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia. Ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio del grupo.

Regresión con respecto a \dot{V}_E			Regresión con respecto a P_{ETCO_2}		
Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$	Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$
RMS_{i-DIA}	6.81 ± 6.39	85.47 ± 21.90	RMS_{i-DIA}	9.02 ± 10.89	71.00 ± 33.74
RMS_{DIA}	6.39 ± 6.09	83.83 ± 20.69	RMS_{DIA}	8.34 ± 10.18	68.61 ± 36.14
RMS_{e-DIA}	5.68 ± 6.08	75.22 ± 30.53	RMS_{e-DIA}	7.31 ± 9.49	61.75 ± 34.01
RMS_{i-SMM}	3.21 ± 3.08	81.67 ± 24.62	RMS_{i-SMM}	4.28 ± 6.60	69.84 ± 26.18
RMS_{SMM}	2.97 ± 2.76	82.78 ± 18.64	RMS_{SMM}	4.15 ± 6.77	64.49 ± 32.11
RMS_{e-SMM}	2.80 ± 2.56	80.58 ± 19.19	RMS_{e-SMM}	4.05 ± 6.88	65.63 ± 31.33
RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}	0.70 ± 1.81	58.89 ± 30.54	RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}	1.22 ± 1.70	50.85 ± 24.55

Se observa que los parámetros con mayor pendiente normalizada, así como coeficiente de regresión son los procedentes del músculo Diafragma. De entre los parámetros asociados a ratios entre la inspiración y la espiración, también para el caso del Diafragma se obtiene, aún siendo baja, la mayor pendiente. Su coeficiente de regresión es relativamente bajo en media pero también las desviaciones típicas son altas. Ello es debido a que hay sujetos con pendientes y coeficientes más altos y otros que no. Ello se analiza en secciones posteriores.

➤ Parámetros asociados a acoplamiento entre músculos

Se calculan parámetros derivados de la función de correlación cruzada (*FCC*) entre pares de músculos para cuantificar el sincronismo entre músculos principales y accesorios. Como puede verse en la Tabla 3.8, los valores de las pendientes son muy bajos (poco sensibles al nivel de estímulo) y con alta dispersión. En la sección 3.4 se analizará con más detalle esta dispersión entre sujetos así como sus posibles causas.

Tabla 3.8: Resultado del análisis de regresión lineal con respecto a \dot{V}_E y P_{ETCO_2} en parámetros asociados al acoplamiento entre músculos. Ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio del grupo.

Regresión con respecto a \dot{V}_E			Regresión con respecto a P_{ETCO_2}		
Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$	Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$	$\bar{r} \pm \sigma$
-Delay(DIA, GEN)	0.32 ± 0.99	74.62 ± 28.95	-Delay(DIA, GEN)	0.61 ± 0.82	71.28 ± 23.95
+Delay(GEN, SMM)	-0.31 ± 0.48	65.58 ± 33.56	+Delay(SMM, DIA)	-0.56 ± 0.86	48.76 ± 32.03
+Delay(SMM, DIA)	-0.26 ± 0.94	53.58 ± 36.06	+Delay(DIA, GEN)	-0.13 ± 0.52	38.92 ± 35.23
-Delay(SMM, DIA)	0.22 ± 0.50	66.56 ± 25.06	+Delay(GEN, SMM)	-0.11 ± 0.48	66.61 ± 28.25
+Delay(DIA, GEN)	-0.04 ± 0.38	51.11 ± 29.72	-Delay(SMM, DIA)	0.08 ± 0.78	64.16 ± 27.48
-Delay(GEN, SMM)	-0.03 ± 0.33	45.09 ± 29.64	-Delay(GEN, SMM)	-0.04 ± 0.27	42.59 ± 31.02

3.3.4.2. Correlación entre parámetros musculares y ventilatorios

Se calcula la correlación entre los parámetros musculares asociados a amplitud y potencia con coeficientes de regresión mayores del 70% y los parámetros ventilatorios que han resultado más sensibles al estímulo hipercápnico ($vel_{P_i(100)}$, $vel_{\dot{V}_i(100)}$ y A_{P_i}).

Como puede verse en la Tabla 3.9, el coeficiente de correlación más elevado (86.89±17.16 %) se obtiene entre los parámetros A_{P_i} y RMS_{i-DIA} , seguido por la correlación entre RMS_{DIA} y A_{P_i} y la obtenida entre RMS_{i-DIA} y $vel_{P_i(100)}$. En general los parámetros musculares obtenidos a partir de la potencia de las señales sEMG tienen una

correlación mayor con los parámetros ventilatorios. En cuanto a los músculos accesorios en la respiración, el mayor coeficiente de correlación se obtiene entre A_{P_i} y RMS_{SMM} con un valor de $81.66 \pm 19.95 \%$.

Tabla 3.9: correlación entre los parámetros musculares asociados a amplitud y potencia con coeficiente de regresión altos y los parámetros ventilatorios más sensibles al estímulo hipercápnico ($vel_{P_i(100)}$, $vel_{V_i(100)}$ y A_{P_i}).

Parámetros Musculares	Parámetros Ventilatorios		
	$vel_{P_i(100)}$	$vel_{V_i(100)}$	A_{P_i}
RMS_{i-DIA}	84.43 ± 18.44	82.61 ± 20.94	86.89 ± 17.16
RMS_{DIA}	83.53 ± 17.69	81.83 ± 21.7	85.1 ± 17.12
RMS_{e-DIA}	75.56 ± 28.33	75.18 ± 29.26	76.2 ± 29.5
RMS_{i-SMM}	80.37 ± 21.44	79.59 ± 21.07	81.16 ± 25.01
RMS_{SMM}	80.05 ± 19.49	78.27 ± 22.6	81.66 ± 19.95
RMS_{e-SMM}	77.95 ± 18.17	76.83 ± 20.57	79.05 ± 20.21
RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}	59.75 ± 27.62	56.77 ± 28.14	59.87 ± 31.65
A_{i-DIA}	74.64 ± 27.21	73.25 ± 28.7	79.33 ± 24.31
A_{DIA}	75.37 ± 26.48	73.78 ± 28.18	79.82 ± 23.67
A_{i-SMM}	73.01 ± 22.87	71.89 ± 23.07	74.54 ± 27.71
A_{i-DIA}/A_{e-DIA}	79.53 ± 13.46	77.78 ± 12.83	79.9 ± 14.57
A_{SMM}	67.78 ± 29.36	67.25 ± 29.61	71.79 ± 28.87
A_{e-SMM}	74.92 ± 27.88	75.19 ± 26.15	75.27 ± 28.81

Con el parámetro P_{Ti} estudiado por [30], [31], [5] se obtuvo una pendiente de regresión lineal respecto a la ventilación y P_{ETCO_2} muy baja (ver Tabla 3.5). Además, según estos artículos se encontró una elevada correlación con la actividad de los músculos respiratorios, en concreto con el diafragma. Sin embargo, en la presente tesis, la mayor correlación se obtiene con el parámetro RMS_{DIA} (73.25 ± 27.05), que no resulta el más elevado entre los que aparecen en la Tabla 3.9.

3.3.5. Conclusiones

Los parámetros más sensibles al estímulo de hipercapnia son los derivados de la presión en boca y el flujo respiratorio, con el siguiente orden de importancia: $vel_{P_i(100)}$, $vel_{\dot{V}_i(100)}$ y A_p . El parámetro compuesto por V_T/T_I es más sensible al estímulo que V_T , f_R , P_{ETCO_2} , e inclusive $A_{\dot{V}_i}$.

Con respecto a los parámetros musculares, a pesar de la elevada variabilidad entre sujetos demostrando que no hay una clara tendencia lineal, los músculos respiratorios más interesantes debido a su activación con mayores estímulos siguen el siguiente orden de importancia: Diafragma, Esternomastoideo y Geniogloso. Dicho orden de importancia es ratificado por los coeficientes de correlación encontrados entre los parámetros musculares y los parámetros ventilatorios más sensibles al estímulo.

Desde el punto de vista de la sinergia entre músculos principales y accesorios, resulta destacable la poca activación del músculo Geniogloso en función del estímulo y la elevada dispersión entre sujetos.

Los parámetros musculares obtenidos a partir de la potencia de las señales *sEMG* (*RMS*) caracterizan mejor que las amplitudes (A_x) la respuesta muscular del sistema respiratorio por tener más pendientes normalizadas mayores.

Parámetros como $vel_{P_i(100)}$ y A_p resultan más correlados con la actividad muscular del Diafragma que el parámetro P_{TI} propuesto por [30], [31], [5] para evaluar de forma no invasiva la carga muscular respiratoria.

3.4. Estrategias para alcanzar una cierta demanda ventilatoria

La respuesta del sistema de control respiratorio cuando es perturbado por cualquier estímulo incremental es aumentar la ventilación (\dot{V}_E), pero no hay una estrategia única para conseguirlo. Algunos sujetos modifican su patrón ventilatorio aumentando principalmente la frecuencia respiratoria (f_R), y otros aumentan más el volumen circulante (V_T) para incrementar su ventilación. El patrón ventilatorio está relacionado con las características y el estado de cada sistema respiratorio, por esta razón resulta interesante evaluar la existencia de una relación entre diferentes parámetros evaluados durante hipercapnia inducida y las diferentes estrategias utilizadas para incrementar la ventilación. Para tal fin se realiza un análisis exploratorio de los datos experimentales mediante métodos estadísticos de análisis multivariante.

El análisis de conglomerados (cluster analysis), es un grupo de técnicas multivariantes cuyo principal propósito es agrupar casos basándose en las características que estos poseen [50]. Las variables seleccionadas para realizar el análisis fueron V_T y f_R ya que son las más utilizadas clínicamente en el estudio del patrón ventilatorio y su producto corresponde a la ventilación total (\dot{V}_E). Debido a que el volumen circulante es altamente dependiente de las características antropométricas de cada sujeto, se normaliza por la capacidad vital teórica (ecuación (1.13)) de cada sujeto (V_T/VC). Cada una de estas dos variables se analiza en función de \dot{V}_E mediante una regresión lineal.

Como puede apreciarse en la Figura 3.8, tanto V_T/VC como f_R en función de \dot{V}_E tienen una tendencia aproximadamente lineal que se puede describir mediante la pendiente (m) y el término independiente (a) de la recta de regresión. Estos dos parámetros obtenidos en cada sujeto mediante regresión lineal de V_T/VC vs \dot{V}_E y f_R vs \dot{V}_E se utilizan para hacer el análisis de conglomerados.

En primera instancia se utiliza un análisis de conglomerados jerárquico (dendrograma), que sirve para detectar el número de conglomerados (grupos) existentes y los casos atípicos (outliers) susceptibles de ser eliminados. Posteriormente se emplea el análisis no jerárquico k-medias, forzando la creación de un número determinado de grupos para validar el resultado obtenido en el análisis jerárquico. Se utiliza como medida de similitud la distancia euclídea normalizada y el método de encadenamiento promedio.

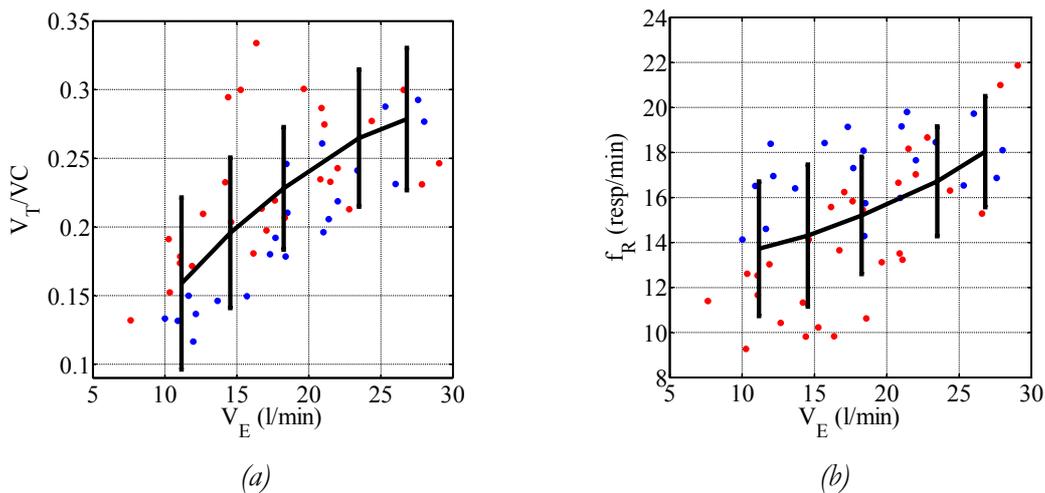


Figura 3.8: Promedio y desviación estándar del volumen circulante normalizado (a) y la frecuencia respiratoria (b) en función de la ventilación total por minuto en la población bajo estímulo de hipercapnia.

En la Figura 3.9 se presenta el resultado del análisis de conglomerados jerárquico, en donde claramente se pueden distinguir dos grupos de sujetos así:

$$A = [1 \ 2 \ 5 \ 8 \ 11]; \quad B = [3 \ 4 \ 6 \ 7 \ 9 \ 10]$$

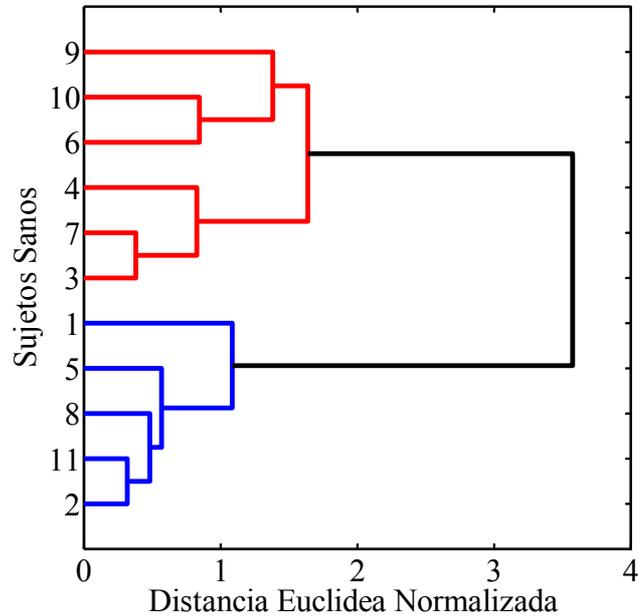


Figura 3.9: Resultado del análisis de conglomerados jerárquico

El análisis k-medias (con $k=2$) confirma la existencia de dos conglomerados muy bien definidos, con una distancia entre centroides de 3.5 unidades, y las distancias promedio de cada caso a su respectivo centroide son 0.45 ± 0.26 en el Grupo A y 0.89 ± 0.29 en el Grupo B. Adicionalmente, el p-valor ($p < 0.01$) obtenido tras la aplicación de la prueba U de Mann Whitney para muestras independientes confirma la existencia de dos grupos bien definidos.

En la Figura 3.10 se presentan datos experimentales y las rectas de regresión para los dos grupos A y B obtenidos en V_T/VC y f_R vs. \dot{V}_E . Como puede apreciarse en la Figura 3.10, los sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia se valen de dos estrategias diferentes para aumentar la ventilación total por minuto en respuesta al incremento en la fracción inspirada de CO_2 . Cuando el estímulo es nulo (P_{ICO_2} es cero), el conglomerado A se caracteriza por una f_R elevada y un V_T proporcionalmente más bajo, por tal razón, el conglomerado A aumenta principalmente V_T ante un aumento del estímulo. En el conglomerado B ocurre lo contrario, en respuesta al estímulo se incrementa principalmente f_R .

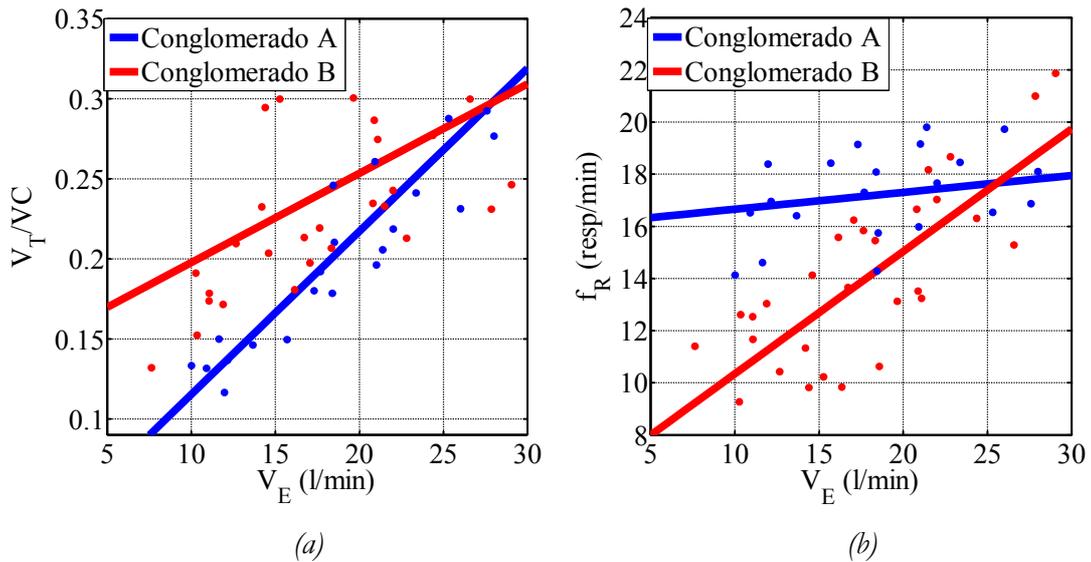


Figura 3.10: Datos experimentales y regresión lineal de los dos grupos A y B. El volumen circulante normalizado por la capacidad vital, V_T/VC , en (a) y la frecuencia respiratoria, f_R , en (b). En los dos casos se grafica en función de la ventilación total por minuto, \dot{V}_E .

La razón por la cual se presenta este comportamiento disímil no es conocida con exactitud. Sin embargo, desde un punto de vista funcional resulta muy comprensible que los sujetos con poca reserva de volumen circulante ($V_T < VC/12$) a nivel basal, aumenten esta variable para incrementar la ventilación, y mantengan aproximadamente inalterada su frecuencia respiratoria. De forma similar, los sujetos que en ausencia de estímulo tienen un patrón respiratorio caracterizado por frecuencias respiratorias bajas ($f_R < 14$ resp/min) y volúmenes circulantes más elevados ($V_T > VC/12$) aumentan considerablemente la frecuencia respiratoria cuando la demanda ventilatoria así lo requiere. El patrón ventilatorio depende claramente, por tanto de f_R y V_T , pero no de \dot{V}_E . En la Figura 3.11 se presentan las ventilaciones obtenidas por ambos grupos.

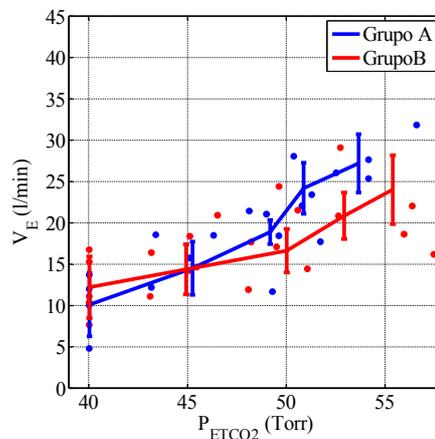


Figura 3.11: Ventilación en función de P_{ETCO_2} en los grupos A y B.

En la siguiente sección se analiza la relación entre los dos patrones respiratorios encontrados y los diferentes parámetros estudiados en las secciones precedentes.

3.5. Relación entre patrones ventilatorios y parámetros respiratorios

En esta sección se presenta un análisis estadístico multivariante que tiene el propósito de identificar los parámetros respiratorios más sensibles al estímulo en cada grupo de sujetos y la relación que dichos parámetros tienen con el patrón respiratorio correspondiente. El método de análisis de datos propuesto tiene los siguientes objetivos y características:

1. Identificación de los parámetros más sensibles al estímulo en cada conglomerado. Al igual que en la sección 3.3, se calcula la regresión lineal normalizando los parámetros por el valor inicial.
2. Identificación de parámetros que siguen los patrones respiratorios definidos a partir de V_T y f_R . El objetivo es determinar qué parámetros, considerados de manera similar a como se consideraron V_T y f_R para hacer el análisis de conglomerados, diferencian ambos grupos. Por tanto, se estudian la pendiente y el término independiente obtenidos en la regresión lineal de cada parámetro sin normalizar.
3. Clasificación de casos a partir del valor basal. Se utilizan técnicas multivariantes con el propósito de evaluar la capacidad de cada parámetro en la identificación de los conglomerados A y B a partir de los valores basales.

3.5.1. Identificación de los parámetros más sensibles al estímulo dependiendo del patrón respiratorio

3.5.1.1. Sensibilidad de los parámetros con el nivel de estímulo en función del patrón para alcanzar la demanda ventilatoria

Al igual que en la sub-sección 3.3.4, se realiza una regresión lineal en cada parámetro con respecto a \dot{V}_E , tal y como ha sido descrito en la Figura 3.7. En este caso, dicho análisis se realiza separadamente para cada conglomerado (A y B) y se analizan posibles diferencias mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Los resultados presentados en

la Tabla 3.10 y la Tabla 3.11 corresponden a los promedios de las pendientes y los coeficientes de regresión obtenidos para cada parámetro respiratorio normalizando por el valor inicial.

Tabla 3.10: Resultado del análisis de regresión lineal en parámetros ventilatorios por grupos. Ordenados en forma decreciente en función del valor absoluto de la pendiente promedio del grupo. Se normaliza cada parámetro por el valor inicial. Solo se presentan los resultados relevantes ($|\bar{r}| > 80\%$ en uno o los dos grupos). El p-valor corresponde al resultado del ANOVA.

Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$			$\bar{r} \pm \sigma$		
	Grupo A	Grupo B	p-valor	Grupo A	Grupo B	p-valor
$vel_{P_i(100)}$	42.55 ± 25.9	45.94 ± 19.34	N.S.	97.91 ± 2.83	95.78 ± 4.99	N.S.
$vel_{\dot{V}_i(100)}$	41.02 ± 21.82	33.46 ± 18.18	N.S.	95.96 ± 4.13	94.99 ± 5.08	N.S.
A_{P_i}	18.82 ± 4.66	15.72 ± 6.63	N.S.	98.79 ± 0.62	99.30 ± 0.68	N.S.
V_T/T_I	10.93 ± 4.37	8.97 ± 2.13	N.S.	99.64 ± 0.36	99.50 ± 0.45	N.S.
V_T/VC	10.12 ± 5.55	3.17 ± 1.38	p<0.05	97.96 ± 1.33	83.53 ± 19.54	N.S.
$A_{\dot{V}_i}$	7.96 ± 2.02	7.30 ± 2.92	N.S.	99.63 ± 0.41	99.52 ± 0.35	N.S.
f_R/V_T	-3.34 ± 0.43	0.68 ± 1.27	p<0.05	92.92 ± 3.77	44.37 ± 19.22	p<0.05
P_{ETCO_2}	1.31 ± 0.94	2.47 ± 2.15	N.S.	77.69 ± 24.05	88.10 ± 8.41	N.S.
f_R	0.40 ± 0.32	4.03 ± 0.36	p<0.05	35.80 ± 27.51	93.51 ± 8.03	p<0.05

Al igual que en el caso del análisis realizado en toda la población (Tabla 3.5), los parámetros más sensibles al estímulo en orden de importancia son: $vel_{P_i(100)}$, $vel_{\dot{V}_i(100)}$, A_{P_i} y V_T/T_I con coeficientes de regresión elevados ($\bar{r} > 95\%$), lo cual indica que hay un comportamiento bastante lineal en estos parámetros al aumentar \dot{V}_E . Además, dicha sensibilidad no difiere entre grupos. La sensibilidad de V_T/VC y f_R al estímulo depende en gran medida del grupo que se esté estudiando, lo cual es lógico, pues los grupos han sido formados con el criterio de aumentos de V_T/VC y f_R durante la prueba. Se hace notar que en el grupo donde la pendiente es mayor, también lo es el coeficiente de regresión (f_R en el Grupo B y V_T/VC en el Grupo A)

En cuanto a la activación de los músculos, el orden de importancia obtenido en toda la población se mantiene en los dos grupos (Diafragma – Esternomastoideo - Geniogloso). En la Tabla 3.11 se presentan los resultados más relevantes obtenidos en los parámetros musculares. El único parámetro, que sin tener una relación directa con V_T/VC y f_R , presenta ligeras diferencias estadísticas entre los grupos A y B es RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA} (p<0.05).

Tabla 3.11: Resultado del análisis de regresión lineal en parámetros musculares por grupos. Se normaliza cada parámetro por el valor inicial. Los parámetros no incluidos tienen un $|\bar{r}| < 65\%$ en uno de los dos grupos.

Parámetro	$\bar{m} \pm \sigma$			$\bar{r} \pm \sigma$		
	Grupo A	Grupo B	p-valor	Grupo A	Grupo B	p-valor
RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}	1.84 \pm 1.53	-0.44 \pm 1.35	p<0.05	65.45 \pm 36.54	52.33 \pm 25.61	N.S.
RMS_{i-DIA}	8.10 \pm 9.04	5.52 \pm 2.44	N.S.	78.95 \pm 30.56	91.99 \pm 6.21	N.S.
A_{i-DIA}/A_{e-DIA}	7.43 \pm 10.25	-0.91 \pm 5.15	N.S.	77.32 \pm 21.42	79.39 \pm 12.24	N.S.
RMS_{i-SMM}	3.36 \pm 3.23	3.05 \pm 3.30	N.S.	87.73 \pm 8.53	75.62 \pm 34.63	N.S.
RMS_{i-SMM}/RMS_{e-SMM}	0.45 \pm 0.18	0.24 \pm 1.24	N.S.	58.55 \pm 21.03	80.96 \pm 9.88	p<0.05
+Delay(SMM, DIA)	-0.85 \pm 0.72	0.24 \pm 0.85	p<0.05	68.82 \pm 38.53	40.87 \pm 31.43	N.S.
-Delay(SMM, DIA)	0.13 \pm 0.26	0.29 \pm 0.65	N.S.	52.01 \pm 25.63	78.68 \pm 18.52	N.S.

Como ya se observó en la sección 3.3, los parámetros asociados al músculo Geniogloso no tienen una tendencia clara en su evolución durante la prueba. Por otra parte, analizando en detalle la actividad del músculo Esternomastoideo, se observa que las pendientes normalizadas en ambos grupos son similares para el caso RMS_i .

El Grupo A se caracteriza por un comportamiento más lineal en la actividad del Esternomastoideo durante la inspiración ($\bar{r} = 87.73 \pm 8.53$), mientras en el Grupo B ($\bar{r} = 75.62 \pm 34.63$) la actividad del músculo es menos lineal. Contrastando con esta situación, para el Diafragma sucede lo contrario. El Grupo B sí tiene un comportamiento lineal ($\bar{r} = 91.99 \pm 6.21$) y en cambio en el Grupo A el coeficiente de regresión es mucho menor ($\bar{r} = 78.95 \pm 30.56$). Esto sucede comparando valores promedio aunque no hay diferencias estadísticas significativas. Esta relación compensatoria entre el músculo principal y un músculo accesorio depende de la estrategia utilizada para aumentar la demanda ventilatoria.

Tanto los retardos positivos como negativos en función del estímulo aumentan menos en el Grupo A, lo cual indica una mayor sincronización (acoplamiento temporal) entre los músculos respiratorios con respecto al Grupo B (p<0.05).

3.5.2. Relación de los parámetros con el patrón para aumentar la demanda ventilatoria

Los grupos A y B se han establecido mediante los incrementos de f_R y V_T al aumentar la demanda ventilatoria. En esta sub-sección se pretende analizar si otros parámetros son también característicos o diferenciadores entre grupos. Se obtienen la pendiente y el

término independiente de la regresión lineal de cada parámetro de forma análoga al análisis de conglomerados con V_T y f_R (sección 3.4).

Se realiza un ANOVA de pendiente y término independiente entre ambos grupos. Se obtienen resultados significativos en los parámetros presentados en la Tabla 3.12. Como es lógico, la mayoría de los parámetros que tienen una relación directa con V_T y f_R presentan un efecto significativo en la pertenencia a uno y otro conglomerado.

Tabla 3.12: Resultados más relevantes de las pruebas de los efectos inter-sujetos en el ANOVA realizado en las pendientes y términos independientes de todos los parámetros respiratorios.

Relación con V_T y f_R	Parámetro	Significación	
		pendiente	término ind.
Directa	f_R	p<0.001	p<0.001
	T_E	p<0.001	p<0.001
	V_T	p<0.001	p<0.001
	V_T/VC	p<0.001	p<0.001
	f_R/V_T	p<0.005	p<0.005
	T_I	p<0.01	p<0.01
Indirecta	A_{V_i}	N.S.	N.S.
	$vel_{P(100)}$	p<0.02	p<0.02
	RMS_{i-GEN}	p<0.06	N.S.
	RMS_{e-GEN}	p<0.05	N.S.
	RMS_{GEN}	p<0.05	N.S.
	RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}	p<0.05	N.S.
	$+Delay(SMM, DIA)$	p<0.05	p<0.05

Entre los parámetros que no tienen una relación directa con V_T y f_R hay que resaltar a $vel_{P(100)}$, que presenta diferencias significativas tanto en la pendiente como en el término independiente. La pendiente es mayor en el Grupo B, lo cual significa que los sujetos cada vez alcanzan la presión inspiratoria máxima en un menor tiempo y la consecuencia lógica de este comportamiento es que la frecuencia respiratoria sea mayor en este grupo. Los demás parámetros no relacionados con V_T y f_R en los que se obtiene un resultado significativo son parámetros musculares y no otros más tradicionales como la amplitud de la presión, el flujo o incluso la velocidad del flujo al inicio de la inspiración. Destaca la pendiente de RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA} , indicando que el aumento de la actividad del diafragma durante la inspiración depende del patrón seguido por el sujeto para aumentar la demanda ventilatoria. Es así como la actividad muscular aumenta en

mayor medida (pendiente mayor) en el Grupo A que justamente se caracteriza por variar más su V_T para alcanzar mayores ventilaciones.

Por otro lado, las pendientes de RMS_{e-GEN} y RMS_{GEN} presentan diferencias entre sujetos. Ello permite pensar en una activación del Geniogloso diferenciada entre grupos durante la espiración, pues RMS_{i-GEN}/RMS_{e-GEN} no presenta diferencias entre grupos.

Finalmente, el tiempo de retardo medio entre SMM y DIA muestra claras diferencias entre grupos, tanto en la pendiente (mayor en el Grupo B) como en el término independiente. Esto indica que el Grupo A utiliza una mayor sincronización (acoplamiento temporal) entre estos dos músculos para alcanzar una demanda ventilatoria mayor.

3.5.3. Predicción a nivel basal del patrón para aumentar la demanda ventilatoria

En esta sub-sección se analiza la capacidad de cada parámetro respiratorio para diferenciar los conglomerados A y B a partir de los valores basales única y exclusivamente. Para esto se realizaron, primero un análisis multivariante y posteriormente un análisis discriminante en varios grupos de parámetros así:

1. Todos los parámetros respiratorios
2. Parámetros relacionados directamente con V_T y f_R
3. Parámetros sin relación directa con V_T y f_R

El resultado del análisis de varianza (ANOVA) para el valor basal de cada parámetro entre grupos muestra valores estadísticamente significativos para los siguientes parámetros, en orden decreciente de significación: f_R ($p < 0.003$), T_E ($p < 0.004$), $vel_{P_{(100)}}$ ($p < 0.014$), T_I ($p < 0.023$), f_R/V_T ($p < 0.03$), V_T ($p < 0.03$), V_T/VC ($p < 0.037$). Destaca nuevamente el resultado obtenido con $vel_{P_{(100)}}$ pues se trata de un parámetro sin relación directa con V_T y f_R .

Al realizar un análisis discriminante incluyendo el valor basal de todos los parámetros ventilatorios y musculares, se obtiene una función discriminante que incluye los parámetros $vel_{P_{(100)}}$, f_R y A_{i-DIA}/A_{e-DIA} y consigue clasificar el 100% de los casos en la prueba de validación utilizando el mismo grupo de casos mediante "Leaving One Out-LOO".

Un análisis discriminante similar al anterior, pero incluyendo únicamente los parámetros que tienen relación directa con V_T y f_R encuentra una función de clasificación que sólo incluye el parámetro f_R , de tal manera que todos los sujetos se pueden clasificar correctamente, considerando un umbral de ($f_R = 14 \text{ resp/min}$). Aquél sujeto que se encuentra a nivel basal con un ritmo de respiración inferior seguirá la estrategia del Grupo B. Si la frecuencia en respiración espontánea, es superior a dicho valor, seguirá el patrón de aumentar el volumen circulante tal como el Grupo A. La validación mediante LOO de esta función discriminante permite clasificar correctamente el 90.9% de los casos.

Finalmente, del análisis discriminante en los parámetros que no tienen relación directa con V_T y f_R resulta una función de clasificación basada únicamente en el parámetro $vel_{P_i(100)}$. Por tanto, al igual que en el caso de los parámetros relacionados con V_T y f_R , se puede establecer un umbral en el parámetro $vel_{P_i(100)}$, de tal manera que los sujetos con un valor de $vel_{P_i(100)} > 0.54 \text{ cmH}_2\text{O/s}$ establecen en función del estímulo ventilatorio un patrón caracterizado por el aumento de f_R principalmente (Grupo B) y los demás, exceptuando un sujeto, que tienen valores de $vel_{P_i(100)} < 0.54 \text{ cmH}_2\text{O/s}$ en respiración espontánea, aumentan V_T en respuesta al estímulo ventilatorio. En este caso la validación mediante LOO indica que es posible clasificar correctamente el 72.7% de los sujetos al utilizar la función discriminante obtenida a partir de $vel_{P_i(100)}$.

3.6. Discusión y conclusiones

Desde todos los puntos de vista estudiados, los parámetros más sensibles al estímulo en los dos grupos de sujetos en orden de importancia son: $vel_{P_i(100)}$, $vel_{V_i(100)}$, A_{P_i} , A_{V_i} y V_T/T_I con coeficientes de regresión elevados ($\bar{r} > 95\%$ con respecto a \dot{V}_E y $\bar{r} > 80\%$ con respecto a P_{ETCO_2}) lo cual destaca el comportamiento lineal de estos parámetros. Parámetros muy utilizados en la práctica clínica como f_R/V_T , T_I/T_{TOT} y T_E no resultan estadísticamente relevantes porque están relacionados con diferentes patrones respiratorios.

Los parámetros definidos y calculados a partir de las señales de presión muestran la más elevada variación con respecto al incremento del estímulo. Otros parámetros como la ventilación total por minuto (\dot{V}_E), o los ratios entre parámetros ventilatorios son más influenciados por la hipercapnia que el volumen circulante (V_T), la frecuencia respiratoria (f_R) o inclusive la presión de CO_2 al final de la espiración (P_{ETCO_2}). A pesar de la muy elevada variabilidad entre sujetos, desde el punto de vista de su activación con

estímulos elevados, se puede identificar un orden de importancia en los músculos respiratorios: Diafragma, Esternomastoideo y Geniogloso. Este resultado es reforzado por los coeficientes de correlación obtenidos entre parámetros musculares y los parámetros ventilatorios más relevantes. Parámetros como $vel_{P_i(100)}$ y A_{P_i} resultan más correlados con la actividad diafragmática que el parámetro P_{Ti} propuesto por [30], [31], [5] y por tanto, son más adecuados para evaluar de forma no invasiva la carga muscular respiratoria.

Estudios previos [51] [52] han descrito la influencia de la actividad neuromuscular respiratoria en los procesos de desconexión de la ventilación mecánica (destete). Dichos reportes indican que el destete es mucho más difícil si la conducción neuromuscular respiratoria, medida mediante el cambio en la presión de oclusión durante 100 *ms* ($P_{0.1}$) supera los 4 *cmH₂O* [15]. En esta tesis se han evaluado parámetros ($vel_{P_i(100)}$, $vel_{\dot{V}_i(100)}$, A_{P_i} , $A_{\dot{V}_i}$) que resultan más sensibles al estímulo de hipercapnia que los comúnmente utilizados (\dot{V}_E , $P_{0.1}$, V_T/T_I y f_R) para evaluar la respuesta respiratoria y por tanto son parámetros importantes, que tal y como lo sugiere [15] para el caso de los parámetros comúnmente utilizados, también deberían considerarse durante el proceso de destete de pacientes afectados por hipercapnia.

En cuanto a los parámetros musculares obtenidos a partir de la potencia de las señales *sEMG* (*RMS*), que como se ha mencionado en el apartado 3.3.5, caracterizan mejor la respuesta muscular del sistema respiratorio que las amplitudes (A_x); se ha encontrado en concordancia con estudios similares [53], que el parámetro muscular más sensible al estímulo de hipercapnia es RMS_{i-DIA} , caracterizado por incrementarse linealmente en función de P_{ETCO_2} . Por otra parte, en esta tesis no se ha encontrado la clara tendencia lineal en los parámetros derivados de la señal *sEMG* del músculo Geniogloso a la que aluden trabajos previos [17] [54]. En franca oposición, se ha encontrado una elevada variabilidad de la respuesta de este músculo ante el estímulo de inhalación de CO_2 con muy poca linealidad.

Se encuentra que los sujetos bajo estímulo ventilatorio siguen dos estrategias diferentes para aumentar \dot{V}_E , un grupo de sujetos aumenta principalmente f_R y el otro V_T . Dichas estrategias ventilatorias (patrones) están relacionadas con diferentes parámetros respiratorios y se pueden predecir mediante la combinación lineal de diferentes parámetros respiratorios relacionados directa e indirectamente con V_T y f_R .

El Grupo A se caracteriza por una estrategia ventilatoria concentrada en el aumento del volumen circulante y por el notable incremento de la actividad en los músculos Diafragma (RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}) especialmente donde resulta estadísticamente significativa respecto al Grupo B, y Esternomastoideo (RMS_{i-SMM}/RMS_{e-SMM}), que en el rango ventilatorio del estudio para pendientes obtenidas normalizando por el valor basal, representa incrementos de la actividad del orden de 38 y 10 veces el valor basal, respectivamente. Además se identifica una mayor sincronización entre dichos músculos pues los retardos medios de la FCC se reducen (\bar{m} menor) a medida que aumenta el estímulo.

A diferencia del Grupo A, el Grupo B concentra su estrategia en el aumento de la frecuencia respiratoria y aunque la actividad muscular también se incrementa, los resultados del ANOVA no son estadísticamente significativos para los parámetros musculares en este grupo.

Un resultado interesante en el análisis de regresión lineal de los parámetros normalizados tiene que ver con la linealidad de la respuesta en la actividad muscular (coeficiente de regresión). En el Grupo A, caracterizado por aumentar V_T , la actividad en el Esternomastoideo es mucho más lineal que en el Diafragma. En contraste con este hecho, en el Grupo B, caracterizado por aumentar mucho más f_R , la actividad más lineal se presenta en el músculo Diafragma. A pesar de la elevada dispersión, estos resultados sugieren una sinergia compensatoria entre los músculos que evidentemente guarda relación con el patrón respiratorio.

El único parámetro que sin tener una relación directa con V_T y f_R sigue fielmente su patrón respiratorio es $vel_{B(100)}$ (ANOVA, en pendiente y término independiente, ver Tabla 3.12). Dicho parámetro es significativamente mayor en el Grupo B que está caracterizado por aumentar en mayor medida la frecuencia (disminuir el período respiratorio).

En el análisis de los parámetros a partir de la pendiente y el término independiente se ha encontrado que la actividad muscular aumenta en mayor medida en el Grupo A, que justamente se caracteriza por variar más su V_T para alcanzar mayores ventilaciones. Por otra parte, que el tiempo de retardo medio entre SMM y DIA muestra claras diferencias entre grupos, tanto en la pendiente (mayor en el Grupo B) como en el término independiente. Esto indica que el Grupo A aumenta el volumen circulante utilizando una mayor sincronización (acoplamiento temporal) entre estos dos músculos.

Se consigue predecir la pertenencia a uno u otro patrón respiratorio (A o B), a partir del valor basal de los parámetros respiratorios al considerar los parámetros: $vel_{P_i(100)}$, f_R y A_{i-DIA}/A_{e-DIA} . En dicho caso, la validación mediante LOO consigue clasificar todos los casos acertadamente. Se pueden establecer umbrales para f_R y $vel_{P_i(100)}$ que permiten identificar, con cada uno de estos parámetros, la pertenencia de un sujeto a uno u otro patrón respiratorio a partir del valor basal. La validación mediante LOO permite una clasificación correcta del 90% y 73% de los casos, respectivamente.

3.7. Bibliografía

- [1] F. Laghi and M. J. Tobin, "Disorders of the Respiratory Muscles," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, no. 1, pp. 10-48, July 2003.
- [2] E. L. de Vito, A. J. Roncoroni, E. E. A. Berizzo, and F. Pessolano, "Effects of Spontaneous and Hypercapnic Hyperventilation on Inspiratory Effort Sensation in Normal Subjects," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 158, no. 1, pp. 107-110, July 1998.
- [3] C. G. Gallagher, V. I. Hof, and M. Younes, "Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern," *J Appl Physiol*, vol. 59, no. 4, pp. 1152-1158, Oct. 1985.
- [4] M. J. Mador and M. J. Tobin, "The effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern and ventilatory response to CO₂," *J Physiol*, vol. 455, pp. 17-32, 1992.
- [5] J. P. de Torres, C. Talamo, A. Aguirre-Jaime, J. Rassulo, and B. Celli, "Electromyographic validation of the mouth pressure-time index: a noninvasive assessment of inspiratory muscle load," *Respiratory Medicine*, vol. 97, no. 9, pp. 1006-1013, Sept. 2003.
- [6] M. Gorini, A. Corrado, S. Aito, R. Ginanni, G. Villella, G. Lucchesi, and E. De Paola, "Ventilatory and Respiratory Muscle Responses to Hypercapnia in Patients with Paraplegia," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, no. 1, pp. 203-208, July 2000.
- [7] Y. M. Luo and J. Moxham, "Measurement of neural respiratory drive in patients with COPD," *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 146, no. 2-3, pp. 165-174, Apr. 2005.

- [8] F. Laghi, K. Karamchandani, and M. J. Tobin, "Influence of Ventilator Settings in Determining Respiratory Frequency during Mechanical Ventilation," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 160, no. 5, pp. 1766-1770, Nov. 1999.
- [9] Y. M. Luo, N. Hart, N. Mustafa, R. A. Lyall, M. I. Polkey, and J. Moxham, "Effect of diaphragm fatigue on neural respiratory drive," *J Appl Physiol*, vol. 90, no. 5, pp. 1691-1699, May 2001.
- [10] M. Gorini, A. Spinelli, R. Ginanni, R. Duranti, F. Gigliotti, and G. Scano, "Neural respiratory drive and neuromuscular coupling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)," *Chest*, vol. 98, no. 5, pp. 1179-1186, Nov. 1990.
- [11] C. Sinderby, J. Spahija, J. Beck, D. Kaminski, S. Yan, N. Comtois, and P. Sliwinski, "Diaphragm Activation during Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 163, no. 7, pp. 1637-1641, June 2001.
- [12] S. Nava, N. Ambrosino, F. Rubini, C. Fracchia, C. Rampulla, G. Torri, and E. Calderini, "Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD," *Chest*, vol. 103, no. 1, pp. 143-150, Jan. 1993.
- [13] G. Scano, A. Spinelli, R. Duranti, M. Gorini, F. Gigliotti, P. Goti, and J. Milic-Emili, "Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia," *Eur Respir J*, vol. 8, no. 1, pp. 78-85, Jan. 1995.
- [14] F. Laghi, A. Jubran, A. Topeli, P. J. Fahey, E. R. Jr. Garrity, J. M. Arcidi, D. J. de Pinto, L. C. Edwards, and M. J. Tobin, "Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Neuromechanical Coupling of the Diaphragm," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 157, no. 2, pp. 475-483, Feb. 1998.
- [15] J. E. Holliday and M. Lippmann, "Reduction in Ventilatory Response to CO₂ With Relaxation Feedback During CO₂ Rebreathing for Ventilator Patients," *Chest*, vol. 124, no. 4, pp. 1500-1511, Oct. 2003.
- [16] M. A. Mañanas, R. Jane, J. A. Fiz, J. Morera, and P. Caminal, "Study of myographic signals from sternomastoid muscle in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 47, no. 5, pp. 674-681, 2000.
- [17] M. L. Stanchina, A. Malhotra, R. B. Fogel, N. Ayas, J. K. Edwards, K. Schory, and D. P. White, "Genioglossus Muscle Responsiveness to Chemical and Mechanical Stimuli during Non-Rapid Eye Movement Sleep," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, no. 7, pp. 945-949, Apr. 2002.
- [18] S. M. Kinsella, "Assessment of the Hewlett-Packard Hp47210a Capnometer," *Br. J. Anaesth.*, vol. 57, no. 9, pp. 919-923, Sept. 1985.
- [19] D. Sprague, M. S. Richardson, J. W. Baish, and J. S. Kemp, "A new system to record reliable pulse oximetry data from the Nellcor N-200 and its applications in studies of variability in infant oxygenation," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 12, pp. 17-25, 1996.
- [20] R. Merletti and P. Parker, *Electromyography: Physiology, Engineering, and Non-Invasive Applications*. Wiley-IEEE Press, 2004. 0-471-67580-6.
- [21] E. N. Bruce and L. M. Ackerson, "High-frequency oscillations in human electromyograms during voluntary contractions," *Journal of Neurophysiology*, vol. 56, pp. 542-553, 1986.
- [22] F. Laghi, A. Topeli, and M. J. Tobin, "Does resistive loading decrease diaphragmatic contractility before task failure?," *J Appl Physiol*, vol. 85, no. 3, pp. 1103-1112, Sept. 1998.
- [23] Lydic R. and Biebuyck J. F., *Sleep-dependant changes in upper airway muscle function*, 1988. American Physiological Society, Bethesda.
- [24] Projecte FEDER Ref: 2FD1997-1197-C02-02, *Document Tecnic: Sistema d'Anàlisi de l'Activitat Muscular Respiratòria de les Vies Altes*, 2001. Dep. Senyals i Sistemes Biomedics.
- [25] C. Roussos and E. J. M. Campbell, "Respiratory muscle energetics," in *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing*, vol. sect. 3, vol III, pt. II : Bethesda, 1986, pp. 481-509.
- [26] M. Younes and W. Riddle, "Relation between respiratory neural output and tidal

- volume," *J Appl Physiol*, vol. 56, no. 4, pp. 1110-1119, Apr. 1984.
- [27] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.
- [28] B. A. Kimble and M. M. Levy, "Ch8: Closed Loop Mechanical Ventilation," in *Ventilator Management Strategies for Critical Care*, vol. 158, Hill N. S. and Levy M. M., Eds. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001, pp. 228-232.
- [29] , "ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, no. 4, pp. 518-624, Aug. 2002.
- [30] M. Ramonatxo, P. Boulard, and C. Prefaut, "Validation of a noninvasive tension-time index of inspiratory muscles," *J Appl Physiol*, vol. 78, no. 2, pp. 646-653, Feb. 1995.
- [31] E. R. Jabour, D. M. Rabil, J. D. Truwit, and D. F. Rochester, "Evaluation of a new weaning index based on ventilatory endurance and the efficiency of gas exchange," *Am Rev Respir Dis.* vol. 144 , no. (3 Pt 1), pp. 531-537, 1991.
- [32] J. A. Neder, S. Dal Corso, C. Malaguti, S. Reis, M. B. De Fuccio, H. Schmidt, J. P. Fuld, and L. E. Nery, "The pattern and timing of breathing during incremental exercise: a normative study," *Eur Respir J*, vol. 21, no. 3, pp. 530-538, Mar. 2003.
- [33] E. J. Cha, D. Sedlock, and S. M. Yamashiro, "Changes in lung volume and breathing pattern during exercise and CO₂ inhalation in humans," *J Appl Physiol*, vol. 62, no. 4, pp. 1544-1550, Apr. 1987.
- [34] F. Laghi, A. Jubran, A. Topeli, P. J. Fahey, E. R. J. Garrity, D. J. de Pinto, and M. J. Tobin, "Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Diaphragmatic Neuromechanical Coupling At 2 Years," *Chest*, vol. 125, no. 6, pp. 2188-2195, June 2004.
- [35] Y. Poulin, M.-A. LeClair, and O. Lesur, "A Multicenter Retrospective Study of the Impact of the 2000 ARDS Network Trial on Mechanical Ventilator Setting in Quebec ICUs," *Chest*, vol. 128, no. 4, pp. 226S-a, Oct. 2005.
- [36] A. Jubran, B. Grant, and M. J. Tobin, "Effect of Hyperoxic Hypercapnia on

- Variational Activity of Breathing," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, no. 4, pp. 1129-1139, Oct. 1997.
- [37] M. Nield, A. Arora, K. Dracup, G. W. Hoo, and C. B. Cooper, "Comparison of breathing patterns during exercise in patients with obstructive and restrictive ventilatory abnormalities," *J Rehabil Res Dev.* vol. 40, no. 5, pp. 407-414, Sept. 2003.
- [38] C. G. Gallagher and M. Younes, "Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, and cardiac disease, and in normal subjects," *Am Rev Respir Dis.*, vol. 133, pp. 581-586, 1986.
- [39] M. J. Tobin, T. S. Chadha, G. Jenouri, S. J. Birch, H. B. Gazeroglu, and M. A. Sackner, "Breathing patterns. 1. Normal subjects," *Chest.*, vol. 84, no. 2, pp. 202-205, Aug. 1983.
- [40] M. J. Tobin, W. Perez, S. M. Guenther, B. J. Semmes, M. J. Mador, S. J. Allen, R. F. Lodato, and D. R. Dantzker, "The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation," *Am Rev Respir Dis.* vol. 134, no. 6, pp. 1111-1118, Dec. 1986.
- [41] M. J. Tobin, T. S. Chadha, G. Jenouri, S. J. Birch, H. B. Gazeroglu, and M. A. Sackner, "Breathing patterns. 2. Diseased subjects," *Chest.* vol. 84, no. 3, pp. 286-294. Sept. 1983.
- [42] S. Budinger and M. J. Tobin, "Strategies for Predicting Successful Weaning from Mechanical Ventilation," in *Ventilatory Management Strategies for Critical Care*, vol. 158, N. S. Hill and M. M. Levy, Eds. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [43] N.S. Hill and M.M. Levy, *Ventilator Management Strategies for Critical Care*, New York: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [44] C. H. Liu, S. C. Niranjana, J. W. Jr. Clark, K. Y. San, J. B. Zwischenberger, and A. Bidani, "Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung," *J Appl Physiol*, vol. 84, no. 4, pp. 1447-1469, Apr. 1998.

- [45] J. F. Nunn and D. W. Hill, "Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO₂ tension difference in anesthetized man," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 383-389, May 1960.
- [46] R. Fletcher and B. Jonson, "Dead-space and the single breath test for carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration.," *Br J Anaesth.*, vol. 56, pp. 109-119. 1984.
- [47] A. Jubran, "Advances in Respiratory Monitoring During Mechanical Ventilation," *Chest*, vol. 116, no. 5, pp. 1416-1425, Nov. 1999.
- [48] M. Pozzo, D. Farina, and R. Merletti, "Electromyography: Detection, Processing, and Applications," in *Biomedical Technology and Devices Handbook*, J. Moore and G. Zouridakis, Eds. Boca Raton, FL.: CRC Press and IEEE Press, 2004.
- [49] M. A. Mañanas, J. A. Fiz, J. Morera, and P. Caminal, "Analyzing dynamic EMG and VMG signals of respiratory muscles," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 20, no. 6, pp. 125-132, 2001.
- [50] J.F. Hair, R.E. Anderson, R.L. Tatham, and W.C. Black, *Análisis Multivariante*, 5 ed., 2001. Madrid: Pearson Educación.
- [51] C. S. H. Sassoon, T. T. Teresita, C. K. Mahutte, and R. W. Light, "Airway occlusion pressure: An important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *Am Rev Respir Dis*, vol. 135, no. 1, pp. 107-113, 1987.
- [52] K. Soma, H. Otsuka, and T. Tomita, "Mouth occlusion pressure as a useful indicator for weaning from mechanical ventilation.," *Tohoku J Exp Med.*, vol. 156 Suppl, pp. 181-187, 1988.
- [53] B. Singh, J. A. Panizza, and K. E. Finucane, "Diaphragm electromyogram root mean square response to hypercapnia and its intersubject and day-to-day variation," *J Appl Physiol*, vol. 98, no. 1, pp. 274-281, Jan. 2005.
- [54] E. Onal, M. Lopata, and T. D. O'Connor, "Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to CO₂ rebreathing in humans," *J Appl Physiol*, vol.

50, no. 5, pp. 1052-1055, May 1981.

Capítulo 4

Predicción del patrón respiratorio en sujetos sanos

4.1. Introducción

En el presente capítulo se presenta un análisis cuantitativo de la capacidad de diferentes modelos del sistema respiratorio para predecir el patrón respiratorio de sujetos sanos ante diferentes niveles de demanda ventilatoria. Este es el segundo objetivo específico de la tesis que incluye (ver sección 2.5):

- Implementación de diferentes modelos del sistema respiratorio descritos en la literatura para la simulación de la respuesta de sujetos sanos ante estímulos de hipercapnia y ejercicio.
- Ajuste de parámetros específicos de los diferentes modelos con base en datos experimentales.
- Formulación de modelos híbridos que combinen las características más relevantes de los modelos estudiados.
- Definición del rango ventilatorio del estudio comparativo.
- Estudio comparativo y selección de los modelos con mejor predicción del sistema respiratorio mediante validación con datos experimentales.

Se utilizan los modelos del sistema respiratorio descritos en el capítulo 2 (subsección 2.4.2), se analiza su respuesta ante incrementos de ventilación y se proponen modificaciones con el fin de mejorar la capacidad de predicción de los modelos

originales. Dicha capacidad de predicción se calcula con las ecuaciones (2.77) y (2.78) con respecto a datos experimentales obtenidos mediante la estimulación de dos grupos de sujetos adultos sanos. El primer grupo de sujetos ha sido estimulado mediante inhalación de CO_2 (dióxido de carbono) para inducir hipercapnia (sub-sección 2.6.2). En el segundo grupo se ha realizado una prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) en la cual la carga de ejercicio aumenta progresivamente para producir diferentes niveles de demanda ventilatoria (sub-sección 2.6.3).

Con el fin de definir las condiciones de simulación, en la primera sección se realiza un análisis exploratorio de los datos experimentales, que permita determinar un procedimiento para estudiar de forma simultánea los datos obtenidos con las pruebas de hipercapnia y ejercicio. Adicionalmente, el análisis exploratorio permite determinar el rango de demanda ventilatoria para la totalidad de la población bajo experimentación.

Posteriormente se describe en detalle la metodología utilizada para ajustar el valor de algunos parámetros que, en el primer modelo estudiado, mejora la capacidad de predicción en la población en estudio. Adicionalmente se propone una modificación al modelo original con un clasificador de patrones ventilatorios que permite mejorar sensiblemente dicha capacidad de predicción.

En las siguientes secciones se describe la implementación de otros modelos incluidos en el estudio, dos modelos híbridos basados en los modelos más relevantes y los resultados obtenidos en el cálculo del error de predicción en todos los casos.

Finalmente mediante tablas y figuras se realiza un análisis comparativo que permite determinar el orden de importancia, entre los diferentes modelos, en cuanto a la capacidad de predicción del patrón ventilatorio durante estímulo respiratorio moderado.

4.2. Análisis exploratorio de datos experimentales

Como se ha mencionado previamente la población de sujetos sanos en estudio está compuesta por 11 sujetos estimulados mediante inhalación de CO_2 y 5 más a los cuales se les realizó una prueba de ejercicio cardiopulmonar. La información antropométrica de los dos grupos de sujetos sanos se ha presentado previamente en la Tabla 2.4.

Con el fin de proporcionar a los modelos la mayor cantidad de información conocida sobre cada sujeto, se calculan valores de referencia para los volúmenes pulmonares, los valores espirométricos teóricos y a partir de dichos datos se obtienen

constantes útiles para los modelos como la capacidad vital (VC) y la máxima ventilación total por minuto ($\dot{V}_{E_{\max}}$).

Estímulos como la hipercapnia y el ejercicio incrementan la demanda ventilatoria del sistema para expulsar el exceso de CO_2 en el primer caso y para ajustar la demanda metabólica incrementada en el segundo. En los dos casos la respuesta del sistema respiratorio inicialmente es la misma, incrementar la ventilación total por minuto (\dot{V}_E). Para niveles de estímulo moderados dicha respuesta es bastante lineal, sin embargo cuando el estímulo es muy elevado y la capacidad del intercambio de gases no consigue eliminar el exceso de CO_2 o suplir la demanda metabólica, la ventilación tiene un comportamiento diferente debido a que los quimiorreceptores son sobre-estimados por la concentración excesiva de CO_2 en sangre. Se determina el rango de ventilación a ser utilizado por los sujetos sanos en las dos pruebas con niveles de estímulo moderado y con el propósito de estudiarlos simultáneamente sin que importe el tipo de estímulo utilizado.

4.2.1. Obtención de espirometría y ventilación máxima teóricas

Se dispone de datos espirométricos reales de los 5 sujetos sanos bajo estímulo de ejercicio. Sin embargo, con el fin de homogeneizar el estudio, se utilizan los datos de espirometría teórica obtenidos mediante las ecuaciones (1.13) y (1.14) para los 16 sujetos sanos. El valor teórico de la capacidad vital forzada (FVC) se utiliza como aproximación de la capacidad vital (VC) y a partir de la FEV_1 se obtiene la máxima ventilación total por minuto como se describe a continuación.

En el caso de los 5 sujetos sanos bajo estímulo de ejercicio los datos teóricos no son estadísticamente diferentes de los espirométricos reales (según resultados de la prueba de Mann-Whitney).

La respuesta del sistema de control respiratorio cuando es estimulado, consiste en incrementar la ventilación (\dot{V}_E), sin embargo, como se ha mostrado en el capítulo anterior, no hay una estrategia específica para conseguirlo. Algunos sujetos modifican el patrón ventilatorio aumentando la frecuencia respiratoria (f_R), y otros incrementando el volumen circulante (V_T). El patrón ventilatorio está relacionado con las características antropométricas y el estado del sistema respiratorio [1]. Debido a la diferencia en los datos antropométricos entre grupos de sujetos de hipercapnia y ejercicio, las demandas ventilatorias (\dot{V}_E) deben normalizarse para utilizar simultáneamente ambos grupos. Con

el fin de identificar diferentes patrones ventilatorios en sujetos sanos se realiza en la subsección 0 un análisis de conglomerados, normalizando la \dot{V}_E de cada sujeto incluido en el análisis mediante el cálculo de su ventilación máxima voluntaria (MVV) teórica con la expresión:

$$\dot{V}_{E\max} = MVV = FEV_1 * 35 \quad (4.1)$$

En donde el FEV_1 teórico se calcula a partir de los datos antropométricos del sujeto con la ecuación (1.14) y la constante 35 ha sido obtenida por diferentes autores al realizar la regresión lineal de FEV_1 vs. MVV [2] [3] [4] [5].

En la Figura 4.1 se presentan los valores teóricos de FVC , FEV_1 y $\dot{V}_{E\max}$ para todos los sujetos sanos.

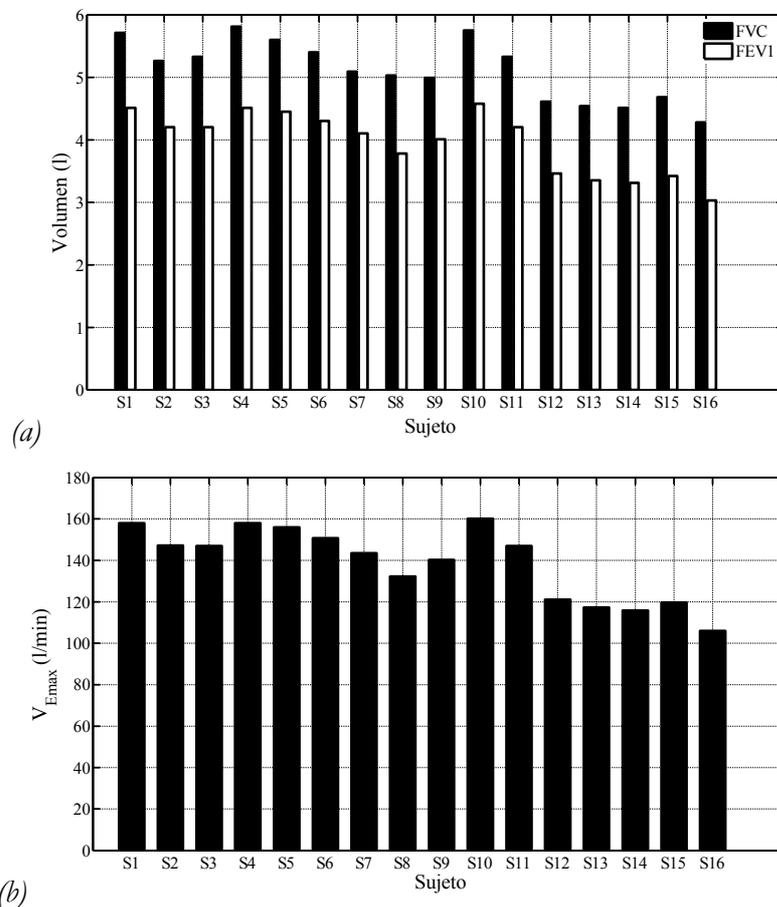


Figura 4.1: Espirometría teórica en sujetos sanos en (a) y máxima ventilación total por minuto en (b).

Además de los datos espirométricos y de $\dot{V}_{E\max}$, es de interés conocer los volúmenes pulmonares de cada sujeto. Sin embargo dichos volúmenes sólo se pueden obtener mediante métodos complejos como la dilución de helio o la pletismografía corporal. Por tal motivo, y considerando que la población en estudio esta compuesta por sujetos

sanos, se utilizan aproximaciones lineales en función de la talla y la edad que son ampliamente aceptadas en el ámbito clínico [6] [7]. En la tabla siguiente se presentan las ecuaciones de referencia propuestas por la “*European Respiratory Society*” para estimar los volúmenes pulmonares en adultos sanos de una población con características particulares.

Tabla 4.1: Valores de referencia para volúmenes pulmonares. TLC: capacidad pulmonar total, RV: volumen residual, FRC: capacidad residual funcional, T: talla (estatura) en metros y E: edad en años. Todos los datos son extraídos de [7].

Volumen	Ecuación
Hombres	
TLC (l)	$7.99 \cdot T - 7.08$
RV (l)	$1.31 \cdot T + 0.022 \cdot E - 1.23$
FRC (l)	$2.34 \cdot T + 0.01 \cdot E - 1.09$
Mujeres	
TLC (l)	$6.60 \cdot T - 5.79$
RV (l)	$1.81 \cdot T + 0.016 \cdot E - 2.00$
FRC (l)	$2.24 \cdot T + 0.001 \cdot E - 1.00$

En teoría los valores de referencia para volúmenes pulmonares son obtenidos en sujetos que no padezcan o hayan padecido enfermedades que puedan alterar las condiciones de la función ventilatoria. Esta premisa es difícil de cumplir estrictamente, porque el ser fumador pasivo, estar expuesto a contaminantes en el trabajo, o padecer infecciones respiratorias en la niñez es muy común y todos estos eventos afectan los volúmenes pulmonares. Los volúmenes pulmonares también son afectados de manera importante por el índice de masa corporal: La obesidad aumenta la elastancia total y la de la pared torácica [8] y ello produce una disminución de la FRC. Por tanto para propósitos prácticos, las restricciones impuestas a la población en estudio se reducen a: No fumadores asintomáticos por largo tiempo, que no padezcan ni hayan padecido enfermedades respiratorias que afecten la función pulmonar y que tengan una composición corporal normal teniendo en cuenta el grupo étnico.

4.2.2. Determinación del rango ventilatorio del estudio

La prueba de hipercapnia se realizó en un rango ventilatorio seguro para los sujetos voluntarios, por tal razón la ventilación total por minuto alcanzada por dichos sujetos escasamente superó los 30 l/min en algunos casos (aproximadamente el 20% de $\dot{V}_{E_{\max}}$). En contraste con este hecho, los cinco sujetos analizados mediante la prueba de ejercicio cardiopulmonar alcanzaron niveles de ventilación mucho más altos (en promedio 60% de $\dot{V}_{E_{\max}}$). Seguramente, el sujeto ha alcanzado a valores inferiores el umbral anaeróbico, por encima del cual el comportamiento del sistema respiratorio cambia considerablemente como se describe en la sub-sección 1.4.3. Por lo tanto, en cada sujeto es necesario identificar el nivel de ventilación al cual se alcanza el umbral anaeróbico para garantizar un rango ventilatorio inferior a dicho umbral, compatible con los casos de hipercapnia en los que la relación de \dot{V}_E con el estímulo es lineal. En los apartados siguientes se describe el concepto de umbral anaeróbico, el método y el algoritmo implementados para su cálculo y los resultados obtenidos que permiten definir el rango ventilatorio del estudio.

4.2.2.1. Descripción del umbral anaeróbico (AT)

Cuando un sujeto cualquiera realiza ejercicio, su consumo de oxígeno (\dot{V}_{O_2}) tiene una relación lineal con la cantidad de trabajo físico realizado. En determinado momento del ejercicio, la capacidad de las células para obtener energía a partir del oxígeno se ve limitada y es necesario obtenerla a partir de la glicólisis anaeróbica, que no requiere oxígeno. Esta componente anaeróbica del metabolismo causa un incremento significativo del lactato [9]. Este incremento del lactato va acompañado por una reducción casi igual en la concentración de bicarbonato en sangre [10], lo cual causa una producción acelerada de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}), cuya evidencia es un notable aumento de la ventilación [11]. El umbral en el cual se inicia este proceso se conoce como umbral anaeróbico (AT: Anaerobic Threshold) ó umbral láctico (LT: Lactic Threshold) [12]. En la figura siguiente se ilustran los cambios ocurridos en \dot{V}_E , \dot{V}_{O_2} y \dot{V}_{CO_2} durante una *PECP* tras superar el umbral anaeróbico. Note el cambio de pendiente en las dos curvas.

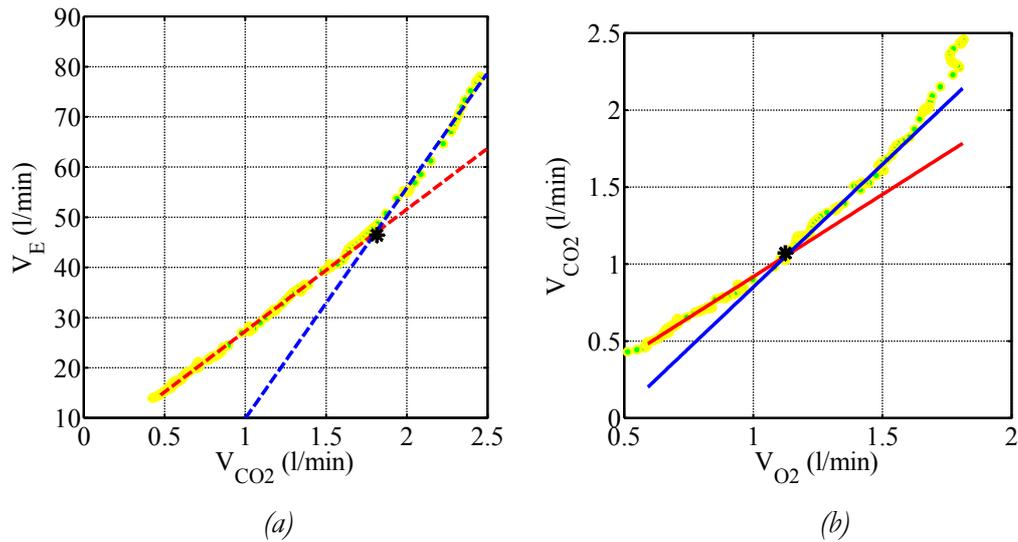
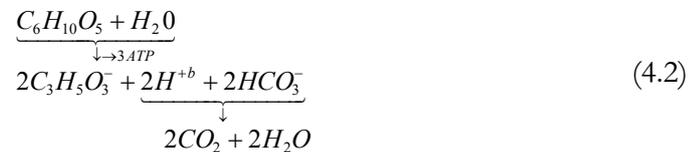


Figura 4.2: Datos experimentales de la prueba de ejercicio cardiopulmonar y curvas interpoladas de \dot{V}_E vs. \dot{V}_{CO_2} en (a) y \dot{V}_{CO_2} vs. \dot{V}_{O_2} en (b).

Una forma de detectar esta transición metabólica es la medición directa, que consiste en medir periódicamente el lactato arterial durante fases de incremento de carga del ejercicio y determinar en qué momento empieza a aumentar. Sin embargo, con el fin de reducir costos es preferible utilizar un método no invasivo basado en la medición de la producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) y el consumo de O_2 (\dot{V}_{O_2}) que se pueden medir en el gas espirado. AT se define como el instante en el cual el aumento en \dot{V}_{CO_2} es muy superior al aumento en \dot{V}_{O_2} , pues esto indica que se está produciendo CO_2 por una vía diferente a la aeróbica. La medición indirecta de AT es teóricamente posible debido a que el bicarbonato (HCO_3^-) sirve como solución tampón (buffer) para el ácido láctico ($C_3H_6O_2$) dejando como producto una cantidad extra de CO_2 [13] que se puede ver en la siguiente expresión estequiométrica que describe el metabolismo del lactato:



En donde $C_5H_{10}O_5$ es la glucosa, y ATP la energía obtenida de forma anaeróbica. La cantidad extra de CO_2 sobre-estimulará los quimiorreceptores periféricos desencadenando un aumento más pronunciado de la ventilación. El punto de corte de ambas pendientes en la curva \dot{V}_E vs. \dot{V}_{CO_2} (marcado en la Figura 4.2a con un asterisco) representa la respuesta compensatoria del sistema (RC) que se produce algún tiempo después de AT como reflejo metabólico.

4.2.2.2. Método de cálculo del umbral anaeróbico (V-slope)

A pesar de que se han propuesto a través de los años diferentes métodos para calcular de forma no invasiva el umbral anaeróbico (AT), el método más efectivo hasta la fecha es el V-slope, pues a diferencia de otros métodos, consigue identificar el AT en registros de pruebas de ejercicio incrementales en las que la carga se ha aumentado rápidamente y también en pacientes con baja sensibilidad de los receptores periféricos o con resistencia pulmonar elevada [12] [14].

El método de la pendiente de \dot{V}_{CO_2} (V-slope) detecta el AT mediante el análisis del comportamiento de \dot{V}_{CO_2} en función de \dot{V}_{O_2} durante una prueba de ejercicio progresivo. La descripción completa del método realizada por Beaver W., et al. [10] consiste en cuatro pasos fundamentales. A continuación se describen dichos pasos y la implementación realizada en esta tesis:

➤ *Acondicionamiento de los datos*

Para obtener una distribución regular de los datos, se realiza interpolación por splines cúbicas de las variables incluidas en el análisis que son: \dot{V}_{CO_2} , \dot{V}_{O_2} y \dot{V}_E . Después de interpolar los datos se aplica un filtro FIR de media móvil para suavizar la curva (se utiliza una ventana cuadrada de 9s).

➤ *Punto de compensación respiratoria (RC)*

En la Figura 4.3a se reproduce la curva \dot{V}_E vs. \dot{V}_{CO_2} presentada previamente en la Figura 4.2a. En dicha curva se identifican dos segmentos lineales. La intersección de esos dos segmentos, marcada con una flecha en la figura, es el punto RC siempre y cuando en el cambio de pendiente de los dos segmentos la segunda supere el 15% de la pendiente inicial. Identificar la intersección de los dos segmentos es relativamente sencillo, en esta tesis se utiliza un método iterativo de minimización de una función de coste formulada a partir de los errores cuadráticos medios entre la curva \dot{V}_E vs. \dot{V}_{CO_2} y los segmentos de recta S1 y S2 obtenidos mediante regresión lineal mientras el punto RC se desplaza a lo largo de la curva \dot{V}_E vs. \dot{V}_{CO_2} . La función de coste está definida por la siguiente expresión:

$$f = \frac{\sum_{i=1}^{I_{RC}} \left(\frac{\dot{V}_{E-S1}(i) - \dot{V}_E(i)}{\dot{V}_E(i)} \right)^2}{I_{RC}} + \frac{\sum_{i=I_{RC}}^N \left(\frac{\dot{V}_{E-S2}(i) - \dot{V}_E(i)}{\dot{V}_E(i)} \right)^2}{N - I_{RC}} \quad (4.3)$$

En donde I_{RC} es el índice que señala el punto RC, N es el número de puntos en la curva y las ventilaciones \dot{V}_{E-S1} y \dot{V}_{E-S2} corresponden a los valores obtenidos en las rectas de regresión lineal S1 y S2 respectivamente.

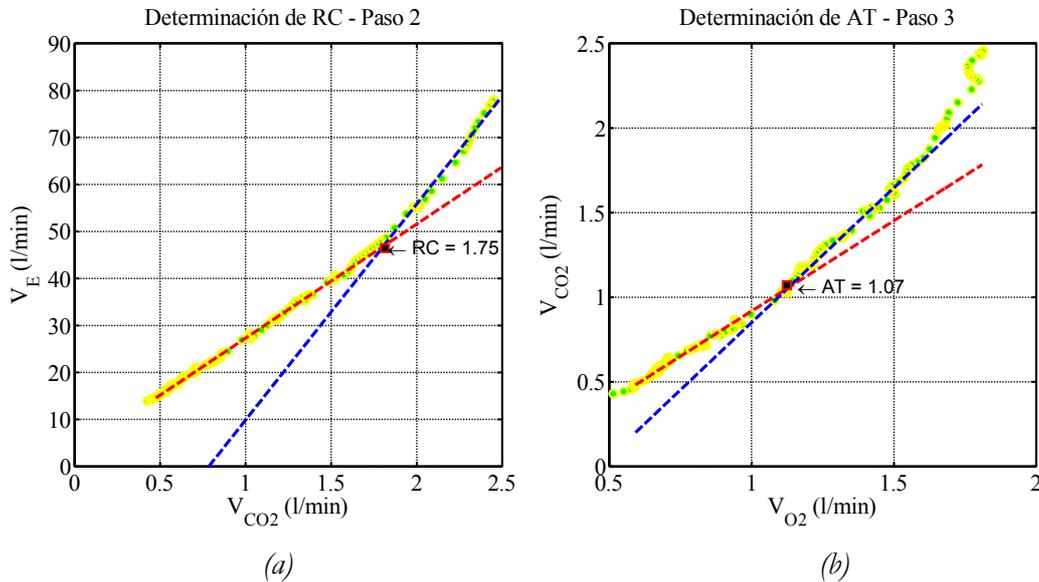


Figura 4.3: Ilustración del método de cálculo de la respuesta compensatoria (RC) en (a) y estimación del umbral anaeróbico (AT) en (b). Los valores de AT y RC corresponden a \dot{V}_{CO_2} (l/min).

Cuando se encuentra el punto RC que minimiza la función de coste (4.3), se evalúa el cumplimiento del criterio de aumento de pendiente, de tal manera que la pendiente de S2 supere en el 15% la pendiente de S1.

En ciertos sujetos, o pacientes con EPOC puede no existir la respuesta compensatoria aún cuando se supere el umbral anaeróbico. En tales casos, es posible continuar con el paso siguiente del método, almacenando en I_{RC} el número total de puntos de la curva (N).

➤ Umbral anaeróbico (AT)

El umbral anaeróbico se estima a partir de la curva \dot{V}_{CO_2} vs. \dot{V}_{O_2} con un procedimiento similar al utilizado en el paso anterior para calcular RC. En la Figura 4.3b se ilustra dicho procedimiento.

Se divide la curva \dot{V}_{CO_2} vs. \dot{V}_{O_2} en dos segmentos lineales (S1 y S2) con la salvedad de que la frontera superior de la curva no es el número de puntos (N) como en el paso anterior sino I_{RC} . El punto de intersección de las rectas S1 y S2 es tentativamente AT. La función de coste a minimizar en este caso mientras I_{AT} se desplaza a lo largo de la curva es:

$$f = \frac{\sum_{i=1}^{I_{AT}} \left(\frac{\dot{V}_{CO_2-S1}(i) - \dot{V}_{CO_2}(i)}{\dot{V}_{CO_2}(i)} \right)}{I_{AT}} + \frac{\sum_{i=I_{AT}}^{I_{RC}} \left(\frac{\dot{V}_{CO_2-S2}(i) - \dot{V}_{CO_2}(i)}{\dot{V}_{CO_2}(i)} \right)}{I_{RC} - I_{AT}} \quad (4.4)$$

El punto I_{AT} encontrado mediante la minimización de la función de coste (4.4) se acepta como umbral anaeróbico siempre y cuando el cambio de pendiente supere el 10% de la pendiente inicial.

4.2.2.3. Resultados del cálculo de AT

Se calcula el umbral anaeróbico en los cinco sujetos que realizaron la *PECP* y los resultados se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 4.2: Resultado del cálculo del umbral anaeróbico utilizando el método V-slope. Se presentan los valores obtenidos para \dot{V}_{CO_2} y \dot{V}_E en los puntos RC y AT.

Sujeto	RC		AT	
	\dot{V}_{CO_2} (l/min)	\dot{V}_E (l/min)	\dot{V}_{CO_2} (l/min)	\dot{V}_E (l/min)
1	2.52	57.31	1.06	25.45
2	1.59	44.02	0.90	25.97
3	2.17	59.57	0.91	25.89
4	1.91	61.38	1.07	34.86
5	1.81	48.71	1.07	28.68
Promedio	2.00 ± 0.36	54.20 ± 7.48	1.00 ± 0.09	28.17 ± 3.95

Los resultados obtenidos para el umbral anaeróbico en sujetos adultos sanos no entrenados, como es el caso del grupo de cinco sujetos bajo estudio, concuerda con los datos reportados en la literatura [10] [11].

Como puede apreciarse en la Tabla 4.2, todos los sujetos alcanzaron la respuesta compensatoria y en el umbral anaeróbico la ventilación total por minuto promedio es de 28.17 ± 3.95 (l/min). Este resultado junto con la observación realizada previamente sobre los datos de ventilación registrados en la prueba de hipercapnia sugiere que un valor de ventilación máximo apropiado para el estudio es $\dot{V}_E = 30$ (l/min). Dicho valor es lo suficientemente previo a cualquier respuesta compensatoria en los datos de ejercicio. Adicionalmente, dicho rango se ajusta a las demandas ventilatorias de los paciente con enfermedades respiratorias durante un episodio de IRA [15].

4.3. Predicción mediante el modelo del sistema respiratorio propuesto por Poon modificado (*MSR1*)

4.3.1. Introducción

Esta sección describe las diferentes fases del proceso llevado a cabo para determinar la configuración óptima del modelo del sistema respiratorio propuesto por Poon [16] con el fin de predecir el patrón ventilatorio de sujetos sanos. Como se ha mencionado en la sub-sección 2.4.2, en dicho modelo hay un grupo de parámetros cuyo valor no está totalmente determinado en la bibliografía y puede depender del estudio respiratorio en aplicación. En esta tesis se ajustan dentro de un determinado rango con el fin de mejorar su capacidad de predicción ante incrementos de demanda ventilatoria. Se describe la metodología utilizada para ajustar tales parámetros, la técnica de optimización utilizada, el proceso de validación y el resultado cuantitativo de la predicción.

MSR1 se basa en la minimización del trabajo respiratorio. Sin embargo, existen diferentes formulas para evaluar la componente mecánica de dicho trabajo. Por tal motivo las fases de ajuste de parámetros, validación y cálculo del error de predicción se aplica también en una versión alternativa del modelo que utiliza otras ecuaciones propuestas en la literatura para el trabajo mecánico ventilatorio durante inspiración y espiración [17] [16].

Finalmente se propone una mejora al modelo que consiste en introducir un clasificador estadístico inicial a partir de datos basales y antropométricos del sujeto cuyo patrón respiratorio se quiere predecir.

4.3.2. Descripción de la optimización mediante programación cuadrática secuencial (SQP)

Como se ha mencionado en el apartado 2.4.2.1, el controlador de *MSR1* genera el patrón ventilatorio a partir de la minimización del trabajo respiratorio en función de cinco parámetros a encontrar: t_1 , t_2 , a_1 , a_2 y τ . Dos de dichos parámetros (t_1 y t_2) definen los intervalos de integración de las integrales definidas que aparecen en la función de coste a minimizar. Por tanto, la complejidad de dicho controlador requiere la utilización de técnicas de optimización igualmente complejas, pues la función objetivo

es no lineal y con restricciones necesarias para garantizar resultados fisiológicamente aceptables. Los algoritmos utilizados para resolver este tipo de problemas deben considerar la minimización de la función de coste, $f(x)$, pero también garantizar el cumplimiento de las restricciones. Una estrategia habitual para resolver estos problemas consiste en utilizar una función que combine $f(x)$ y un término que penalice la violación de las restricciones [18]. La minimización de dicha función compuesta implica resolver una secuencia de sub-problemas sin restricciones, por esta razón se conoce como programación cuadrática secuencial (SQP) [19] [20] que es una generalización del método de Newton para la optimización no lineal con restricciones. En esta tesis, la SQP se ha utilizado para implementar el controlador de MSR1 y también para seleccionar los valores adecuados de los parámetros susceptibles de ajuste en MSR1 [λ_1, λ_2, n] (ver sub-sección 4.3.3). A continuación se describe dicha técnica, utilizando como ejemplo la implementación del controlador de MSR1.

El problema de optimización de una función no lineal sujeto a restricciones no lineales y límites fijos, se puede expresar mediante la siguiente formulación general:

$$\min\{f(x) : c_i(x) \leq 0, i \in I, c_i(x) = 0, i \in \varepsilon\} \quad (4.5)$$

En donde x es el vector n -dimensional de parámetros de optimización, que en el caso del controlador de MSR1 es $x = [t_1; t_2; a_1; a_2; \tau]$, ya que dicho controlador optimiza el patrón ventilatorio a partir del valor de estos cinco parámetros ($n = 5$). Cada c_i es evaluado en el espacio de parámetros \mathfrak{R}^n . I y ε son el conjunto de índices para las restricciones formadas por inecuaciones e igualdades, respectivamente. En este caso, las restricciones con inecuaciones se representan mediante restricciones de frontera (fijas):

$$c_1(x) = -x + [0.2, 0.2, 3, -0.5, 0.15] \quad (4.6)$$

Lo cual significa que $t_1 \geq 0.2$, $t_2 \geq 0.2$, $a_1 \geq 3$, $a_2 \geq -0.5$, $\tau \geq 0.15$ son los límites inferiores para los parámetros x . Similarmente, los límites superiores: $t_1 \leq 6$, $t_2 \leq 6$, $a_1 \leq 80$, $a_2 \leq 0.5$, $\tau \leq 1.2$ se expresan como:

$$c_2(x) = x + [6, 6, 80, 0.5, 1.2] \quad (4.7)$$

Otra restricción es que el trabajo respiratorio representado por la ecuación (2.1) es positivo ($J(x) \geq 0$):

$$c_3(x) = -J(x) \quad (4.8)$$

Los valores de $c_1(x)$, $c_2(x)$ y $c_3(x)$ se han seleccionado con el fin de que la solución a la minimización tenga interpretación fisiológica.

En cuanto a restricciones de igualdad, en el caso del controlador de *MSR1*, se impone la condición de que el volumen espirado sea igual al inspirado en cada ciclo respiratorio:

$$c_4(x) = V(t_1 + t_2) - V(0) \quad (4.9)$$

Para que x sea el valor óptimo (x^*) que minimiza la función de coste se deben cumplir las siguientes dos condiciones:

- ⇒ El gradiente de la función objetivo debe ser nulo o aproximadamente nulo (según la tolerancia impuesta) en la solución $\nabla f(x^*) = 0$.
- ⇒ La matriz del Hessiano debe ser semidefinida positiva.

Como se muestra más adelante, la función objetivo se simplifica asumiendo que las restricciones fijas se pueden expresar como restricciones tipo inecuación, y linealizando las restricciones no lineales mediante la solución de otro sub-problema QP. Estas aproximaciones permiten formular el problema de optimización con restricciones, como si se tratase de un problema sin restricciones, siempre y cuando se cumpla la condición de primer orden de Kuhn-Tucker (KT) [18]:

$$\nabla f(x) + \sum_{i \in A^*} \lambda_i \nabla c_i(x) = 0 \quad (4.10)$$

en donde $A^* = \{i \in I / c_i(x) = 0\} \cup \varepsilon$ es el grupo de restricciones activas en x^1 , y $\lambda_i \geq 0$ si $i \in A^* \cap I$. La ecuación (4.10) describe una cancelación de los gradientes entre la función objetivo ($f(x)$) y las restricciones activas ($c_i(x)$) en el punto de solución. Para que los gradientes en dicha ecuación se cancelen, los multiplicadores de Lagrange (λ_i) deben balancear la desviación en magnitud de $\nabla f(x)$ y $\nabla c_i(x)$. Habiendo hallado los multiplicadores de Lagrange que garantizan el cumplimiento de la condición KT, el método SQP sustituye la función objetivo ($f(x)$) con una aproximación cuadrática de la forma:

$$q_k(d) = \nabla f(x_k)^T d + \frac{1}{2} d^T \nabla_{xx}^2 L(x_k, \lambda_k) d \quad (4.11)$$

en donde $L(x, \lambda)$ es la función Lagrangiana de f sujeta a las restricciones c_i dada por la ecuación:

$$L(x, \lambda) = f(x) + \sum_{i \in I \cup \varepsilon} \lambda_i c_i(x) \quad (4.12)$$

¹ Un grupo activo de restricciones ("active-set") se refiere a las restricciones que están activas en la solución x .

en donde λ_i son los multiplicadores de Lagrange.

Los multiplicadores de Lagrange (λ_i) se obtienen resolviendo la ecuación (4.10), o simplemente empleando los multiplicadores óptimos utilizados en el sub-problema cuadrático de la iteración anterior. En cualquier caso, dichos multiplicadores deben verificar la condición necesaria de primer orden de KT para que x sea la solución al problema de optimización con restricciones.

La condición necesaria de segundo orden consiste en que el Hessiano del Lagrangiano dado por la expresión:

$$\nabla_{xx}^2 L(x, \lambda) = \nabla^2 f(x) + \sum_{i \in A^*} \lambda_i \nabla^2 c_i(x) \quad (4.13)$$

satisfaga la condición:

$$w^T \nabla_{xx}^2 L(x, \lambda) w > 0 \quad (4.14)$$

para todos los w diferentes de cero en el grupo:

$$\{w \in \mathfrak{R}^n / \nabla c_i(x)^T w = 0, i \in I_+^* \cup \mathcal{E}, \nabla c_i(x)^T w \leq 0, i \in I_0^*\} \quad (4.15)$$

donde

$$I_+^* = \{i \in A^* \cap I / \lambda_i^* > 0\}, \quad I_0^* = \{i \in A^* \cap I / \lambda_i^* = 0\} \quad (4.16)$$

La anterior condición garantiza que el problema de optimización esté bien definido en torno a x , en particular, si la condición de suficiencia de segundo orden (4.14) se mantiene, entonces x es un mínimo local del problema con restricciones.

Como se mencionó anteriormente, las restricciones no lineales se sustituyen por aproximaciones lineales de tal manera que la solución del sub-problema cuadrático resultante:

$$q_k(d_k) = \min \{q_k(d) : c_i(x_k) + \nabla c_i(x_k)^T d \leq 0, i \in I, c_i(x_k) + \nabla c_i(x_k)^T d = 0, i \in \mathcal{E}\} \quad (4.17)$$

proporciona una dirección d_k tal que $x_{k+1} = x_k + d_k$ converge al mínimo de la función objetivo. En cada iteración, el grupo activo de restricciones es actualizado. Durante este cálculo, $\nabla_x^2 L(x_k, \lambda_k)$ es remplazado por su aproximación BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno), B_{k+1} [21], es decir, por una matriz que imita el comportamiento de $\nabla^2 f(x)$.

$$B_{k+1} \times (x_{k+1} - x_k) = \nabla f(x_{k+1}) - \nabla f(x_k) \quad (4.18)$$

Las propiedades de convergencia del algoritmo SQP pueden ser mejoradas utilizando un procedimiento de búsqueda lineal, lo cual consiste en buscar un $\alpha_k > 0$

que minimice la función $f(x_k + \alpha_k \cdot d_k)$. La elección de la distancia a moverse en la dirección de búsqueda generada por el sub-problema no es tan clara como en el caso sin restricciones, donde simplemente se escoge una longitud del paso que aproximadamente minimiza la función en esa dirección de búsqueda.

Ya que en los problemas con restricciones se desea que en cada iteración, no sólo disminuya $f(x)$, sino también que se acerque al cumplimiento de las restricciones. A menudo estos dos propósitos entran en conflicto, por tanto, es necesario ponderar de forma relativa su importancia y definir una función de penalización (*merit function*), que puede usarse como criterio para determinar si un punto es mejor que otro.

La función de penalización usada por Han [22] y Powell [23], tal y como está implementada en la *Optimization toolbox* de Matlab es:

$$\psi(x) = f(x) + \sum_{i \in I} r_i \cdot c_i(x) + \sum_{i \in \mathcal{E}} r_i \cdot \max\{0, c_i(x)\} \quad (4.19)$$

en donde r_i son los parámetros de penalización. Powell recomienda la siguiente configuración [21]:

$$r_i = (r_{k+1})_i = \max\{\lambda_i, \frac{1}{2}((r_k)_i + \lambda_i)\}, \quad i \in I \cup \mathcal{E} \quad (4.20)$$

El objetivo de este algoritmo de búsqueda lineal, es encontrar un paso α_k tal que $x_{k+1} = x_k + \alpha_k \cdot d_k$ produzca un decremento suficiente en la función de penalización.

4.3.3. Ajuste de parámetros

4.3.3.1. Metodología

La técnica utilizada para ajustar parámetros en modelos profundos con el fin de predecir la respuesta del sistema respiratorio es la minimización de una función de coste mediante técnicas recursivas. La función objetivo a minimizar se define de acuerdo con las características del problema. En este caso, la función de coste debe medir las diferencias entre las variables simuladas y los datos experimentales. Por tanto, el error cuadrático medio (ECM) a minimizar, calculado entre dichas variables con la siguiente expresión resulta idóneo para tal fin:

$$ECM = \frac{1}{3 * k} \left[\sum_{i=1}^k \left(\frac{T_{I_{EXP}}(i) - T_{I_{SIM}}(i)}{T_{I_{EXP}}(i)} \right)^2 + \sum_{i=1}^k \left(\frac{T_{TOT_{EXP}}(i) - T_{TOT_{SIM}}(i)}{T_{TOT_{EXP}}(i)} \right)^2 + \sum_{i=1}^k \left(\frac{V_{T_{EXP}}(i) - V_{T_{SIM}}(i)}{V_{T_{EXP}}(i)} \right)^2 \right] \quad (4.21)$$

En donde k es el número de niveles de demanda ventilatoria. Los subíndices EXP y SIM denotan las variables experimentales (Y_{EXP}) y simuladas (Y_{SIM}) respectivamente,

para un determinado rango de ventilación (\dot{V}_E) (ver sub-sección 4.2.2). Las variables respiratorias seleccionadas son la duración de la fase inspiratoria (T_I), la duración total del ciclo respiratorio (T_{TOT}) y el volumen circulante (V_T) (ver sub-sección 2.7.2). El problema de optimización consiste en la minimización de la ecuación (4.21) con respecto al grupo de parámetros θ :

$$\theta = [\lambda_1, \lambda_2, n] \quad (4.22)$$

Estos parámetros aparecen en las ecuaciones del modelo (2.1) y (2.13). Hay que destacar que se trata de dos problemas de optimización anidados. En la búsqueda de θ óptimo está incluida la optimización de $\{t_1, t_2, a_1, a_2, \tau\}$. Este problema es resuelto mediante SQP (Sequential quadratic programming) descrito en la sub-sección anterior [20] [19] [24].

Se define el rango de variación del vector θ en valores lógicos desde el punto de vista fisiológico. Por otra parte, debido a que el modelo del sistema respiratorio es no lineal y la dispersión en los datos experimentales es elevada, la función de coste (4.21) presenta muchos mínimos locales en el espacio factible de variación de θ . Por tal razón es necesario dividir el espacio en varios sub-espacios dentro de los cuales se busca el vector óptimo (θ_{opt}) que minimiza el ECM. En la Figura 4.4 se ilustra el fraccionamiento del espacio factible en 18 cubos (sub-espacios) con fronteras $\lambda_1, \lambda_2, y n$. La búsqueda se realiza de forma iterativa y se parte de una condición inicial correspondiente al centro del cubo (sub-espacio).

En cada uno de los 18 cubos se obtiene un vector óptimo (θ_{opt} , círculos rojos en la Figura 4.4). El vector solución en todo el espacio de búsqueda es aquél de los 18 que genere el menor error cuadrático medio ($\theta_{opt-min}$).

El diagrama de la Figura 4.5 describe el algoritmo de obtención de parámetros compuesto por tres fases:

- En la fase 1 se determina el valor promedio de las variables ventilatorias en estudio (T_I , T_{TOT} y V_T) en determinadas franjas de ventilación y en todo el grupo de sujetos sanos (16 casos), con el fin de evaluar posteriormente la diferencia entre dichas variables y el modelo en cada franja de \dot{V}_E . Para realizar el promedio entre sujetos, se interpolan los datos mediante “splines” y así tener valores de T_I , T_{TOT} y V_T a las mismas ventilaciones \dot{V}_E en todos los sujetos. Por tanto, se obtienen cuatro vectores (T_I , T_{TOT} , V_T , \dot{V}_E) representativos de los datos experimentales.

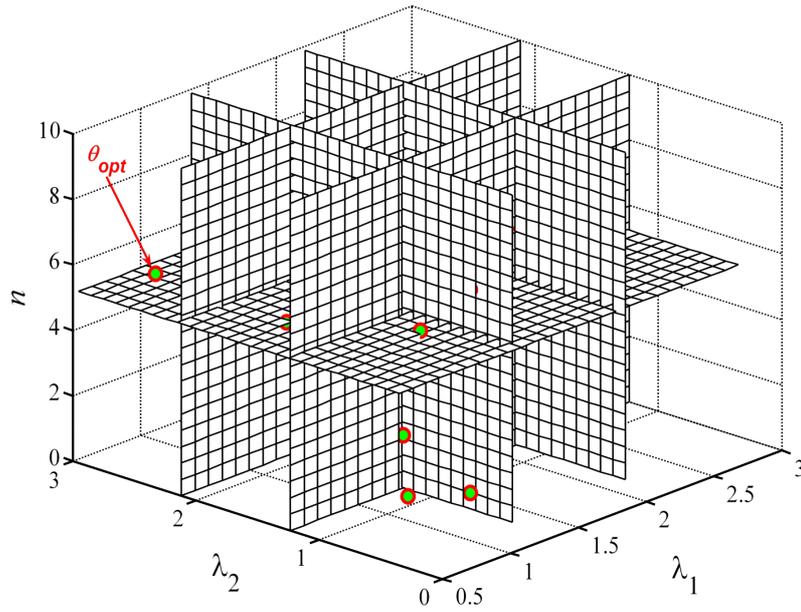


Figura 4.4: Ilustración del fraccionamiento del espacio factible para la minimización del error cuadrático medio. El espacio definido por los límites de θ se divide en 18 sub-espacios y se marca el mínimo local óptimo θ_{opt} .

- En la fase 2 se busca el vector de parámetros θ , que consigue minimizar el error cuadrático medio en cada uno de los 18 sub-espacios (ver Figura 4.4). Dichos sub-espacios son el resultado de fraccionar en tramos iguales el espacio de variación de cada uno de los parámetros (λ_1, λ_2 , y n) entre los límites establecidos para garantizar condiciones de simulación acordes a la fisiología. Para el caso de λ_1 (varía entre 0.5 y 3) se fracciona el rango de variación en tres tramos, lo mismo ocurre con λ_2 (entre 0.35 y 3) y finalmente para el caso de n , se fracciona el espacio entre 0 y 10. En el centro (θ_{wi}) de cada sub-espacio (cada cubo en la Figura 4.4), se obtienen los niveles de estímulo asociados con los incrementos de la demanda ventilatoria de los datos experimentales. Dichos estímulos se utilizan para realizar la simulación que genera las variables a comparar con los datos experimentales mediante el error cuadrático medio (ECM).

$$\begin{aligned}
 ECM_{Fase\ 2} = & \frac{1}{3 * k} \left[\sum_{i=1}^k \left(\frac{T_{I_{EXP}}(i) - T_{I_{SIM}}(i)}{T_{I_{EXP}}(i)} \right)^2 + \right. \\
 & \sum_{i=1}^k \left(\frac{T_{TOT_{EXP}}(i) - T_{TOT_{SIM}}(i)}{T_{TOT_{EXP}}(i)} \right)^2 + \\
 & \left. \sum_{i=1}^k \left(\frac{V_{T_{EXP}}(i) - V_{T_{SIM}}(i)}{V_{T_{EXP}}(i)} \right)^2 \right] \quad (4.23)
 \end{aligned}$$

Tanto en la fase 2 como en la 3, el criterio de convergencia consiste en la obtención del menor ECM posible (gradiente de la función de coste nulo, cumplimiento de restricciones, paso de integración muy pequeño, cambios despreciables en la función de coste y superación de un determinado número de iteraciones). Al final de la fase 2, se obtienen 18 vectores θ_{opt-wi} solución, se evalúa cual de todos ellos proporciona el menor ECM ($\theta_{opt (Fase 2)}$).

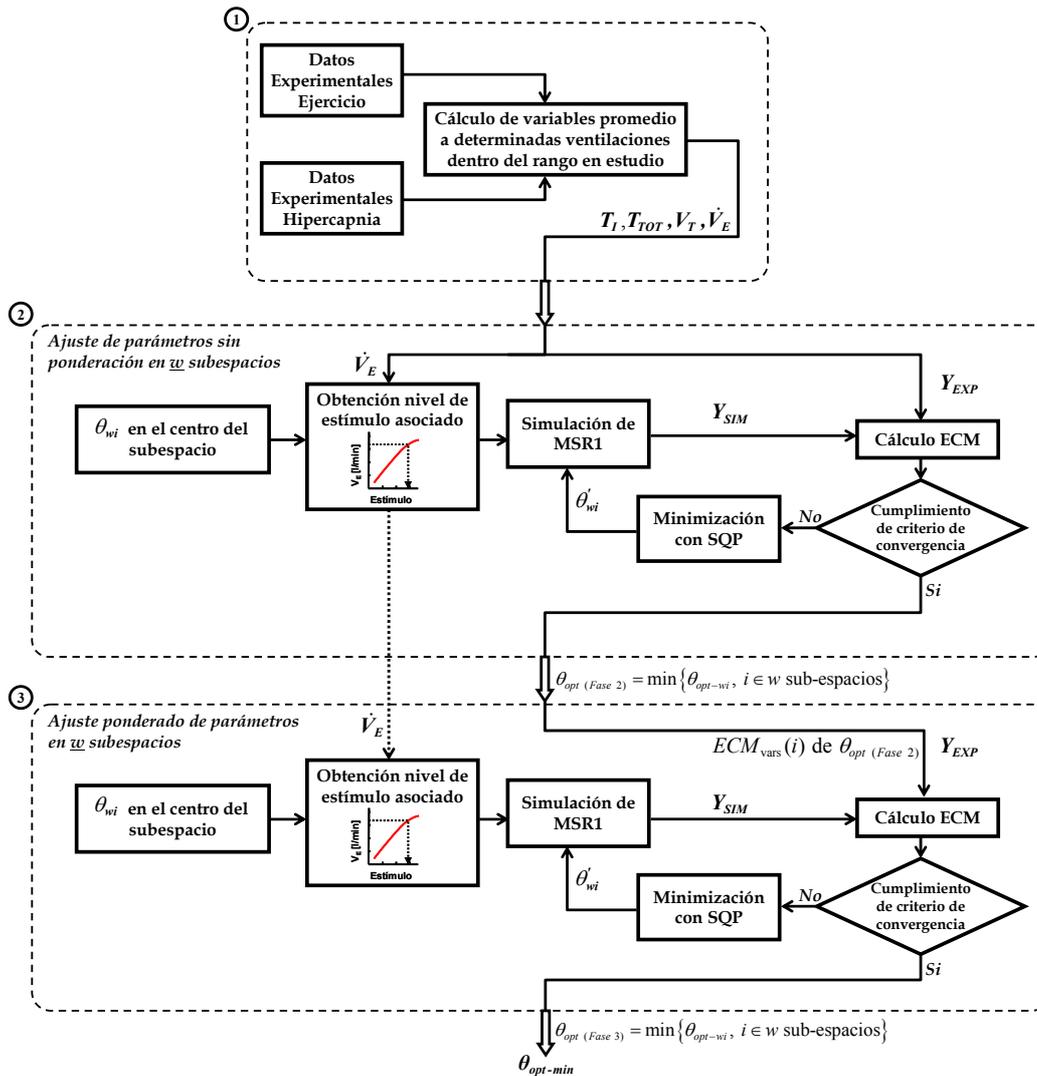


Figura 4.5: Algoritmo de ajuste de parámetros (θ) en MSR1. Formado por tres fases: 1. Selección de datos experimentales para determinadas ventilaciones dentro del rango en estudio, en 2 se realiza una minimización del ECM sin ponderación para obtener $\theta_{opt (Fase 2)}$ y en 3 se utiliza como ponderación el vector $ECM_{vars}(i)$, que es el error obtenido en todas las variables y todos los niveles con $\theta_{opt (Fase 2)}$. El resultado de la fase 3 es el grupo de parámetros $\theta_{opt-min}$.

- La fase 3 del algoritmo tiene el propósito de distribuir lo más uniformemente posible los errores de predicción entre variables y niveles de ventilación. El vector

$\theta_{opt (Fase 2)}$ genera una solución óptima pero pudiendo darse el caso de que los errores se cometan en una(s) variable(s) determinada(s) de los tres, o en ciertos niveles de demanda ventilatoria (alto, medio o bajo del rango estudiado). Aunque la solución puede ser óptima, desde el punto de vista práctico (fisiológico) no es lo más conveniente. Es preferible que el modelo pierda ligeramente capacidad de predicción a cambio de distribuir más uniformemente el error. Esto se consigue realizando una búsqueda de parámetros con la misma metodología de la fase 2, pero en este caso ponderando las diferencias. Para dicha ponderación se utiliza el error cuadrático medio en cada variable, $ECM_{var}(i)$, calculado con el vector $\theta_{opt (Fase 2)}$. El nuevo ECM ponderado a minimizar es:

$$ECM_{Fase 3} = \frac{1}{3*k} \left[\sum_{i=1}^k ECM_{T_i}(i) * \left(\frac{T_{I_{EXP}}(i) - T_{I_{SIM}}(i)}{T_{I_{EXP}}(i)} \right)^2 + \sum_{i=1}^k ECM_{T_{TOT}}(i) * \left(\frac{T_{TOT_{EXP}}(i) - T_{TOT_{SIM}}(i)}{T_{TOT_{EXP}}(i)} \right)^2 + \sum_{i=1}^k ECM_{V_T}(i) * \left(\frac{V_{T_{EXP}}(i) - V_{T_{SIM}}(i)}{V_{T_{EXP}}(i)} \right)^2 \right] \quad (4.24)$$

Por tanto el vector de ponderación (pesos) tendrá en cada variable tantos elementos como franjas ventilatorias ($3*k$). De esta manera, la ecuación (4.24) da más peso a las variables o franjas ventilatorias en las cuales el error obtenido con $\theta_{opt (Fase 2)}$ en la fase 2 haya sido mayor.

Al igual que en la fase 2, en la 3 se obtiene un vector “óptimo” ($\theta_{opt-min}$) que se asume como solución definitiva del algoritmo. Dicho vector de parámetros genera la menor diferencia, lo más uniformemente distribuida posible, entre el modelo y los datos experimentales.

Con el fin de evaluar la efectividad de la ponderación realizada en la fase 3 del procedimiento de ajuste de parámetros, se calculan los siguientes índices:

➤ *Coefficiente de correlación cruzada bidimensional*

La correlación cruzada bidimensional es una técnica ampliamente utilizada para el reconocimiento de patrones en imágenes. El coeficiente de correlación cruzada bidimensional ρ entre dos imágenes de iguales dimensiones $f(x,y)$ y $w(x,y)$ en el punto de coordenadas (s,t) se define como [25]:

$$\rho(s,t) = \frac{\sum_{x=0}^{k-1} \sum_{y=0}^{L-1} (f(x,y) - f'(x,y))(w(x-s,y-t) - w'(x,y))}{\left[\sum_{x=0}^{k-1} \sum_{y=0}^{L-1} (f(x,y) - f'(x,y))^2 \right]^{1/2} \left[\sum_{x=0}^{k-1} \sum_{y=0}^{L-1} (w(x-s,y-t) - w'(x,y))^2 \right]^{1/2}} \quad (4.25)$$

En donde $f'(x,y)$ y $w'(x,y)$ corresponden al promedio de cada matriz, k es el número de filas y L el número de columnas.

Se calcula el coeficiente de correlación cruzada bidimensional entre la matriz de ponderación utilizada en la fase 3 ($[ECM_{T_i}(i); ECM_{TOT}(i); ECM_{V_r}(i)]$) y la matriz diferencia calculada entre los menores errores obtenidos en las fases 2 y 3 ($ECM_{Fase\ 3} - ECM_{Fase\ 2}$). Por lo tanto, un coeficiente de correlación cercano a la unidad indicará que la diferencia entre los errores cometidos en las fases 2 y 3 es debida a la ponderación utilizada.

➔ *Coefficiente de correlación por tramos y por variables.*

Se calcula el coeficiente de correlación entre el vector promedio de la matriz de ponderación utilizada en la fase 3 ($[ECM_{T_i}(i); ECM_{TOT}(i); ECM_{V_r}(i)]$) y la diferencia entre los promedios de los menores errores obtenidos en las fases 2 y 3. Dicho coeficiente se calcula para vectores promediados por tramos y por variables.

4.3.3.2. Resultados

La metodología de ajuste de parámetros descrita en el apartado anterior se utilizó para determinar el valor de λ_1, λ_2 y n en el modelo *MSR1* configurado con diferentes ecuaciones de trabajo ventilatorio. Las combinaciones de ecuaciones de trabajo ventilatorio dan origen a las siguientes versiones del modelo (ver apartado 2.4.2.1):

➔ *MSR1_{orig}*

Esta versión del modelo utiliza las ecuaciones de trabajo ventilatorio (2.4) y (2.5), tal y como fue concebido originalmente por Poon [16]. En este caso el vector de parámetros θ está formado por los parámetros λ_2 y n :

$$J = J_c + J_m = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln(\dot{W}_I + \lambda_2 \cdot \dot{W}_E)$$

$$\dot{W}_I = \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_i} \frac{P(t) \dot{V}(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} dt \quad (4.26)$$

$$\dot{W}_E = \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_i}^{T_{TOT}} P(t) \cdot \dot{V}(t) dt$$

➔ $MSR1_{alt}$

En esta versión, a diferencia de la anterior, θ está formado por los parámetros λ_1, λ_2 y n pues utiliza las ecuaciones de trabajo ventilatorio (2.13) y (2.14):

$$\begin{aligned}
 J &= J_c + J_m = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln(\dot{W}_I + \lambda_2 \cdot \dot{W}_E) \\
 \dot{W}_I &= \frac{1}{T_{TOT}} \int_0^{T_I} \left[\frac{P(t)}{\xi_1^n \xi_2^n} + \lambda_1 \ddot{V}(t)^2 \right] dt \\
 \dot{W}_E &= \frac{1}{T_{TOT}} \int_{T_I}^{T_{TOT}} \ddot{V}(t)^2 dt
 \end{aligned}
 \tag{4.27}$$

Se calcula el error de predicción del modelo configurado con el vector de parámetros óptimo definitivo ($\theta_{opt-min}$). El error de predicción (EP) se calcula entre las variables simuladas y el promedio de las experimentales en el grupo de sujetos sanos mediante las ecuaciones (2.77) y (2.78). Los valores de resistencia y elastancia utilizados en la simulación de $MSR1$ y en los demás modelos estudiados en esta tesis, corresponden a valores publicados para sujetos adultos sanos ($R_{rs} = 2.6 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$ y $E_{rs} = 10 \text{ cmH}_2\text{O/l}$) [26].

En la Tabla 4.3 se presentan los resultados obtenidos en el ajuste de parámetros para el modelo $MSR1$ en las dos versiones descritas anteriormente. También se presenta el error de predicción de cada modelo al evaluar el comportamiento del promedio de los sujetos sanos bajo estímulo ventilatorio.

Tabla 4.3: Resultado del ajuste de parámetros en el modelo $MSR1$ en sujetos sanos.

MODELO	$\theta_{opt-min}$			$ECM(\theta_{opt-min})$	$EP(\%)$
	λ_1	λ_2	n		
$MSR1_{orig}$	-	1.32	5.25	0.3300 ± 0.0017	20.95 ± 9.89
$MSR1_{alt}$	0.50	0.35	10.00	0.0368 ± 0.0076	15.20 ± 10.05

Como puede verse en la tabla anterior, tanto el error de predicción como el ECM son inferiores en el modelo $MSR1_{alt}$. Sin embargo en las dos versiones del modelo la dispersión del error de predicción (EP) es muy alta, lo cual, sumado a la evidencia encontrada en el capítulo 3 acerca de las diferentes estrategias ventilatorias, sugiere la existencia de varios patrones ventilatorios en la población de sujetos sanos, que conlleva a una gran dispersión de los datos experimentales.

En la Figura 4.6 se muestran dos mapas de colores correspondientes a los errores obtenidos en la fase 2 (matriz utilizada en la ponderación del error en la fase 3) y la diferencia entre los errores obtenidos en las fases 2 y 3 en el procedimiento de ajuste de parámetros del modelo $MSR1_{alt}$.

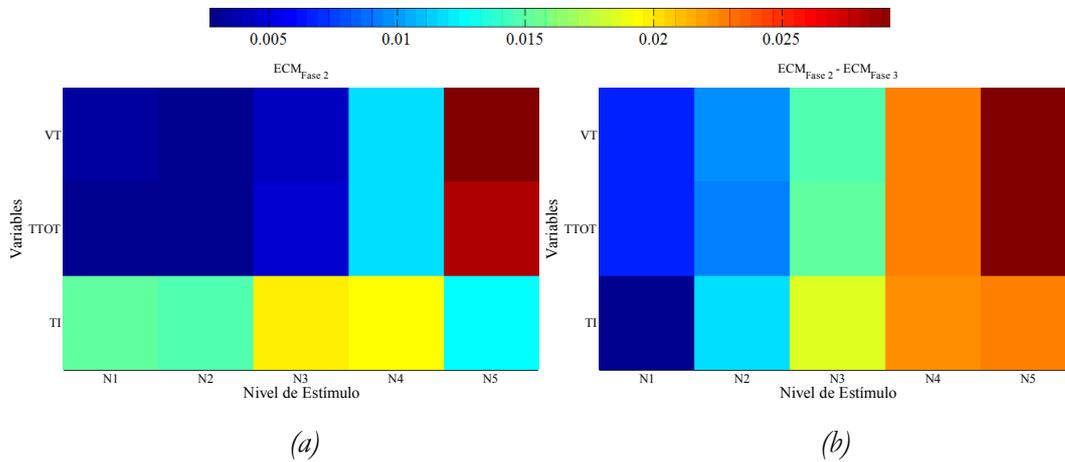


Figura 4.6: Mapas de colores correspondientes a: (a) Menor error obtenido en la fase 2 del procedimiento de ajuste de parámetros del modelo $MSR1_{alt}$. (b) Diferencia entre los errores obtenidos en las fases 2 y 3. Cada fila corresponde a una variable (T_I, T_{TOT}, V_T) y cada columna a un incremento en el nivel de estímulo, que a su vez corresponde a una determinada demanda ventilatoria. N1 corresponde a situación basal y N5 es el máximo estímulo utilizado.

Como puede verse en los mapas de colores de la Figura 4.6, los cuadros en los cuales el error de la fase 2 es elevado (Figura 4.6a, T_{TOT} y V_T en el nivel de estímulo N5) realizan una ponderación tal, que el cambio en el error de la fase 2 a la fase 3 es el mayor en dichos cuadros (Figura 4.6b). El coeficiente de correlación bidimensional calculado con la ecuación (4.25) entre las dos imágenes de la Figura 4.6 ($ECM_{Fase\ 2}$ y $ECM_{Fase\ 2} - ECM_{Fase\ 3}$) es de 72.09% y los coeficientes de correlación entre el promedio de los tramos y el promedio de las variables son de 91.42% y 99.89% respectivamente. Estos coeficientes de correlación elevados permiten concluir que la ponderación realizada en la fase 3 mejora significativamente el procedimiento de ajuste de parámetros según el objetivo propuesto de disminuir en mayor medida el error de predicción en las situaciones (variable o nivel de estímulo) en que dicho error era más alto en la Fase 2 del algoritmo.

4.3.4. Validación del modelo

4.3.4.1. Metodología

Con el fin de validar los valores de los parámetros λ_1, λ_2 y n obtenidos mediante el procedimiento de ajuste descrito en la sub-sección anterior, se utiliza el método “Leaving-one-out” (LOO) [27] [28]. Este método consiste en la aplicación del procedimiento de ajuste de parámetros tantas veces como sujetos haya en la población bajo estudio (N), dejando fuera uno de los casos, de tal manera que el ajuste de parámetros se realiza para una población formada por los $N-1$ sujetos restantes. El procedimiento Leaving-one-out encuentra N vectores de parámetros θ , que deberían ser similares entre ellos así como al vector óptimo hallado en la sub-sección anterior ($\theta_{opt-min}$) para validar adecuadamente el modelo.

En el caso de la población estudiada en esta sección, se calculan para cada modelo 16 vectores θ de parámetros correspondientes al ajuste del modelo a los 15 casos que quedan en el grupo cada vez que se extrae uno de los 16 sujetos sanos.

Finalmente, otro aspecto importante en la validación de los modelos mediante LOO es el error de predicción, que se calcula mediante las ecuaciones (2.77) y (2.78) entre el sujeto extraído (i) y el modelo configurado con los parámetros obtenidos al sacar dicho sujeto. Se requiere que los errores de predicción para los 16 sujetos presenten una dispersión y una magnitud promedio similar a la del modelo configurado con el vector de parámetros óptimo ($\theta_{opt-min}$).

4.3.4.2. Resultados

Al igual que el procedimiento de ajuste de parámetros, el de validación se aplica a las dos versiones del modelo $MSR1$. Los resultados promediados se presentan en la Tabla 4.4.

Para el caso de $MSR1_{alt}$, los vectores θ encontrados en los 16 casos LOO son casi idénticos, pues la desviación estándar de λ_1, λ_2 y n es casi nula. Para el caso $MSR1_{orig}$, aunque hay cierta desviación (especialmente en el parámetro n), se observa que el EP obtenido (18.01 ± 9.87) es muy similar al que aparece en la Tabla 4.3 (20.95 ± 9.89), por lo que estas pequeñas variaciones no afectan a la capacidad de predicción. Realizando un estudio estadístico de muestras independientes (prueba de Mann-Whitney) entre los

valores de λ_2 y n por LOO y los de la Tabla 4.3, en ningún caso las diferencias son significativas².

Un hecho evidente en la Tabla 4.4 es que la validación del modelo alternativo ($MSR1_{alt}$) es más eficiente pues todos los parámetros encontrados tienen una desviación estándar bajísima. Adicionalmente el error de predicción promedio en dicho modelo es prácticamente igual al obtenido en el promedio del grupo sin extraer ningún caso (subsección anterior).

Tabla 4.4: Resultado de la validación de MSR1 mediante Leaving-one-out en sujetos sanos. Se presentan valores en promedio y desviación estándar de los parámetros del modelo y el error de predicción con respecto al sujeto extraído.

MODELO	θ			EP(%)
	λ_1	λ_2	n	
$MSR1_{orig}$	-	1.14 ± 0.26	3.85 ± 2.36	18.01 ± 9.87
$MSR1_{alt}$	0.54 ± 0.07	0.39 ± 0.07	10.00 ± 0.00	15.30 ± 8.86

Escogiendo, por tanto, el vector θ de la Tabla 4.3 para los dos modelos ($MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$), se obtienen para cada variable, los errores de predicción mostrados en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5: Error de predicción de MSR1 por variable, utilizando los vectores de parámetros de la Tabla 4.3.

MODELO _(λ_1, λ_2, n)	EP (%) POR VARIABLE			EP (%) PROMEDIO
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{orig}(-, 1.32, 5.25)$	12.95 ± 10.37	24.91 ± 10.74	25.00 ± 10.76	20.95 ± 9.89
$MSR1_{alt}(0.5, 0.35, 10)$	16.64 ± 10.24	14.35 ± 10.41	14.60 ± 10.30	15.20 ± 10.05

En la Figura 4.7 se observa la dependencia del error en función de la demanda ventilatoria en $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$. En los dos modelos el EP disminuye a medida que se incrementa la demanda ventilatoria. En la sección 4.7 se compara de forma más

² Las ecuaciones que describen el trabajo respiratorio en $MSR1_{orig}$ (4.26), no incluyen el parámetro λ_1 .

detallada mediante gráficas la predicción realizada por estos modelos y otros que se estudian en las secciones siguientes.

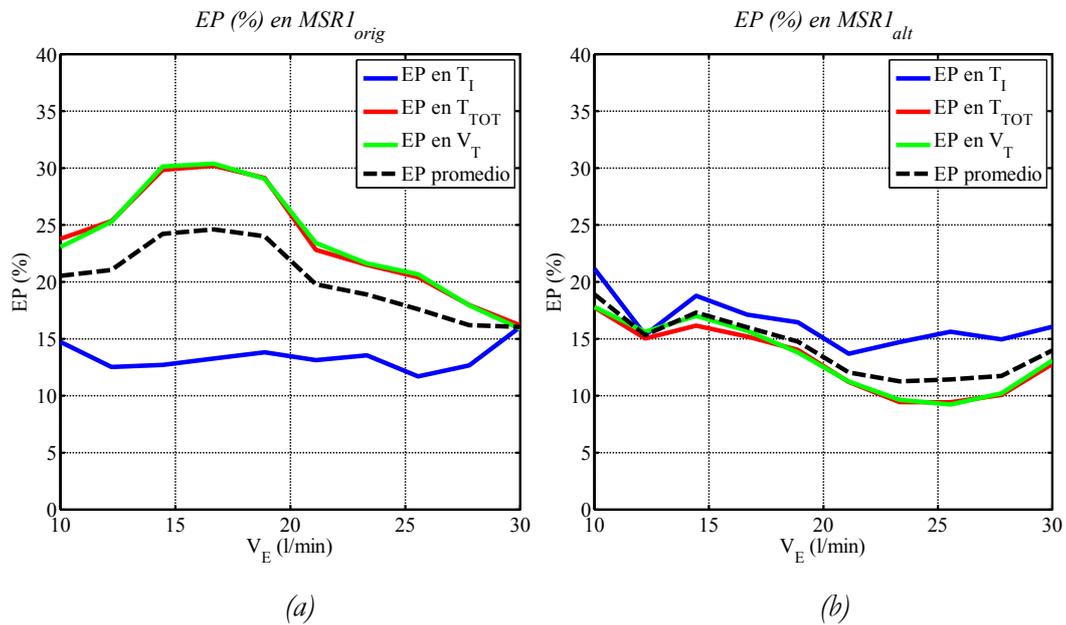


Figura 4.7: Dependencia del error en función de la demanda ventilatoria en los modelos $MSRI_{orig}$ en (a) y $MSRI_{alt}$ en (b).

En la Figura 4.8 se presenta una comparación del coste químico y mecánico y los índices del trabajo respiratorio entre los modelos $MSRI_{orig}$ y $MSRI_{alt}$. Dichas gráficas ilustran la diferencia entre utilizar las ecuaciones (2.4) y (2.5) del modelo $MSRI_{orig}$ y (2.13) y (2.14) de $MSRI_{alt}$ para estimar el trabajo respiratorio. Se puede ver que:

- El coste químico de la respiración (J_c), prácticamente no se ve afectado por utilizar uno u otro grupo de ecuaciones.
- La aportación del trabajo mecánico en la función de coste (J_m) al utilizar las ecuaciones (2.13) y (2.14), aumenta por dos razones:
 - El trabajo espiratorio pasa de ser negativo, en el caso de $MSRI_{orig}$, a un valor positivo elevado en $MSRI_{alt}$.
 - El trabajo inspiratorio también aumenta considerablemente.
- Las diferencias en J , J_c , J_m , W , W_I y $\lambda_2 W_E$ entre los dos modelos se acentúan a medida que se incrementa el nivel de demanda ventilatoria.

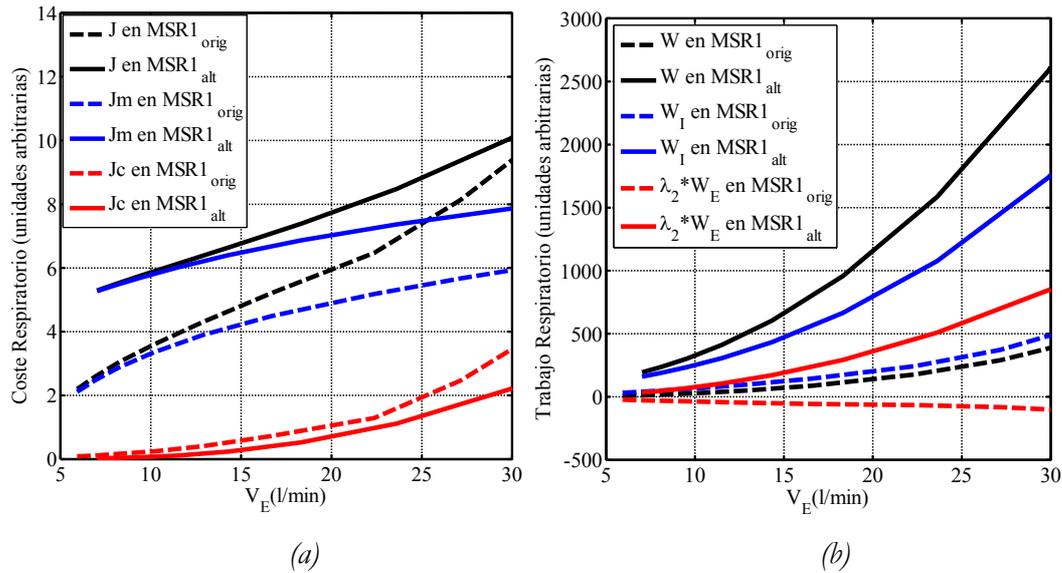


Figura 4.8: Comparación del coste respiratorio en (a) e índices del trabajo respiratorio en (b) en los modelos MSR1_{orig} y MSR1_{alt}

4.3.5. Modelo con clasificador estadístico

4.3.5.1. Metodología

Con el fin de mejorar la capacidad de predicción se utiliza el conocimiento de la existencia de diversas estrategias para aumentar la demanda ventilatoria (ver sección 3.4) para introducir un identificador de patrones dentro del modelo. En este caso, el ajuste de los parámetros del modelo MSR1 se realiza para cada uno de dichos patrones. De esta manera, gracias a determinar patrones ventilatorios, se reduce la dispersión y se pueden obtener errores de predicción menores. El objetivo del modelo es predecir la respuesta del sistema respiratorio de un sujeto dado a una cierta demanda ventilatoria cualquiera. No sería lógico que para ello se tuviera que conocer experimentalmente la respuesta del sujeto ante estímulos incrementales para determinar su patrón respiratorio (no habría necesidad de predecir nada, pues ya todo sería conocido). Por tanto, en este procedimiento es indispensable predecir la pertenencia de un sujeto a un determinado patrón ventilatorio sin conocer su respuesta ante el estímulo, es decir, sólo a partir del valor basal de sus variables ventilatorias o de sus datos antropométricos. En la Figura 4.9 se presenta un esquema de MSR1 con un clasificador del patrón ventilatorio. En dicho esquema se asume que hay diferentes patrones ventilatorios y modelos (submodelos) o configuraciones de un mismo modelo que predicen apropiadamente cada patrón ventilatorio.

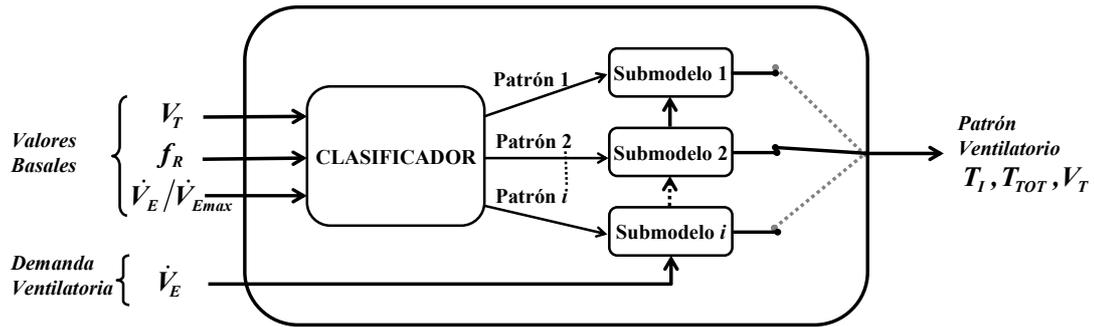


Figura 4.9: Modelo con clasificador de patrón ventilatorio a partir de valores basales y antropométricos

El proceso de identificar y acoplar el clasificador al modelo *MSR1* requiere la realización de los siguientes pasos:

➤ *Análisis de conglomerados*

Este análisis se realiza con la misma metodología descrita en el capítulo 3 (sección 3.4) utilizando como variables de agrupación la pendiente (a_1 y b_1) y el término independiente (a_2 y b_2) derivados de las siguientes relaciones lineales entre las variables respiratorias que definen el patrón ventilatorio o estrategia a seguir para incrementar la demanda ventilatoria:

$$V_T = a_1 \left(\frac{\dot{V}_E}{\dot{V}_{E-\max}} \right) + a_2 \quad (4.28)$$

$$f_R = b_1 \left(\frac{\dot{V}_E}{\dot{V}_{E-\max}} \right) + b_2 \quad (4.29)$$

Las anteriores ecuaciones expresan relaciones lineales del volumen circulante (V_T) y la frecuencia respiratoria (f_R) con la ventilación total por minuto normalizada por la ventilación total máxima teórica ($\dot{V}_E/\dot{V}_{E-\max}$). El valor teórico de $\dot{V}_{E-\max}$ se calcula tal y como se describió en la sub-sección 4.2.1, utilizando las expresiones (4.1) y (1.14).

Se utiliza como medida de similitud entre muestras la distancia euclídea normalizada y el método de encadenamiento promedio del grupo (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean, *UPGMA*).

➤ *Análisis discriminante*

Una vez identificados patrones ventilatorios (número de conglomerados) estadísticamente diferentes y con menor dispersión, se realiza un análisis discriminante múltiple (Multiple Discriminant Analysis, *MDA*) incluyendo exclusivamente datos basales y antropométricos. Debido a que las variables incluidas en el *MDA* deben tener

distribución normal, se realiza la prueba de normalidad no-paramétrica de Kolmogorov-Smirnov que es adecuada para pequeñas poblaciones, como es el caso del grupo de sujetos sanos.

El análisis discriminante múltiple es utilizado para determinar qué variables discriminan entre dos o más grupos y encontrar los coeficientes de funciones lineales de clasificación que puedan ser usadas para asignar o clasificar casos en grupos. Por tanto un clasificador basado en dichas funciones lineales puede utilizarse para predecir la pertenencia de un sujeto a determinado patrón ventilatorio sin necesidad de conocer su respuesta a un determinado nivel de estímulo. Se pretende que un clasificador basado en esta técnica, ligado a uno o más modelos fácilmente configurables que sean capaces de predecir diferentes patrones ventilatorios, mejore la capacidad de predicción del comportamiento del sistema respiratorio durante estimulación.

El clasificador se valida mediante la técnica Leaving-One-Out.

➤ *Ajuste y validación de parámetros*

En este paso se implementan las técnicas de ajuste y validación descritas en las subsecciones 4.3.3 y 4.3.4 para los modelos $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$. Sin embargo en este caso los modelos no se ajustan a toda la población de sujetos sanos, sino a los grupos de sujetos que siguen cada uno de los patrones ventilatorios encontrados mediante el análisis de conglomerados.

4.3.5.2. Resultados

➤ *Análisis de conglomerados*

El análisis de conglomerados jerárquico encuentra tres conglomerados claramente definidos. En la Figura 4.10 se presenta el correspondiente dendrograma, en donde puede verse que los sujetos sanos se agrupan de la siguiente forma:

$$A=[1\ 2\ 5\ 8\ 11]; \quad B=[3\ 4\ 6\ 7\ 9\ 10]; \quad C=[12\ 13\ 14\ 15\ 16]$$

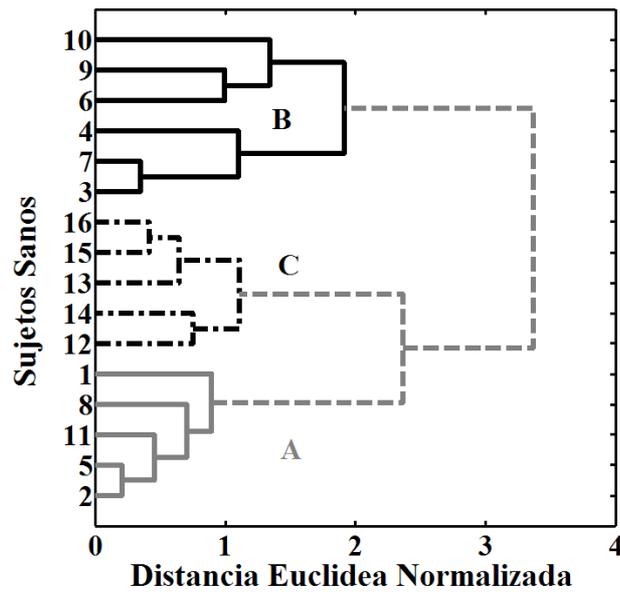


Figura 4.10: Resultado del análisis de conglomerados jerárquico en el grupo de 16 sujetos sanos. Se encuentran tres conglomerados A, B y C.

El análisis de conglomerados no jerárquico (k-medias) con $k=3$, confirma la existencia de los conglomerados A, B y C. En la Tabla 4.6 se muestran las distancias entre centroides y el promedio de la distancia de cada elemento al centroide de su conglomerado. Como puede verse en dicha tabla, la distancia entre centroides es considerablemente superior a la distancia entre cada caso y su centroide, lo cual corrobora la existencia de tres conglomerados claramente definidos.

Tabla 4.6: Resultado del análisis de conglomerados no jerárquico k-medias para $k=3$. Se muestra la distancia entre centroides y el promedio de la distancia de cada caso a su centroide.

Conglomerado	Distancia Promedio a cada Centroide	Distancia entre Centroides
A	0.42 ± 0.21	4.07
B	1.04 ± 0.31	
C	0.58 ± 0.2	

Como verificación adicional se realiza un MANOVA entre parejas de grupos y considerando los cuatro parámetros a_1 , a_2 , b_1 y b_2 : entre A y B ($p < 0.01$), B y C ($p < 0.05$), A y C ($p < 0.05$).

Según el presente análisis de conglomerados, los grupos A y B son los mismos encontrados en el capítulo 3. Los sujetos estimulados con ejercicio se agrupan en el conglomerado C. En la Figura 4.11 se muestran los valores reales y promediados por grupo de V_T vs. $\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$ y f_R vs. $\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$.

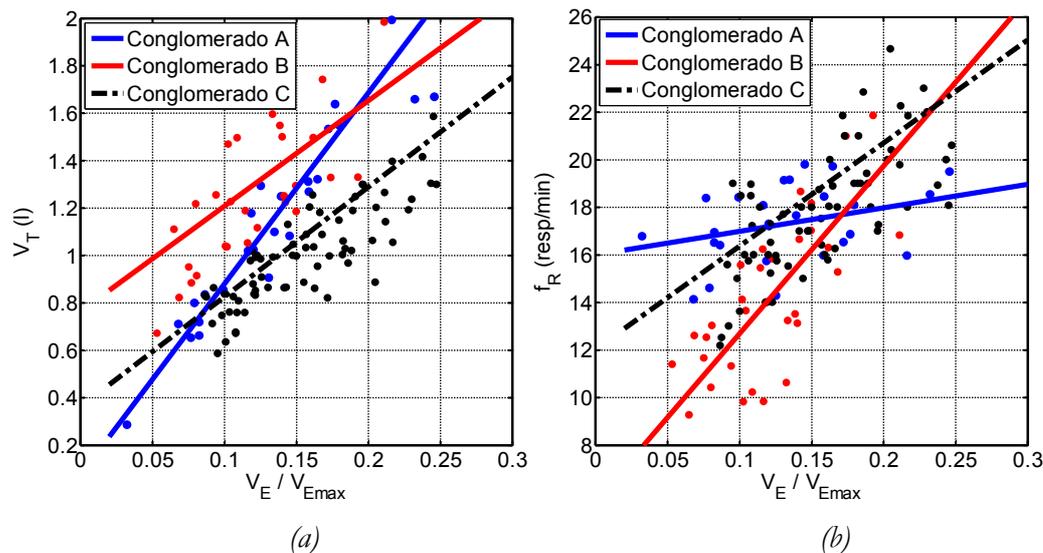


Figura 4.11: Valores reales y promediados del volumen circulante (V_T) en (a) y la frecuencia respiratoria (f_R) en (b). En los dos casos se grafica en función de la ventilación total por minuto normalizada por el valor teórico de la ventilación total máxima ($\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$).

Las gráficas de la Figura 4.11 muestran que los sujetos sanos utilizan tres diferentes estrategias para aumentar la ventilación total por minuto cuando son estimulados. El Grupo A incrementa principalmente el volumen circulante, el B concentra la modificación del patrón ventilatorio en el aumento de la frecuencia respiratoria, y el grupo C aumenta de forma equivalente tanto el volumen circulante como la frecuencia respiratoria.

➤ Análisis discriminante

Antes de realizar el análisis discriminante múltiple con los valores basales de las variables V_T , f_R y $\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$ para saber si reproducen la clasificación realizada con el análisis de conglomerados, se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y se obtiene una significación estadística (2-colas) superior a 0.05 para V_T , f_R y $\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$. Este

resultado indica que la distribución de estas tres variables es normal y por tanto se puede aplicar el *MDA*.

El resultado del *MDA* indica que la clasificación originalmente asignada por el análisis de conglomerados es 100% correcta; y en la validación cruzada son correctamente clasificados el 93.8% de los casos, debido a un sujeto mal clasificado (el caso 11 perteneciente al Grupo A es clasificado en el B). El método de inclusión por pasos indica que ninguna variable puede ser excluida sin comprometer la significación estadística de la discriminación, por tanto son necesarias las tres variables para definir el clasificador. En cuanto a la potencia de discriminación de los valores basales de las variables, en el método de inclusión por pasos las variables son consideradas en el siguiente orden: f_R , $\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$ y V_T ; el cual corresponde al orden de importancia en las funciones discriminantes. En la Tabla 4.7 se muestran los coeficientes de las funciones lineales discriminantes de Fisher.

Tabla 4.7: Coeficientes de las funciones discriminantes de Fisher.

Variable Ventilatoria ($p < 0.05$)	Coeficientes de las Funciones de Clasificación		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
V_T	166.50	163.00	126.87
f_R	17.13	14.81	13.43
$\dot{V}_E/\dot{V}_{E_{\max}}$	-1647.72	-1526.62	-1177.81
Constante	-136.53	-110.46	-91.90

Para predecir la pertenencia de un caso a un determinado patrón ventilatorio (grupo) se evalúan las tres funciones lineales y el sujeto pertenecerá al grupo en el que se obtenga el mayor valor.

➤ Ajuste y validación

Se utiliza el procedimiento de ajuste de la sub-sección 4.3.3, así como su validación mediante LOO de la sub-sección 4.3.4, pero en este caso, para cada uno de los tres grupos.

En la Tabla 4.8 se presentan los resultados del ajuste de parámetros, la validación mediante LOO y los errores de predicción obtenidos en ambos casos, para cada patrón ventilatorio en los dos modelos ($MSRI_{orig}$ y $MSRI_{alt}$).

Tabla 4.8: Resultados del ajuste, la validación y el cálculo del error de predicción en los modelos $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$ para los tres patrones ventilatorios A, B y C. Los datos de EP entre paréntesis corresponden al cálculo del error considerando el sujeto mal clasificado.

MODELO	GRUPO	AJUSTE DE PARÁMETROS					VALIDACIÓN				
		λ_1	λ_2	n	Por Grupos	EP(%) Promedio	λ_1	λ_2	n	Por Grupos	EP(%) Promedio
$MSR1_{orig}$	A	-	1.22	7.63	15.56 ± 2.84	(14.80 ± 2.89)	-	1.02 ± 0.33	7.73 ± 1.69	20.06 ± 6.75	
	B	-	1.22	2.49	17.70 ± 3.44	(17.88 ± 3.80)	-	1.33 ± 0.15	3.54 ± 2.07	21.80 ± 6.22	18.45 ± 6.87
	C	-	1.22	5.25	12.32 ± 4.64	(12.32 ± 4.64)	-	1.15 ± 0.45	6.70 ± 2.05	12.81 ± 4.85	
$MSR1_{alt}$	A	0.52	0.35	7.71	6.90 ± 1.94	(7.12 ± 2.17)	0.61 ± 0.16	0.44 ± 0.19	7.68 ± 0.04	12.23 ± 8.66	
	B	2.08	1.59	7.68	17.18 ± 5.38	(17.14 ± 4.91)	2.15 ± 0.77	1.74 ± 0.79	8.06 ± 0.95	19.69 ± 4.31	15.79 ± 6.70
	C	0.51	0.52	10.00	10.50 ± 2.57	(10.50 ± 2.57)	0.56 ± 0.07	0.35 ± 0.00	9.65 ± 0.78	14.67 ± 5.46	

A pesar de la considerable desviación estándar en algunos parámetros, tanto en $MSR1_{orig}$ como $MSR1_{alt}$, los parámetros promedio (λ_1 , λ_2 y n) obtenidos en la validación para cada grupo (A, B y C), se observa que los EP obtenidos (18.45 ± 6.87 y 15.79 ± 6.70 , respectivamente) son similares a los presentados en el ajuste de parámetros de la Tabla 4.8 (15.35 ± 4.14 y 11.88 ± 5.71 , respectivamente). Los valores de λ_1 , λ_2 y n por LOO y los derivados del ajuste de parámetros en cada grupo para $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$ son similares.

En la Figura 4.12 se muestra una comparación del coste respiratorio (químico y mecánico) y los índices del trabajo respiratorio en el modelo $MSR1_{alt}$ cuando es configurado con los parámetros λ_1 , λ_2 y n correspondientes a los grupos A y B (ver Tabla 4.8). Como puede verse en la Figura 4.12b, el trabajo que realizan los sujetos del Grupo B (los que aumentan principalmente la frecuencia respiratoria, ver Figura 4.11b) es mayor que el de los del Grupo A. Este efecto se incrementa cuando las ventilaciones son más elevadas. La razón de este resultado, radica en los valores obtenidos en el ajuste de parámetros para adaptar el modelo al patrón respiratorio de cada grupo:

- El valor de λ_1 utilizado para simular el patrón ventilatorio del Grupo B es más de tres veces mayor que el utilizado en el Grupo A (incrementando el trabajo inspiratorio, W_I).
- El valor de λ_2 es cuatro veces mayor en el Grupo B que en el A. De tal manera que en el Grupo B, la aportación del trabajo espiratorio al trabajo respiratorio total es mucho mayor.

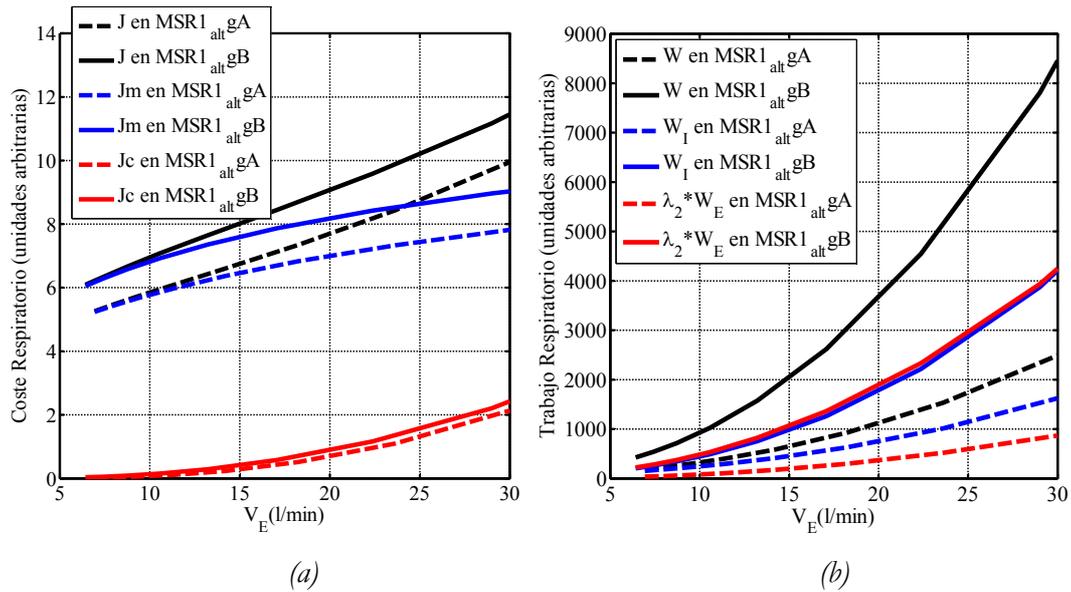


Figura 4.12: Coste respiratorio en (a) e índices del trabajo respiratorio en (b) en el modelo $MSR1_{alt}$ configurado para simular el patrón respiratorio de los conglomerados A y B.

El error de predicción global promedio al utilizar el clasificador en el modelo $MSR1_{orig}$ es 15.35% y en $MSR1_{alt}$ es 11.88 %. Si se comparan estos valores con los EPs obtenidos sin utilizar el clasificador (Tabla 4.3), evidentemente en los dos casos el error de predicción disminuye. En concreto en $MSR1_{orig}$ el error se reduce un 18.57% y en $MSR1_{alt}$ se reduce un 32.81 %. Considerando el caso que según la validación cruzada resulta mal clasificado, el error de predicción promedio aumenta ligeramente hasta 15.37% y 12.47 % para $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$, respectivamente. En concreto el error al predecir la respuesta del sujeto 11 (mal clasificado, según LOO) pasa de ser 18.24 ± 3.75 en $MSR1_{orig}$ y 6.02 ± 1.94 en $MSR1_{alt}$ a 23.05 ± 8.27 y 16.88 ± 5.20 respectivamente. Por tanto, en el peor de los casos, cuando la clasificación es errónea, la potencia de predicción de los modelos permanece dentro de rangos aceptables.

Tabla 4.9: Error de predicción por variable de $MSR1$ con clasificador estadístico, utilizando los vectores de parámetros de la Tabla 4.8.

MODELO	EP (%) POR VARIABLE			EP (%) PROMEDIO
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{orig}$ -Clasificador	17.37 ± 10.57	14.59 ± 5.35	14.13 ± 5.77	15.35 ± 4.14
$MSR1_{alt}$ -Clasificador	12.56 ± 7.45	11.48 ± 5.93	11.59 ± 5.85	11.88 ± 5.71

Utilizando, los vectores θ obtenidos en el ajuste de parámetros para los modelos $MSR1_{orig}$ y $MSR1_{alt}$ con clasificador estadístico (Tabla 4.8), se obtienen para cada variable, los errores de predicción mostrados en la Tabla 4.9.

En la sección 4.7 se compara detalladamente la predicción realizada por estos modelos y otros estudiados previamente y los que se estudian a continuación.

4.3.6. Relación de los parámetros del modelo con los obtenidos experimentalmente

En esta sub-sección se estudia la relación que tienen los parámetros del modelo, relacionados con el coste y el trabajo respiratorio totales y durante las fases de inspiración y espiración. con los obtenidos experimentalmente en el capítulo 3. Para esto se calcula la correlación entre diferentes índices de coste y trabajo del modelo $MSR1_{alt}$ y los parámetros ventilatorios y musculares que resultaron más relevantes en el análisis del patrón respiratorio durante hipercapnia. En este caso no se tienen en cuenta los sujetos bajo estímulo de ejercicio (Grupo C) debido a que no se dispone de datos experimentales provenientes de señales musculares y ventilatorias en tiempo continuo y por tanto no es posible obtener los parámetros respiratorios descritos en el capítulo 3.

➤ Trabajo respiratorio total y función de coste de la mecánica ventilatoria

En la Tabla 4.10 se presentan los coeficientes de correlación obtenidos por separado en los grupos A y B y en la totalidad de la población bajo estímulo de hipercapnia con respecto al coste mecánico de la respiración (J_m) y el trabajo total (W) utilizando en la simulación de $MSR1_{alt}$ los parámetros λ_1 , λ_2 y n correspondientes a cada caso (Tabla 4.3 y Tabla 4.8).

En general los coeficientes de correlación son muy altos en los parámetros derivados de las señales de presión ($vel_{P_i(100)}$ y A_{P_i}) y en los de flujo respiratorio ($vel_{\dot{V}_i(100)}$ y $A_{\dot{V}_i}$). Además la correlación es sensiblemente mayor para J_m que para W, por tanto el incremento de valor del parámetro está más asociado con el trabajo logarítmico (J_m) que con W (ver ecuación (2.1)). Por otro lado, en toda la población, el parámetro muscular obtenido de la señal electromiográfica del Diafragma (RMS_{i-DIA}) está ligeramente más correlado que el del Esternomastoideo (RMS_{i-SMM}) y mucho más que el del Geniogloso RMS_{i-GEN} . Este último no se muestra en la tabla por tener coeficientes de correlación inferiores al 60%. Los altos coeficientes de correlación encontrados

permiten estimar bastante bien el trabajo respiratorio que cada sujeto está realizando a partir de los parámetros respiratorios presentados en la Tabla 4.10.

Tabla 4.10: Coeficientes de correlación obtenidos entre parámetros respiratorios (ventilatorios y musculares) y el coste mecánico de la ventilación y el trabajo respiratorio total obtenidos en la simulación del modelo $MSR1_{alt}$. En el caso de los parámetros RMS_{i-DIA} y RMS_{i-SMM} , se presenta el coeficiente de correlación obtenido al no considerar en el cálculo los sujetos sanos S1 y S3 en el primer caso y el S12 en el segundo. Entre paréntesis al considerar todos los sujetos.

		Parámetros Ventilatorios				Parámetros Musculares	
		$vel_{P_i(100)}$	A_{P_i}	$vel_{V_i(100)}$	A_{V_i}	RMS_{i-DIA}	RMS_{i-SMM}
J_m	GRUPO A	97.51 ± 2.07	99.38 ± 0.55	95.26 ± 3.98	98.48 ± 0.77	93.62 ± 9.48 _(82.41±26.39)	91.78 ± 5.88 _(91.78±5.88)
	GRUPO B	97.47 ± 3.13	99.57 ± 0.25	96.42 ± 3.32	98.79 ± 0.97	91.51 ± 6.11 _(89.46±7.43)	88.15 ± 10.93 _(75.51±32.49)
	TODOS	97.49 ± 2.57	99.48 ± 0.40	95.89 ± 3.50	98.65 ± 0.86	92.45 ± 7.32 _(86.25±17.88)	89.97 ± 8.49 _(82.90±24.78)
W	GRUPO A	89.38 ± 2.46	92.92 ± 2.59	88.03 ± 5.13	88.42 ± 2.05	91.15 ± 12.60 _(83.14±29.96)	93.80 ± 3.33 _(93.80±3.33)
	GRUPO B	93.63 ± 4.14	91.77 ± 2.58	90.81 ± 4.82	88.66 ± 3.97	81.82 ± 14.13 _(79.36±14.00)	85.62 ± 3.97 _(71.74±34.17)
	TODOS	91.70 ± 3.99	92.30 ± 2.52	89.55 ± 4.92	88.55 ± 3.09	85.96 ± 13.55 _(81.08±16.66)	89.71 ± 5.53 _(81.77±26.85)

En el caso de los parámetros RMS_{i-DIA} y RMS_{i-SMM} , hay algunos sujetos (S1 y S3 en el primero y S12 en el segundo) que presentan correlaciones muy negativas y más bajas que los demás casos (entre -0.3 y -0.8). Ello hace pensar que los electrodos en estos sujetos no estuvieran bien posicionados para registrar la actividad del Diafragma y el Esternomastoideo respectivamente. Por tal motivo, en la Tabla 4.10 se presentan los coeficientes de correlación obtenidos con estos parámetros al no considerar los casos atípicos (outliers), y entre paréntesis cuando se tienen en cuenta.

Se analizan posibles diferencias entre los Grupos A y B mediante el análisis de la varianza (ANOVA) utilizando los diferentes coeficientes de correlación, y se encuentran diferencias significativas en el coeficiente de correlación obtenido con los parámetros RMS_{i-SMM} y W cuando no se tienen en cuenta los casos atípicos.

➤ Trabajo y parámetros asociados a la inspiración

De forma similar a como se realizó el cálculo del coeficiente de correlación en el apartado anterior, para los parámetros más relevantes y característicos de la respuesta al estímulo de hipercapnia, en la Tabla 4.12 se muestra el coeficiente de correlación, pero en este caso con respecto a los índices del modelo relacionados con la fase de inspiración (índice del trabajo durante la inspiración, W_I , pendiente del segmento creciente de la curva de presión muscular P_{mus} durante la inspiración, a_I y presión muscular inspiratoria máxima, $P_{mus-max}$).

Tabla 4.11: Coeficientes de correlación obtenidos entre parámetros respiratorios (ventilatorios y musculares) y el trabajo y parámetros de MSR1_{alt} relacionados con la inspiración. En el caso de los parámetro RMS_{i-DIA} y RMS_{i-SMM} , se presenta el coeficiente de correlación obtenido al no considerar en el cálculo los sujetos S1 y S3 en el primer caso y el S12 en el segundo. Entre paréntesis al considerar todos los sujetos.

	Parámetros Ventilatorios				Parámetros Musculares		
	$vel_{\dot{V}_E(100)}$	$A_{\dot{P}_B}$	$vel_{\dot{V}_I(100)}$	$A_{\dot{V}_I}$	RMS_{i-DIA}	RMS_{i-SMM}	
W_I	GRUPO A	89.51 ± 2.44	93.04 ± 2.57	88.16 ± 5.08	88.58 ± 2.04	91.24 ± 12.51 _(83.18±21.04)	93.82 ± 3.33 _(93.82±3.33)
	GRUPO B	93.30 ± 4.31	91.33 ± 2.64	90.41 ± 4.94	88.17 ± 4.04	81.34 ± 14.38 _(78.88±14.20)	85.28 ± 4.04 _(71.42±34.16)
	TODOS	91.58 ± 3.95	92.11 ± 2.63	89.39 ± 4.89	88.35 ± 3.14	85.74 ± 13.76 _(80.83±16.82)	89.55 ± 5.69 _(81.60±26.92)
a_1	GRUPO A	93.60 ± 2.49	96.58 ± 1.74	91.73 ± 4.46	93.31 ± 1.58	92.99 ± 12.34 _(84.05±22.69)	94.41 ± 3.22 _(94.41±3.22)
	GRUPO B	96.53 ± 2.29	96.03 ± 1.79	94.40 ± 3.51	93.64 ± 3.00	86.60 ± 11.08 _(84.24±11.48)	88.27 ± 5.03 _(74.53±33.97)
	TODOS	95.20 ± 2.73	96.28 ± 1.70	93.19 ± 4.01	93.49 ± 2.35	89.44 ± 11.39 _(84.15±16.48)	91.34 ± 5.13 _(83.56±26.24)
$P_{mus-max}$	GRUPO A	94.15 ± 2.58	97.14 ± 1.56	92.04 ± 4.51	94.12 ± 1.47	93.29 ± 11.98 _(84.19±22.83)	94.35 ± 3.40 _(94.35±3.40)
	GRUPO B	97.15 ± 1.88	97.19 ± 1.47	95.26 ± 3.16	95.11 ± 2.60	87.99 ± 9.88 _(85.70±10.47)	88.74 ± 6.09 _(75.13±33.76)
	TODOS	95.79 ± 2.62	97.17 ± 1.43	93.80 ± 4.00	94.66 ± 2.12	90.35 ± 10.51 _(85.01±16.25)	91.54 ± 5.51 _(83.87±25.98)

Los coeficientes de correlación son ligeramente más altos en los parámetros derivados de las señales de presión que en los de flujo respiratorio, y RMS_{i-SMM} está ligeramente más correlado con los índices de trabajo y esfuerzo inspiratorio que RMS_{i-DIA} considerando toda la población (grupos A y B) sin los casos atípicos (S1, S3 y S12). De tal manera que la componente del trabajo inspiratorio está muy bien reflejada por los parámetros de presión y la potencia de la señal $sEMG$ del Esternomastoideo. El parámetro a_1 , que es la pendiente del intervalo creciente de P_{mus} durante la inspiración, está muy correlada con la velocidad de la presión en los primeros 100 ms, así como con la amplitud de presión obtenida. Dicha amplitud de presión está a su vez muy correlada con la amplitud máxima de la señal P_{mus} del modelo. Por tanto, la presión inspiratoria medida en boca y la señal del modelo que intenta describir de forma genérica la acción de los músculos respiratorios en su componente mecánica están altamente relacionadas. Por otro lado, la potencia de las señales $sEMG$ del Diafragma y el Esternomastoideo son también muy buenos indicadores de dicha P_{mus} . Hay que destacar diferencias entre el Grupo A y el B en la actividad del Esternomastoideo. El Grupo A que incrementa su ventilación gracias a un volumen mayor (respiración profunda), tiene una actividad del SMM durante la inspiración mucho más correlada con la pendiente del intervalo creciente de P_{mus} durante la inspiración y el trabajo inspiratorio que los sujetos del Grupo B que tienen una respiración más rápida para mayores ventilaciones.

En este caso el ANOVA identifica diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los Grupos A y B en los coeficientes de correlación calculados para los pares de parámetros (RMS_{i-SMM}, a_1) y $(vel_{P_{i(100)}}, P_{mus-max})$.

➤ *Trabajo espiratorio*

En la Tabla 4.12 se muestran los coeficientes de correlación entre parámetros que representan la actividad muscular del Diafragma, el Esternomastoideo y el Geniogloso durante la espiración y el índice del trabajo espiratorio multiplicado por el parámetro de ponderación λ_2 (ver ecuación (2.1)).

Tabla 4.12: Coeficientes de correlación, obtenidos entre parámetros musculares y el índice del trabajo respiratorio en $MSR1_{all}$ durante la espiración. En el caso de los parámetro RMS_{e-DIA} y RMS_{e-SMM} , se presenta el coeficiente de correlación obtenido al no considerar en el cálculo los sujetos S1 y S3 en el primer caso y el S12 en el segundo. Entre paréntesis se muestra el coeficiente de correlación al considerar todos los sujetos.

		Parámetros Musculares		
		RMS_{e-DIA}	RMS_{e-SMM}	RMS_{e-GEN}
$\lambda_2 W_E$	GRUPO A	$71.69 \pm 41.31_{(64.46 \pm 39.26)}$	$85.65 \pm 6.28_{(85.65 \pm 6.28)}$	65.38 ± 17.04
	GRUPO B	$79.66 \pm 16.03_{(76.88 \pm 15.87)}$	$74.54 \pm 13.36_{(70.64 \pm 15.30)}$	53.25 ± 40.72
	TODOS	$76.12 \pm 28.04_{(71.24 \pm 28.01)}$	$80.10 \pm 11.45_{(77.47 \pm 13.94)}$	58.76 ± 31.39

A diferencia de los apartados anteriores en los que se encuentran coeficientes de correlación muy elevados, en este caso los coeficientes son un poco más bajos y con mayor dispersión. Sin embargo también hay una correlación importante a tener en cuenta entre el trabajo espiratorio y la actividad del Diafragma y el Esternomastoideo durante la espiración, que puede representar fases espiratorias activas. Principalmente en el caso de la actividad del Esternomastoideo en el Grupo A (aumentan la ventilación a costa del volumen circulante principalmente), en el que la correlación es mucho más elevada, haciendo pensar que el sujeto utiliza en especial este músculo. Y en el caso de la actividad del Diafragma en el Grupo B (respiración más rápida pero igual de superficial al aumentar la ventilación) en que la correlación es más alta que en el Grupo A (más activo en los primeros).

4.3.7. Conclusiones

Se han determinado unos parámetros del modelo $MSR1$ asociados al trabajo mecánico respiratorio que resultan adecuados para predecir la respuesta respiratoria ante aumentos

de demanda ventilatoria. Adicionalmente, el error de predicción obtenido con la versión del modelo que incorpora ecuaciones alternativas ($MSR1_{alt}$) es un 15% menor que en la versión original publicada en [16]. Por tanto se confirma la importancia de la aceleración del volumen circulante (\ddot{V}) en el cálculo del trabajo ventilatorio durante la inspiración y la espiración (ecuación (4.27))³.

El error de predicción para $MSR1_{alt}$ es del $15.2 \pm 10\%$ en promedio y en orden decreciente se obtienen errores similares en las variables así: T_I, V_T y T_{TOT} (ver Tabla 4.5). El análisis de conglomerados realizado en toda la población de sujetos sanos encuentra tres diferentes patrones ventilatorios. Los sujetos pueden ser correctamente clasificados (93.8%) mediante análisis discriminante múltiple de valores basales.

La introducción de un clasificador estadístico en $MSR1_{alt}$ (ocurre igual con $MSR1_{orig}$) permite reducir el EP promedio de $15.20 \pm 10.05\%$ a $11.88 \pm 5.71\%$ ($12.47 \pm 5.66\%$ considerando la incorrecta clasificación de un sujeto). La validez de un determinado EP se estudiará en la sub-sección 4.7.2.

En el modelo $MSR1_{alt}$, el parámetro λ_2 que pondera el trabajo mecánico durante la espiración con respecto al trabajo durante la inspiración es tres veces mayor en el grupo de sujetos que aumenta \dot{V}_E a costa de f_R principalmente, por tanto, se puede concluir que en sujetos con ventilación superficial rápida el trabajo espiratorio del Diafragma tiene una contribución mayor. Esta conclusión es reforzada por la elevada correlación que se obtiene entre $\lambda_2 \dot{V}_E$ y RMS_{e-DIA} .

La versatilidad de *MSR1* permite incorporar en el modelo del sistema respiratorio un clasificador discriminante que mejora sustancialmente la capacidad de predicción de la respuesta del sistema respiratorio en sujetos sanos ante estímulos incrementales.

Los parámetros de coste y trabajo respiratorio incluidos en el controlador de $MSR1_{alt}$ han permitido evaluar el significado y la relevancia de parámetros respiratorios obtenidos a partir de señales experimentales. La correlación calculada entre unos y otros parámetros ha mostrado que los parámetros experimentales derivados de las señales de presión reflejan mejor la componente del trabajo respiratorio que los de flujo, y también que la actividad de los músculos Esternomastoideo y Diafragma, cuantificada por

³ En el capítulo 3 se encontró que uno de los parámetros más sensibles y característicos del estímulo de hipercapnia es $vel_{\dot{V}_{(100)}}$ que está directamente relacionado con la aceleración del volumen circulante.

RMS_{i-SMM} y RMS_{i-DIA} respectivamente, guarda una relación significativa con la estrategia ventilatoria de cada sujeto.

4.4. Predicción mediante el modelo de sistema respiratorio propuesto por Fincham y Tehrani (*MSR2*)

4.4.1. Introducción

El modelo del sistema respiratorio propuesto por Fincham y Tehrani [29] [30] [31] se ha descrito en detalle en la sub-sección 2.4.2. Dicho modelo, a diferencia de *MSR1*, no tiene parámetros susceptibles de ser ajustados. Sin embargo, es posible seleccionar entre diferentes ecuaciones utilizadas por el controlador para ajustar la frecuencia respiratoria. Por tanto se evalúa la capacidad de predicción del modelo en el grupo de sujetos sanos con las tres ecuaciones de cálculo de frecuencia respiratoria descritas en la sub-sección 2.4.2.

4.4.2. Metodología

En esta tesis, para referirse al modelo del sistema respiratorio propuesto por Fincham y Tehrani se utiliza la sigla *MSR2*. Como se ha mencionado previamente, se calcula el error de predicción de *MSR2* con respecto al promedio de la población de sujetos sanos. Dicho error de predicción se obtiene para tres diferentes configuraciones del modelo que dependen de la ecuación utilizada para calcular la frecuencia respiratoria. Como se ha mencionado en la sub-sección 2.4.2, diversos autores han propuesto mecanismos de regulación de la frecuencia respiratoria basados en la minimización de diferentes funciones de coste. Otis, et al [32] considera que el sistema respiratorio ajusta la frecuencia respiratoria para minimizar el trabajo respiratorio y obtiene la ecuación (2.35). Por su parte Mead [33] propone la ecuación (2.37) que es el resultado de minimizar la fuerza realizada por los músculos respiratorios. Finalmente, Widdicombe y Nadel [34] proponen la ecuación (2.38) que es el resultado de considerar el efecto de cambios en el volumen del espacio muerto debidos a la variación de la resistencia de la vía aérea y el nivel de ejercicio. El modelo configurado con cada una de estas tres ecuaciones se denomina $MSR2_{Otis, et al}$, $MSR2_{Mead}$ y $MSR2_{Widdicombe y Nadel}$ respectivamente.

Como se ha mencionado en la sección anterior, con el fin de hacer comparables los errores de predicción obtenidos en todos los modelos, se utiliza la misma planta

mecánica (Figura 2.3) configurada con valores de resistencia y elastancia idénticos ($R_{rs} = 2.6 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$ y $E_{rs} = 10 \text{ cmH}_2\text{O/l}$) [26].

4.4.3. Resultados

En la Tabla 4.13 se presentan los resultados del cálculo del error de predicción en MSR2 para cada variable y en promedio.

Tabla 4.13: Error de predicción de MSR2 en sujetos sanos.

MODELO	EP (%) POR VARIABLE			EP (%) PROMEDIO
	T_I	T_{TOT}	V_T	
MSR2 <i>Otis, et al</i>	18.73 ± 11.36	13.64 ± 9.86	13.69 ± 9.38	15.35 ± 8.87
MSR2 <i>Mead</i>	54.96 ± 7.76	60.80 ± 5.65	76.15 ± 3.92	63.97 ± 5.56
MSR2 <i>Widdicombe y Nadel</i>	63.83 ± 6.03	68.54 ± 4.33	83.72 ± 2.47	72.03 ± 4.10

Como puede verse en la Tabla 4.13 la capacidad de predicción del modelo configurado con las ecuaciones de Mead [33] y Widdicombe y Nadel [34] para el caso de sujetos con esta demanda ventilatoria es muy mala. En la Figura 4.13 se compara el resultado de la simulación de las tres versiones de MSR2 con los datos experimentales utilizados para calcular el error de predicción.

MSR2 configurado con la ecuación de Otis, et al realiza una buena predicción del patrón ventilatorio bajo estímulo respiratorio moderado. Una explicación para errores de predicción tan grandes con las ecuaciones formuladas por Mead (2.37) y Widdicombe y Nadel (2.38) es que se han formulado para niveles de ventilación superiores a los estudiados en esta tesis. Esto explica los patrones ventilatorios obtenidos con dichas ecuaciones, en los cuales la ventilación se incrementa con base a elevadas frecuencias respiratorias y bajos volúmenes circulantes (ventilación superficial rápida).

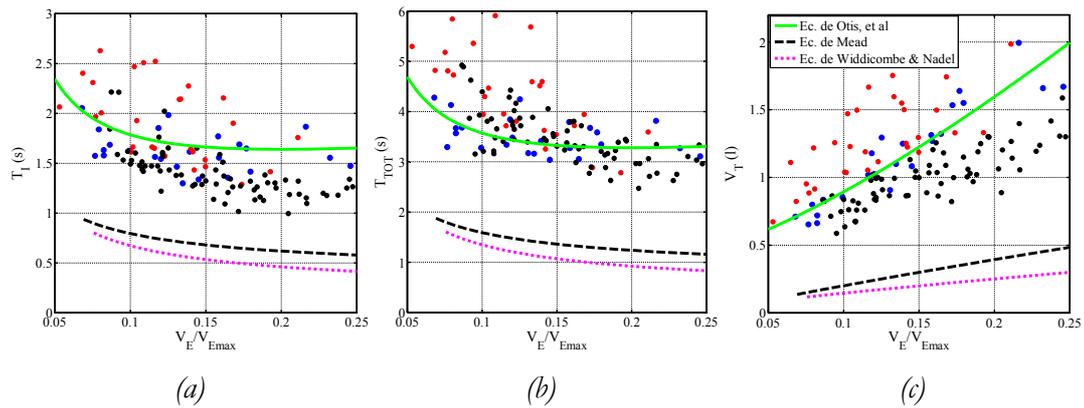


Figura 4.13: Comparación de datos experimentales y la simulación del modelo MSR2 con tres diferentes ecuaciones para el cálculo de la frecuencia respiratoria. Se muestran T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c), todas las variables con respecto a $\dot{V}_E/\dot{V}_{E\max}$

4.5. Predicción mediante el modelo del sistema respiratorio propuesto por Fan y Khoo (*MSR3*)

4.5.1. Introducción

Esta sección describe el procedimiento llevado a cabo para calcular la capacidad de predicción del modelo *MSR3* propuesto por Fan y Khoo [35] en sujetos sanos bajo estímulo respiratorio.

Previamente se ha comentado que *MSR3* (Pneuma) ha sido implementado con el propósito de estudiar el comportamiento del sistema respiratorio y su interacción con el sistema cardiovascular durante fases de sueño y vigilia. Por tal motivo, el controlador del modelo no ha sido dotado de un regulador de la frecuencia respiratoria, sino que considera que dicho parámetro se mantiene aproximadamente constante. Como es de esperar en el caso de estímulos incrementales como ejercicio e hipercapnia, dicha aproximación no es válida y por esta razón la capacidad de predicción en este modelo es reducida.

El interés por introducir *MSR3* radica en la complejidad de sus plantas química y mecánica y en la posibilidad de estudiar la interacción con el sistema cardiovascular. En secciones posteriores se plantea la modificación de *MSR3* mediante modelos híbridos introduciendo un controlador que ajuste la duración del ciclo y las fases respiratorias en respuesta a la demanda ventilatoria.

4.5.2. Metodología

Al igual que en el cálculo del error de predicción en *MSR1* y *MSR2* se utilizan los mismos valores de resistencia y elastancia considerados normales para sujetos sanos.

MSR3 no tiene parámetros ajustables que permitan adecuar el modelo a determinada población. Sin embargo, pueden fijarse valores constantes en T_I y T_{TOT} para la simulación. Se mantienen los valores prefijados por los autores ($T_I = 1.5s$ y $T_{TOT} = 4s$).

4.5.3. Resultados

El error de predicción que se obtiene con *MSR3* es de 32.51 % y en la Figura 4.14 se muestra una comparación de dicho modelo con los datos experimentales.

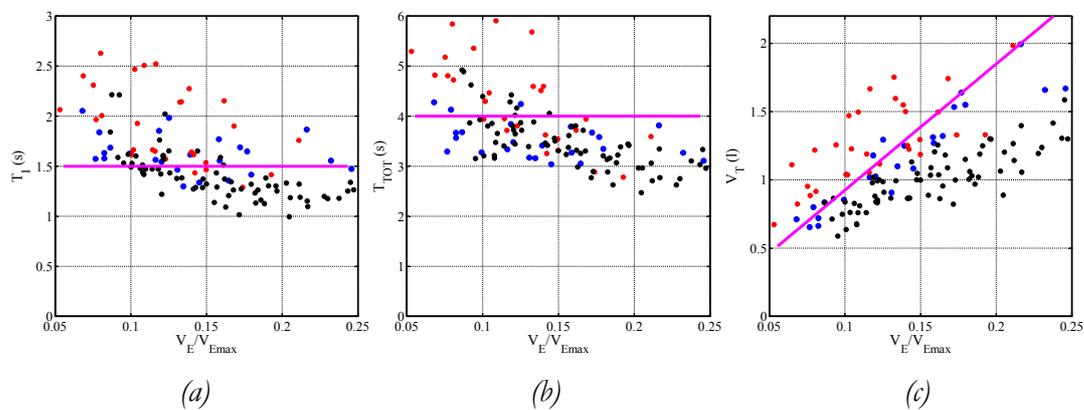


Figura 4.14: Comparación de la simulación de *MSR3* con datos experimentales de sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia y ejercicio. Se muestran T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c), todas las variables con respecto a $\dot{V}_E/\dot{V}_{E\max}$.

Como puede verse en la figura anterior, los valores prefijados por los autores originales en T_I y T_{TOT} en *MSR3* permiten predecir aceptablemente la respuesta del sistema respiratorio a determinado nivel de demanda ventilatoria, pero cuando el estímulo respiratorio es incremental, \dot{V}_E solo puede incrementarse a costa de V_T y por esta razón el patrón ventilatorio es diferente al real. En la Tabla 4.14 se presentan los errores obtenidos en promedio y cada una de las variables.

Tabla 4.14: Error de predicción de *MSR3* en sujetos sanos bajo estímulo respiratorio.

MODELO	VARIABLES VENTILATORIAS			EP (%) Promedio
	T_I	T_{TOT}	V_T	
<i>MSR3</i>	16.72 ± 9.67	19.58 ± 10.34	19.55 ± 10.37	18.61 ± 9.03

4.6. Predicción mediante nuevos modelos híbridos (*MSR4* y *MSR5*)

4.6.1. Introducción

Los modelos híbridos (*MSR4* y *MSR5*) descritos en la Figura 2.14 se proponen como una alternativa de mejora para *MSR3* justamente con el fin de dotar a su controlador de la capacidad para ajustar la duración del ciclo respiratorio en respuesta a la demanda ventilatoria. En esta sección se describe la implementación de los dos modelos híbridos y el resultado de evaluar su capacidad de predicción.

4.6.2. Metodología

El controlador respiratorio de *MSR3* es de tipo proporcional y ajusta la ventilación alveolar de acuerdo con el nivel de los impulsos provenientes de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Puesto que dicho controlador afecta a los sistemas cardiovascular y respiratorio, no se ha modificado pues resulta indiscutible su importancia para estudiar la interacción entre dichos sistemas. La mejora aplicada a *MSR3* que lo convierte según el caso en *MSR4* o *MSR5*, consiste en la inclusión de un nuevo bloque encargado de ajustar la frecuencia respiratoria en el primero y la duración de T_I y T_E en el segundo. Por tanto, el comportamiento de las variables químicas y mecánicas de los sistemas respiratorio y cardiovascular depende absolutamente de *MSR3*.

➤ Implementación de *MSR4*

En *MSR4* la señal de flujo ventilatorio se obtiene mediante *MSR3*, pero la duración del ciclo respiratorio varía en función del resultado obtenido en el controlador de *MSR2*. Para esto se utiliza la expresión de frecuencia que proporcionó el menor error de predicción en *MSR2*, es decir la ecuación de Otis, et al [32] (ecuación (2.35), ver Tabla 4.13).

➤ Implementación de *MSR5*

Al igual que en el caso de *MSR4*, en *MSR5* el patrón ventilatorio se obtiene mediante *MSR3*, exceptuando la duración de las fases inspiratoria y espiratoria (y por ende la frecuencia respiratoria) que son calculadas por el controlador de *MSR1*. Para esto se utilizan las ecuaciones de trabajo ventilatorio que dieron el menor error de predicción en *MSR1*, es decir, la denominada versión alternativa ($MSR1_{alt}$, ver Tabla

4.4). El error de predicción se calcula en los dos casos estudiados en la sub-sección 0: sin utilizar el clasificador estadístico y utilizándolo.

4.6.3. Resultados

En la Tabla 4.15 se muestra el resultado del cálculo del error de predicción en los modelos híbridos. En el caso de *MSR5* se presentan dos configuraciones del modelo, en la primera (*MSR5*) se utilizan los parámetros θ de *MSR1_{alt}* obtenidos para el promedio de la población de sujetos sanos y en la segunda (*MSR5_{clasificador}*), se utilizan los parámetros θ correspondientes a cada uno de los patrones ventilatorios (A, B y C) relativos al resultado de la clasificación mediante análisis discriminante (ver apartado 4.3.5.2).

Tabla 4.15: Error de predicción de los modelos híbridos *MSR4* y *MSR5* en sujetos sanos bajo estímulos de hipercapnia y ejercicio.

MODELO	EP (%) POR VARIABLE			EP (%) Promedio
	T_I	T_{TOT}	V_T	
<i>MSR4</i>	19.69 ± 11.17	13.00 ± 9.66	13.17 ± 9.62	15.29 ± 8.54
<i>MSR5</i>	16.18 ± 10.53	13.82 ± 10.08	15.33 ± 10.64	15.11 ± 10.11
<i>MSR5_{Clasificador}</i>	12.50 ± 7.08 (13.06±7.27)	10.76 ± 5.91 (11.23±5.86)	11.31 ± 6.40 (11.53±6.30)	11.52 ± 5.56 (11.94±5.55)

En la tabla anterior, el error de predicción obtenido en *MSR5* con el clasificador aumenta ligeramente a $11.94 \pm 5.55\%$ cuando se considera el sujeto mal clasificado de la validación cruzada aplicada en el análisis discriminante.

4.7. Estudio comparativo de la capacidad de predicción de diferentes modelos

4.7.1. Introducción

En las anteriores secciones se ha evaluado de forma independiente la capacidad de predicción de diferentes modelos del sistema respiratorio. Se ha cuantificado mediante el EP. Sin embargo, para determinar si el error es alto o bajo, es necesario conocer la variabilidad inter-sujeto, pues un modelo difícilmente podrá tener un error inferior a la dispersión de los datos. Por otro lado, la variabilidad intra-sujeto es de interés, pues incluso un mismo sujeto varía su patrón ante valores similares de demanda ventilatoria.

En esta sección se analiza la variabilidad de los datos experimentales intra- e inter-sujeto y se compara dicha dispersión con los resultados más relevantes de EP obtenidos en la predicción del patrón ventilatorio.

Al final de la sección se discuten los resultados, se seleccionan los modelos más eficientes en la predicción del patrón ventilatorio y se extraen conclusiones.

4.7.2. Análisis de la variabilidad inter- e intra-sujeto

La variabilidad intra- e inter-sujeto se ha calculado con el procedimiento descrito en la sub-sección 2.7.3 mediante las ecuaciones (2.78) y (2.79). En la Figura 4.15 se presenta la evolución de la variabilidad en T_I , T_{TOT} y V_T a medida que aumenta el estímulo ventilatorio. Como puede observarse para el caso de la variabilidad intra-sujeto, la tendencia de la curva en todas las variables indica que el comportamiento del sistema respiratorio es menos variable a altos niveles de estímulo que a nivel basal. Precisamente a nivel basal se presentan la variabilidad y la desviación estándar más elevadas. La mayor dispersión se encuentra en T_I (Figura 4.15a).

La variabilidad inter-sujeto, se reduce ligeramente al aumentar el nivel de estímulo. Sin embargo, se observa un aumento notable de dicha variabilidad al comienzo de la estimulación (especialmente en T_I , entre 12 y 16 l/min), lo cual es debido a los diferentes patrones ventilatorios encontrados en la población de sujetos sanos.

En la Tabla 4.16 se muestran los valores globales de la variabilidad, es decir, el promedio calculado sobre los diferentes niveles de ventilación.

Tabla 4.16: Análisis de la variabilidad intra- e inter-sujeto en la población formada por sujetos sanos bajo estímulos de hipercapnia y ejercicio

VARIABILIDAD	VARIABLES VENTILATORIAS			PROMEDIO
	T_I	T_{TOT}	V_T	
Promedio Intra-sujetos	7.95 ± 2.91	6.37 ± 2.99	6.46 ± 3.03	6.93 ± 3.00
Inter-sujetos	16.83 ± 2.06	13.91 ± 2.15	13.94 ± 2.17	14.59 ± 0.74

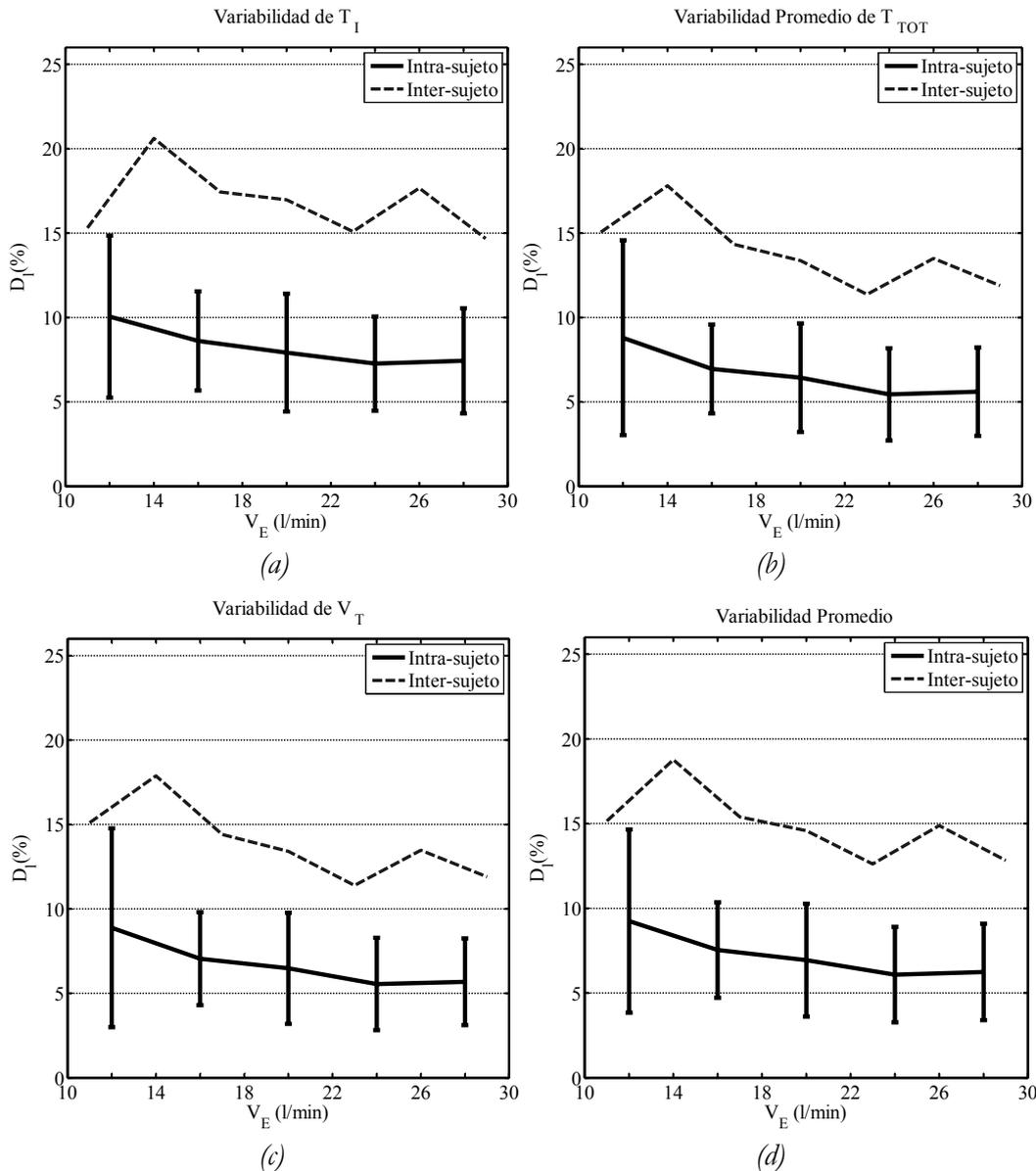


Figura 4.15: Variabilidad intra-sujetos e inter-sujeto en T_I en (a), T_{TOT} en (b), V_T en (c) y promedio de las tres variables en (d). La variabilidad intra-sujetos se grafica en promedio y desviación estándar.

La variabilidad inter-sujetos (14.59 ± 0.74) es la frontera inferior para el error de predicción en el grupo de sujetos sanos, pues ningún modelo podrá proporcionar un EP promedio inferior a dicha dispersión en la totalidad del grupo de sujetos sanos. En cuanto a la variabilidad intra-sujeto promedio, se obtiene una dispersión de 6.93 ± 3 que sería la referencia con la cual se puede comparar el error de predicción en el caso de intentar predecir la respuesta de un único sujeto.

4.7.3. Análisis comparativo de resultados

Esta sub-sección presenta un resumen de los resultados obtenidos con todos los modelos anteriores para su estudio comparativo.

La Figura 4.16 presenta el error de predicción en función de la demanda ventilatoria obtenido en las configuraciones de más interés en cada uno de los modelos: $MSR1_{orig}$, $MSR1_{alt}$, $MSR1_{alt-Clasificador}$, $MSR2_{Otis, et al}$, $MSR3$, $MSR4$, $MSR5$ y $MSR5_{Clasificador}$. Para los mismos modelos, se presenta en la Tabla 4.17 una comparación del error de predicción por variables y el promedio global.

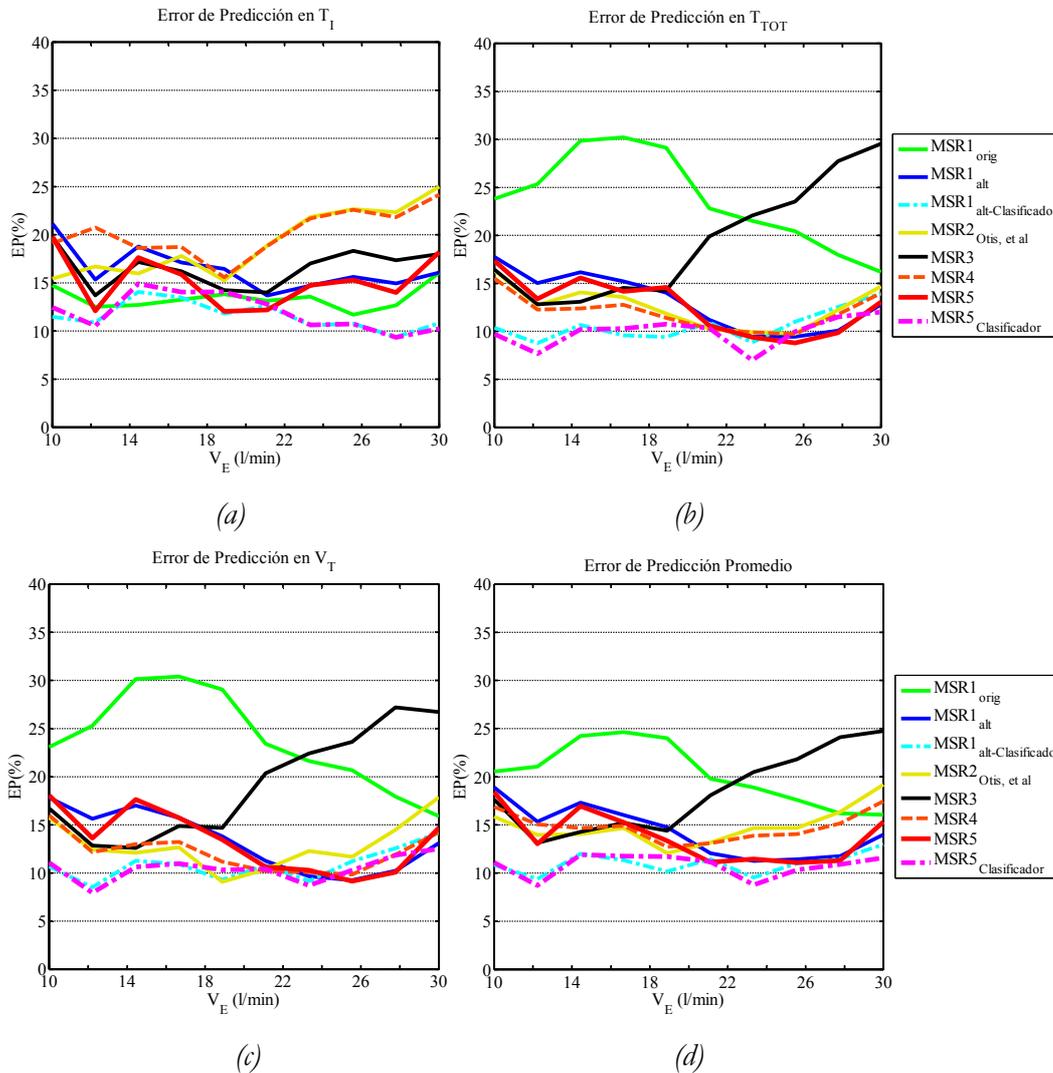


Figura 4.16: Comparación del error de predicción calculado en diferentes modelos del sistema respiratorio. Se presentan los resultados por variables, en función de \dot{V}_E así: T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c) vs. \dot{V}_E y el EP promedio vs. \dot{V}_E en (d).

Para $MSR1_{orig}$, $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ el error en general desciende al aumentar la ventilación, como sucede con la variabilidad intra e inter-sujeto. En $MSR3$ el EP promedio aumenta a medida que aumenta la ventilación. En los otros casos, el error se mantiene aproximadamente constante a lo largo del incremento en la ventilación.

La adición del clasificador en $MSR1_{alt}$ permite reducir considerablemente el EP principalmente en T_I .

Tabla 4.17: Comparación de la capacidad de predicción global y por variable de diferentes modelos del sistema respiratorio

MODELO	VARIABLES VENTILATORIAS			EP (%)
	T_I	T_{TOR}	V_T	
$MSR1_{orig}$	12.95 ± 10.37	24.91 ± 10.74	25.00 ± 10.76	20.95 ± 9.89
$MSR1_{alt}$	16.64 ± 10.24	14.35 ± 10.41	14.60 ± 10.30	15.20 ± 10.05
$MSR1_{alt-Clasificador}$	12.56 ± 7.45 (13.27±7.72)	11.48 ± 5.93 (12.24±5.93)	11.59 ± 5.85 (11.92±5.61)	11.88 ± 5.71 (12.47±5.66)
$MSR2_{Otis, et al}$	18.73 ± 11.36	13.64 ± 9.86	13.69 ± 9.38	15.35 ± 8.87
$MSR3$	16.72 ± 9.67	19.58 ± 10.34	19.55 ± 10.37	18.61 ± 9.03
$MSR4$	19.69 ± 11.17	13.00 ± 9.66	13.17 ± 9.62	15.29 ± 8.54
$MSR5$	15.39 ± 9.72	14.16 ± 9.59	14.60 ± 9.89	14.72 ± 9.30
$MSR5_{Clasificador}$	12.50 ± 7.08 (13.06±7.27)	10.76 ± 5.91 (11.23±5.86)	11.31 ± 6.40 (11.53±6.30)	11.52 ± 5.56 (11.94±5.55)

Si bien, EP en $MSR3$ se incrementa a medida que aumenta el estímulo, en los dos modelos híbridos ($MSR4$ y $MSR5_{Clasificador}$) este defecto es totalmente corregido mediante la inclusión del bloque controlador que determina, en cada ciclo respiratorio, la duración óptima de T_{TOR} en $MSR4$ y de T_I y T_{TOR} en $MSR5_{Clasificador}$. Se obtienen mejores resultados en el modelo $MSR5_{Clasificador}$ debido a que dicho modelo, a diferencia de $MSR4$, predice apropiadamente el comportamiento de T_I .

El menor error de predicción se obtiene en los modelos que ajustan T_I y T_{TOR} en función de la demanda ventilatoria y las condiciones mecánicas del sistema respiratorio, y que además incluyen el clasificador estadístico propuesto en esta tesis ($MSR1_{alt-Clasificador}$ y $MSR5_{Clasificador}$).

Con el fin de visualizar la predicción de diferentes patrones ventilatorios, en la Figura 4.17 se grafican los datos experimentales correspondientes a los grupos A, B y C obtenidos en el análisis de conglomerados de la sub-sección 0 y los resultados de las simulaciones con los modelos más relevantes.

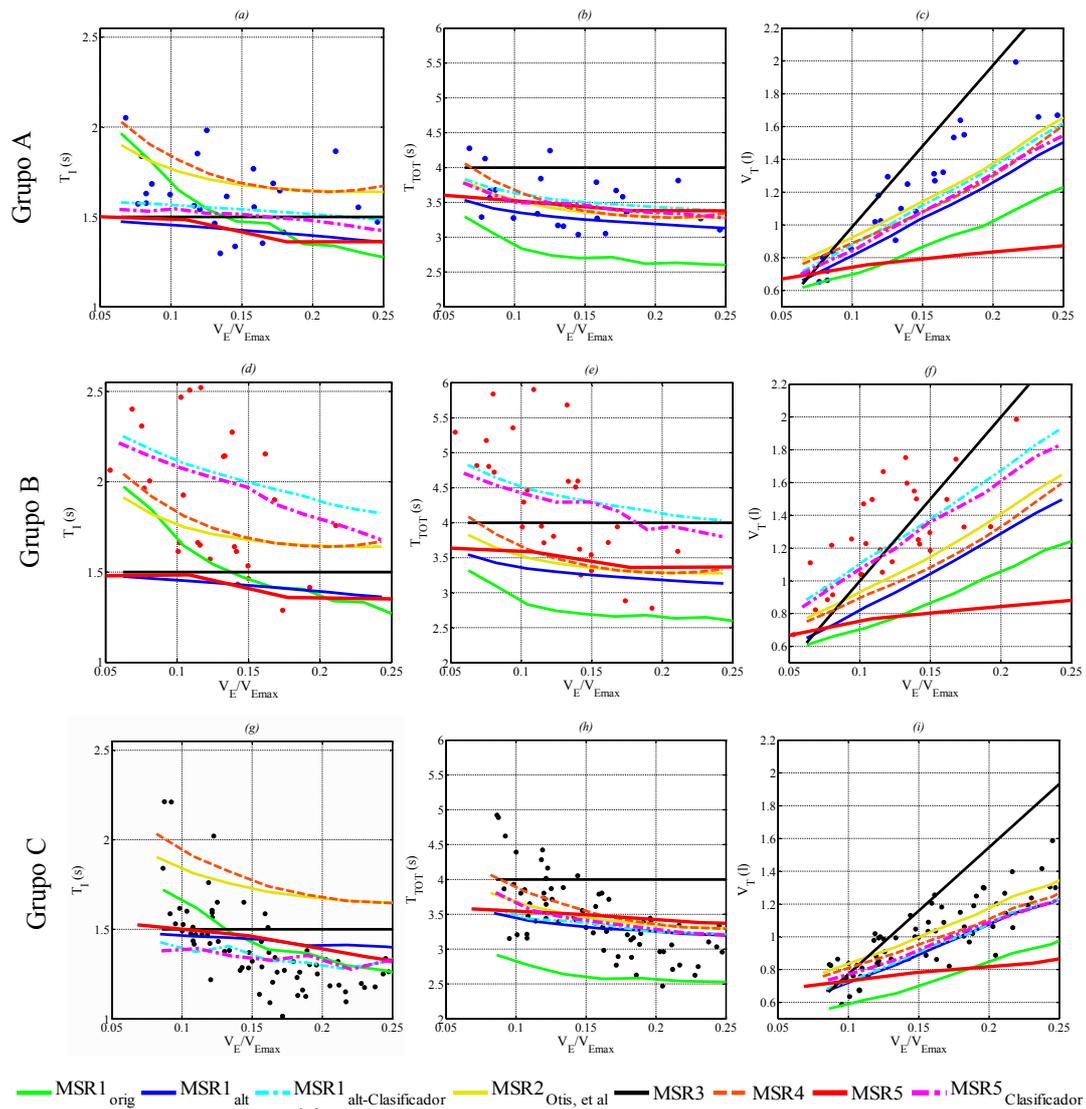


Figura 4.17: Comparación del error de predicción calculado en diferentes modelos del sistema respiratorio. Se presentan los resultados por variable, en función de \dot{V}_E . Cada fila de tres gráficas corresponde a los valores experimentales y simulados de T_I , T_{TOT} y V_T para cada uno de los grupos de sujetos (A, B y C).

El efecto de utilizar el clasificador es bastante notorio en los grupos B y C (gráficas *d* hasta *i*) en todas las variables. En el Grupo A todos los modelos consiguen realizar una predicción aceptable en las tres variables registradas.

$MSR1_{alt-Clasificador}$ y $MSR5_{Clasificador}$ tienen un comportamiento muy similar entre ellos, así como $MSR2_{Otis, et al.}$ y $MSR4$ en todos los casos. Esto significa que el patrón respiratorio no depende prácticamente de utilizar las plantas química y mecánica de $MSR1$, $MSR2$ ó $MSR3$, sino del controlador propuesto.

El resultado de la predicción realizada con $MSR2_{Otis, et al.}$ es prácticamente idéntico al obtenido con $MSR4$. Sin embargo, aunque se esperaría que en T_I y T_{TOT} no hubiese

diferencias por utilizar el mismo controlador, estas existen ligeramente debido a que el volumen circulante generado por la planta mecánica de *MSR3* es superior al de *MSR2*_{Otis, et al} y este hecho modifica la ventilación, produciendo ligeras diferencias en T_I y T_{TOT} a demandas ventilatorias bajas.

4.8. Discusión y conclusiones

Se ha realizado un estudio comparativo de cinco modelos respiratorios con el objetivo de predecir adecuadamente el patrón respiratorio de un sujeto ante un incremento de su ventilación.

Desde el punto de vista de la potencia predictiva del patrón ventilatorio y teniendo en cuenta la frontera de predicción impuesta por el análisis de variabilidad (14.59 ± 0.74), se encuentra que los modelos que mejor predicen la respuesta respiratoria en orden de importancia decreciente son: *MSR5*_{Clasificador}, *MSR1*_{alt-Clasificador}, *MSR1*_{alt}, *MSR4*, *MSR2*_{Otis, et al}, *MSR3*. Los modelos que tienen integrado el clasificador estadístico consiguen errores de predicción inferiores a la variabilidad inter-sujeto en toda la población porque en tales casos la frontera de predicción es impuesta por la variabilidad inter-sujeto de cada grupo (A, B y C) que lógicamente es inferior.

*MSR5*_{Clasificador} es un modelo capaz de predecir apropiadamente el comportamiento del sistema respiratorio de sujetos sanos a diferentes demandas ventilatorias dentro del rango de interés. Dicho modelo está basado en el controlador óptimo propuesto por Poon [16], pero:

- Ajustando adecuadamente parámetros del modelo.
- Modificando las expresiones de trabajo mecánico utilizadas, sustituyendo las que dependen del producto $P \cdot \dot{V}$ por las que dependen de la aceleración del volumen (\ddot{V}).
- Introduciendo un clasificador estadístico que identifica el patrón ventilatorio de un sujeto a partir del valor basal de V_T , f_R y $\dot{V}_{E\max}$.

El error de predicción obtenido es de 11.5%, muy bajo para tratarse del sistema de control respiratorio pues la variabilidad intra-sujeto obtenida en los datos experimentales es de 6.9%. Por variables, el error se reparte bastante uniformemente entre las variables de interés (ver sub-sección 2.7.2): 12.5%, 10.7% y 11.3 % para T_I , T_{TOT} y V_T , respectivamente.

$MSR1_{alt-Clasificador}$ y $MSR5_{Clasificador}$ tienen un error de predicción muy similar, así como ocurre con los errores de todas las variables entre $MSR2_{Ois, et al.}$ y $MSR4$. Esto permite concluir que el patrón respiratorio no depende prácticamente de utilizar las plantas química y mecánica de $MSR1$, $MSR2$ ó $MSR3$, sino del controlador propuesto.

Las plantas química, mecánica y el controlador neuronal central de dicho modelo ($MSR5_{Clasificador}$) están basados en el modelo propuesto por Fan y Khoo [35] ($MSR3$) y por tanto, permite evaluar la interacción entre los sistemas cardiovascular y respiratorio, pero a diferencia de $MSR3$, predice apropiadamente el patrón ventilatorio (respecto a las variables relacionadas con la ventilación mecánica: volumen, frecuencia y relación $T_I:T_E$) proporcionando información de muchas variables de interés (ver apartado 2.4.2.3) ante incrementos de la demanda ventilatoria.

Se ha desarrollado una metodología efectiva para el ajuste y la validación de parámetros en modelos fisiológicos profundos (doble optimización anidada) cuya aplicabilidad puede extenderse a otros sistemas biológicos.

Los resultados presentados en este capítulo se suman a una serie de evidencias presentadas en la literatura [36], que señalan el hecho de que el controlador respiratorio ajusta T_I y T_{TOT} , entre otros parámetros, para minimizar el trabajo respiratorio durante estímulos de hipercapnia y ejercicio moderados. Por otra parte, las ecuaciones propuestas por Mead [33] y Widdicombe y Nadel [34] no aplican totalmente al tipo de experimentos realizados en esta tesis y por ello no son útiles en este sentido.

Los modelos que incorporan el clasificador estadístico ($MSR5_{Clasificador}$ y $MSR1_{alt-Clasificador}$) son los mejores en la predicción de la respuesta respiratoria ante estímulo incremental en sujetos sanos. Sin embargo, dichos modelos no pueden utilizarse para predecir el patrón respiratorio con patologías, porque en tal caso la estrategia ventilatoria, que permite utilizar el clasificador, depende principalmente de la enfermedad y nivel de gravedad no del patrón a nivel basal. Por tanto, en el siguiente capítulo se utilizarán los modelos $MSR1$ y $MSR5$ (*sin clasificador* y aceptando un ligero aumento del error de predicción) para predecir el patrón respiratorio de pacientes con enfermedades respiratorias comunes. Pero también se introducirá un clasificador siguiendo la filosofía establecida en este capítulo de especificar el modelo dependiendo de información experimental disponible del paciente. Todo ello se describe con detalle en el Capítulo 5.

4.9. Bibliografía

- [1] J. A. Neder, S. Dal Corso, C. Malaguti, S. Reis, M. B. De Fuccio, H. Schmidt, J. P. Fuld, and L. E. Nery, "The pattern and timing of breathing during incremental exercise: a normative study," *Eur Respir J*, vol. 21, no. 3, pp. 530-538, Mar. 2003.
- [2] D. A. Mahler, *Manual ACSM Para La Valoracion Y Prescripcion Del Ejercicio*. Editorial Paidotribo, 1999.
- [3] H. Sahebjami and P. Gartside , "Pulmonary function in obese subjects with a normal FEV1/FVC ratio," *Chest*, vol. 110, no. 6, pp. 1425-1429, Dec. 1996.
- [4] S. C. Campbell, "A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation.," *J Occup Med*. vol. 24, no. 7, pp. 531-533, July 1982.
- [5] T. A. Dillard, O. W. Hnatiuk, and T. R. McCumber, "Maximum voluntary ventilation. Spirometric determinants in chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects.," *Am Rev Respir Dis.*, vol. 147, no. 4, pp. 870-875 , Apr. 1993.
- [6] P. Quanjer, G. J. Tammeling, J. E. Cotes, O. F. Pedersen, R. Peslin, and J. C. Yemault, "Lung Volumes and Ventilatory Flows. Report Working Party "Standarization of Lung Function Test"," *Eur Respir j*, vol. 6, no. Suppl 16, pp. 5-40, 1993.
- [7] J. Stocks and Ph. H. Quanjer, "Reference Values for Residual Volume, Functional Residual Capacity and Total Lung Capacity," *Eur Respir j*, vol. 8, pp. 492-506, 1995.
- [8] A. Naimark and R. M. Cherniack, "Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 377-382, May 1960.
- [9] J. B. West, *Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach* . Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 0-7817-2910-6.

- [10] W. L. Beaver, K. Wasserman, and B. J. Whipp, "Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise," *J Appl Physiol*, vol. 60, no. 2, pp. 472-478, Feb. 1986.
- [11] K. Wasserman, B. J. Whipp, and R. Casaburi, "Respiratory control during exercise," in *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, vol. sect. 3, Vol. 2 : Am. Physiol. Soc., 1986, pp. 595-620.
- [12] Grupo de Trabajo de la SEPAR, "Pruebas de Ejercicio Cardiopulmonar," *Archivos de Bronconeumología*, vol. 37, no. 7, pp. 247-268, July 2001.
- [13] B. J. Whipp and K. Wasserman, "Blood-Gas and Acid-Base regulation," in *The Lung, Scientific Foundation*, 2nd ed., 1997, pp. 2021-2032.
- [14] O. Ozcelik and H. Kelestimur, "Effects of acute hypoxia on the estimation of lactate threshold from ventilatory gas exchange indices during an incremental exercise test," *Physiol Res.*, vol. 53, no. 6, pp. 653-659, 2004.
- [15] J. D. García, J. Sánchez, M. Herrera, J. A. Maldonado, M. Castillo, and R. Ayerbe, "Adaptation parameters in non-invasive mechanical ventilation. Experimental comparative study," *Arch Bronconeumol.* vol. 37, no. 1, pp. 7-13, 2001.
- [16] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.
- [17] C. Roussos and E. J. M. Campbell, "Respiratory muscle energetics," in *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing.*, vol. sect. 3, vol III, pt. II : Bethesda, 1986, pp. 481-509.
- [18] P. E. Gill, W. Murray, M. A. Saunders, and M. H. Wright, "Constrained Nonlinear Programming," in *Handbooks in OR & MS*, vol. 1, G. L. Nemhauser, A. H. G. Rinnooy, and M. J. Tood, Eds. North-Holland: Elsevier Science Publishers B.V., 1989, pp. 171-210.
- [19] P. E. Gill, W. Murray, M. A. Saunders, and M. H. Wright, "Procedures for optimization problems with a mixture of bounds and general linear constraints," *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, vol. 10, pp. 282-298, 1984.

- [20] P. E. Gill, W. Murray, and M. H. Wright, *Numerical Linear Algebra and Optimization*. Addison Wesley, 1991.
- [21] T. F. Coleman and Y. Zhang, *Optimization toolbox user's guide. The Mathworks*, (2001).
- [22] S. P. Han, "A Globally Convergent Method for Nonlinear Programming," *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 22, pp. 297, 1977.
- [23] Watson G. A., *Numerical Analysis, Lecture Notes in Mathematics*, Springer Verlag., 1978.
- [24] M. A. Mañanas, S. Causse, A. M. Hernandez, S. Romero, R. Griñó, and P. Caminal, "Análisis de la optimización en el sistema de control respiratorio ante diferentes estímulos ventilatorios y patologías / Bioingeniería," in *Proceedings of the 24th Jornadas de Automática*, 2003.
- [25] E. Laciari and R. Jané, "Detección y análisis latido a latido de potenciales tardíos ventriculares mediante mapas espectro-temporales," *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, vol. 2, no. 3, pp. 74-82, 2005.
- [26] J. E. Cotes, "Lung function throughout life: determinants and reference values," in *Lung Function: Assessment and application in medicine*, 4th ed., J. E. Cotes, Ed. Oxford: Blackwell, 1979, pp. 329-387.
- [27] K. Fukunaga and D. M. Hummels, "Leave-one-out procedures for nonparametric error estimates," *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, vol. 11, no. 4, pp. 421-423, 1989.
- [28] H. Ney, U. Essen, and R. Kneser, "On the estimation of 'small' probabilities by leaving-one-out," *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, vol. 17, no. 12, pp. 1202-1212, 1995.
- [29] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "A mathematical model of the human respiratory system," *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125-133, 1983.
- [30] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "On the regulation of cardiac output and cerebral blood flow," *J Biomed Eng.* vol. 5, no. 1, pp. 73-75, Jan. 1983.

- [31] F. T. Tehrani, "Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 5, pp. 475-481, 1993.
- [32] A. B. Otis, W. O. Fenn, and H. Rahn, "Mechanics of Breathing in Man," *J Appl Physiol*, vol. 2, no. 11, pp. 592-607, May 1950.
- [33] J. Mead, "Control of respiratory frequency," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 325-336, May 1960.
- [34] J. G. Widdicombe and J. A. Nadel, "Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory," *J Appl Physiol*, vol. 18, no. 5, pp. 863-868, Sept. 1963.
- [35] H.-H. Fan and M. C. K. Khoo, "PNEUMA - a comprehensive cardiorespiratory model," in [*Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society*] *EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint*, 2002, pp. 1533-1534 vol.2.
- [36] C. S. Poon, "Respiratory models and control," in *The Biomedical Engineering Handbook*, Second edition ed., Joseph D. Bronzino , Ed. Boca Raton: CRC Press, 2000.

Capítulo 5

Predicción del patrón respiratorio en pacientes obstructivos y restrictivos

5.1. Introducción

En el capítulo anterior, se estudiaron diversos modelos del sistema respiratorio en los que se introdujeron modificaciones y obtuvieron parámetros adecuados para predecir el patrón respiratorio de sujetos adultos sanos ante un aumento de demanda ventilatoria. Habiendo obtenido unos modelos adecuados para sujetos sanos, en este capítulo se proponen modificaciones para ser capaces de predecir la respuesta respiratoria adecuadamente cuando el sistema es afectado por patologías obstructivas y restrictivas ante diferentes demandas ventilatorias. Se describe la metodología utilizada para introducir un modelo no lineal de la mecánica ventilatoria en los modelos completos del sistema respiratorio seleccionados en el capítulo anterior. Por tanto, este capítulo aborda los siguientes objetivos específicos de la tesis (ver sección 2.5):

- Introducción de características no lineales de la mecánica ventilatoria en los modelos completos del sistema respiratorio:
 - Implementación de un modelo detallado de la mecánica ventilatoria para la simulación de patologías respiratorias comunes.
 - Linealización del modelo complejo de la mecánica ventilatoria para incorporarlo en modelos completos del sistema respiratorio.
- Obtención de un modelo del sistema respiratorio para la predicción de la respuesta ventilatoria bajo el efecto de patologías obstructivas y restrictivas:

- Adaptación de los modelos del sistema respiratorio con mejor predicción en sujetos sanos, para la simulación de patologías respiratorias.
- Validación de los modelos mediante datos experimentales.

En la primera sección se realiza un análisis exploratorio de los datos experimentales, análogo al realizado para la población de sujetos sanos (ver sección 4.2) para configurar de forma adecuada las simulaciones. Además se evalúa la dispersión de los datos experimentales, calculando la variabilidad intra- e inter-sujeto en los dos grupos de pacientes. En la siguiente sección se describe el procedimiento de linealización de un modelo de la mecánica ventilatoria que ha sido validado previamente en la simulación de patologías respiratorias pero sólo durante espirometría forzada, no durante respiración espontánea. Las siguientes secciones presentan los resultados de predecir el patrón respiratorio de pacientes con patologías obstructivas y restrictivas utilizando el modelo complejo de la mecánica ventilatoria e integrándolo en los modelos completos determinados en el capítulo anterior como mejores en la predicción del patrón respiratorio de sujetos sanos. Finalmente se describe el proceso de validación de los modelos y se presentan los resultados obtenidos al predecir el patrón ventilatorio de un paciente obstructivo o restrictivo.

5.2. Análisis exploratorio de datos experimentales

La población de pacientes con patologías respiratorias que se estudia en esta tesis está compuesta por 10 pacientes con *EPOC* y 7 con *EPR* a los cuales se les realizó una prueba de ejercicio cardiopulmonar. La información antropométrica de los dos grupos de pacientes se presenta en la Tabla 2.4. Utilizando estos datos antropométricos se calcula la espirometría teórica que sirve como referencia para analizar la espirometría experimental que se realizó en estos pacientes. En las gráficas de la Figura 2.13 se muestran las constantes espirométricas promedio en porcentaje del valor teórico.

A partir de los datos espirométricos teóricos se obtienen la capacidad vital (VC) y la ventilación total por minuto máxima teórica ($\dot{V}_{E\max}$) mediante las ecuaciones (1.14) y (4.1). Tal y como se ha demostrado en el capítulo anterior, dichos valores resultan útiles en la simulación de la respuesta ventilatoria al estímulo de ejercicio.

Se determina el rango ventilatorio del estudio a partir de datos experimentales mediante la metodología descrita en la sección 4.2 calculando el umbral anaeróbico y la

respuesta compensatoria. En la Tabla 5.1 se presentan los valores promedio de \dot{V}_{CO_2} , \dot{V}_E y V_T en los puntos RC y AT obtenidos mediante el método V-slope en sujetos sanos, pacientes con EPOC y pacientes con EPR.

En algunos casos, particularmente en pacientes con EPOC, el umbral anaeróbico se presenta a ventilaciones menores y cercanas a 30 l/min. Sin embargo, la respuesta compensatoria en todos los casos ocurre después de $\dot{V}_E = 30$ l/min, por lo tanto, como ha ocurrido en el caso de los sujetos sanos, resulta adecuado imponer como límite superior al rango en estudio una ventilación igual a 30 l/min y de esta manera garantizar que la \dot{V}_E en función de \dot{V}_{CO_2} es bastante lineal.

Tabla 5.1: Resultado del cálculo del umbral anaeróbico en sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias. Se utiliza el método V-slope y se presentan valores en promedio y desviación estándar para \dot{V}_{CO_2} , \dot{V}_E y V_T en los puntos RC y AT.

Población	RC			AT		
	\dot{V}_{CO_2} (l/min)	\dot{V}_E (l/min)	V_T (l)	\dot{V}_{CO_2} (l/min)	\dot{V}_E (l/min)	V_T (l)
Sujetos Sanos	2.00 ± 0.36	54.20 ± 7.48	2.12 ± 0.40	1.00 ± 0.09	28.17 ± 3.95	1.36 ± 0.12
Pacientes EPOC	1.24 ± 0.42	35.58 ± 5.54	1.11 ± 0.23	0.78 ± 0.23	25.35 ± 3.67	0.95 ± 0.24
Pacientes EPR	1.44 ± 0.37	42.69 ± 7.67	1.43 ± 0.43	1.12 ± 0.45	33.29 ± 10.92	1.18 ± 0.33

La espirometría forzada proporciona cierta información del tipo de enfermedad respiratoria que padece un determinado paciente y de su gravedad con respecto a valores teóricos esperados, sin embargo la prueba de ejercicio pulmonar es mucho más robusta, ya que permite identificar la tolerancia al ejercicio de cada sujeto y de esta manera conocer de forma funcional y mucho más objetiva el estado de la enfermedad respiratoria [1]. En la Figura 5.1 se presentan mediante diagramas de barras los valores máximos de consumo de O_2 y producción de CO_2 alcanzados por cada paciente (EPOC y EPR). Dichos valores permiten identificar la gravedad de la enfermedad pues los sujetos en estadios críticos tienen una muy reducida tolerancia al ejercicio [2].

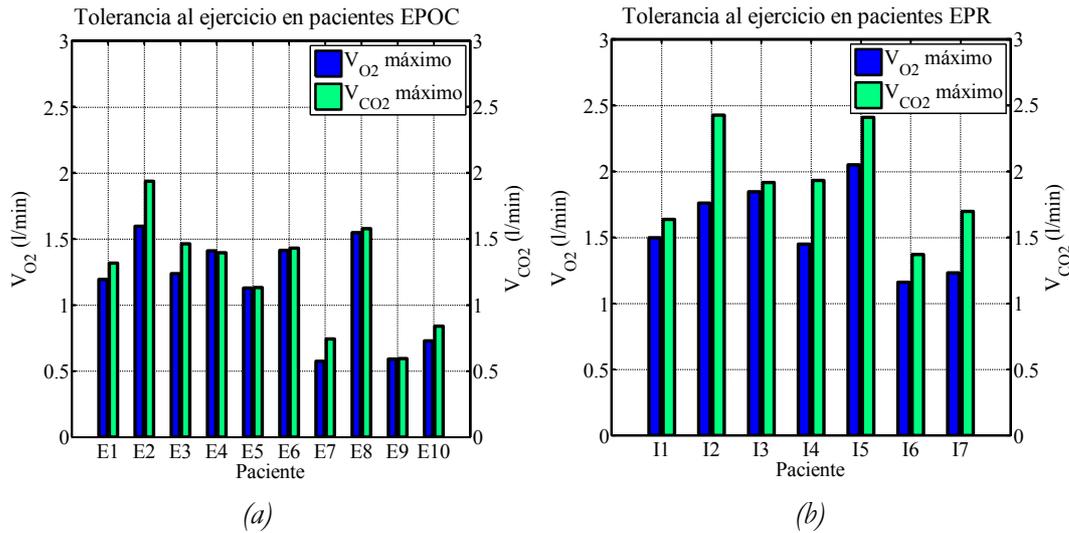


Figura 5.1: Tolerancia al ejercicio representada por los valores máximos de \dot{V}_{O_2} y \dot{V}_{CO_2} en pacientes con EPOC en (a) y con EPR en (b).

De las gráficas anteriores se deduce que los pacientes con EPOC (particularmente el 7 y el 9) tienen menor tolerancia al ejercicio que los pacientes con EPR. En este último grupo, destacan los pacientes 6 y 7 pues tienen una menor tolerancia al ejercicio que los demás.

La variabilidad intra- e inter-sujeto se ha calculado con el mismo procedimiento utilizado en el caso de los sujetos sanos y que ha sido descrito en la sub-sección 2.7.3. En la Figura 5.2 se presenta la evolución de la variabilidad en T_I , T_{TOT} y V_T a medida que aumenta el estímulo ventilatorio en los pacientes con EPOC. Como puede verse la variabilidad inter-sujeto es muy elevada, debido presumiblemente, a los diferentes niveles de gravedad de la patología obstructiva. La mayor dispersión, al igual que ocurre en los sujetos sanos se presenta en la variable T_I . Este resultado contrasta con la baja dispersión intra-sujeto, en donde puede advertirse una tendencia decreciente en función del nivel de estímulo (como sucedía también con sujetos sanos), lo que indica que el comportamiento del sistema respiratorio en pacientes con EPOC es ligeramente más predecible a altos niveles de estímulo que a nivel basal.

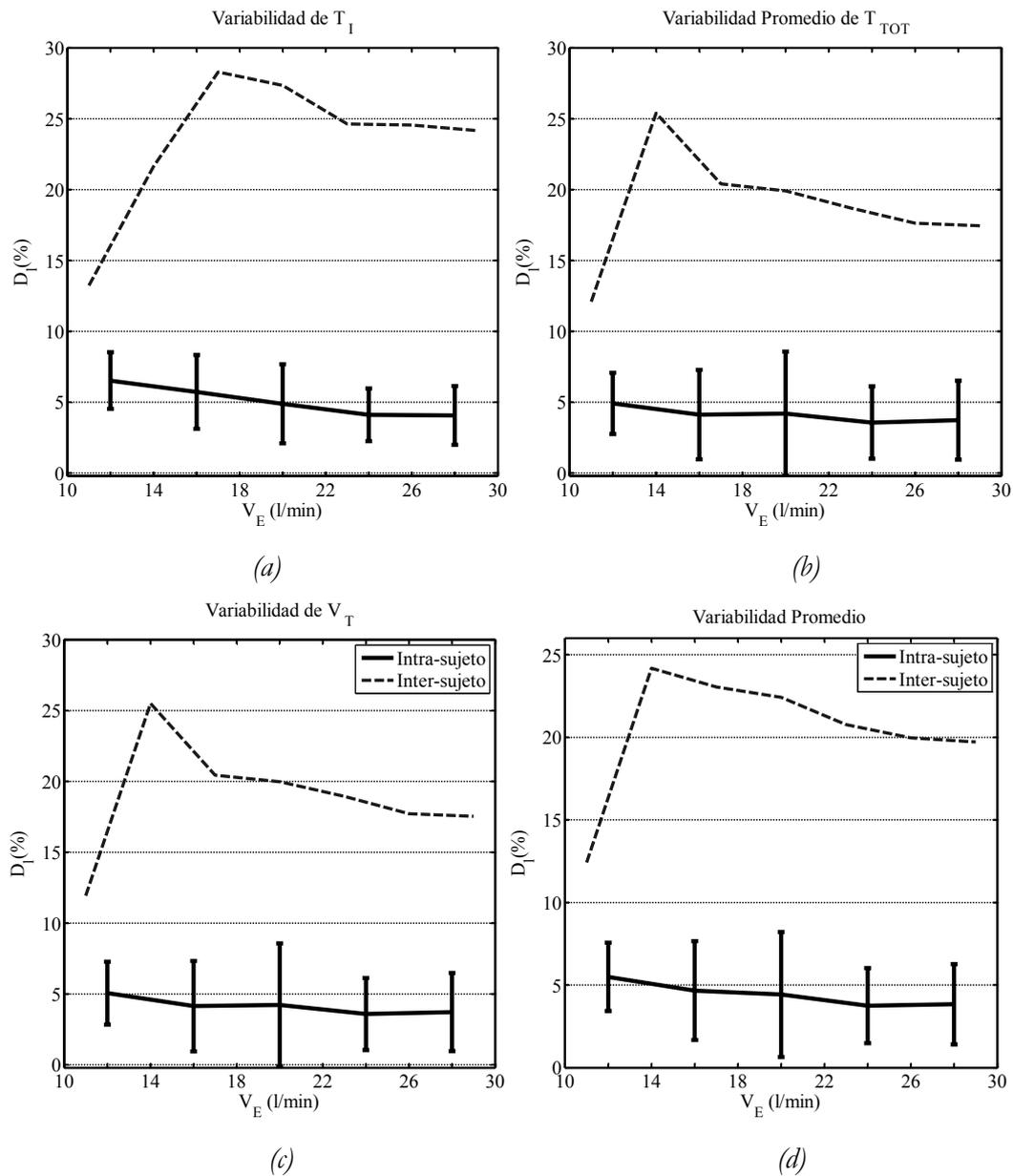


Figura 5.2: Variabilidad intra-sujetos e inter-sujeto en pacientes con EPOC. Promedio y desviación estándar para T_I en (a), T_{TOT} en (b), V_T en (c) y el promedio de las tres variables en (d). Todos los casos vs. \dot{V}_E .

En cuanto a los pacientes con *EPR*, se encuentran resultados similares (ver Figura 5.3). La variabilidad inter-sujeto es muy elevada, particularmente en T_I , y la variabilidad intra-sujeto es más baja que la encontrada en los pacientes con *EPOC*. Sin embargo, en este caso la tendencia del trazo no es claramente decreciente, sino aproximadamente constante con lo cual se puede esperar que dicho patrón ventilatorio sea igualmente predecible a nivel basal que en altos niveles de estímulo.

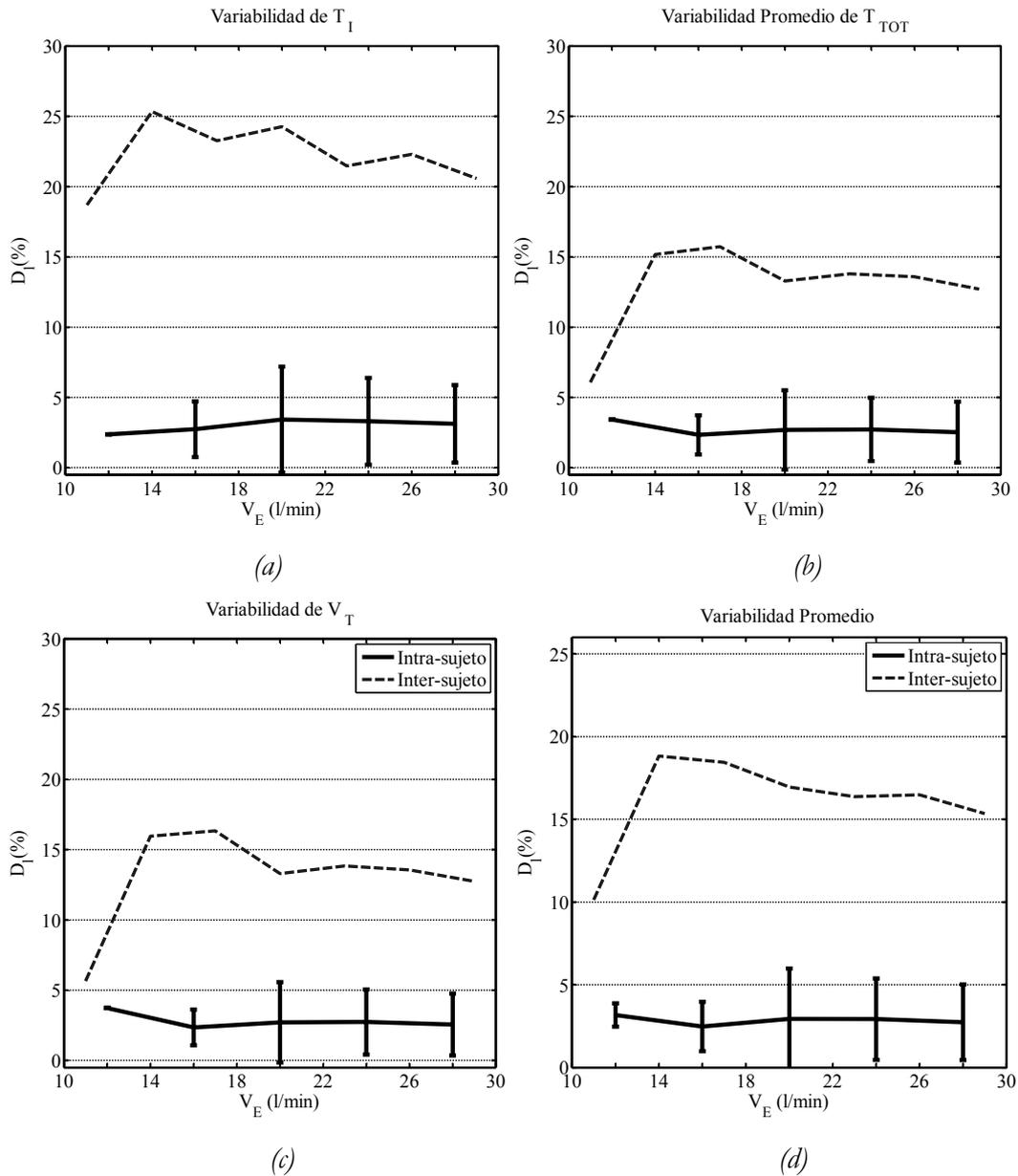


Figura 5.3: Variabilidad intra-sujetos e inter-sujeto en pacientes con EPR. Promedio y desviación estándar para T_I en (a), T_{TOT} en (b), V_T en (c) y el promedio de las tres variables en (d). Todos los casos vs. \dot{V}_E .

En la Tabla 5.2 se muestran los valores globales de la variabilidad para los pacientes con EPOC y con EPR, es decir, el promedio calculado sobre los diferentes niveles de ventilación. Se han añadido los mismos resultados pero para sujetos sanos (Tabla 4.16) para su fácil comparación.

Los promedios de la variabilidad inter-sujetos en los pacientes con EPOC y con EPR, 20.36 ± 2.64 % y 16.08 ± 5.37 % respectivamente, son la frontera inferior para el error de predicción de los modelos del sistema respiratorio en cada uno de los

colectivos, pues ningún modelo podrá proporcionar un EP global inferior a dicha dispersión. Esta dispersión es sensiblemente superior a la encontrada en sujetos sanos, debido a la existencia de diferentes niveles de severidad de la enfermedad. Por el contrario, la variabilidad intra-sujeto promedio, es muy baja en los dos casos, lo cual indica que el patrón respiratorio para un paciente determinado es mucho más definido y determinista que el de los sujetos sanos.

Tabla 5.2: Análisis de la variabilidad de la respuesta ante estímulo de ejercicio, intra- e inter-sujeto en pacientes con patologías respiratorias obstructiva (EPOC) y restrictiva (EPR), así como sujetos sanos.

VARIABILIDAD	PACIENTES	VARIABLES VENTILATORIAS			PROMEDIO
		T_I	T_{TOT}	V_T	
Intra-sujetos	SANOS	7.95 ± 2.91	6.37 ± 2.99	6.46 ± 3.03	6.93 ± 3.00
	EPOC	4.76 ± 2.24	3.90 ± 3.11	3.94 ± 3.10	4.20 ± 0.48
	EPR	3.05 ± 2.67	2.53 ± 1.91	2.56 ± 1.89	2.72 ± 0.29
Inter-sujetos	SANOS	16.83 ± 2.06	13.91 ± 2.15	13.94 ± 2.17	14.59 ± 0.74
	EPOC	23.42 ± 4.99	18.80 ± 3.99	18.87 ± 4.06	20.36 ± 2.64
	EPR	22.28 ± 2.26	12.91 ± 3.19	13.06 ± 3.54	16.08 ± 5.37

5.3. Linealización de un modelo complejo de la mecánica ventilatoria

5.3.1. Introducción

El proceso de linealización se realiza con el fin de introducir el modelo no lineal de la mecánica ventilatoria (diseñado para la simulación de la espirometría forzada) a modelos completos del sistema respiratorio conservando las características del primer modelo que guardan relación con las patologías respiratorias. El procedimiento de linealización constituye una simplificación importante y necesaria pues de otra forma su integración en modelos como $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ con un controlador óptimo sería inviable. Debe realizarse sin que se alteren las características fundamentales en la simulación de patologías respiratorias. A continuación se presenta un análisis del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria que permite realizar algunas simplificaciones y posteriormente se describe el procedimiento de linealización junto con los resultados obtenidos.

5.3.2. Simplificación mediante análisis de circuitos

El proceso de simplificación está basado en la analogía de circuito eléctrico descrita en la sub-sección 2.4.3. Se calcula la impedancia equivalente del circuito de la Figura 5.4a según la teoría de circuitos. La impedancia equivalente encontrada está compuesta por una parte real y otra imaginaria (Figura 5.4b), la componente real representa la resistencia del sistema respiratorio y la componente compleja está asociada a la compliancia o elastancia equivalente total. En la Figura 5.4 se muestran los circuitos eléctricos correspondientes a este procedimiento.

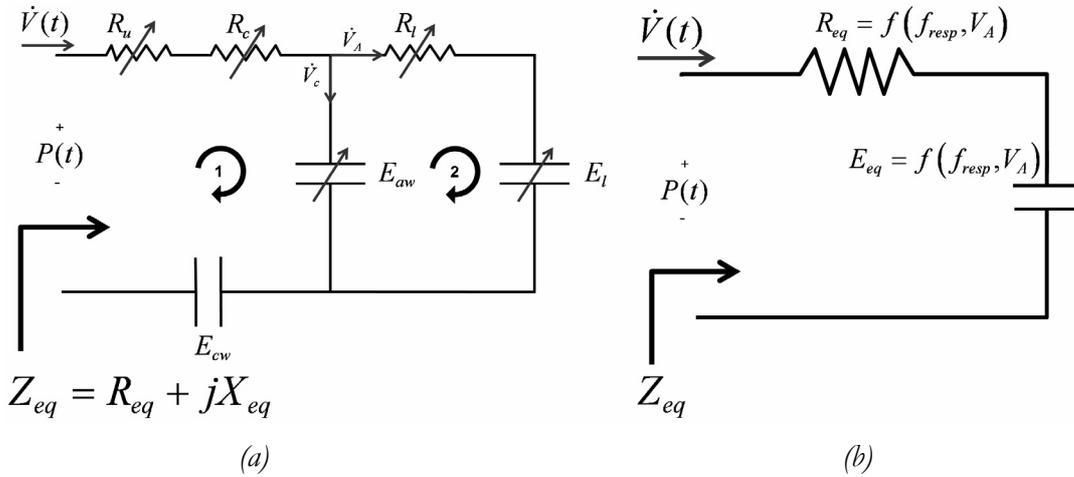


Figura 5.4: Analogía eléctrica del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria en (a) y Modelo simplificado mediante el cálculo de la impedancia equivalente total en (b).

Planteando las ecuaciones correspondientes a las mallas 1 y 2 del circuito de la Figura 5.4a y teniendo en cuenta que $Z = P/\dot{V}$ se obtienen las siguientes expresiones:

$$P(t) = (R_u + R_c + E_{cw}/j\omega)\dot{V} + (E_{aw}/j\omega)\dot{V}_c \quad (5.1)$$

$$P_m = (R_l + E_l/j\omega)\dot{V}_a \quad (5.2)$$

Reemplazando \dot{V}_a por $(\dot{V} - \dot{V}_c)$ y P_m por $(\dot{V}_c \cdot E_{aw}/j\omega)$ en (5.2) se obtiene la siguiente expresión para \dot{V}_c :

$$\dot{V}_c = \left[\frac{E_l^2 + E_{aw}E_l + R_l^2\omega^2 + j\omega \cdot E_{aw}R_l}{(E_{aw} + E_l)^2 + R_l^2\omega^2} \right] \dot{V} \quad (5.3)$$

Tomando \dot{V}_c de la anterior ecuación, y reemplazándolo en la ecuación (5.1), se obtiene una expresión para la impedancia equivalente total ($P(t)/\dot{V}(t)$):

$$Z_{eq} = \left[R_u + R_c + \frac{E_{aw}^2 R_l}{(E_{aw} + E_l)^2 + (R_l \omega)^2} \right] - j \left[\frac{E_{cw}}{\omega} + \frac{E_{aw}}{\omega} \left(\frac{E_l^2 + E_{aw}E_l + R_l^2\omega^2}{(E_{aw} + E_l)^2 + (R_l \omega)^2} \right) \right] \quad (5.4)$$

En donde la componente real corresponde a la resistencia equivalente en el circuito de la Figura 5.4b:

$$R_{eq} = R_u + R_c + \frac{E_{aw}^2 R_l}{(E_{aw} + E_l)^2 + (R_l w)^2} \quad (5.5)$$

y la componente compleja permite obtener la elastancia equivalente del sistema respiratorio, puesto que la reactancia capacitiva está dada por:

$$Z_{capacitiva} = jX_{eq} = \frac{1}{jwC_{eq}} = -j \frac{E_{eq}}{w} \quad (5.6)$$

Obteniéndose la elastancia equivalente del sistema a partir de la parte compleja de la impedancia Z_{eq} de la ecuación (5.4) y la ecuación (5.6):

$$E_{eq} = E_{cw} + E_{aw} \left(\frac{E_l^2 + E_{aw} E_l + R_l^2 w^2}{(E_{aw} + E_l)^2 + (R_l w)^2} \right) \quad (5.7)$$

De los componentes de E_{eq} y R_{eq} , se hace notar que dos elastancias en el circuito de la Figura 5.4a (E_{aw} y E_l) tienen comportamiento no lineal y otros componentes como las resistencias R_u , R_c , y R_l son dependientes del flujo y el volumen respiratorio. Por tanto R_{eq} y E_{eq} también son dependientes de las variables ventilatorias del sistema, así como de la frecuencia respiratoria (w (rad/s)). A continuación se analiza la posibilidad de adecuar la no linealidad de E_l al rango ventilatorio del estudio y se evalúa el comportamiento de R_{eq} y E_{eq} en función de las variables ventilatorias.

5.3.3. Análisis de la característica no lineal de la elastancia pulmonar

En el apartado 2.4.3.2 se ha descrito el comportamiento no lineal de la elastancia pulmonar según el modelo propuesto por Venegas, et al. [3] que explica la relación existente entre el volumen pulmonar (V_l) y la presión transpulmonar (P_p). También se ha mencionado que en un estudio reciente Zhao, et al. [4] utiliza dicho modelo del espacio alveolar ligado al modelo de la mecánica ventilatoria parametrizado previamente por Barbini, et al. [5] para simular la espirometría forzada en sujetos sanos, pacientes con EPOC y pacientes con EPR. Los parámetros utilizados por Zhao, et al. se presentan en la Tabla 2.3.

En la Figura 5.5 se muestran dos curvas de *presión vs. volumen* para un rango ventilatorio considerablemente amplio. Los parámetros a_v , b_v , c_v y d_v en la ecuación (2.75) para un sujeto sano y un paciente con EPOC tienen el mismo valor debido a que

la *EPOC* no afecta sensiblemente la elastancia pulmonar. La elastancia a lo largo de estas curvas se calcula como el cociente $\Delta P_p / \Delta V_l$ y se sabe que en el caso de los pacientes con *EPR* la elastancia es mucho mayor que en los pacientes con *EPOC* [6], es decir que para una misma presión transpulmonar (ver Figura 5.5), el volumen pulmonar en pacientes restrictivos es lógicamente inferior.

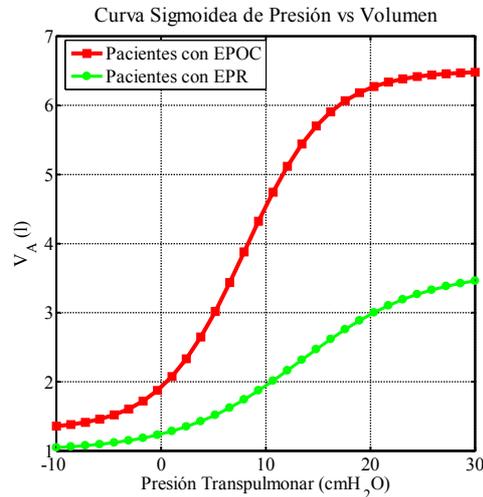


Figura 5.5: Curvas sigmoideas de presión transpulmonar vs. volumen pulmonar en pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR*.

El trazado sigmoideal de estas curvas resulta muy útil para simular la espirometría forzada, sin embargo, su utilización en el caso de la simulación de respiración espontánea o durante ejercicio no es indispensable porque en tales casos, el rango de presión transpulmonar corresponde a tramos lineales de la curva \dot{V}_l vs. P_p (ver Figura 5.5). En el caso de sujetos sanos el rango de P_p está comprendido entre 4 y 24 cmH_2O [7], en pacientes con *EPOC* y con *EPR* entre 4 y 12 cmH_2O ⁸.

En la Figura 5.6 se muestran los valores de la elastancia pulmonar en los rangos de presión transpulmonar anteriores durante respiración espontánea o ejercicio moderado. El rango de volumen pulmonar graficado en la Figura 5.6 (1 a 6 l) supera ampliamente los rangos de volumen pulmonar determinados en las bases de datos estudiadas en esta tesis si se tiene en cuenta el rango de volumen circulante (V_T , ver Tabla 5.1). El volumen pulmonar es la suma de la capacidad residual funcional y el volumen que

⁸ Si bien P_p es más baja en pacientes respiratorios que en sujetos sanos, la presión muscular suele ser mucho mayor en pacientes con patologías respiratorias debido al esfuerzo que deben realizar para superar la carga resistiva y elástica.

participa en el intercambio de gases en cada respiración: $V_i = FRC + V_A$, en donde V_A es el volumen que participa en el intercambio de gases, es decir el volumen circulante (V_T) menos el volumen de espacio muerto, $V_A = V_T - V_D$.

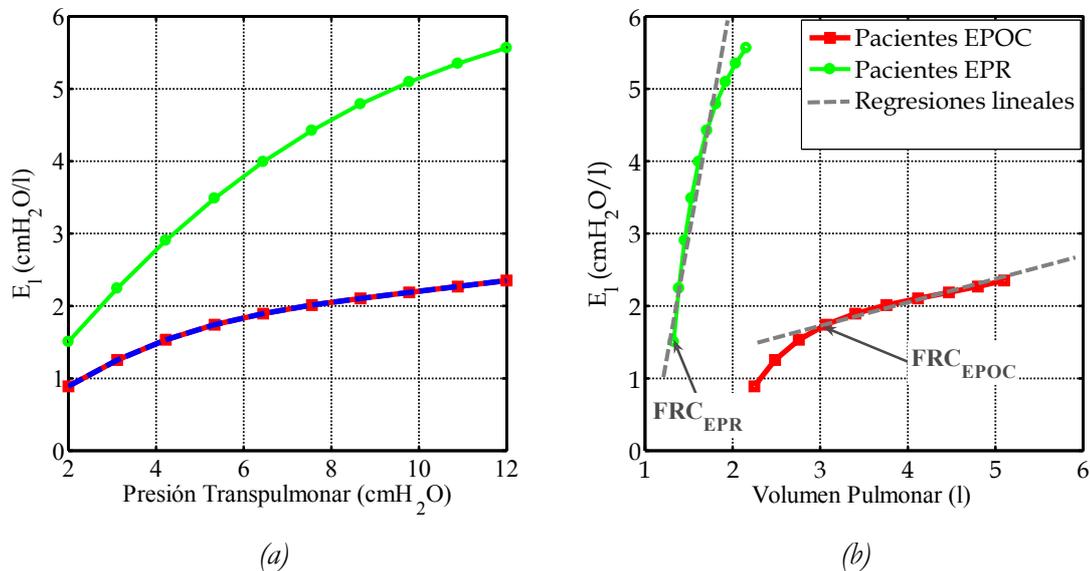


Figura 5.6: Elastancia pulmonar versus Presión transpulmonar en (a), y vs. Volumen pulmonar en (b). Se utiliza el rango de presión y volumen experimental de pacientes con EPOC y pacientes con EPR. En (b) se señalan los valores de FRC de la Tabla 2.2 pacientes con EPOC y de la Tabla 2.3 para pacientes con EPR. Se grafican las rectas de regresión lineal.

De las Figura 5.6a y 5.6b se puede inferir que en el rango ventilatorio de interés, la elastancia pulmonar se puede aproximar mediante un modelo lineal en función del volumen pulmonar o la presión transpulmonar. Por tanto, con el fin de obtener expresiones aproximadas para la elastancia pulmonar utilizando variables ventilatorias comunes en los tres casos en estudio, se realiza una regresión lineal en el rango ventilatorio de interés en cada grupo (*EPOC* y *EPR*), es decir, entre las respectivas *FRC* y capacidad vital. En la Figura 5.6b se grafican las rectas de regresión correspondientes a las siguientes expresiones:

$$E_i(EPOC) = 0.31 \cdot V_i + 0.82 \quad \text{para } 3 \leq V_i \leq 5 \quad (5.8)$$

$$E_i(EPR) = 4.21 \cdot V_i - 2.81 \quad \text{para } 1.5 \leq V_i \leq 3.5 \quad (5.9)$$

Es evidente que en los pacientes con *EPR* la elastancia pulmonar varía de forma importante a medida que el volumen pulmonar aumenta, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con *EPOC* (ver curva verde en la Figura 5.6b). El máximo error que se comete en la aproximación mediante regresión lineal es de 1.11 % para el caso *EPOC* y de 5.19 % para el caso *EPR*.

5.3.4. Análisis de la característica no lineal de la vía aérea superior

Como se ha descrito en la sub-sección 2.4.3 mediante la ecuación (2.66), K_2 pondera la componente resistiva debida a la turbulencia del flujo ventilatorio en la vía aérea superior. Se analiza el comportamiento de la resistencia equivalente total (R_{eq}) al modificar el valor de K_2 en pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR* a diferentes frecuencias y flujos respiratorios. La elastancia pulmonar en los tres casos se reemplaza por la ecuación lineal correspondiente (5.8) o (5.9) asumiendo un volumen alveolar de 0.5 l (es decir, $V_l = 3.5$ l en el caso *EPOC* en donde $FRC = 3$ l y $V_l = 2$ l en *EPR*, ya que en tal caso $FRC = 1.5$ l).

En la Figura 5.7 se ilustra la variación de la resistencia total del sistema respiratorio (R_{eq}) en función de la frecuencia respiratoria para diferentes valores de la constante K_2 . Para el cálculo de R_{eq} mediante la ecuación (5.5), los parámetros del modelo son reemplazados por los valores correspondientes de la Tabla 2.3. Se asume un flujo constante de 0.3 l/s y un volumen de la vía aérea intermedia (V_c) diferente según cada situación fisiopatológica. Estos valores de V_c en litros para *EPOC* y *EPR* son [0.0689, 0.0735] respectivamente [4] [5].

Como puede apreciarse en la Figura 5.7, la resistencia total del sistema respiratorio en las dos situaciones fisiopatológicas se ve alterada muy levemente por los diferentes valores asignados a K_2 .

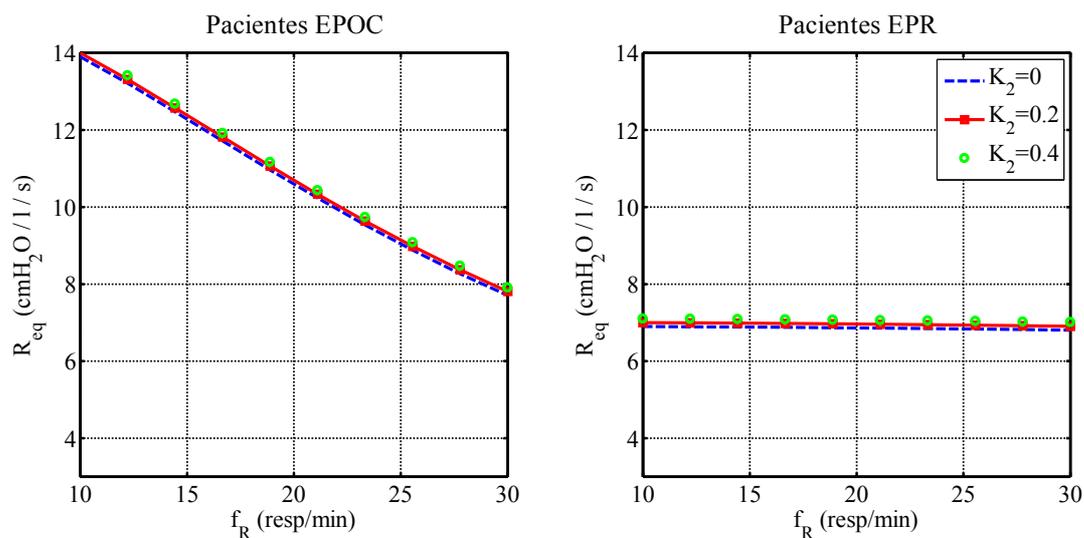


Figura 5.7: Variación de la resistencia equivalente total en función de K_2 cuando varía la frecuencia respiratoria en pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR* para diferentes valores de K_2 .

Por otro lado, se observa una reducción considerable en la R_{eq} de pacientes con EPOC cuando la frecuencia respiratoria aumenta.

Adicionalmente se estudia el efecto de utilizar diferentes valores de K_2 en el cálculo de R_{eq} mientras varía el flujo respiratorio. Para esto se hace un barrido de flujo entre 0.1 y 0.6 l/s, con una frecuencia respiratoria constante de 15 resp/min. El resultado se muestra en la Figura 5.8.

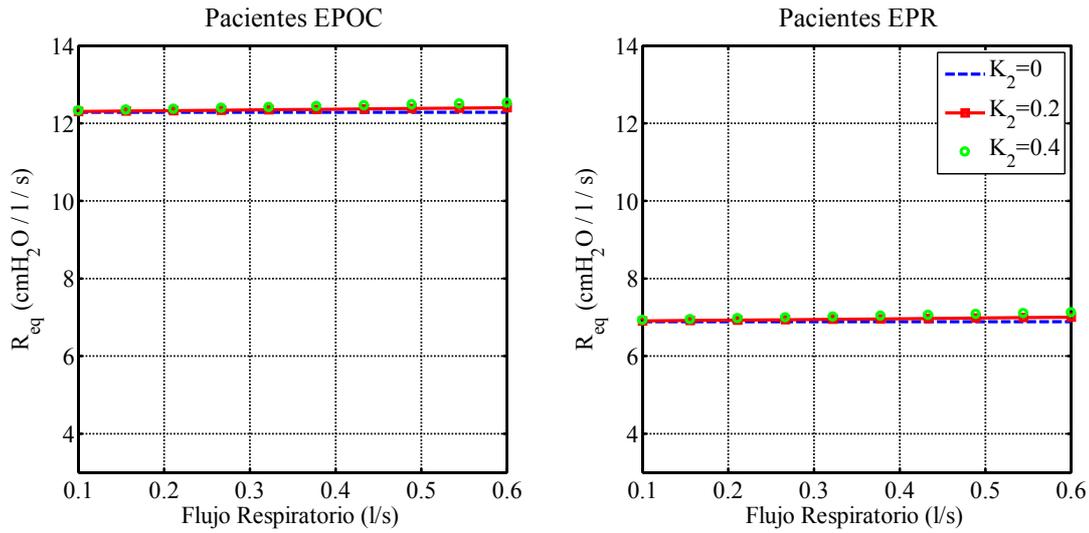


Figura 5.8: Variación de la resistencia equivalente total en función de K_2 cuando varía el flujo respiratorio entre 0.1 y 0.6 l/s en Pacientes con EPOC y Pacientes con EPR para diferentes valores de K_2 .

Como puede notarse en los anteriores dos casos, el parámetro K_2 pondera la influencia del flujo turbulento en el aumento de la resistencia respiratoria total, sin embargo, si se compara R_{eq} a flujo máximo (0.6 l/s) cuando K_2 es anulado y cuando tiene su valor normal de 0.2 l/s, puede verse que el aporte de este parámetro a la resistencia equivalente total es despreciable. En los pacientes con EPR es de 1.71% y en los pacientes con EPOC de 0.97%.

Al variar simultáneamente el flujo y la frecuencia respiratoria se obtiene un plano de variación de la resistencia equivalente total (R_{eq}). Por tanto para cada valor asignado a K_2 se obtiene un plano diferente. Se calcula el error porcentual promedio entre cada plano con el fin de cuantificar la diferencia entre ellos al utilizar uno u otro valor de K_2 :

$$E(\%) = 100 \left/ N \sum_{i=1}^N \left| \frac{R_{eq}(k_2=0.2, f_R(i), \dot{V}(i)) - R_{eq}(k_2=[0,0.4], f_R(i), \dot{V}(i))}{R_{eq}(k_2=0.2, f_R(i), \dot{V}(i))} \right| \right. \quad (5.10)$$

Para una variación del 100% en K_2 (de 0.2 a 0 o a 0.4) se obtienen errores promedio de 0.72% y 1.01% en pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR* respectivamente.

Por lo anteriormente expuesto, una simplificación importante para el modelo, sin comprometer la utilidad de simular patologías respiratorias con demandas ventilatorias en el rango de interés será despreciar el parámetro K_2 .

5.3.5. Aproximación de la resistencia y la elastancia equivalente mediante planos aproximados

Una revisión de las ecuaciones (5.5), (5.7), (5.8) y (5.9) sugiere que la no linealidad en la resistencia y elastancia equivalentes depende fundamentalmente del volumen alveolar y la frecuencia respiratoria. En la Figura 5.9 se presentan las superficies de variación de R_{eq} y E_{eq} en sujetos sanos, pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR* en función de f_R y V_A . En la generación de dichas figuras se ha simulado el modelo despreciendo el efecto de k_2 y sustituyendo la expresión sigmoidea de E_i por una de las ecuaciones lineales (5.8) y (5.9) según el caso. Para el caso de *EPOC*, se hace utilizando además los parámetros de la Tabla 2.2 y para *EPR* los que aparecen en la Tabla 2.3.

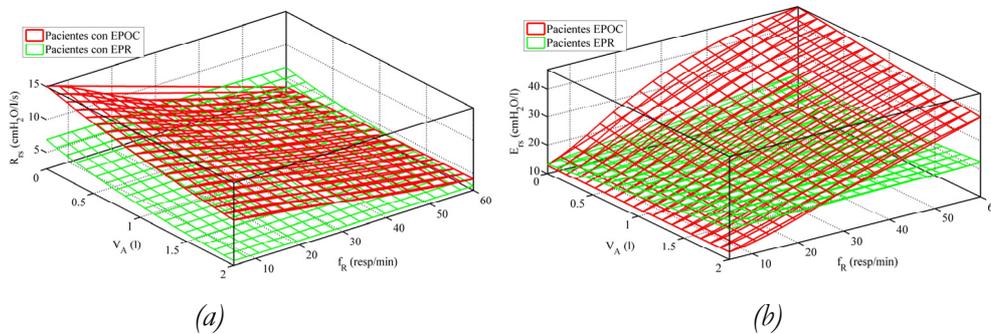


Figura 5.9: Superficies de variación de la resistencia equivalente en (a) y de la elastancia equivalente en (b) en función de V_A y f_R . Se grafica una superficie para cada caso: pacientes con *EPOC* y pacientes con *EPR*.

Las figuras anteriores, sugieren que las mayores variaciones de resistencia y elastancia equivalentes, R_{eq} y E_{eq} , se dan en los pacientes con *EPOC* y las menores en los pacientes con *EPR*. En ninguno de los dos casos es factible realizar una aproximación de R_{eq} o de E_{eq} mediante valores constantes independientemente de f_R y V_A . Por tanto, resulta fundamental considerar la dependencia que R_{eq} y E_{eq} tienen del volumen alveolar y la frecuencia respiratoria.

Con el fin de aproximar mediante planos lineales las superficies de variación de R_{eq} (Figura 5.9a) y E_{eq} (Figura 5.9b) se proponen las siguientes relaciones lineales:

$$R_{rs} = a_0 + a_1 \cdot f_R + a_2 \cdot V_l \tag{5.11}$$

$$E_{rs} = b_0 + b_1 \cdot f_R + b_2 \cdot V_l \tag{5.12}$$

En donde a_0 , a_1 , a_2 , b_0 , b_1 y b_2 son coeficientes de ajuste a estimar, f_R la frecuencia respiratoria y V_l es el volumen alojado en los pulmones en todo momento, es decir, la suma de la capacidad residual funcional (FRC) y el volumen alveolar (V_A). Este último, representa la fracción del volumen circulante (V_T) que participa en el intercambio de gases.

Los coeficientes de ajuste de cada una de las ecuaciones (5.11) [a_0 a_1 a_2] y (5.12) [b_0 b_1 b_2] se obtienen por separado mediante técnicas numéricas. En cada caso se define una función de coste a minimizar consistente en la diferencia entre la superficie generada por el modelo y el plano aproximado:

$$f = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left(\frac{S_{Modelo}(i) - S_{Aprox}(i)}{S_{Modelo}(i)} \right)^2 \tag{5.13}$$

En donde k es el número de puntos simulados con el modelo no lineal para generar la superficie S_{Modelo} y evaluados con las ecuaciones (5.11) y (5.12) para obtener el plano lineal aproximado S_{Aprox} .

En la Tabla 5.3 se presentan los valores obtenidos para los coeficientes de cada ecuación en el caso de pacientes con EPOC y pacientes con EPR. Además se muestra el error porcentual obtenido en cada caso mediante la expresión:

$$error = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left| \frac{S_{Modelo}(i) - S_{Aprox}(i)}{S_{Modelo}(i)} \right| \tag{5.14}$$

Tabla 5.3: Coeficientes de ajuste de las funciones de aproximación a las superficies de variación de R_{eq} y E_{eq} . Se presenta el error de ajuste porcentual de cada plano lineal mediante el error promedio entre planos.

CASO	R_{eq}			Error (%)	E_{eq}			Error (%)
	a_0	a_1	a_2	promedio	b_0	b_1	b_2	promedio
EPOC	12.5828	-0.1418	-0.1280	7.30	20.7231	0.5942	-2.6949	4.72
EPR	8.4769	-0.0016	-1.5627	4.24	9.9651	0.0780	2.2583	3.28

El error porcentual cuantifica la bondad del ajuste entre las funciones lineales y las superficies exactas de R_{eq} y E_{eq} . Por tanto, a partir de los resultados presentados en la Tabla 5.3, se concluye que es posible realizar una aproximación lineal entre la planta mecánica y las variables ventilatorias para la aplicación en estudio. En la Figura 5.10 se presentan gráficas comparativas de las superficies exactas generadas por el modelo y los planos lineales aproximados en el caso de pacientes con *EPOC* y *EPR*.

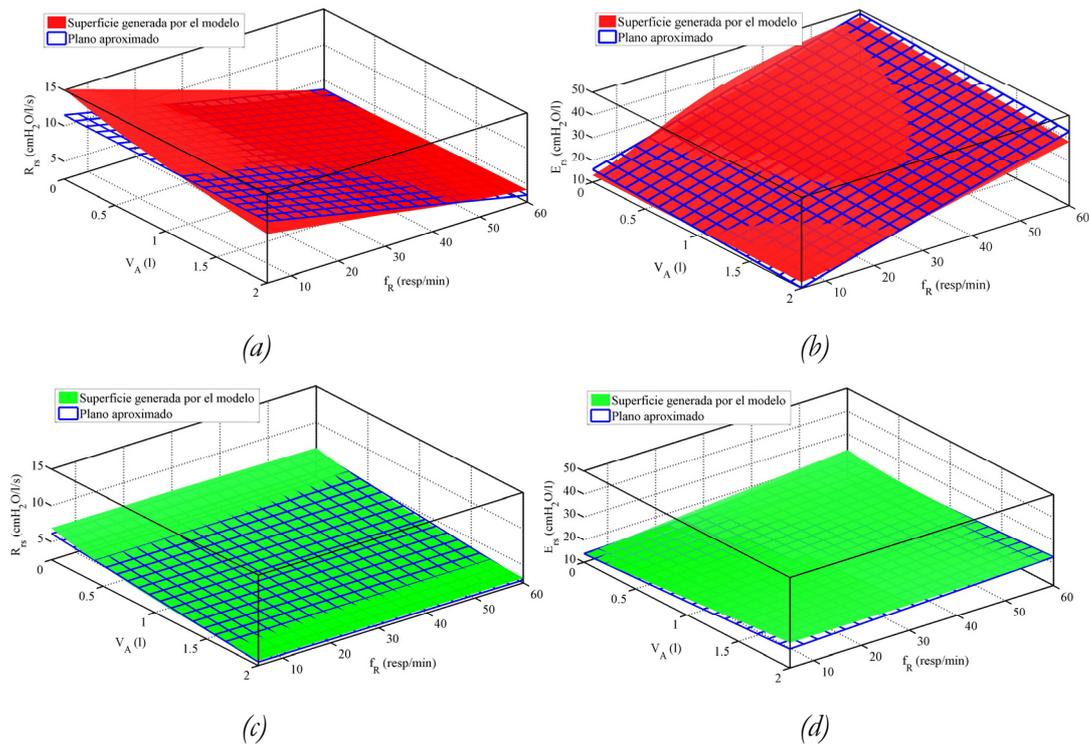


Figura 5.10: Superficies exactas y planos aproximados de R_{eq} en pacientes con *EPOC* en (a), en pacientes con *EPR* en (c) y de E_{eq} en pacientes con *EPOC* en (b) y en pacientes con *EPR* en (d).

5.3.6. Conclusiones

El análisis presentado en esta sección permite reformular el modelo no lineal de la parte mecánica del sistema respiratorio con base en las siguientes modificaciones:

- En la resistencia de la vía aérea superior se prescinde del parámetro de no linealidad K_2 , pues su efecto en el caso de respiración espontánea durante ejercicio es despreciable. Por tanto dicha resistencia, R_u , queda representada única y exclusivamente por K_1 ($R_u = K_1$), despreciando el efecto de la turbulencia del aire en la vía aérea superior.

- Para la elastancia pulmonar se aproxima la relación sigmoidea entre P_p y V_l mediante las relaciones lineales (5.8) y (5.9), válidas en el rango ventilatorio bajo estudio.
- La variación de V_A y f_R genera cambios en R_{eq} y E_{eq} susceptibles de ser aproximados mediante planos linealmente dependientes de V_A y f_R , de tal manera que para simular la componente mecánica de un paciente con EPOC, R_{rs} y E_{rs} son reemplazados por:

$$R_{rs} = 12.5828 - 0.1418 \cdot f_R - 0.1280 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 20.7231 + 0.5942 \cdot f_R - 2.6949 \cdot V_l \quad (5.15)$$

Donde f_R tiene unidades de *resp/min* y V_l de litros. V_l es el volumen pulmonar ($FRC + V_T - V_D$).

Análogamente, para simular la componente mecánica de un paciente con EPR se utilizan las expresiones de resistencia y elastancia del sistema respiratorio:

$$R_{rs} = 8.4769 - 0.0016 \cdot f_R - 1.5627 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 9.9651 + 0.0780 \cdot f_R + 2.2583 \cdot V_l \quad (5.16)$$

5.4. Predicción en patologías obstructivas

Las patologías obstructivas se caracterizan por una elevada resistencia en la vía aérea intermedia e inferior, particularmente notorias durante la fase de espiración. Dicho aumento en la resistencia causa hiperinflación dinámica e hipercapnia pues la duración de la fase espiratoria es insuficiente para exhalar el gas con alto contenido de CO_2 que está alojado en los pulmones. El patrón ventilatorio en estos pacientes se caracteriza por una frecuencia respiratoria alta con fases inspiratorias más cortas que las espiratorias, lo cual conlleva hipoxemia pues la fase inspiratoria es extremadamente corta para inhalar aire suficientemente fresco. Durante ejercicio incremental, el patrón ventilatorio se ve afectado por nuevas componentes pues el metabolismo aumenta y en consecuencia se incrementan el consumo de O_2 y la producción de CO_2 . Estos pacientes requieren aumentar la presión muscular para superar la resistencia al flujo en la vía aérea y con este aumento aparece la sensación de disnea que sólo pueden aliviar en parte respirando más rápido y reduciendo el volumen circulante [8] [9].

Cuando en la simulación de patologías obstructivas se utiliza un modelo simple de la mecánica ventilatoria formado por una única componente resistiva y otra elástica, se llega a algunas incongruencias debidas a la simplicidad del modelo [10].

En esta sección se presentan la metodología y los resultados correspondientes a la predicción del patrón respiratorio de pacientes con *EPOC* utilizando los modelos que proporcionan mejores resultados en sujetos sanos. Dichos modelos son $MSR1_{alt}$ y $MSR5$. No se utiliza el clasificador estadístico, pues no se desea predecir la respuesta ventilatoria a partir de la información basal. Con el fin de dotar a los dos modelos de la capacidad para simular patologías respiratorias, ha sido introducida la planta mecánica de $MMV2$ linealizada mediante el procedimiento descrito en la sección anterior.

Integrar un modelo de la mecánica ventilatoria en cualquiera de los modelos antes mencionados tiene el inconveniente que el patrón respiratorio (f_R y V_T entre ellos) se determina a partir de la minimización del trabajo químico y mecánico. Este último depende de la resistencia y la elastancia que a su vez dependen de f_R y V_T que han de ser determinadas al final de la minimización. El problema se resuelve de forma iterativa. Se suponen unos valores determinados (hipotéticos) de f_{R-hip} y V_{T-hip} y de R_{rs} y E_{rs} asociados. Entonces se evalúa el patrón ventilatorio a partir de la optimización y se observa si los valores de f_{R-SIM} y V_{T-SIM} obtenidos son aproximadamente iguales a los supuestos ($f_{R-SIM} \approx f_{R-hip}$, $V_{T-SIM} \approx V_{T-hip}$). Si no es así, se repite el proceso con los últimos valores de f_R y V_T utilizados. El proceso iterativo finaliza cuando se alcanza $f_{R-SIM} \approx f_{R-hip}$, $V_{T-SIM} \approx V_{T-hip}$.

Por tanto, el controlador debe realizar cálculos adicionales que le permitan obtener, en cada iteración de la optimización, el valor de R_{eq} y E_{eq} (R_{rs} y E_{rs}) correspondientes a cada patología según las ecuaciones (5.15) y (5.16). En la Figura 5.11 se muestra el diagrama de bloques de $MMV2$ integrado en $MSR1$, que es la forma general que se ha utilizado para introducir la planta mecánica linealizada a cualquiera de los dos modelos estudiados en esta sección.

Con el fin de garantizar la convergencia del controlador hacia una solución con sentido fisiológico se establecen las siguientes restricciones en el algoritmo de minimización del controlador respiratorio:

- V_A , f_R , R_{eq} y E_{eq} deben ser positivos.
- La relación I:E que define el ratio entre la duración de las fases inspiratoria y espiratoria debe estar en el rango fisiológico [1:4, 4:1] [11] [12].

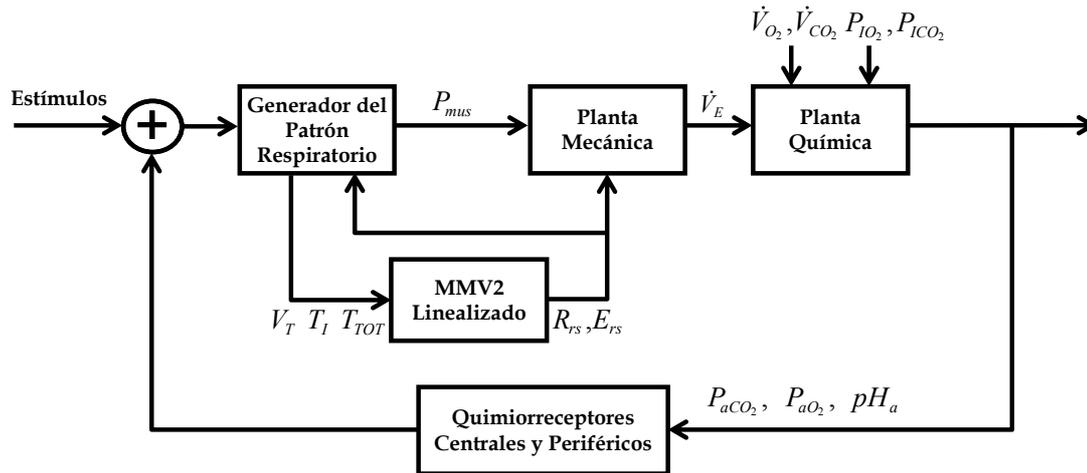


Figura 5.11: Diagrama de bloques del modelo no lineal con la mecánica ventilatoria MMV2 [5] [4] introducida en MSR1[13].

Se calcula el error de predicción entre el patrón respiratorio de cada paciente (variables T_I , T_{TOT} y V_T) y el generado por cada modelo ($MSR1_{alt}$ y $MSR5$). En los dos casos, los parámetros θ_{opt} utilizados para configurar los modelos son los correspondientes a los sujetos sanos (Tabla 4.3 y Tabla 4.8), de tal manera que la única diferencia respecto a los modelos utilizados para predecir el patrón respiratorio en sujetos sanos es la utilización de la planta mecánica linealizada. Se utilizan los coeficientes de linealización hallados para una población de pacientes con EPOC de características similares a la población en estudio [5] (ecuación (5.15)).

En la Tabla 5.4 se muestran los resultados obtenidos en el cálculo del error de predicción con $MSR1_{alt}$ y $MSR5$.

Tabla 5.4: Capacidad de predicción de $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ configurados para la simulación de patologías obstructivas mediante la utilización de la planta mecánica MMV2 [5] linealizada.

MODELO	VARIABLES VENTILATORIAS			EP (%)
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{alt}$	29.13 ± 26.29	19.33 ± 9.09	19.35 ± 9.24	22.60 ± 13.48
$MSR5$	31.92 ± 30.54	20.97 ± 11.01	20.78 ± 11.21	24.56 ± 16.42

Como puede apreciarse en la tabla anterior los errores de predicción entre los dos modelos son similares y relativamente bajos si se tiene en cuenta la variabilidad intersujetos en los pacientes con EPOC (20.36 ± 2.64 %, ver Tabla 5.2). Se destaca la elevada dispersión, debida a los diferentes estadios de la patología, pues, si bien todos los pacientes han sido diagnosticados como EPOC, y los resultados espirométricos así lo

señalan (ver Figura 2.13), cada paciente padece un grado diferente de la enfermedad. En la Figura 5.12 se muestra mediante un gráfico de barras el error de predicción por variables y global de $MSR1_{alt}$ en cada uno de los 10 casos estudiados.

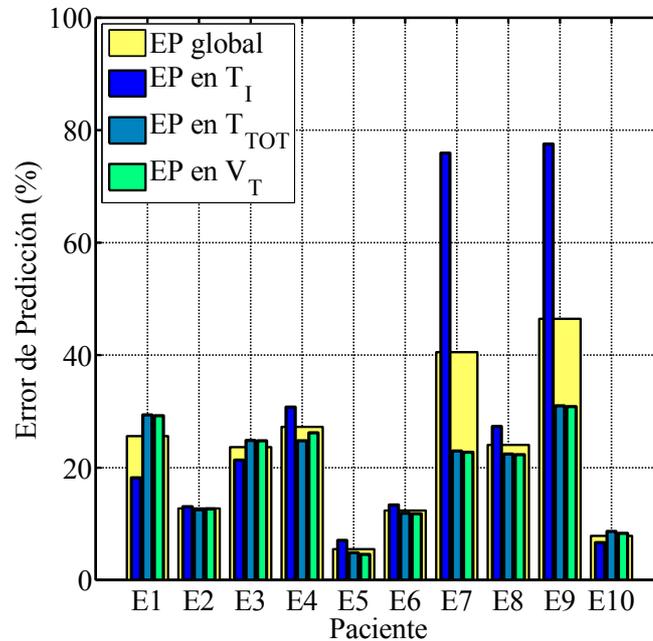


Figura 5.12: Error de predicción porcentual de $MSR1_{alt}$ en cada uno de los pacientes con EPOC. Se muestran por separado el error en cada variable y el promedio (global).

La Figura 5.12 es similar a la que se obtiene con $MSR5$. Como puede verse, los mayores errores se presentan en la predicción de los pacientes E7 y E9, en los cuales el error de predicción global supera el 30%, siendo T_I la variable con más error. En la Figura 5.13 se muestran las curvas de las variables del modelo $MSR1_{alt}$ y los datos del grupo de pacientes con EPOC. Se resaltan en color verde los puntos correspondientes a los pacientes E7 y E9.

Los pacientes E7 y E9 son pacientes con EPOC con un patrón respiratorio caracterizado por frecuencias respiratorias más rápidas que los demás, inclusive a nivel basal presentan frecuencias de más de 30 resp/min con marcada reducción de T_I . Este patrón respiratorio es característico de pacientes con EPOC en un estadio más avanzado de la enfermedad [2]. La anterior apreciación es corroborada por la marcada intolerancia al ejercicio encontrada en estos sujetos y mencionada anteriormente (ver Figura 5.1). Para mejorar la predicción en dichos casos, es necesario tener en cuenta en la planta mecánica las características de pacientes con EPOC crónico.

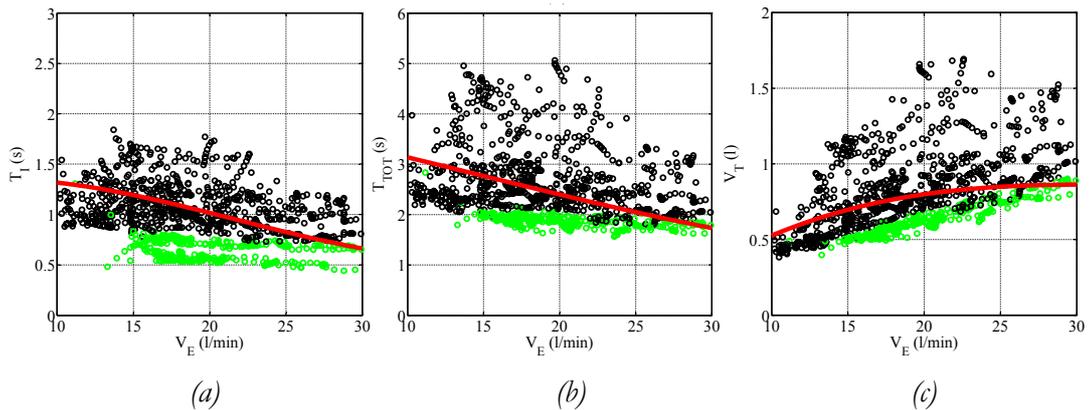


Figura 5.13: Comparación entre las curvas de las variables del modelo $MSR1_{alt}$ en función de \dot{V}_E y los datos experimentales de 10 pacientes con EPOC. T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c). En la nube de puntos se resaltan en color verde los datos correspondientes a los pacientes E7 y E9. En $MSR1_{alt}$ ha sido introducido $MMV2$ linealizado con las ecuaciones (5.15).

5.5. Predicción en patologías restrictivas

Las patologías restrictivas, como se ha descrito en el capítulo 2, obedecen a diferentes anomalías que comprometen uno o más componentes elásticos del sistema de mecánica ventilatoria. Por tanto, siendo rigurosos, la predicción del patrón respiratorio de pacientes restrictivos requiere el conocimiento previo del tipo de patología restrictiva que se quiere simular. Los datos experimentales con que se cuenta en esta tesis, corresponden a pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar restrictiva, lo cual indica que la afección que genera su restricción afecta la compliancia pulmonar. Por este motivo, para simular dicha patología se modifica la elastancia pulmonar, mientras que las elastancias de la vía aérea y torácica permanecen inalteradas.

El patrón respiratorio de pacientes con patología restrictiva se caracteriza por respiración rápida y superficial, pero a diferencia de los pacientes con EPOC, en los pacientes con EPR, el volumen alojado en los pulmones es muy reducido debido a la baja contracción producida por el endurecimiento del parénquima pulmonar. En lo que se refiere a los gases arteriales, los pacientes restrictivos presentan hipocapnia y una elevada hipoxemia [2].

A continuación se presenta un estudio comparativo de la capacidad de predicción de los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ a los que se ha integrado la planta mecánica $MMV2$ configurada para una elastancia pulmonar incrementada según parámetros dados por Zhao, et al. [4] y linealizada con la ecuación (5.16).

El procedimiento consistente en introducir el modelo linealizado de la mecánica ventilatoria en modelos complejos del sistema respiratorio análogamente al caso de patologías obstructivas. Al igual que en el caso de los pacientes obstructivos, se compara la capacidad de predicción de los modelos que resultaron más relevantes en la predicción del patrón respiratorio de sujetos sanos, a los que se ha integrado la planta mecánica de *MMV2* linealizada ($MSR1_{alt}$ y $MSR5$).

Cada modelo se configura para la simulación de la patología restrictiva (*EPR*) utilizando para la componente mecánica, los coeficientes de linealización encontrados para una población de pacientes con *EPR* de características similares a la población en estudio [4], ecuación (5.16).

Se realiza la simulación iterativa, igual como se describe en la sección 5.4. En la Tabla 5.5 se muestran los resultados obtenidos en el cálculo del error de predicción con los modelos incluidos en el estudio.

Tabla 5.5: Capacidad de predicción de $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ configurados para la simulación de patologías restrictivas mediante la utilización de la planta mecánica *MMV2* [5] linealizada.

MODELO	VARIABLES VENTILATORIAS			EP (%)
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{alt}$	23.63 ± 11.89	13.68 ± 5.99	13.80 ± 5.78	17.04 ± 5.98
$MSR5$	24.01 ± 13.19	13.93 ± 5.43	14.31 ± 4.80	17.42 ± 5.77

Como puede apreciarse en la tabla anterior los errores de predicción son prácticamente iguales en los dos modelos (ligeramente inferiores en $MSR1_{alt}$). Igual que en el caso obstructivo, los errores mayores se encuentran en la variable T_I . La dispersión en los datos experimentales es mayor en esta variable que en T_{TOT} y V_T (ver Figura 5.3). Sin embargo, los errores son del mismo orden que la dispersión (EP promedio y la variabilidad inter-sujeto se encuentran alrededor del 17%). La evidente dispersión puede ser debida a los diferentes estadios de la patología, pues es lógico que cada paciente padezca un grado diferente de la enfermedad. En la Figura 5.14 se muestra mediante un gráfico de barras el error de predicción por variables de $MSR1_{alt}$ en cada uno de los pacientes estudiados.

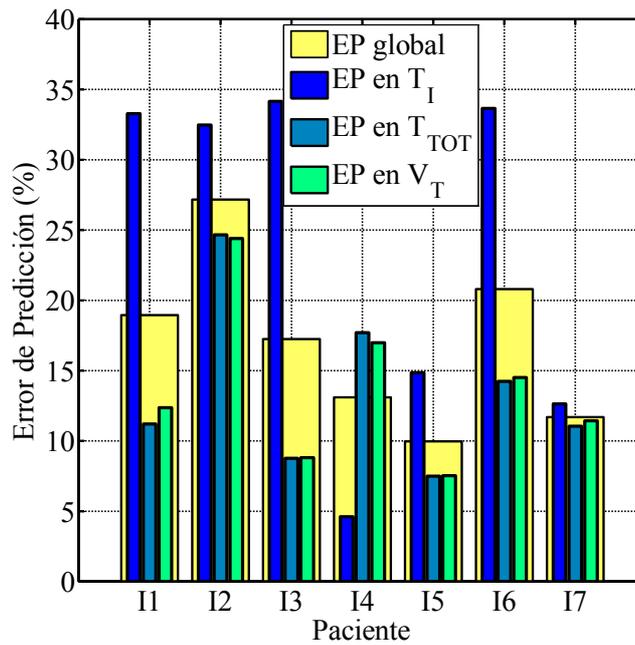


Figura 5.14: Error de predicción porcentual de $MSR1_{alt}$ en cada uno de los pacientes con EPR. Se muestran por separado el error en cada variable y el promedio (global).

En la Figura 5.15 se muestran las curvas de las variables T_I , T_{TOT} y V_T del modelo $MSR1_{alt}$ y los datos del grupo de pacientes con EPR. La predicción con $MSR5$ no difiere sensiblemente de la realizada por $MSR1_{alt}$.

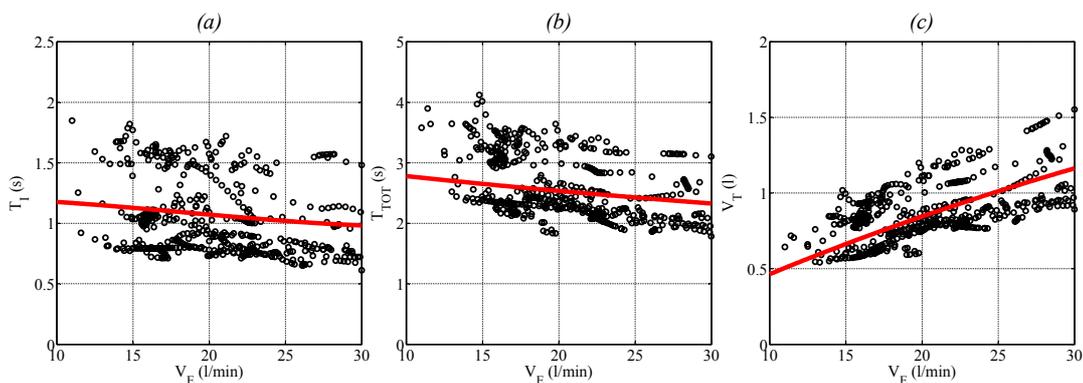


Figura 5.15: Comparación entre las curvas de las variables del modelo $MSR1_{alt}$ en función de \dot{V}_E y los datos experimentales de 7 pacientes con EPR. T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c). En $MSR1_{alt}$ ha sido introducido MMV2 linealizado con la ecuación (5.16).

De la observación de las gráficas que aparecen en la Figura 5.15 se puede inferir que el error de predicción en los dos modelos es debido a la dispersión de los datos, que a su vez es producida por los diferentes niveles de gravedad de cada paciente. Tal como sucedía con los pacientes con EPOC, para mejorar la predicción de pacientes con EPR,

es necesario tener en cuenta en la planta mecánica las características de pacientes con *EPR* crónico. En la siguiente sección se analiza la capacidad de predicción del modelo cuando se configura la planta mecánica para diferentes niveles de enfermedad obstructiva y restrictiva.

5.6. Predicción en pacientes obstructivos y restrictivos mediante un clasificador basado en el nivel de enfermedad

5.6.1. Metodología

Si se considera la dispersión del patrón ventilatorio en los colectivos de pacientes con *EPOC* y con *EPR*, los modelos evaluados en las secciones anteriores predicen correctamente dicho patrón. Este resultado demuestra la funcionalidad de integrar una planta linealizada de la mecánica ventilatoria en los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$. Sin embargo, en esta sección se propone una modificación mediante un clasificador que introducido en los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ mejora su capacidad de predecir el patrón ventilatorio de pacientes con diferentes niveles de enfermedad respiratoria.

Como se ha mencionado previamente los diferentes patrones ventilatorios presentes en los pacientes respiratorios son debidos a que cada paciente padece un nivel diferente de enfermedad y ajusta su patrón ventilatorio a las condiciones de la patología. En este sentido, se propone utilizar la versatilidad para simular patologías respiratorias de la cual han sido dotados los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ mediante la componente mecánica linealizada, con el fin de identificar el nivel de gravedad de determinado paciente respiratorio. Esto se puede conseguir midiendo la proximidad entre el patrón ventilatorio del paciente en estudio para un nivel de demanda ventilatoria dado y diferentes patrones del modelo generados mediante la simulación de varios niveles de gravedad de la enfermedad. Si bien este procedimiento no tiene una aplicación clínica demostrable, resulta muy útil para identificar el patrón ventilatorio de determinado paciente en un paso previo a la simulación de su respuesta respiratoria con cualquier otro nivel de ventilación. En la Figura 5.16 se describe gráficamente mediante un diagrama de bloques la adecuación de los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ para predecir la respuesta de un paciente respiratorio ante cualquier nivel de estímulo a partir del conocimiento de su patrón para un nivel de ventilación dado.

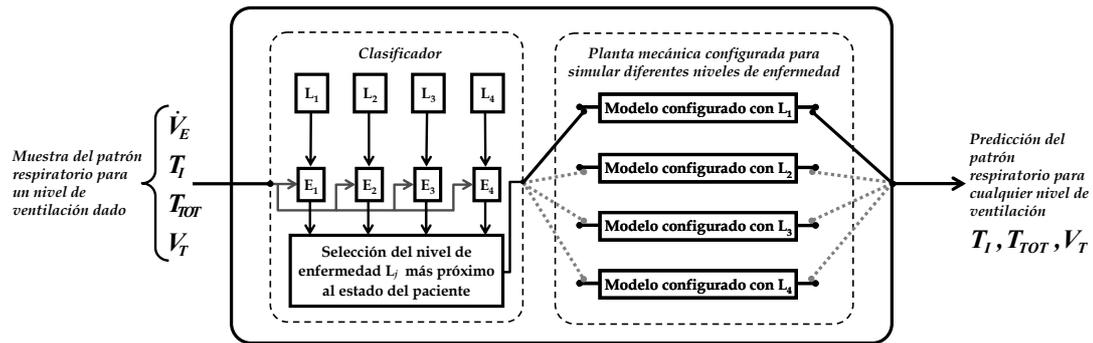


Figura 5.16: Diagrama de bloques del modelo del sistema respiratorio para la predicción del patrón ventilatorio ante un estímulo determinado en pacientes con enfermedades respiratorias a partir de una o más muestras de su patrón ventilatorio.

El núcleo central del modelo mostrado en la Figura 5.16 lo constituye la posibilidad de configurar la planta mecánica para simular cuatro diferentes niveles de enfermedad respiratoria (L_1, L_2, L_3 y L_4). Más adelante en esta sección se describe la configuración utilizada para obtener dichos niveles de enfermedad respiratoria.

El bloque clasificador utiliza una muestra del patrón ventilatorio del paciente para un determinado nivel de ventilación, es decir, el valor de las variables T_I, T_{TOT} y V_T . El propósito es identificar cuál de las configuraciones del modelo (L_1, L_2, L_3 y L_4) genera el patrón ventilatorio más próximo a la muestra. La proximidad de cada una de las configuraciones del modelo al patrón ventilatorio del sujeto se obtiene calculando el error cuadrático medio con la expresión (4.21). Una vez se ha identificado el nivel de enfermedad del paciente (L_j), se realiza la predicción de la respuesta para diferentes niveles de demanda con la planta mecánica del modelo configurada para simular el nivel de enfermedad L_j .

La configuración de la planta mecánica no lineal para simular los cuatro diferentes niveles de enfermedad respiratoria se realiza escalando las modificaciones realizadas por Barbini, et al. [5] para simular el caso *EPOC* y las realizadas por Zhao, et al. [4] para simular los pacientes con *EPR*. En ambos casos, L_2 se ha definido como el nivel de enfermedad respiratoria asociado a los valores propuestos por los autores antes citados y ya utilizados en las ecuaciones (5.5) y (5.7). L_1 representa un caso menos obstructivo o restrictivo que L_2 , mientras L_3 y L_4 corresponden a mayores niveles de enfermedad que L_2 .

➤ EPOC

Los valores utilizados para configurar los diferentes niveles de enfermedad obstructiva se obtuvieron modificando de forma proporcional los parámetros relacionados con la patología. A medida que se agrava la enfermedad pulmonar obstructiva aumentan las resistencias de la vía aérea inferior (R_l) e intermedia (R_c), y se reducen la elastancia de la vía aérea (E_{aw}) y el volumen de la vía aérea intermedia o central (V_c). Por otra parte la hiperinflación dinámica hace que la capacidad residual funcional (FRC) aumente, reduciendo sensiblemente la capacidad inspiratoria, de tal manera que el rango posible para el volumen circulante se restringe (ver Figura 1.7). En la Tabla 5.6 se muestran los valores asignados a dichos parámetros.

Tabla 5.6: Valores asignados a los parámetros del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria que cambian en función del nivel de EPOC.

NIVEL DE EPOC	V_c (l)	K_4 (cmH ₂ O s)	E_{aw}		FRC (l)
			a (cmH ₂ O ⁻¹)	b (cmH ₂ O)	
L₁	0.0696	19.00	0.70	4.00	2.53
L₂	0.0689	47.50	1.05	6.00	3.00
L₃	0.0687	76.00	1.23	7.00	3.52
L₄	0.0684	152.00	1.40	8.00	4.84

En cada uno de los casos se linealiza siguiendo el mismo procedimiento de la subsección 5.3.5 y se obtienen las siguientes expresiones para la resistencia y la elastancia:

$$L1: R_{rs} = 9.5508 - 0.0134 \cdot f_R - 0.9571 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 15.2462 + 0.1870 \cdot f_R - 1.1635 \cdot V_l \quad (5.17)$$

$$L2: R_{rs} = 12.5828 - 0.1418 \cdot f_R - 0.1280 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 20.7231 + 0.5942 \cdot f_R - 2.6949 \cdot V_l \quad (5.18)$$

$$L3: R_{rs} = 12.0504 - 0.1703 \cdot f_R + 0.1134 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 24.4603 + 0.6009 \cdot f_R - 2.3552 \cdot V_l \quad (5.19)$$

$$L4: R_{rs} = 12.4123 - 0.1912 \cdot f_R + 0.0883 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 30.1066 + 0.4719 \cdot f_R - 1.5898 \cdot V_l \quad (5.20)$$

En la Figura 5.17 se muestran los datos experimentales de los 10 pacientes con EPOC durante la prueba de ejercicio y las curvas de la respuesta de $MSR1_{alt}$ configurado con los cuatro diferentes niveles de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En las gráficas de la Figura 5.17 sólo se presentan los trazados correspondientes a $MSR1_{alt}$ ya que los de $MSR5$ son muy similares a estos. En la sección siguiente se realiza la validación de los dos modelos en la predicción de las patologías respiratorias y se presentan los correspondientes errores de predicción.

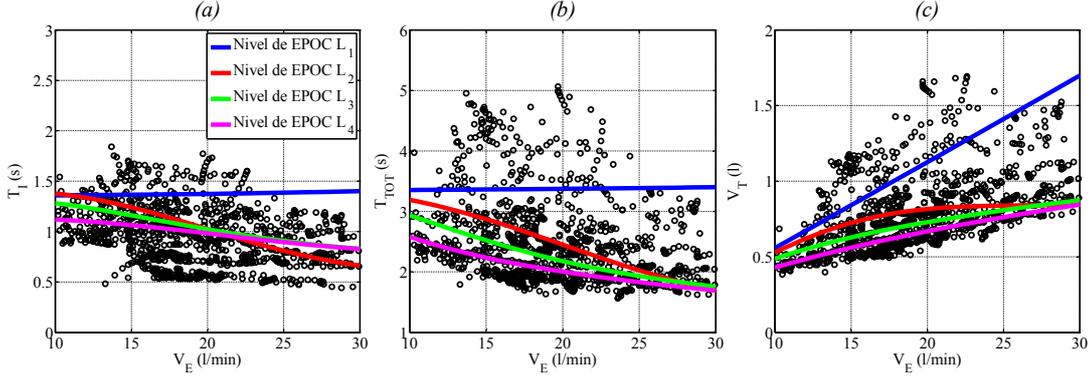


Figura 5.17: Comparación de datos experimentales con cuatro diferentes configuraciones de la planta mecánica de $MSR1_{alt}$ para simular diferentes niveles de EPOC. T_1 en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c).

➤ EPR

La configuración de los diferentes niveles de la enfermedad pulmonar restrictiva está basada en la modificación de la curva sigmoidea que describe el comportamiento de la elastancia pulmonar (E_l , ecuación (5.9)). Además se modifica ligeramente el volumen localizado en la vía aérea intermedia (V_c) y se cambia la capacidad residual funcional (FRC) que disminuye a medida que la enfermedad restrictiva se agrava a causa del endurecimiento del parénquima pulmonar. En la Tabla 5.7 se muestran los valores asignados a dichos parámetros en el caso de pacientes restrictivos.

Tabla 5.7: Valores asignados a los parámetros del modelo no lineal de la mecánica ventilatoria que cambian en función del nivel de EPR.

NIVEL DE EPR	V_c (l)	E_l				FRC (l)
		a_v (l)	b_v (l)	c_v (cmH ₂ O)	d_v (cmH ₂ O)	
L₁	0.0744	1.40	5.40	7.50	3.40	2.09
L₂	0.0735	1.00	2.60	13.30	5.84	1.50
L₃	0.0729	0.80	2.10	20.00	7.00	1.32
L₄	0.0726	0.60	1.60	27.00	10.00	0.88

En cada uno de los casos se linealiza siguiendo el mismo procedimiento de la subsección 5.3.5, tal y como se realizó con los niveles de enfermedad obstructiva y se obtienen las siguientes expresiones para la resistencia y la elastancia en pacientes con EPR a diferentes niveles de enfermedad:

$$L1: R_{rs} = 6.3793 - 0.0006 \cdot f_R - 0.7594 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 11.3566 + 0.0388 \cdot f_R - 0.0844 \cdot V_l \quad (5.21)$$

$$L2: R_{rs} = 8.4769 - 0.0016 \cdot f_R - 1.5627 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 9.9651 + 0.0780 \cdot f_R + 2.2583 \cdot V_l \quad (5.22)$$

$$L3: R_{rs} = 7.4676 - 0.0011 \cdot f_R - 1.2048 \cdot V_l; \quad E_{rs} = 14.4988 + 0.0722 \cdot f_R + 2.8725 \cdot V_l \quad (5.23)$$

$$L4: R_{rs} = 8.2807 - 0.0016 \cdot f_R - 1.6395 \cdot V_I; \quad E_{rs} = 18.6530 + 0.1173 \cdot f_R + 5.9939 \cdot V_I \quad (5.24)$$

En la Figura 5.18 se grafican los datos experimentales de 7 pacientes con *EPR* durante ejercicio incremental y los resultados de la simulación realizada con *MSR1_{alt}* configurado con los valores descritos en la Tabla 5.7. Los resultados obtenidos con *MSR5* son muy similares a los de *MSR1_{alt}*. Como se ha mencionado anteriormente, en la siguiente sección se muestran los resultados del error de predicción de los dos modelos utilizando el clasificador descrito en esta sección.

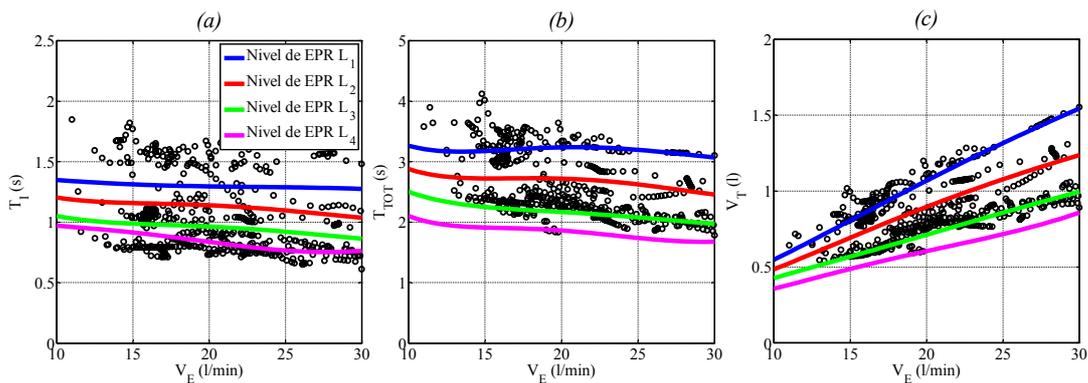


Figura 5.18: Comparación de datos experimentales con cuatro diferentes configuraciones de la planta mecánica de *MSR1_{alt}* para simular diferentes niveles de *EPR*. T_I en (a), T_{TOT} en (b) y V_T en (c).

5.6.2. Validación

La validación de los modelos *MSR1_{alt}* y *MSR5* con la planta mecánica linealizada y mejorados mediante la inserción del clasificador descrito en la sección anterior, se realiza con la misma base de datos con respecto a la que se ha calculado el error de predicción en las secciones 5.5 y 5.6. El proceso de validación que es descrito mediante un diagrama de bloques en la Figura 5.19, consiste en el cálculo del error de predicción obtenido al seleccionar de forma aleatoria una determinada muestra del patrón ventilatorio del paciente del cual se quiere predecir su patrón ventilatorio ante un estímulo determinado. Después, el proceso de simulación es el descrito en la sección 5.6. Este procedimiento se repite *N* veces, generando *N* valores de EP para ese sujeto. La metodología de validación que se describe a continuación es aplicable en el caso de las dos patologías en estudio.

El diagrama de bloques de la Figura 5.19 describe el proceso de validación, en el cual se diferencian dos fases. La primera consiste en la configuración de la planta mecánica linealizada para simular los cuatro diferentes niveles de enfermedad obstructiva o restrictiva (L_1, L_2, L_3 y L_4) descritos en la sección 5.6. Se simulan estos cuatro niveles de

enfermedad con diferentes niveles de demanda ventilatoria de tal manera que se tienen cuatro patrones ventilatorios correspondientes a los diferentes niveles de enfermedad.

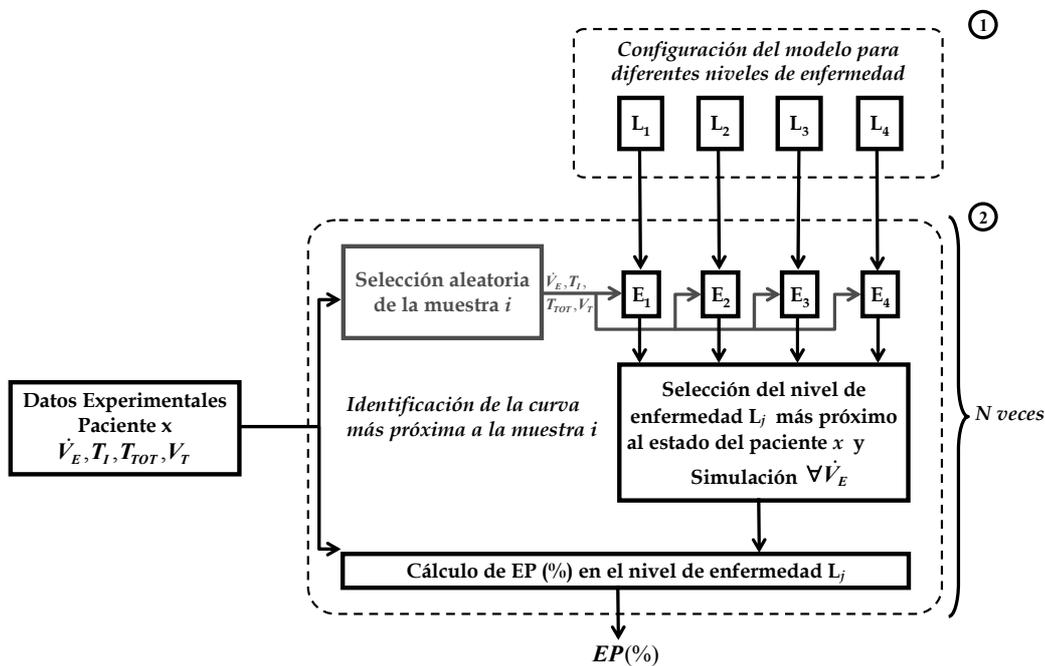


Figura 5.19: Diagrama de bloques del proceso de validación mediante estimación del error de predicción a partir de la selección de un determinado número de muestras aleatorias.

La fase (2) del proceso de validación se realiza N veces. En cada caso i se selecciona de forma aleatoria una muestra (i) de la demanda ventilatoria ($\dot{V}_E(i)$) y su correspondiente patrón ventilatorio ($T_I(i), T_{TOT}(i)$ y $V_T(i)$). Posteriormente se evalúa la proximidad de dicha muestra a cada uno de los cuatro patrones ventilatorios obtenidos en la fase (1), calculando el error cuadrático medio (ecuación (4.21)), de tal manera que en cada caso se obtienen cuatro medidas de distancia (E_1, E_2, E_3 y E_4) de la i -ésima muestra a cada una de las curvas generadas por el modelo en los niveles de enfermedad L_1, L_2, L_3 y L_4 . A continuación se selecciona el nivel de enfermedad L_j al cuál es más próximo el patrón ventilatorio del paciente x , y se calcula el error de predicción (EP)⁹ del modelo con la configuración L_j a lo largo de la totalidad de la prueba de ejercicio. Finalmente, tras realizar N iteraciones, se obtienen N errores de predicción correspondientes a las N muestras tomadas aleatoriamente del patrón ventilatorio del paciente x (se considera $N=50$).

⁹ Para calcular el EP en cada iteración, se utilizan las ecuaciones (2.77) y (2.78).

En la Tabla 5.8 se muestran los resultados correspondientes al cálculo del error de predicción de $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ en pacientes con *EPOC* con demanda ventilatoria incremental.

Tabla 5.8: Error de predicción de $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ en *EPOC*. Se muestran valores de EP (%) en promedio y desviación estándar global y por variable.

MODELO	ERROR PROMEDIO POR VARIABLE (%)			EP (%)
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{alt}$	26.42 ± 28.51	10.93 ± 4.10	11.01 ± 4.35	16.12 ± 8.92
$MSR5$	29.66 ± 31.32	12.50 ± 4.88	12.32 ± 5.07	18.16 ± 9.96

Como puede verse en la tabla anterior, el error de predicción promedio en el colectivo de pacientes con *EPOC* se reduce una proporción del 29% con $MSR2_{alt}$ (de 22.60 ± 13.48 a 16.12 ± 8.92) y 26% con $MSR5$ (de 24.56 ± 16.42 a 18.16 ± 9.96) al introducir el clasificador basado en el nivel de enfermedad. Además se reduce la desviación estándar del error entre variables.

En la Figura 5.20 se presentan dos gráficas correspondientes al error de predicción en los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ obtenido en la predicción del patrón ventilatorio de cada paciente del grupo. La desviación estándar graficada con un trazo rojo representa la dispersión debida a la selección aleatoria de 50 muestras, según el procedimiento de validación.

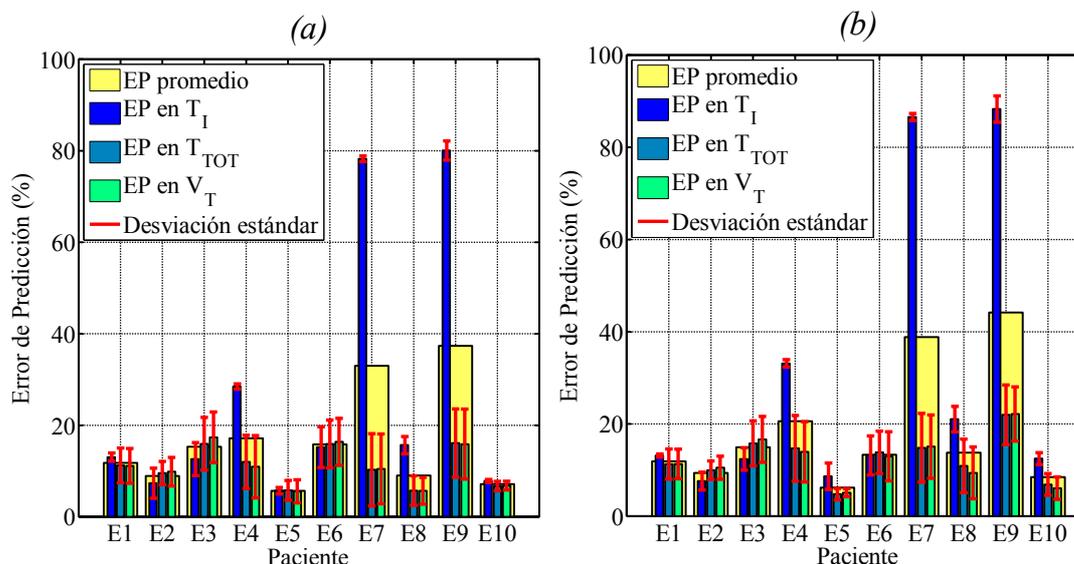


Figura 5.20: Promedio y desviación estándar del error de predicción obtenido en 50 casos del procedimiento de validación aplicado en cada caso del colectivo de pacientes con *EPOC*. Errores obtenidos en $MSR1_{alt}$ en (a) y en $MSR5$ en (b).

Como puede verse en la Figura 5.20 la dispersión del error en la mayoría de casos, independientemente del modelo, es bastante baja. Ello significa que el EP en cada sujeto no depende de la muestra del patrón escogido para asignarle un nivel de enfermedad y obtener un patrón durante todo el rango de demanda ventilatoria de interés. Se observa un error elevado alrededor del 80% sólo para T_I y en sólo dos pacientes. En promedio T_I tiene valores de $0.55 \pm 0.04 s$ para E7 y de $0.57 \pm 0.05 s$ para E9 y según la simulación realizada, T_I es en promedio de $0.92 \pm 0.14 s$ para el nivel de enfermedad L_4 en el cual son clasificados los pacientes E7 y E9. Si bien un nivel de error del 80% es muy elevado se debe tener en cuenta que pequeños cambios en la magnitud de T_I representan grandes errores debido a la escala de esta variable.

En la Tabla 5.9 se muestran los resultados de calcular el error de predicción con $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ utilizando el clasificador basado en el nivel de enfermedad en pacientes con EPR durante diferentes niveles de demanda ventilatoria.

Tabla 5.9: Error de predicción de $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ en EPR . Se muestran valores de EP (%) en promedio y desviación estándar global y por variable.

MODELO	ERROR PROMEDIO POR VARIABLE (%)			EP (%)
	T_I	T_{TOT}	V_T	
$MSR1_{alt}$	15.11 ± 3.08	11.46 ± 3.49	11.39 ± 3.46	12.65 ± 2.13
$MSR5$	15.25 ± 3.39	11.44 ± 3.52	11.44 ± 3.47	12.71 ± 2.20

En el caso de los pacientes con EPR , el error de predicción global se reduce en proporciones de 25.76% en $MSR1_{alt}$ (de 17.04 ± 5.98 a 12.65 ± 2.13) y 27.64% en $MSR5$ (de 17.42 ± 5.77 a 12.71 ± 2.20) al utilizar el clasificador descrito en la sección anterior. Particularmente se reduce significativamente el error en T_I , lo cual ayuda a reducir la dispersión del error entre variables.

En la Figura 5.21 se muestra el resultado del procedimiento de validación de los modelos $MSR2_{alt}$ y $MSR5$. En dichas gráficas aparecen el promedio y la desviación estándar del error obtenido en la predicción del patrón ventilatorio de cada paciente del grupo, en 50 casos. Como en el caso $EPOC$, la desviación estándar (trazo rojo) no es elevada, lo que significa que el EP no depende de la muestra del patrón escogido de entre los datos.

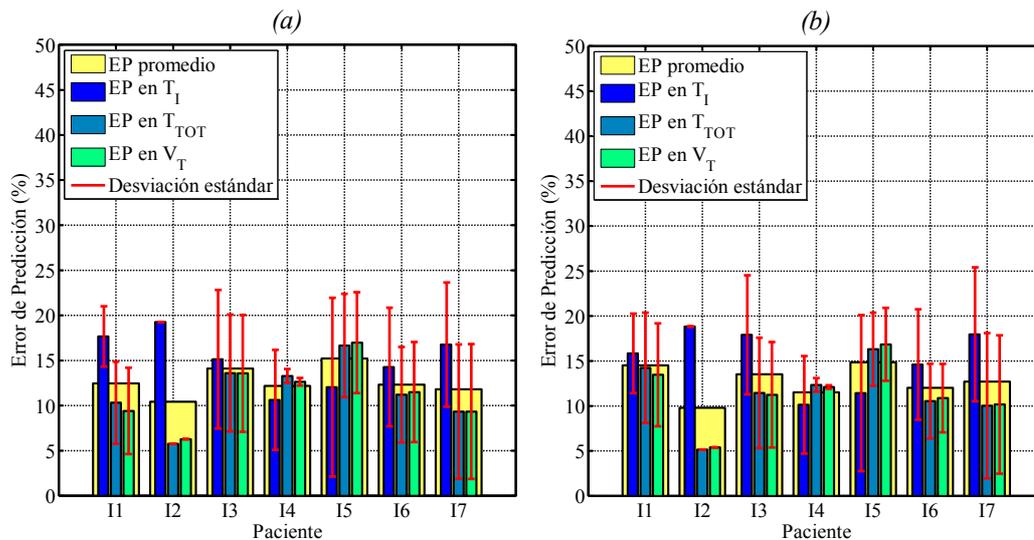


Figura 5.21: Promedio y desviación estándar del error de predicción obtenido en 50 casos del procedimiento de validación aplicado en cada caso del colectivo de pacientes con EPR. Errores obtenidos en $MSR1_{alt}$ en (a) y en $MSR5$ en (b)

5.7. Discusión y conclusiones

En este capítulo se han propuesto adecuaciones a los modelos respiratorios obtenidos en el capítulo 4, dotándolos de capacidad predictiva de la respuesta del sistema respiratorio al ejercicio, cuando es afectado por enfermedades respiratorias comunes. Para esto se ha desarrollado una metodología basada en computación numérica y linealización, mediante la cual, de forma idónea, se ha conseguido introducir un modelo no lineal del sistema de mecánica ventilatoria, a los modelos complejos del sistema respiratorio presentados en el capítulo anterior.

Se ha llevado a cabo una exploración de datos experimentales relativos a dos poblaciones de pacientes diagnosticados como *EPOC* y *EPR*, consistente en el cálculo del umbral anaeróbico y la respuesta compensatoria que han permitido definir el rango de ventilación del estudio entre 10 y 30 l/min (antes de RC) garantizando que la relación entre ventilación y estímulo sea lineal. Adicionalmente se ha evaluado la gravedad de la enfermedad respiratoria de cada paciente mediante el registro de la tolerancia al ejercicio y el análisis de la espirometría forzada. También se ha estudiado la variabilidad intra- e inter-sujeto del patrón ventilatorio con el fin de establecer las metas de predicción con los modelos en 20.98 % para el caso *EPOC* y 17.60 % para el caso *EPR* (variabilidad inter-sujeto).

Con el fin de utilizar el modelo no lineal de la mecánica ventilatoria en modelos concebidos para simular ventilación espontánea de sujetos sanos, se ha realizado un análisis exhaustivo de cada uno de los componentes de la planta mecánica que ha conducido a la linealización del modelo sin prescindir de las características que en trabajos previos permitieron simular patologías respiratorias en espirometría forzada [5] [6] [4]. La componente mecánica obtenida se ha introducido en los modelos completos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ (seleccionados en el capítulo 4) que se basan en el control óptimo. Para obtener el patrón ventilatorio (V_T y f_R entre ellos) es necesario minimizar una función de coste que depende de R_{rs} y E_{rs} que a su vez dependen de V_T y f_R . El problema se ha resuelto mediante un procedimiento iterativo que converge considerando unas restricciones que permiten obtener una solución interpretable fisiológicamente.

Los resultados obtenidos en la simulación de la respuesta ante diferentes niveles de demanda ventilatoria son muy satisfactorios, pues resultan comparables con la variabilidad inter-sujeto encontrada en estos colectivos que, como se ha dicho antes, representa la mejor predicción. Los errores de predicción promedio para pacientes con *EPOC* son de 22.60 ± 13.48 con $MSR1_{alt}$ y 24.56 ± 16.42 con $MSR5$, y para pacientes con *EPR* de 17.04 ± 5.98 con $MSR1_{alt}$ y 17.42 ± 5.77 con $MSR5$. La variable que presenta mayor variación de las tres (T_I, T_{TOT} y V_T) es T_I , pues además, es la que presenta mayor dispersión en los datos experimentales.

Se observa, por ejemplo en la población de pacientes con *EPOC*, que los enfermos más afectados por la enfermedad presentan el mayor error. Se concluye por tanto, que la dispersión de los datos experimentales es debida a los diferentes niveles de gravedad. Para mejorar la predicción, por tanto, es necesario tener en cuenta en la planta mecánica las características de pacientes crónicos. Para ello, se introduce finalmente un clasificador capaz de, a partir de una muestra del patrón respiratorio para una demanda ventilatoria dada, asociar ese paciente a un nivel de gravedad que permitirá predecir su respuesta para cualquier nivel de demanda ventilatoria en el rango en estudio. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones, cuando un paciente con *IRA* ingresa en la UCI o en la Unidad de Semicríticos de un hospital, no se dispone de su historial clínico (que informa de su grado de enfermedad) ni se puede utilizar un clasificador que dependa de sus variables respiratorias a nivel basal (pues cuando ingresa en el hospital, ya se encuentra con una demanda ventilatoria alterada). Por ello, que el clasificador

diseñado se base en una muestra cualquiera del patrón del paciente que corresponde a su estado al ingresar en el hospital, resulta lo más conveniente.

Se han determinado 4 posibles niveles de gravedad de la enfermedad modificando adecuadamente y de forma proporcional a dicho nivel, parámetros de la planta mecánica no lineal, que después es linealizada, asociados con alteraciones fisiológicas dependiendo del tipo de patología. Para *EPOC* se ha aumentado la resistencia de la vía aérea inferior e intermedia, se han reducido la elastancia de la vía aérea y el volumen de la vía aérea intermedia o central. Para *EPR*, se ha aumentado la elastancia pulmonar y se han reducido el volumen de la vía aérea intermedia y la capacidad residual funcional.

Mediante este clasificador se ha conseguido mejorar entre un 26% y un 30% la capacidad de predicción en las dos poblaciones de pacientes respiratorios. Con errores de predicción de alrededor del 12% y el 16% en pacientes con *EPR* y *EPOC* respectivamente.

Se observa que los pacientes con menor tolerancia al ejercicio (más enfermos) se pueden predecir mejor cuando la resistencia de la vía aérea (en el caso *EPOC*) o la elastancia pulmonar (en el caso *EPR*) tienen un mayor aumento en la simulación de la planta mecánica.

Para la validación de los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ con clasificador basado en el nivel de enfermedad, se selecciona aleatoriamente una muestra del patrón de un paciente para un nivel de demanda ventilatoria dado, se determina por proximidad el nivel de enfermedad y se predice su patrón para cualquier nivel de demanda ventilatoria. Este procedimiento se repite 50 veces. La desviación estándar del error de predicción tras la selección de 50 muestras aleatorias tiene un valor comparable con el de la dispersión intra-sujeto promedio, lo cual indica que el error en la predicción no depende de la muestra del patrón seleccionada para clasificar. El procedimiento de validación ilustra la particular utilidad de los modelos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ para la predicción de la respuesta al ejercicio de pacientes respiratorios en cualquier nivel de demanda ventilatoria.

En síntesis, en este capítulo se han presentado dos modelos completos que incluyen una componente mecánica no lineal aproximada por regresión lineal múltiple y que consiguen predecir el patrón ventilatorio de pacientes con *EPOC* y con *EPR* durante diferentes niveles de demanda ventilatoria. Los dos modelos utilizados $MSR1_{alt}$ y $MSR5$ (que fueron determinados y seleccionados en el estudio de sujetos sanos del capítulo 4) presentan errores de predicción similares para la simulación de patologías en ventilación

espontánea. Hay que destacar que *MSR5* al contar con una mayor complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular resulta el adecuado para ser incluido en trabajos futuros dirigidos a predecir el resultado de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio afectado por patologías durante episodios de IRA.

5.8. Bibliografía

- [1] Grupo de Trabajo de la SEPAR, "Pruebas de Ejercicio Cardiopulmonar," *Archivos de Bronconeumología*, vol. 37, no. 7, pp. 247-268, July 2001.
- [2] J. B. West, *Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-Based Approach*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 0-7817-2910-6.
- [3] J. G. Venegas, R. S. Harris, and B. A. Simon, "A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve," *J Appl Physiol*, vol. 84, no. 1, pp. 389-395, Jan. 1998.
- [4] Y. C. Zhao, S. E. Rees, S. Kjaergaard, and S. Andreassen, "Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005 Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2005.
- [5] P. Barbini, G. Cevenini, and G. Avanzolini, "Nonlinear Mechanisms Determining Expiratory Flow Limitation in Mechanical Ventilation: A Model-Based Interpretation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, no. 8, pp. 908-916, Sept. 2003.
- [6] C. Pereira, J. Bohe, S. Rosselli, E. Combourieu, C. Pommier, J.-P. Perdrix, J.-C. Richard, M. Badet, S. Gaillard, F. Philit, and C. Guerin, "Sigmoidal equation for lung and chest wall volume-pressure curves in acute respiratory failure," *J Appl Physiol*, vol. 95, no. 5, pp. 2064-2071, Nov. 2003.
- [7] S. Olafsson and R. E. Hyatt, "Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects," *J Clin Invest.*, vol. 48, no. 3, pp. 564-73, Mar. 1969.
- [8] K. Ferrari, P. Goti, R. Duranti, I. Iandelli, G. Misuri, M. Mancini, E. Rosi, and

- G. Scano, "Breathlessness and control of breathing in patients with COPD," *Monaldi Arch Chest Dis.*, vol. 52, pp. 18-23 , 1997.
- [9] D. E. O'Donnell, "Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease," *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 33, pp. :S647-655, 2001.
- [10] J. Mead, "Mechanical properties of lungs.," *Physiol Rev.*, vol. 41, pp. 281-330, Apr. 1961.
- [11] A. G. H. Cole, S. F. Weller, and M. K. Sykes, "Inverse ratio ventilation compared with PEEP in adult respiratory failure," vol. V10, no. 5, pp. 227-232, Sept. 1984.
- [12] M. J. Tobin, *Principles and practice of mechanical ventilation*. McGraw-Hill, 1994.
- [13] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.

Capítulo 6

Laboratorio virtual para la enseñanza del sistema respiratorio

6.1. Introducción

En los capítulos previos de esta memoria se han estudiado diferentes modelos del sistema respiratorio propuestos en la literatura y se han formulado y validado otros modelos capaces de predecir el patrón ventilatorio de sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias durante estímulos respiratorios. Sin embargo, como ya se comentó en la sub-sección 2.4.2, en todos los casos, no hay una aplicación software o programa que permita la fácil interacción con los modelos, el cambio de parámetros durante una simulación de estímulo respiratorio ni la amigable visualización de las variables que configuran el patrón respiratorio. Todos los resultados se obtienen mediante la implementación de modelos en Simulink con numerosos bloques de gran complejidad o programación en Matlab con la librería de optimización. En este capítulo se describe una aplicación práctica del conocimiento y la experiencia adquiridos en modelado del sistema respiratorio mediante el diseño de un laboratorio virtual (RespiLab) y sesiones prácticas de laboratorio orientados a la enseñanza del funcionamiento del sistema de control respiratorio humano con aplicación en estudios de Ingeniería Biomédica en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). Este laboratorio pretende cumplir el último objetivo de la presente tesis (ver sección 2.5) que incluye:

- Implementación de una herramienta informática basada en el principio de la interactividad, siendo simultáneamente rigurosa en la simulación del comportamiento del sistema respiratorio.
- Diseño de sesiones de laboratorio siguiendo las directrices del Sistema Europeo de Transferencia de Créditos (ECTS).
- Preparación de la documentación necesaria: Manual de usuario, guía de las sesiones de laboratorio, reportes, encuesta, etc.

Si bien el laboratorio virtual, denominado RespiLab, tiene un fin docente, su aplicabilidad se puede ampliar al campo de la investigación y constituye la base para el desarrollo de nuevas y más complejas herramientas con aplicación en el ámbito clínico.

Una herramienta que se ha mostrado muy eficiente para facilitar la introducción en áreas del conocimiento de cierta complejidad y que facilita el intercambio y el diálogo entre personas procedentes de diferentes entornos es la interactividad [1] [2]. La interactividad permite entender y estudiar de forma cualitativa el funcionamiento de un cierto proceso o sistema, y permite, además, entender la influencia de los diferentes parámetros sobre el comportamiento del proceso/sistema. Este entendimiento cualitativo permite al usuario/estudiante crearse un modelo mental del proceso/sistema con el que se está trabajando. Dicho modelo mental resulta de vital importancia en el campo de la bioingeniería pues es el que permite la comunicación entre gente procedente de diferentes ámbitos. Cabe destacar además, que en el campo de la bioingeniería, este modelo mental resulta en muchas ocasiones suficiente pues los ingenieros no siempre necesitan un gran conocimiento de los procesos biológicos o médicos (y viceversa).

Es bien conocido que dentro de las ingenierías la realización de sesiones prácticas que permitan al estudiante interactuar con los procesos estudiados es de vital importancia. En este ámbito la ingeniería biomédica es diferente de otras áreas pues resulta muy complicado realizar experimentos, es decir reproducir situaciones fisiológicas reales. La interacción con el cuerpo humano resulta muy complicada, peligrosa y cara (la realización de experimentos requiere buscar voluntarios y pacientes, disponer de equipamiento específico y seguro, y la aplicación de un conjunto de normativas con fuertes componentes legales y éticos). El laboratorio virtual que se describe en este capítulo tiene el objetivo de minimizar esta problemática y permitir la interacción con el sistema respiratorio humano de forma sencilla, barata y segura. Estos

laboratorios se construyen de forma totalmente interactiva de tal manera que los estudiantes pueden aplicar ensayos de prueba y error que les conduzcan a la creación de modelos mentales del cuerpo humano.

La ingeniería biomédica aplica diferentes campos de la ingeniería al estudio de sistemas biológicos (modelado, simulación y control entre otros). Este trabajo se centra en la aplicación del modelado de sistemas fisiológicos al estudio del funcionamiento normal y patológico del sistema respiratorio humano, con la finalidad de entender el comportamiento del sistema en diferentes situaciones y predecir diferentes variables ante diversos niveles de estímulo y en diferentes escenarios.

Como se ha explicado en los capítulos 1 y 2 de esta memoria, el sistema respiratorio humano es un sistema dinámico altamente no lineal, con múltiples entradas y salidas, retardos puros y que está constantemente interactuando con el entorno [3]. Además este sistema presenta comportamientos muy diferentes en función de si está trabajando en un régimen normal o un régimen patológico. Puede considerarse, además, que el sistema actúa en lazo cerrado pues va adaptando su modo de trabajo a las características del entorno.

El laboratorio virtual que se presenta en las secciones sucesivas, y la guía de laboratorio que lo complementa se proponen para mejorar el proceso de aprendizaje por medio de experimentos guiados, enfocando la atención del estudiante en los parámetros más relevantes. El propósito de las sesiones prácticas, no es que los estudiantes conozcan en detalle el modelo matemático y los bloques que lo componen, si no, que entiendan cualitativamente el comportamiento del sistema respiratorio y su mecanismo de control. De tal manera, que las sesiones prácticas los ayuden en la construcción de su propio modelo mental del sistema respiratorio. Tanto RespiLab, como las sesiones de laboratorio, se han diseñado en el marco del Sistema Europeo de Transferencia de Créditos (ECTS) [4] para facilitar su incorporación en asignaturas que sigan dichas directrices. El laboratorio virtual permite analizar y entender el comportamiento del modo de operación del sistema respiratorio humano de una manera sencilla e interactiva.

En la primera sección se describen los aspectos fundamentales del laboratorio virtual, sus componentes, características y alcance. Posteriormente, se presentan algunos ejemplos del funcionamiento de la herramienta, y finalmente se describe la utilización del laboratorio virtual, junto con las sesiones de laboratorio diseñadas en el marco

ECTS para facilitar su incorporación en cursos Ingeniería Biomédica de segundo y tercer ciclo educativo oficial. En los anexos I, II y III se presentan el manual de utilización de RespiLab, la guía de laboratorio y los formatos de reporte de laboratorio respectivamente.

6.2. Descripción del laboratorio virtual

6.2.1. Desarrollo de la herramienta

RespiLab se ha desarrollado en Easy Java Simulations (EJS) [5] [6], una herramienta open source desarrollada en java que permite crear simulaciones interactivas de sistemas dinámicos. Una aplicación EJS está compuesta por tres elementos principales: el modelo, la vista y la interactividad. El modelo, implementado por el desarrollador (transparente para el usuario) corresponde a la descripción del sistema físico y puede desarrollarse en EJS mediante la introducción de un conjunto de ecuaciones diferenciales o mediante otros programas de simulación entre los que se incluye MATLAB/Simulink. El modelo del sistema de control respiratorio utilizado en el laboratorio virtual es *MSR2* [7][8] que como se ha mencionado en la descripción realizada en el capítulo 2, ha sido implementado en Simulink (ver Figura 6.2), y ello permite realizar las simulaciones de forma rápida y eficiente; cosa que facilita la interacción. El modelo desarrollado de esta forma, en MATLAB/Simulink, puede conectarse fácilmente con el entorno desarrollado en EJS encargado de la visualización y de introducir la interactividad [9].

Los otros elementos (vista e interacción), descritos en la sub-sección 6.2.3, han sido totalmente desarrollados en EJS. En el Anexo I se puede consultar el manual de utilización del laboratorio virtual.

6.2.2. Particularidades sobre el modelo del sistema respiratorio

Diferentes razones han motivado la utilización de *MSR2* en el laboratorio virtual. La principal, radica en su versatilidad para utilizar varias ecuaciones en el cálculo de la frecuencia respiratoria óptima. Esto permite estudiar diversos criterios de control respiratorio. Por otra parte, dicho modelo incluye la interacción con el sistema cardiovascular y ha proporcionado buenos resultados en la predicción del patrón respiratorio de sujetos sanos para una de las ecuaciones (ver Tabla 4.17). Las otras dos

son más apropiadas para niveles de demanda ventilatoria mucho mayores del rango en estudio en esta tesis, pero de interés en otras aplicaciones.

Además de estímulos respiratorios comunes como el ejercicio y la hipercapnia, comentados en anteriores capítulos de esta memoria, con *MSR2* se puede predecir la respuesta a la hipoxia. Este estímulo se produce por alteraciones en la respiración o debido a una reducción en la presión de los gases inspirados tal como ocurre a grandes altitudes causando una reducción de la P_{aO_2} . Para simular el estímulo de hipoxia se considera un cambio de la presión inspirada de oxígeno (P_{IO_2}) hacia valores inferiores a 159 Torr (21 % de la presión atmosférica), correspondiente a condiciones normales a nivel del mar. La hipoxia causa principalmente reducción de la actividad mental y de la capacidad de trabajo de los músculos [10]. Por tal motivo, el ejercicio y cualquier actividad física se ven afectados por la altitud con un aumento de las frecuencias respiratoria y cardíaca, entre otros. El nivel de hipoxia correspondiente a una altitud específica se obtiene por medio de la ley de los gases ideales descrita por West J. [11].

En la descripción de *MSR2* realizada en el capítulo 2 se presentaron diferentes ecuaciones para el cálculo de la frecuencia respiratoria: **(2.35)** [12], **(2.37)** [13] y **(2.38)** [14]. Dichas ecuaciones pueden ser utilizadas en el modelo con el propósito de evaluar el comportamiento de las variables respiratorias a diferentes niveles de estímulo y de esta manera analizar problemas de control respiratorio y control neuronal del ciclo respiratorio, que siguen aún sin resolverse a pesar de la gran cantidad de literatura generada hasta ahora.

Como se ha mencionado en la sub-sección 2.4.2, la planta de *MSR2* es continua y su controlador discreto, pues calcula los parámetros del patrón ventilatorio para cada ciclo respiratorio. En la Figura 6.2 se muestran el diagrama de bloques en Simulink del modelo y algunas gráficas disponibles.

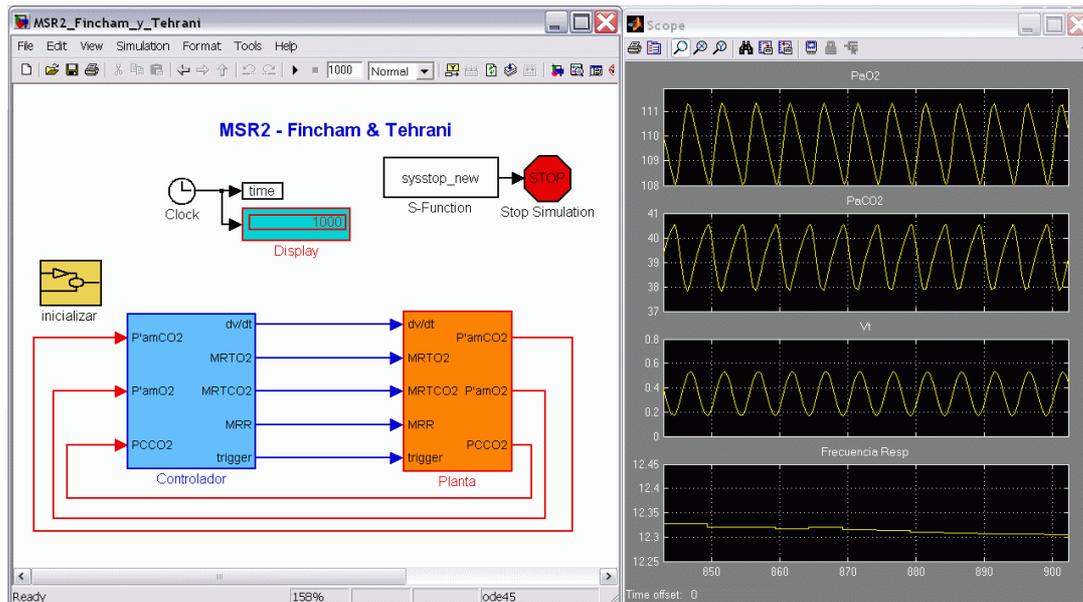


Figura 6.1: MSR2 implementado en Simulink. En la ventana de la izquierda se muestra el diagrama de bloques del modelo, se distinguen claramente la planta y el controlador. A la derecha se muestran algunas gráficas activas durante la simulación.

Tanto el bloque controlador como la planta contienen diferentes bloques correspondientes a subsistemas con funciones específicas. En la Figura 6.2 se muestra una imagen del controlador del modelo en la que se distingue, entre otros, el generador de sincronismo (bloque gris y rojo) que activa y desactiva los diferentes bloques de cálculo en el controlador en función de la duración del ciclo respiratorio anterior. En la sección 2.4 se ha realizado una descripción de cada uno de estos bloques.

Como puede deducirse al observar el controlador de MSR2 en la Figura 6.2, la complejidad del modelo limita las posibilidades de interacción que el usuario puede tener con el modelo, que si bien se ha implementado para que los usuarios puedan utilizarlo de forma intuitiva, es indispensable que tengan conocimientos y experiencia en la utilización de Simulink.

La simulación del comportamiento del sistema respiratorio cuando es afectado por patologías respiratorias como la EPOC y la EPR requiere la utilización de un modelo no lineal de la mecánica ventilatoria [15] [16] o en su defecto, puede utilizarse una aproximación de dicho modelo como la presentada en el capítulo 5 de esta memoria. Sin embargo, en una primera aproximación simple, es posible analizar algunas características de dichas enfermedades con una planta mecánica lineal como la que incorpora MSR2. En dicho modelo se pueden modificar la resistencia total del sistema respiratorio (R_{rs})

para simular obstrucción y la elastancia total (E_{rs}) para simular características de las patologías restrictivas.

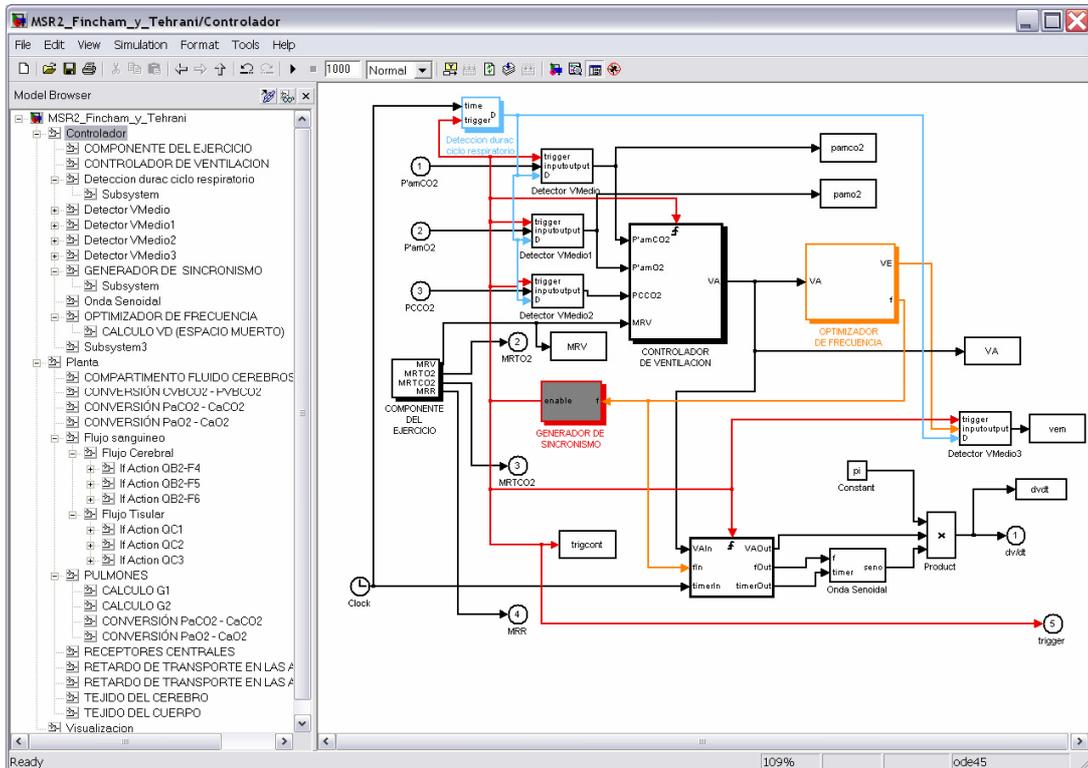


Figura 6.2: Vista del diagrama de bloques del modelo MSR2 implementado en Simulink. En la ventana de la derecha se muestra el controlador, en donde destacan los bloques del generador de sincronismo, el controlador de ventilación y el optimizador de frecuencia entre otros. La ventana izquierda permite explorar todos los subsistemas incluidos en el modelo.

6.2.3. Elementos interactivos

La interface gráfica del laboratorio virtual está compuesta por dos módulos principales que se muestran en la Figura 6.3.

El módulo de la izquierda es el módulo interactivo, en donde los parámetros de interés pueden ser cambiados por medio de deslizadores y un grupo de diferentes pestañas permite simular diferentes condiciones ventilatorias. El módulo de la derecha es un visualizador de señales que se despliega al ser activado por el usuario.

El módulo interactivo está compuesto por tres importantes tipos de simulaciones:

- Situaciones ventilatorias, tales como reposo, ejercicio, hipercapnia y una combinación entre hipoxia y ejercicio.
- Enfermedades obstructivas y restrictivas.
- Ecuaciones para el cálculo de la frecuencia respiratoria.

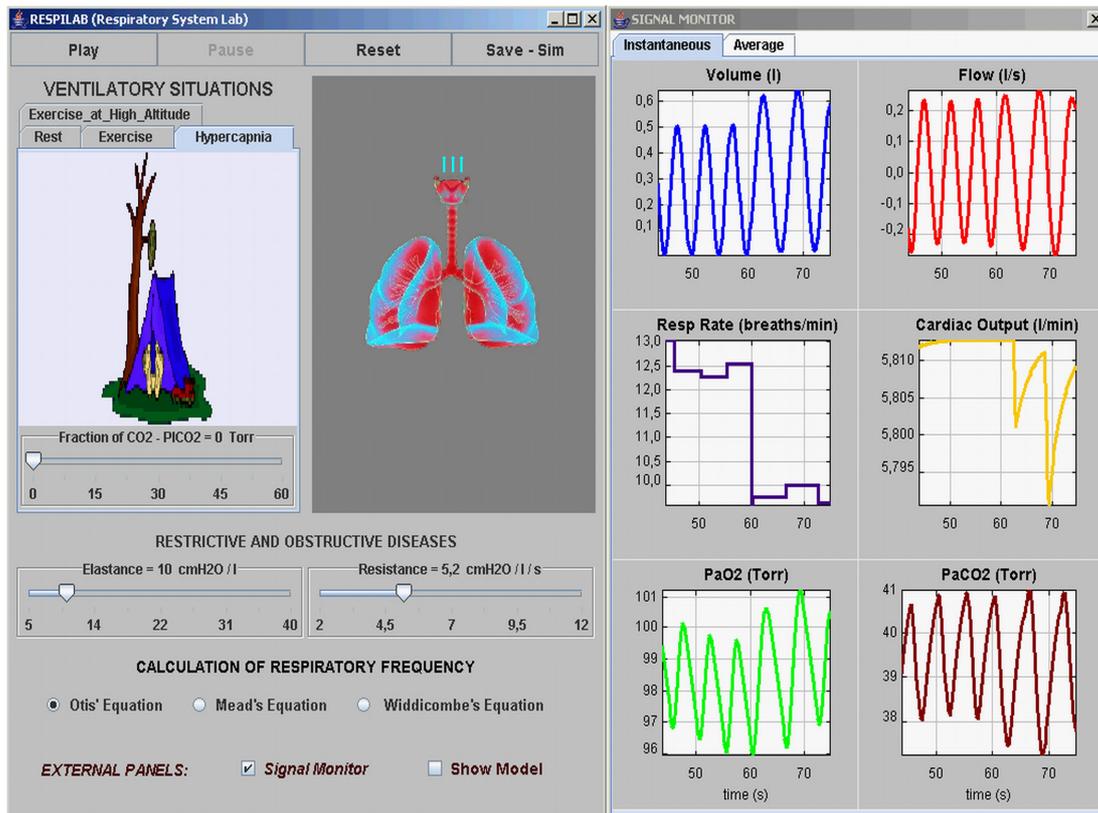


Figura 6.3: Interface gráfica del laboratorio virtual. El módulo interactivo y el monitor de señales son mostrados en los lados izquierdo y derecho respectivamente.

En el primer caso, el usuario puede seleccionar la clase de estímulo haciendo clic en cualquiera de las cuatro pestañas disponibles. En cada pestaña se muestra una imagen animada representativa de la situación ventilatoria (ver Figura 6.4): un hombre sentado en un banco cuando se simula una condición de reposo, un atleta corriendo en una banda deslizante para simular ejercicio, un escalador en la cima de una montaña con el propósito de simular ejercicio en altitud y una persona respirando dentro de una tienda de campaña para simular hipercapnia (ver Figura 6.3). La introducción de estas animaciones contribuye a la creación del modelo mental del estudiante, de tal manera que de forma intuitiva el estudiante relacione el resultado del experimento con el escenario concreto que se está analizando.

El usuario puede cambiar el nivel de estímulo ajustando el valor del parámetro respiratorio por medio de un deslizador:

- *Ejercicio: La variable \dot{V}_{CO_2} puede ser cambiada desde 0.2 l/min correspondientes a reposo, hasta un valor máximo de 2 l/min, correspondiente a un nivel elevado de ejercicio.*

- *Altitud:* El usuario puede simular ejercicio a altitudes comprendidas entre el nivel del mar y 6000m (correspondientes a un específico nivel de hipoxia).
- *Hipercapnia:* La variable P_{CO_2} puede modificarse desde 0 Torr en condiciones normales, hasta 60 Torr.

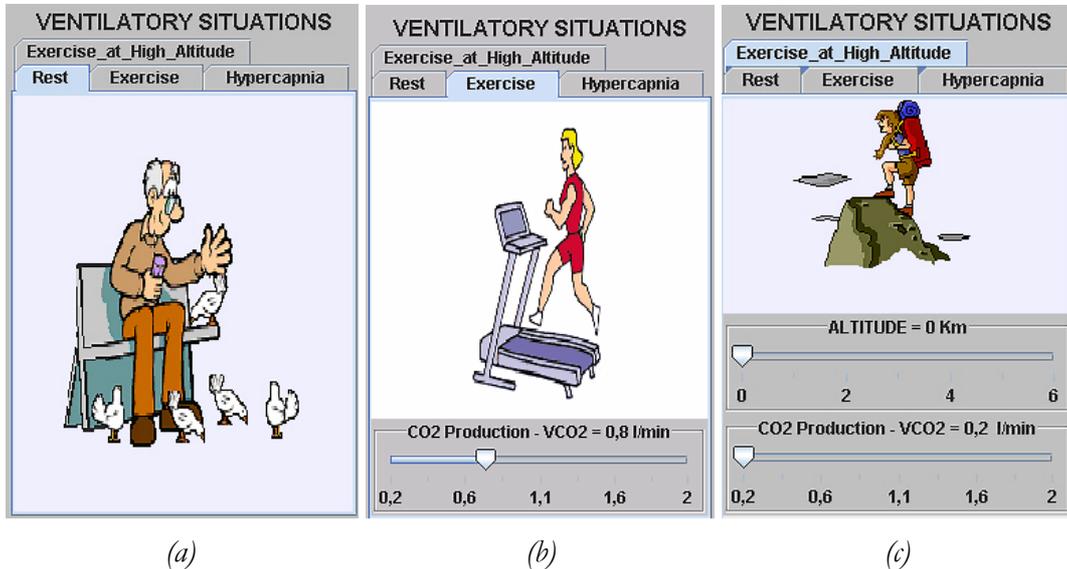


Figura 6.4: Imágenes representativas de las Situaciones Ventilatorias: Reposo en (a), Ejercicio en (b), y Ejercicio en altitud en (c).

En cuanto a las patologías respiratorias, los dos parámetros mecánicos pueden modificarse simultáneamente: E_{rs} desde 5 hasta 40 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}$ y R_{rs} desde 2 hasta 12 $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$. Además uno de los tres criterios de optimización para el cálculo de la frecuencia respiratoria presentados previamente puede ser seleccionado por el usuario (ver Figura 6.3).

Una imagen grande de los pulmones y el árbol bronquial es mostrada en el centro del panel de RespiLab y sus tamaños cambian de acuerdo con el volumen de aire inhalado y exhalado durante cada ciclo respiratorio simulado. Los aumentos y reducciones de tamaño durante inspiración y espiración son proporcionales al volumen respiratorio. Adicionalmente, tres flechas en la vía aérea superior indican el sentido del flujo de aire y su tamaño es proporcional al volumen que entra y sale de los pulmones. Todo ello contribuye a la visualización del comportamiento del sistema respiratorio bajo ciertas circunstancias o patologías, lo cual le permite a los estudiantes obtener sensaciones y experiencia sin tener que enfrentar las dificultades existentes en la realización de estudios experimentales con humanos.

Finalmente, están disponibles algunas opciones estándar en los laboratorios virtuales, tales como “play”, “pause” y “reset” que se pueden accionar en cualquier momento durante la simulación. Un botón adicional, “Save – Sim”, permite guardar el resultado de la simulación en un archivo interno de MATLAB para su posterior utilización. Además, dos tipos de ventanas externas se despliegan cuando el usuario selecciona una de las opciones disponibles en la parte inferior del panel interactivo: “Show Model” (muestra el modelo en MATLAB/Simulink) y/o “Signal Monitor”.

6.3. Gráficas y ejemplos

Dos grupos de gráficas son mostradas cuando la pestaña correspondiente es seleccionada por el usuario: Instantáneas (Instantaneous) y Promediadas (Average). En el primer grupo, es mostrada la evolución ciclo a ciclo de las siguientes variables durante los últimos 30 segundos: volumen circulante (V_T), flujo ventilatorio (\dot{V}), frecuencia respiratoria (f_R), gasto cardiaco (\dot{Q}), P_{aO_2} y P_{aCO_2} (ver Figura 6.3). Se pueden observar claramente los intervalos inspiratorios y espiratorios durante cada ciclo respiratorio. En la opción de gráficas promediadas, no se muestran los cambios en las variables dentro del ciclo respiratorio sino los valores promedio durante el ciclo desde el comienzo de la simulación ("breath by breath"): V_T , ventilación total por minuto (\dot{V}_E), f_R , \dot{Q} , P_{aO_2} y P_{aCO_2} (ver Figura 6.5a). Más adelante se presentan dos ejemplos ilustrativos con el fin de mostrar los alcances de la herramienta. Es importante señalar que la principal característica, la interactividad, no se puede presentar fácilmente en un texto escrito, sin embargo, varias de las herramientas útiles de RespiLab se ilustran a continuación.

Un valor normal para la resistencia del sistema respiratorio es $2.6 \text{ l/cmH}_2\text{O/s}$ [17] y puede considerarse que un sujeto padece enfermedad obstructiva si la resistencia de su sistema respiratorio se duplica [18]. La primera simulación consiste en duplicar la resistencia a los 60 s de iniciada la simulación ($R_{rs} = 5.2 \text{ l/cmH}_2\text{O/s}$). Las señales instantáneas pueden verse en la Figura 6.3, en donde se observan cambios en todas las variables justo en el momento en el que se ha duplicado R_{rs} . El flujo respiratorio y por consiguiente el volumen circulante aumentan para intentar superar la resistencia en la vía aérea, dicho aumento del flujo implica un esfuerzo extra por parte de los músculos respiratorios, que es compensado con una reducción de la frecuencia respiratoria que pasa de 12 a 10 resp/min. Estos cambios evitan en un primer momento que la P_{aCO_2} aumente debido a que la resistencia al flujo incrementada impide su normal eliminación. Sin embargo esta respuesta es insostenible en el tiempo pues el continuo esfuerzo

muscular para aumentar el flujo respiratorio produce disnea [3]. Por lo anterior, aunque la respuesta inicial a la obstrucción sea la anteriormente descrita, el patrón ventilatorio en el caso de las patologías obstructivas se caracteriza por respiración rápida superficial.

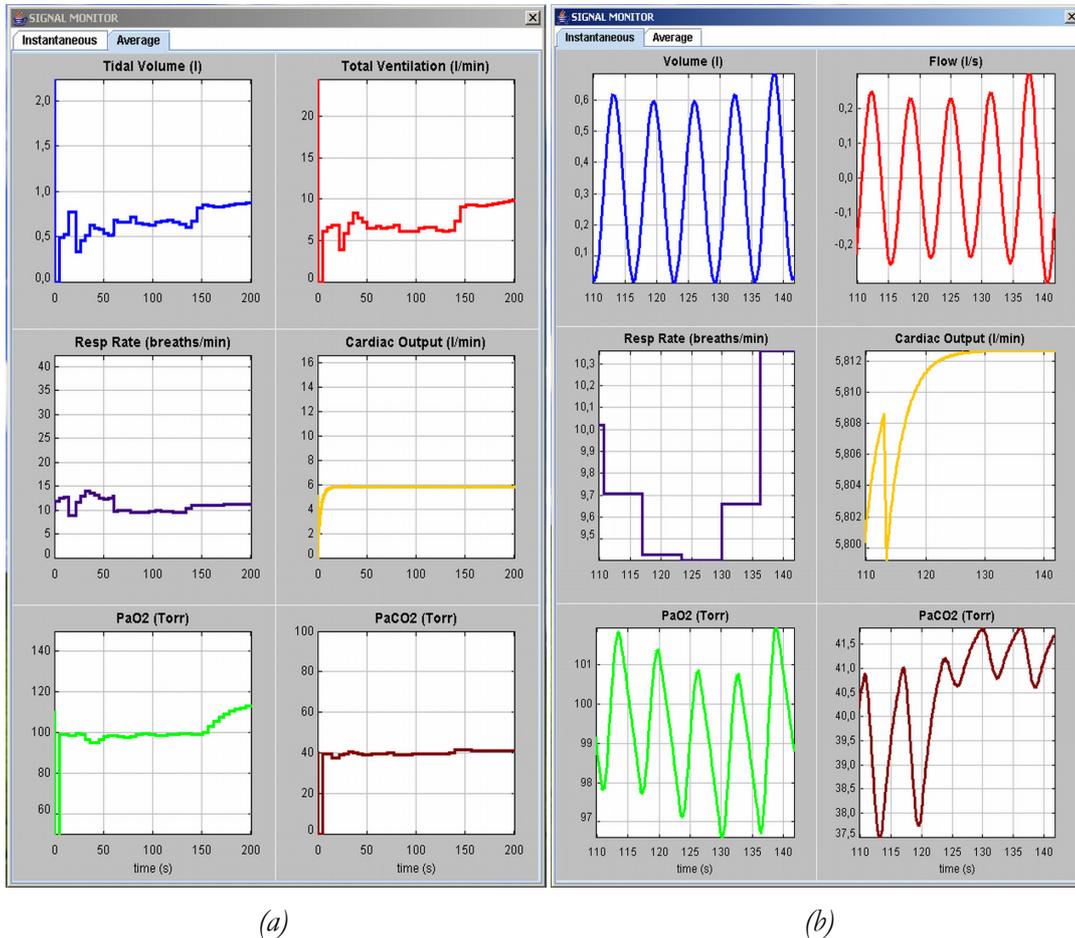


Figura 6.5: Monitor de señales para valores promedio en (a) y para valores instantáneos en (b).

El volumen circulante y la ventilación total por minuto aumentan de acuerdo con los cambios mencionados anteriormente. Además, puede observarse una respuesta transitoria entre 60 y 90 segundos aproximadamente.

Una segunda situación es simulada a los 2 minutos mientras se mantiene la resistencia al doble de su valor normal: Se aumenta la fracción inhalada de dióxido de carbono (P_{iCO_2}) desde 0 hasta 30 Torr, similarmente a como ocurriría en un paciente obstructivo en el que el aumento de la resistencia respiratoria produce hiperinflación dinámica y posteriormente hipercapnia. En el caso del estímulo de hipercapnia, a diferencia de cuando el estímulo utilizado es el ejercicio, el incremento en la P_{aCO_2} no va acompañado por una reducción en la P_{aO_2} porque el metabolismo en los tejidos del cuerpo no ha sufrido ninguna alteración. La anterior también es la razón por la que el

gasto cardiaco permanece inalterado. Estos efectos pueden verse también en la Figura 6.5a, en donde se muestran los valores ciclo a ciclo de las variables respiratorias.

En la Figura 6.5b (valores instantáneos) se observa un cambio súbito en la P_{aCO_2} cuando es aplicado el estímulo. Sin embargo sólo tras algunos segundos se modifican las demás variables respiratorias, lo que refleja el retardo en el transporte del gas a través de la circulación y el tiempo de respuesta del controlador respiratorio. El gasto cardiaco permanece sin modificación (los valores instantáneos varían muy ligeramente, ver Figura 6.5b) debido a que el metabolismo en los tejidos del cuerpo no ha cambiado.

El aumento en la P_{aCO_2} genera aumentos en la frecuencia respiratoria y el volumen circulante, lo cual aumenta la ventilación total por minuto y esta ventilación incrementada produce el aumento de la P_{aO_2} porque los tejidos del cuerpo no consumen más oxígeno del normal y se asume una relación entre ventilación y perfusión normal (ver Figura 6.5a). Los resultados muestran que un paciente obstructivo mantiene la ventilación necesaria para la homeostasis a costa de un mayor trabajo respiratorio, lo cual normalmente conduce a la fatiga muscular.

Este patrón ventilatorio es coherente con lo que se ha encontrado en algunos estudios para este tipo de pacientes [19] [20].

6.4. Utilización del laboratorio virtual

6.4.1. Estructura curricular

RespiLab puede ser incorporado en las sesiones de laboratorio de una asignatura relacionada con el modelado de sistemas biomédicos. Para la utilización del laboratorio virtual, es fundamental que los estudiantes hayan recibido previamente fundamentación en fisiología del cuerpo humano en donde se traten de forma general tópicos relacionados con las ciencias de la vida y se haya realizado una descripción de la mecánica ventilatoria y el intercambio de gases. Además, es necesario que los estudiantes tengan conocimientos relacionados con las ciencias de la ingeniería.

Junto con el Laboratorio Virtual, han sido diseñadas tres sesiones prácticas cuya descripción se puede consultar en el Anexo II. El objetivo de las sesiones prácticas es mejorar el proceso de aprendizaje y guiar los experimentos concentrando el interés en los parámetros más relevantes. Los experimentos no se consideran problemas aislados a ser resueltos por los estudiantes, sino como un proyecto general que les permite

fortalecer su "Modelo Mental" del sistema respiratorio. El concepto de "Modelo Mental" se define en la enseñanza de fisiología como la organización mental de la información efectiva, de tal manera que a partir de dicha información basada en hechos conocidos, se puedan realizar tareas en el mundo real (resolver problemas, o predecir el comportamiento fisiológico) [21]. Las características de interactividad de RespiLab y las sesiones de laboratorio (Anexo II) han sido diseñadas para que los estudiantes identifiquen las relaciones causa-efecto y fenómenos más importantes de la función respiratoria. Durante dicho proceso de descubrimiento, el cual tiene lugar durante las sesiones prácticas, los estudiantes construyen su modelo mental de acuerdo con la experiencia adquirida.

Las sesiones de laboratorio tienen estructura semi-presencial con metodología guiada siguiendo las directrices ECTS. Dichas directrices definen la asignación de créditos de una asignatura en función de la carga académica que representa en el marco del programa. Se entiende por carga académica a todas aquellas actividades que le permiten al estudiante alcanzar los objetivos del programa. Dentro de tales actividades caben las clases magistrales, el trabajo práctico, los seminarios y tutoriales, el trabajo de campo, el estudio en casa y los exámenes u otras actividades de evaluación.

Las tres sesiones de laboratorio diseñadas con el fin de consolidar el aprendizaje del comportamiento del sistema de control respiratorio representan en su conjunto 12 horas de trabajo en total (0.4 créditos ECTS).

Las sesiones son diseñadas para ser realizadas por parejas de estudiantes con una parte en el laboratorio, asistidos por un instructor, y otra correspondiente a trabajo individual. Antes de las sesiones en las que se utiliza RespiLab, otra sesión de laboratorio debe introducir la utilización básica de MATLAB. En dicha sesión, los estudiantes deben aprender como definir y manejar matrices, hacer gráficos de variables y programar pequeñas funciones y scripts¹, pues dicho conocimiento es aplicado en alguna parte de las sesiones con RespiLab.

La primera sesión (no presencial) es una introducción a los principales conceptos de la fisiología respiratoria y los modelos matemáticos, en la cual cada estudiante debe trabajar por su cuenta con el material didáctico diseñado a tal efecto. Los estudiantes deben leer tanto el manual de usuario de RespiLab (ver Anexo I), como la guía de

¹ Archivo de secuencia de comandos

laboratorio (ver Anexo II) y rellenar el reporte correspondiente a la primera sesión de laboratorio (ver Anexo III) antes de la segunda sesión.

Las sesiones 2 y 3 siguen el formato "observación y registro" (cookbook) después de una breve introducción al tópico específico a ser estudiado [22]. Tienen una parte presencial (3 horas) y un trabajo no presencial en el que los estudiantes rellenan los reportes de laboratorio. Se les pide que reproduzcan varios experimentos basados en el estudio de la respuesta del sistema respiratorio bajo diferentes estímulos y patologías con el fin de evaluar y fortalecer su modelo mental. La segunda sesión los guía a través de diferentes experimentos que tienen el propósito de estudiar la respuesta del sistema respiratorio sano cuando es estimulado. En dicha sesión los estudiantes analizan el resultado de las simulaciones con respecto a datos experimentales de un sujeto sano bajo estímulo de hipercapnia con el propósito de consolidar su previo conocimiento teórico del tema. La tercera sesión profundiza en el estudio de la parte mecánica del sistema respiratorio y muestra el efecto en la ventilación cuando los parámetros mecánicos cambian en relación con las enfermedades respiratorias. Al igual que en la sesión 2, uno de los objetivos es analizar resultados de simulaciones con respecto a datos experimentales, pero en este caso los datos experimentales provienen de un paciente restrictivo bajo estímulo de ejercicio, lo cual constituye una escala superior en el análisis.

El material didáctico compuesto por guías y reportes de laboratorio para las tres sesiones, así como RespiLab y el manual de utilización se encuentran disponibles para libre descarga en una página Web diseñada exclusivamente para alojar el material didáctico [23]:

<http://www.creb.upc.es/Respilab>

La evaluación de los estudiantes asistentes a las sesiones de laboratorio está constituida por dos partes, que aportan la misma puntuación a la calificación final. La primera parte corresponde a los reportes de laboratorio entregados después de cada sesión. Dichos reportes deben ser rellenados en su totalidad y acompañados por comentarios racionales que incluyan asociaciones entre la experiencia con el laboratorio virtual y los conceptos de fisiología y control previos. Para la segunda parte de la evaluación, cada estudiante es evaluado con el propósito de saber si su Modelo mental del sistema respiratorio y su racionalidad y habilidad son suficientes para responder a problemas prácticos propuestos en un examen al final del curso. Esta última parte, es

muy importante porque un propósito del laboratorio virtual es que los estudiantes sean capaces de reconocer situaciones ventilatorias y patológicas a partir de datos experimentales y predecir el comportamiento del sistema cuando ocurre un determinado estímulo.

6.4.2. Descripción de las sesiones de laboratorio

6.4.2.1. Primera sesión: Introducción al sistema respiratorio

Después de esta sesión los estudiantes deben estar en capacidad de entender los siguientes conceptos:

- *Los fenómenos básicos de la mecánica ventilatoria (Por qué se producen y cómo son regulados)*
- *Las principales partes del cuerpo y los componentes involucrados en la respiración y su función*
- *Las variables respiratorias más importantes y los estímulos a evaluar en las siguientes sesiones*

Esta es una sesión no presencial, en la que los estudiantes deben leer dos documentos y visitar un enlace Web por su cuenta. Deben responder a un cuestionario corto compuesto por siete preguntas relacionadas con el material didáctico puesto a su disposición (ver Anexo II). Las respuestas han de ser enviadas vía Intranet antes de asistir a la segunda sesión.

6.4.2.2. Segunda sesión: Respuesta del sistema respiratorio a estímulos ventilatorios

Como principales objetivos, después de esta sesión el estudiante debe ser capaz de hacer lo siguiente:

- *Usar RespiLab en diferentes situaciones ventilatorias y con diferentes estímulos: reposo, hipercapnia, hipoxia y ejercicio*
- *Analizar y extraer conclusiones de los resultados de las simulaciones, comparándolos con los datos experimentales, considerando además el conocimiento adquirido con la lectura de los documentos sugeridos en la sesión anterior*
- *Entender la complejidad del sistema respiratorio y su interacción con el sistema cardiovascular*
- *Identificar la sensibilidad del sistema respiratorio a las características del ambiente*

En esta sesión, los estudiantes prueban las tres diferentes ecuaciones disponibles para calcular f_R durante un estímulo de hipercapnia incremental. Cuentan con datos

experimentales de un sujeto sano voluntario para comparar el comportamiento de las variables V_T y f_R en función de \dot{V}_E con respecto a las obtenidas en tres simulaciones diferentes del estímulo de hipercapnia utilizando las ecuaciones (2.35), (2.37) y (2.38). La comparación es realizada en principio por inspección (ver Figura 6.6) y posteriormente la comparación es cuantificada por medio del error de predicción (ecuación (6.1)).

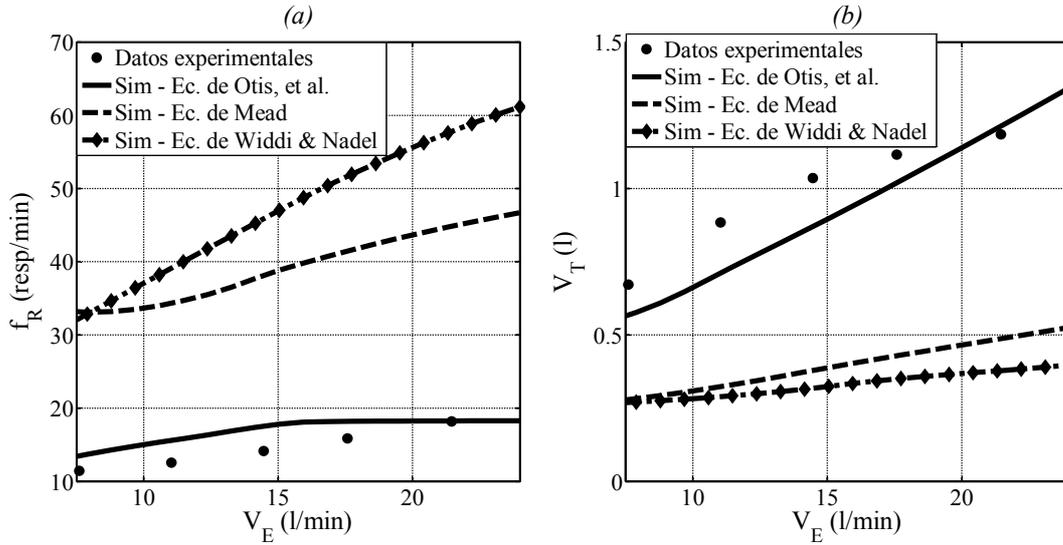


Figura 6.6: Frecuencia respiratoria en (a) y volumen circulante en (b) en función de la ventilación total durante hipercapnia. Se utilizan diferentes trazos con las siguientes ecuaciones: Otis, et al. (continuo), Mead (a trazos), Widdicombe y Nadel (rombos) y se comparan con datos experimentales (puntos).

$$P_{Error}(\%) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{X_{i_{real}} - X_{i_{sim}}}{X_{i_{real}}} \right| * 100 \quad (6.1)$$

En donde $X_{i_{real}}$ y $X_{i_{sim}}$ toman el valor de V_T y f_R para cierto valor de \dot{V}_E en estudio (experimental o simulado, respectivamente), y n es el número de niveles de estímulo. Los errores de predicción que obtendrá el estudiante son mostrados en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1: Error de predicción durante hipercapnia con diferentes ecuaciones para calcular la frecuencia respiratoria

ECUACIÓN	ERROR DE PREDICCIÓN (%)	
	V_T	f_R
Otis, et al.	11.90	15.90
Mead	61.10	163.20
Widdicombe y Nadel	67.50	216.50

A partir de dicho resultado, los estudiantes pueden concluir que la mejor opción para el estímulo de hipercapnia es la ecuación de Otis, et al., que está basada en la minimización del trabajo respiratorio.

6.4.2.3. Tercera sesión: Enfermedades respiratorias basadas en cargas mecánicas

Al final de esta sesión los estudiantes deberán ser capaces de hacer lo siguiente:

- *Simular patologías respiratorias utilizando RespiLab*
- *Analizar y extraer conclusiones de los resultados de las simulaciones, comparándolos con los datos experimentales y considerando el conocimiento adquirido con la lectura de los documentos sugeridos en la primera sesión.*
- *Entender el efecto que tienen los incrementos de la resistencia y la elastancia respiratorias en el patrón ventilatorio y su relación con los diferentes estados patológicos.*

En esta sesión se analiza el efecto de realizar cambios en los parámetros mecánicos del sistema respiratorio mediante la simulación de la situación de reposo utilizando diferentes valores para dichos parámetros al nivel del mar y a 2500 m de altitud. Posteriormente, se guardan en un archivo de MATLAB, los resultados de simular un incremento súbito del nivel de ejercicio con el fin de calcular el tiempo de establecimiento del sistema respiratorio (definido con respecto al 5% del valor final de las variables respiratorias). Finalmente, se simula un sujeto en ejercicio con el doble y el triple de la elastancia normal. Los resultados son comparados con datos experimentales de un paciente diagnosticado con patología restrictiva, primero por inspección (ver Figura 6.7) y posteriormente calculando el error de predicción con la ecuación (6.1), aplicando la misma metodología utilizada en la sesión de laboratorio anterior.

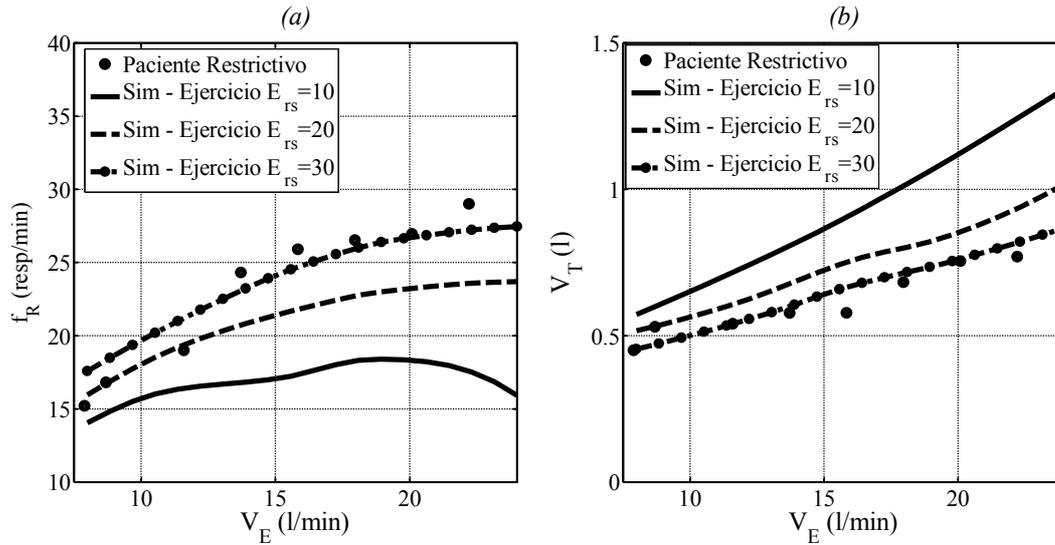


Figura 6.7: Frecuencia respiratoria en (a) y volumen circulante en (b) en función de la ventilación total durante ejercicio. Se utilizan diferentes trazos con los siguientes valores de elastancia: 10 $\text{cmH}_2\text{O/l}$ (continuo), 20 $\text{cmH}_2\text{O/l}$ (a trazos), 30 $\text{cmH}_2\text{O/l}$ (punteado) y se comparan con datos de un paciente restrictivo (puntos).

En la Tabla 6.2 se muestran los errores de predicción que obtendrán los estudiantes al aplicar el procedimiento antes descrito. Los resultados obtenidos les permitirán concluir que la enfermedad restrictiva está relacionada con un incremento en la elastancia del sistema respiratorio, pues el error de predicción se reduce a medida que aumenta E_{rs} .

Tabla 6.2: Error de predicción durante ejercicio con diferentes valores de elastancia

ELASTANCIA ($\text{cmH}_2\text{O/l}$)	ERROR DE PREDICCIÓN (%)	
	V_T	f_R
10	43.40	27.50
20	16.20	11.10
30	5.30	5.40

6.5. Discusión y conclusiones

En este capítulo se ha descrito un laboratorio virtual diseñado para analizar el comportamiento del sistema de control del sistema respiratorio humano y tres sesiones prácticas relacionadas. El laboratorio virtual, desarrollado mediante EJS y MATLAB/Simulink, es completamente gráfico e interactivo. Dichas prestaciones

permiten al usuario interactuar de forma sencilla con un sistema respiratorio virtual capaz de reproducir escenarios y patologías similares a las de un sistema respiratorio humano; ello le permite al usuario crear un modelo mental del comportamiento del sistema respiratorio real facilitándole analizar y estudiar diferentes escenarios. Este modelo mental constituirá un puente entre los diferentes actores que intervienen en un proyecto de bioingeniería (médicos, ingenieros, etc.), cosa fundamental para el mutuo entendimiento.

Se han diseñado tres sesiones prácticas de acuerdo con criterios ECTS, basadas en la carga de trabajo requerida por cada estudiante para alcanzar los objetivos especificados en términos de resultados en el aprendizaje. Los estudiantes deben identificar varias relaciones causa-efecto y fenómenos relacionados con el funcionamiento del sistema respiratorio.

RespiLab y el material didáctico relacionado es una herramienta valiosa para la enseñanza del funcionamiento del sistema de control respiratorio en cursos de segundo o tercer ciclo educativo, en concreto puede utilizarse en sesiones de laboratorio relacionadas con la fisiología del sistema respiratorio humano y su modelado en la enseñanza de la Bioingeniería. El hecho de que las sesiones de laboratorio estén organizadas siguiendo criterios ECTS, hace idóneas estas sesiones para estudios que hayan realizado su migración, o lo estén haciendo, hacia estudios oficiales europeos.

6.6. Bibliografía

- [1] S. Dormido, S. Dormido-Canto, R. Dormido, J. Sanchez, and N. Duro, "The Role of Interactivity in Control Learning," *International Journal of Engineering Education*, vol. 21, pp. 1122-1133, 2005.
- [2] J. Sánchez, S. Dormido, and F. Esquembre, "The learning of control concepts using interactive tools," *Computer Applications in Engineering Education*, vol. 13, pp. 84-98, 2005.
- [3] C. S. Poon, "Respiratory models and control," in *The Biomedical Engineering Handbook*, Second edition ed., Joseph D. Bronzino, Ed. Boca Raton: CRC Press, 2000.
- [4] S. Reichert and C. Tauch. *Trends in Learning Structures in European Higher Education III "Bologna four years after: Steps toward sustainable reform in higher education in Europe"*

- European University Association*. [Online]. Available: <http://www.unige.ch/eua/>
- [5] F. Esquembre, *Creación de Simulaciones Interactivas en Java*. Pearson Education, Prentice Hall, 2005.
- [6] F. Esquembre, "Easy Java Simulations: a software tool to create scientific simulations in Java," *Computer Physics Communications*, vol. 156, no. 2, pp. 199-204, Jan. 2004.
- [7] W. F. Fincham and F. T. Tehrani, "A mathematical model of the human respiratory system," *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125-133, 1983.
- [8] F. T. Tehrani, "Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory system in the newborn infant," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 5, pp. 475-481, 1993.
- [9] J. Sánchez, E. Esquembre, C. Martín, S. Dormido, Dormido-Canto S., R. D. Canto, R. Pastor, and A. Urquía, "Easy Java Simulations: an Open-Source Tool to Develop Interactive Virtual Laboratories using MATLAB/Simulink," *International Journal of Engineering Education*, vol. 21, pp. 798-813, 2005.
- [10] A. C. Guyton and J. E. Hall, "Regulación de la respiración," in *Tratado de fisiología médica*, 9 ed., 1996, pp. 525-535.
- [11] J. B. West, "Prediction of barometric pressures at high altitudes with the use of model atmospheres," *J Appl Physiol*, vol. 81, no. 4, pp. 1850-1854, Oct. 1996.
- [12] A. B. Otis, W. O. Fenn, and H. Rahn, "Mechanics of Breathing in Man," *J Appl Physiol*, vol. 2, no. 11, pp. 592-607, May 1950.
- [13] J. Mead, "Control of respiratory frequency," *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 325-336, May 1960.
- [14] J. G. Widdicombe and J. A. Nadel, "Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory," *J Appl Physiol*, vol. 18, no. 5, pp. 863-868, Sept. 1963.
- [15] J. Mead, "Mechanical properties of lungs.," *Physiol Rev.*, vol. 41, pp. 281-330, Apr. 1961.

- [16] J. F. Golden, J. W. Jr. Clark, and P. M. Stevens, "Mathematical modeling of pulmonary airway dynamics," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 20, no. 6, pp. 397-404, Nov. 1973.
- [17] J. E. Cotes, "Lung function throughout life: determinants and reference values.," in *Lung Function: Assessment and application in medicine*, 4th ed., J. E. Cotes, Ed. Oxford: Blackwell, 1979, pp. 329-387.
- [18] J. Mead, I. Lindgren, and E. A. Gaensler, "The mechanical properties of the lungs in emphysema.," *J Clin Invest.*, vol. 34, no. 7, Part 1, pp. 1005-1016, July 1955.
- [19] M. A. Mañanas, C. Navarro, S. Romero, R. Grinó, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Control system response of different respiratory models under ventilatory stimuli and pathologies," in *Proceedings of the 15th IFAC World Congress on Automatic Control*, 2002, pp. 2317-2322.
- [20] A. Jubran, B. Grant, and M. J. Tobin, "Effect of Hyperoxic Hypercapnia on Variational Activity of Breathing," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, no. 4, pp. 1129-1139, Oct. 1997.
- [21] H. I. Modell, J. A. Michael, T. Adamson, and B. Horwitz, "Enhancing active learning in the student laboratory," *Advan. Physiol. Edu.*, vol. 28, no. 3, pp. 107-111, Sept. 2004.
- [22] A. Sefton, "International Workshop: Modern Approaches to Teaching and Learning Physiology," *Advan. Physiol. Edu.*, vol. 25, no. 1, pp. 64-71, Mar. 2001.
- [23] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, and R. Costa-Castelló. (2005). *Respilab web page*. [Online]. Available: www.creb.upc.es/Respilab

Capítulo 7

Conclusiones y extensiones futuras

7.1. Conclusiones de la tesis

7.1.1. Introducción

Esta sección describe las conclusiones más relevantes que se derivan del trabajo realizado en la presente tesis. Al final de los capítulos que describen la metodología y los resultados fundamentales de esta tesis se han presentado conclusiones parciales, que a continuación son recopiladas siguiendo la estructura con la que se han formulado los capítulos.

En general, se han cumplido satisfactoriamente todos y cada uno de los objetivos planteados en la sección 2.5. Se han analizado datos experimentales de sujetos sanos y pacientes con patologías respiratorias comunes. Se han extraído nuevos parámetros tanto musculares como ventilatorios que han permitido determinar patrones ante un incremento de demanda ventilatoria. Gracias a una metodología cuidadosa y a una utilización exhaustiva de las herramientas informáticas se han obtenido modelos capaces de predecir el patrón respiratorio de sujetos sanos y de pacientes con patologías obstructivas y restrictivas durante ventilación espontánea, a partir de una muestra de su situación ventilatoria. Estos modelos son el resultado de un arduo estudio que ha implicado la elección de un grupo de modelos, la estimación de parámetros, la validación cruzada de los resultados y un análisis comparativo. Por tanto, el mayor logro de esta tesis, además de la metodología implementada, es la obtención de modelos capaces de predecir adecuadamente durante ventilación espontánea la respuesta del sistema respiratorio de pacientes con EPOC y con EPR ante estímulos ventilatorios. Dichos modelos podrán ser utilizados en nuevos proyectos que impliquen la simulación

de situaciones clínicas complejas como la interacción entre un paciente intubado y el ventilador mecánico.

Adicionalmente, esta tesis ha introducido una aplicación práctica con el fin de difundir los conocimientos adquiridos. Dicha aplicación consiste en la implementación y desarrollo de un laboratorio virtual y sus correspondientes guías de laboratorio, que han resultado ser muy útiles en la enseñanza de la fisiología y el modelado del sistema respiratorio en estudios de Ingeniería Biomédica siguiendo directrices del Sistema Europeo de Transferencia de Créditos (ECTS).

7.1.2. La insuficiencia respiratoria aguda y el modelado del sistema respiratorio

Se ha analizado la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) debido a que es el principal episodio clínico que conduce a la necesidad de darle soporte ventilatorio a los pacientes que la padecen. Dentro de las enfermedades respiratorias más comunes que frecuentemente derivan en episodios de IRA están las patologías obstructivas y restrictivas, así como el estímulo ventilatorio más comúnmente asociado es el hipercápnico. Todos ellos se han estudiado en esta tesis. Caracterizar y predecir el efecto que dichas patologías y estímulo tienen en el patrón respiratorio resulta fundamental para el propósito principal de esta línea de investigación. En esta tesis se ha estudiado en profundidad el patrón respiratorio de sujetos sanos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva (EPR).

Para abordar el problema ha sido necesaria la revisión exhaustiva del estado del arte en cuanto al modelado del sistema respiratorio. Para esto, primero se han abordado los modelos completos, es decir, aquellos que incluyen planta química y mecánica, realimentación sensorial, controlador y en algunos casos interacción con el sistema cardiovascular. Posteriormente se han revisado modelos de la planta mecánica que permiten simular patologías respiratorias, pero sólo durante maniobras de espiración forzada. Así pues, se pudo comprobar que no se había determinado todavía un modelo completo del sistema de control respiratorio susceptible de poder ser utilizado para simular respuestas ventilatorias espontáneas a diferentes ventilaciones de pacientes con enfermedad pulmonar.

Los modelos completos del sistema respiratorio se basan en dos tipos de controladores: Por un lado, aquellos en los que el controlador ajusta el patrón respiratorio y la ventilación con base en la minimización del trabajo respiratorio, es decir, que su controlador está basado en un principio de optimización y funciona como un regulador adaptativo y autoajutable basado en medidas de eficiencia (modelos denominados en la tesis *MSR1* y *MSR2*). Por otra parte, en los que el controlador respiratorio es visto como un generador central de patrones, en el cual la actividad respiratoria rítmica se produce como respuesta proporcional a la realimentación sensorial aferente (modelo *MSR3*). De ambas filosofías, en la tesis se han propuesto modelos híbridos (*MSR4* y *MSR5*)

7.1.3. Análisis del patrón respiratorio durante hipercapnia

Se ha realizado un estudio de la respuesta del sistema respiratorio en sujetos sanos bajo estímulo de hipercapnia incremental con el fin de identificar los parámetros más relevantes y característicos de la respuesta al estímulo ventilatorio. Se han estudiado parámetros respiratorios utilizados habitualmente, en función del nivel de estímulo, cuantificado mediante el P_{ETCO_2} y en función de la demanda ventilatoria, \dot{V}_E . Adicionalmente se han propuesto otros parámetros basados en señales de flujo, presión y electromiografía de superficie registrada en tres músculos implicados en la respiración. Las conclusiones más importantes de la tesis en este sentido son:

- ⇒ Se ha determinado que los parámetros más sensibles al estímulo en orden decreciente de importancia son: $vel_{P_i(100)}$, $vel_{\dot{V}_i(100)}$, que son parámetros propuestos en esta tesis y A_{P_i} , $A_{\dot{V}_i}$ y V_T/T_I , todos con coeficientes de regresión lineal elevados ($\bar{r} > 95\%$ con respecto a \dot{V}_E y $\bar{r} > 80\%$ con respecto a P_{ETCO_2}).
- ⇒ Parámetros muy utilizados en la práctica clínica como f_R/V_T , T_I/T_{TOT} y T_E no resultan estadísticamente relevantes porque están relacionados con diferentes patrones respiratorios.
- ⇒ Desde el punto de vista de su activación con estímulos elevados, y a pesar de la muy elevada variabilidad entre sujetos, se puede identificar un orden de importancia en los músculos respiratorios: Diafragma, Esternomastoideo y Geniogloso. Este resultado es reforzado por los coeficientes de correlación obtenidos entre parámetros musculares y los parámetros ventilatorios más

relevantes. Parámetros como $vel_{P_i(100)}$ y A_{P_i} resultan más correlados con la actividad diafragmática que un parámetro utilizado en anteriores estudios de investigación, P_{TI} .

⇒ Mediante una metodología basada en análisis de conglomerados, se han encontrado claramente dos estrategias para aumentar la demanda ventilatoria. Adicionalmente se ha encontrado que diferentes patrones musculares están asociados a cada estrategia:

1. Incremento mayor del volumen circulante a costa de una frecuencia respiratoria más estable (respiración más profunda a un ritmo respiratorio similar):
 - En promedio, la actividad del músculo Esternomastoideo durante la inspiración (RMS_{i-SMM}) aumenta de manera más lineal, mientras que la del diafragma (RMS_{i-DIA}) es menos lineal.
 - El ratio de las actividades entre inspiración y espiración del Diafragma (RMS_{i-DIA}/RMS_{e-DIA}) y el Esternomastoideo (RMS_{i-SMM}/RMS_{e-SMM}) se incrementa en mayor medida con el aumento de la ventilación (para el diafragma hay significación estadística $p < 0.05$).
 - Existe una mayor sincronización entre el Esternomastoideo y el Diafragma a medida que la ventilación aumenta, encontrada gracias a parámetros calculados a partir de la función de correlación cruzada (con significación estadística $p < 0.05$).
2. Fuerte aumento de la frecuencia respiratoria manteniendo un volumen similar (respiración más rápida y superficial):
 - El aumento de la actividad del Diafragma durante la inspiración (RMS_{i-DIA}) es más lineal, contrariamente a lo que ocurre en el Esternomastoideo que es menos lineal que en el grupo anterior.
 - Los músculos Esternomastoideo y Diafragma aumentan en menor medida su actividad (entendida como el ratio entre inspiración y espiración) y con una sincronización menor.

Si bien las diferencias entre patrones respiratorios se han encontrado al estudiar la evolución de las variables respiratorias a lo largo de la prueba de estimulación hipercápnic, también se ha conseguido predecir la pertenencia a una u otra estrategia

mediante análisis discriminante a partir del patrón a nivel basal: frecuencias respiratorias altas o $vel_{P_{(100)}}$ bajas predicen que el sujeto tenderá a aumentar más el volumen circulante con un ritmo respiratorio más estable (clasificación correcta del 90% y 73% de los sujetos respectivamente mediante LOO).

7.1.4. Predicción del patrón respiratorio en sujetos sanos

Se ha realizado un estudio comparativo entre diferentes modelos respiratorios con el objetivo de predecir adecuadamente el patrón respiratorio de un sujeto sano ante un incremento de su ventilación:

- ⇒ Se han estudiado tres modelos en su configuración original ($MSR1_{orig}$, $MSR2_{Otis, et al.}$ y $MSR3$). Complementariamente se han introducido modificaciones basadas en otros estudios para obtener los modelos modificados $MSR1_{alt}$, $MSR2_{Mead}$ y $MSR2_{Widdicombe\&Nadel}$.
- ⇒ Se han propuesto dos modelos híbridos que combinan la planta química y cardiovascular de $MSR3$ con el controlador óptimo de $MSR2_{Otis, et al.}$ y $MSR1_{alt}$ (denominados $MSR4$ y $MSR5$, respectivamente).
- ⇒ Se ha diseñado e introducido un clasificador estadístico proponiendo los modelos $MSR1_{orig-Clasificador}$, $MSR1_{alt-Clasificador}$ y $MSR5_{Clasificador}$.

Las conclusiones en este sentido son las siguientes:

- ⇒ Desde el punto de vista de la potencia predictiva del patrón ventilatorio y teniendo en cuenta la frontera de predicción impuesta por el análisis de variabilidad inter-sujetos ($14.59 \pm 0.74\%$), se encuentra que los modelos que mejor predicen la respuesta respiratoria en orden de importancia decreciente son: $MSR5_{Clasificador}$, $MSR1_{alt-Clasificador}$, $MSR1_{alt}$, $MSR4$, $MSR2_{Otis, et al.}$, $MSR3$ y con un error de predicción muy alto $MSR2_{Mead}$ y $MSR2_{Widdicombe\&Nadel}$.
- ⇒ Los mejores modelos, $MSR5_{Clasificador}$ y están basados en el controlador óptimo propuesto por Poon [1], pero ha sido sensiblemente modificado:
 - Seleccionando adecuadamente parámetros del modelo mediante una metodología efectiva para el ajuste y la validación de parámetros en modelos fisiológicos profundos (doble optimización anidada) cuya aplicabilidad puede extenderse a otros sistemas biológicos.

- Modificando las expresiones de trabajo mecánico utilizadas en la fase espiratoria, sustituyendo las que dependen del producto $P \cdot \dot{V}$ (que generan un trabajo negativo) por las que dependen de la aceleración del volumen (\ddot{V}).
 - Introduciendo un clasificador estadístico que identifica el patrón ventilatorio de un sujeto a partir del valor basal de V_T , f_R y la estimación teórica de $\dot{V}_{E \max}$.
- ⇒ El error de predicción obtenido con $MSR5_{\text{Clasificador}}$ es de 11.5%, muy bajo para tratarse del sistema de control respiratorio pues la variabilidad intra-sujeto obtenida en los datos experimentales es de 6.9%. Por variables, el error se reparte bastante uniformemente entre las variables de interés (ver sub-sección 2.7.2): 12.5%, 10.7% y 11.3 % para T_I , T_{TOT} y V_T , respectivamente.
- ⇒ $MSR1_{\text{alt-Clasificador}}$ y $MSR5_{\text{Clasificador}}$ tienen un error de predicción muy similar, así como ocurre con los errores de todas las variables entre $MSR2_{\text{Otis, et al.}}$ y $MSR4$. Esto permite concluir que el patrón respiratorio no depende prácticamente de utilizar las plantas química y mecánica de $MSR1$, $MSR2$ ó $MSR3$, sino del controlador propuesto: fisiológicamente, el generador de patrón respiratorio humano ajusta T_I y T_{TOT} , entre otros parámetros, para minimizar el trabajo respiratorio durante estímulos de hipercapnia y ejercicio moderados.

Los modelos con este clasificador no pueden utilizarse para predecir el patrón respiratorio con patologías, porque en tal caso la estrategia ventilatoria, que permite utilizar el clasificador, depende principalmente de la enfermedad y nivel de gravedad y no del patrón a nivel basal. Por tanto, se utilizan en pacientes con enfermedades pulmonares los modelos $MSR1_{\text{alt}}$ y $MSR5$ aceptando un ligero aumento del error de predicción (15.20% y 14.72%, respectivamente). Sin embargo, también se introduce un clasificador en estos modelos siguiendo la misma filosofía establecida en sujetos sanos; si bien este nuevo clasificador depende de información experimental disponible del paciente.

7.1.5. Predicción del patrón respiratorio en pacientes obstructivos y restrictivos

Una vez obtenidos algunos modelos capaces de predecir la respuesta del sistema respiratorio a un estímulo en sujetos sanos, se les han introducido modificaciones para

predecir la respuesta del sistema respiratorio a diferentes niveles de demanda ventilatoria, cuando es afectado por enfermedades respiratorias comunes (obstructiva – *EPOC*- y restrictiva –*EPR*). Las conclusiones más destacables en estos aspectos son los siguientes:

⇒ Se han obtenido unos nuevos modelos (basados en los que presentaron mejores resultados para sujetos sanos $MSR1_{alt}$ y $MSR5$), con errores de predicción de alrededor del 12% y el 16% en pacientes con *EPR* y con *EPOC* respectivamente. El menor error se comete con V_T y T_{TOT} , pues además, T_I es la variable que presenta mayor dispersión en los datos experimentales. Cabe destacar que la variabilidad inter-sujeto del patrón ventilatorio es del 21% para el caso *EPOC* y 18% para el caso *EPR*. Las modificaciones introducidas para adaptarlos a las patologías han sido:

- Introducción en el modelo completo de una planta mecánica compleja y no lineal utilizada anteriormente para simular patologías respiratorias en espirometría forzada [2] [3] [4]. Para ello, se ha encontrado:
 1. El efecto no lineal de la resistencia de la vía aérea superior debido al efecto de la turbulencia del aire es despreciable.
 2. La relación sigmoidea entre P_p y V_I para la elastancia pulmonar se aproxima mediante funciones lineales (5.8) y (5.9), válidas en el rango ventilatorio bajo estudio.
 3. Aproximación de la resistencia y la elastancia equivalentes (R_{rs} y E_{rs}) mediante regresión lineal múltiple en función de V_A y f_R (5.15) y (5.16).
- Para obtener el patrón ventilatorio con el nuevo modelo (V_T y f_R entre ellos), es necesario minimizar una función de coste que depende de R_{rs} y E_{rs} que a su vez dependen de las variables a encontrar V_T y f_R . El problema se ha resuelto mediante un procedimiento iterativo que converge considerando unas restricciones que permiten obtener una solución interpretable fisiológicamente.
- Se introduce un clasificador capaz de, a partir de una muestra del patrón respiratorio para una demanda ventilatoria dada, asociar ese paciente a un nivel de gravedad que permitirá predecir su respuesta para cualquier nivel de demanda ventilatoria en el rango en estudio. Los diferentes niveles de gravedad se han determinado modificando adecuadamente parámetros de la planta mecánica no

lineal, que después es linealizada, asociados con alteraciones fisiológicas dependiendo de la patología:

3. Para *EPOC*: se ha aumentado la resistencia de la vía aérea inferior e intermedia, se han reducido la elastancia de la vía aérea y el volumen de la vía aérea intermedia o central.
4. Para *EPR*, se ha aumentado la elastancia pulmonar y se han reducido el volumen de la vía aérea intermedia y la capacidad residual funcional.

Se observa que los pacientes con menor tolerancia al ejercicio (más enfermos) se pueden predecir mejor cuando la resistencia de la vía aérea (en el caso *EPOC*) o la elastancia pulmonar (en el caso *EPR*) tienen un mayor aumento en la simulación de la planta mecánica. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones, cuando un paciente con IRA ingresa en la UCI o en la Unidad de Semicríticos de un hospital, no se dispone de su historial clínico (que informa de su grado de enfermedad) ni se puede utilizar un clasificador que dependa de sus variables respiratorias a nivel basal (pues cuando ingresa en el hospital, ya se encuentra con una demanda ventilatoria alterada). Por ello, que el clasificador diseñado se base en una muestra cualquiera del patrón del paciente que corresponde a su estado al ingresar en el hospital, resulta lo más conveniente.

Finalmente, hay que destacar que *MSR5*, al contar con una mayor complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular resulta el adecuado para ser incluido en trabajos futuros dirigidos a predecir el resultado de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio afectado por patologías durante episodios de IRA.

7.1.6. Laboratorio virtual para la enseñanza del sistema respiratorio

En el capítulo 6 se ha descrito un laboratorio virtual diseñado para analizar el comportamiento del sistema de control del sistema respiratorio humano y tres sesiones prácticas relacionadas. Las conclusiones más relevantes al respecto son las siguientes:

- ⇒ Se ha diseñado e implementado un laboratorio virtual mediante EJS y MATLAB/Simulink, que es completamente gráfico e interactivo. Dichas prestaciones le permiten al usuario interactuar de forma sencilla con un sistema

respiratorio virtual capaz de reproducir escenarios y patologías similares a las de un sistema respiratorio humano.

- ⇒ Mediante este laboratorio virtual, el usuario puede crear un modelo mental del comportamiento del sistema respiratorio real facilitándole analizar y estudiar diferentes escenarios. Este modelo mental constituirá un puente entre los diferentes actores que intervienen en un proyecto de bioingeniería (médicos, ingenieros, etc.), cosa fundamental para el mutuo entendimiento.
- ⇒ Se han diseñado tres sesiones prácticas de acuerdo con criterios ECTS, basadas en la carga de trabajo requerida por cada estudiante para alcanzar los objetivos especificados en términos de resultados en el aprendizaje. Los estudiantes deben identificar varias relaciones causa-efecto y fenómenos relacionados con el funcionamiento del sistema respiratorio.

El laboratorio virtual, denominado RespiLab, y el material didáctico relacionado es una herramienta valiosa para la enseñanza del funcionamiento del sistema de control respiratorio en cursos de segundo o tercer ciclo educativo, en concreto puede utilizarse en sesiones de laboratorio relacionadas con la fisiología del sistema respiratorio humano y su modelado en la enseñanza de la bioingeniería. El hecho de que las sesiones de laboratorio estén organizadas siguiendo criterios ECTS, hace idóneas estas sesiones para estudios que hayan realizado su migración, o lo estén haciendo, hacia estudios oficiales en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES).

Si bien este laboratorio tiene un fin inicialmente docente, su aplicabilidad se puede ampliar al campo de la investigación y aprendizaje de terapeutas y fisiólogos, constituyendo la base para el desarrollo de nuevas y más complejas herramientas con aplicación en el ámbito clínico.

7.2. Aportaciones más relevantes

En resumen, las aportaciones más importantes de esta tesis son:

- ⇒ Análisis del Patrón Muscular y Respiratorio ante incrementos de la demanda ventilatoria:
 1. Definición de dos nuevos parámetros respiratorios a partir de la ventilación espontánea más sensibles y con un crecimiento más lineal que los utilizados habitualmente en estudios clínicos y de investigación (sirven como

indicadores del estado del paciente, prescindiendo de maniobras obstructivas que en muchos casos son difíciles de realizar).

2. Determinación de dos patrones respiratorios como estrategia para aumentar dicha ventilación y su relación con diferentes patrones musculares procedentes de señales *EMG* del Diafragma y Esternomastoideo (mediante parámetros basados en potencia y grado de sincronización entre músculos).
3. Capacidad de predecir la estrategia de un sujeto para alcanzar una mayor ventilación a partir sólo de la información a nivel basal.

⇒ Modelos completos del sistema respiratorio para la predicción a diferentes niveles de demanda ventilatoria:

1. Diseño de un modelo con muy bajos errores de predicción basado en el control óptimo de la minimización del trabajo respiratorio, incorporando un proceso de linealización y computación numérica de la planta mecánica para las patologías, e introduciendo un clasificador estadístico que está basado:
 - En variables respiratorias en condiciones basales para sujetos sanos
 - En una muestra cualquiera del patrón respiratorio ante una cierta demanda ventilatoria para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o restrictiva.
2. El nuevo modelo, al contar con una mayor complejidad, número de variables y la interacción cardiovascular resulta adecuado para ser incluido en trabajos futuros dirigidos a predecir el resultado de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio afectado por patologías durante episodios de IRA.
3. Diseño y desarrollo de un laboratorio Virtual completamente gráfico e interactivo y con sesiones de trabajo asociadas para el aprendizaje del Sistema Respiratorio ante estímulos y patologías ventilatorias con estudiantes de fisiología e ingeniería biomédica.

Al final de la bibliografía presentada en la sección 7.4 de este capítulo se incluyen las publicaciones derivadas de esta tesis (referencias 9 a 18). Entre dichas publicaciones hay comunicaciones enviadas a congresos nacionales e internacionales y artículos de revista.

7.3. Extensiones futuras

7.3.1. Introducción

Esta tesis responde a problemas planteados en una línea de investigación desarrollada durante la presente década en el departamento ESII-CREB de la Universidad Politécnica de Cataluña. Por tanto, si bien no constituye el punto de partida de la línea de investigación, si se establece como el punto de referencia al tratarse de la primera tesis doctoral realizada en este ámbito, que muy seguramente implicará trabajos futuros.

Además de las extensiones futuras derivadas de la línea de investigación, a lo largo de la tesis se han encontrado áreas de interés que no fueron estudiadas con la amplitud que el tema requeriría por alejarse de los objetivos propuestos. En esta sección se enumeran y comentan algunas de las posibles extensiones futuras de este trabajo.

7.3.2. Simulación de la interacción entre un ventilador mecánico y el sistema respiratorio en pacientes con IRA

En esta tesis se han obtenido modelos capaces de predecir el patrón respiratorio de sujetos sanos y pacientes respiratorios con una determinada demanda ventilatoria. La utilidad de dichos modelos es diversa, sin embargo, en el marco de una de las líneas de investigación del departamento ESII-CREB, se espera introducir en uno o más de estos modelos, características de ventiladores mecánicos para simular la interacción entre un paciente con un episodio de IRA y diferentes modos ventilatorios.

La metodología propuesta para esta extensión futura es la siguiente:

⇒ Simulación e implementación algorítmica de diferentes modos ventilatorios y sus parámetros asociados, para ser introducidos en los modelos del sistema respiratorio obtenidos en esta tesis. En este sentido, se han realizado algunos estudios previos del estado del arte a nivel tecnológico y se ha determinado que los modos ventilatorios con mayor impacto, por su disponibilidad en todo el mundo, y porque a partir de estos se han formulado otros con algunas modificaciones [5] [6] [7] [8] son:

➤ Ventilación Asistida controlada por volumen y presión (A/C).

- Presión de soporte (PS), donde el nivel de presión inspiratorio está determinado, P_i .
 - BiPAP, donde P_i y la presión espiratoria, P_e , se ajustan además de la duración temporal de las fases inspiratoria y espiratoria, T_I y T_E , respectivamente.
 - Autoflow, donde el volumen circulante, V_T , T_I y T_E se calculan a partir de datos registrados del paciente.
- ⇒ Simulación algorítmica de situaciones ventilatorias comunes en unidades de cuidado crítico cuando es imprescindible la utilización de soporte ventilatorio. Realización de pruebas relacionadas con protocolos de destete.
- ⇒ Simulación de la respiración espontánea en sujetos sanos y enfermos utilizando un simulador mecánico del sistema respiratorio compuesto por un sistema de dos pulmones acoplado a un sistema de simulación de la respiración. El simulador será de gran utilidad en la validación de los resultados de la simulación algorítmica. Se propone conectar el simulador mecánico a un respirador de última generación, lo que permitirá la evaluación de las cuatro modalidades de ventilación citadas en apartados anteriores. Al igual que en el caso de la simulación algorítmica, la simulación de situaciones específicas de la ventilación mecánica permite idear herramientas útiles en la configuración de los ventiladores y tomar las decisiones acertadas en cuanto a modos ventilatorios. Los resultados obtenidos en la simulación mecánica se pueden comparar con los obtenidos en la simulación algorítmica con la finalidad de validar el sistema algorítmico.
- ⇒ En fases posteriores se propone realizar validación de las simulaciones mecánica y algorítmica mediante el registro de datos experimentales.

Para llevar a cabo esta extensión futura se cuenta con el imprescindible apoyo técnico y especializado de la Unidad de Cuidado Crítico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

7.3.3. Mejora del disparador (trigger) en ventilación asistida

Diferentes modos de ventilación utilizados en la actualidad utilizan un parámetro conocido como trigger o disparador que consiste en un umbral de sensibilidad a la

presión o el flujo, a partir del cual el ventilador proporciona al paciente una ventilación con valores de presión, flujo y duraciones de inspiración y espiración determinadas por el modo ventilatorio.

El análisis de las señales electromiográficas (EMG) de superficie en músculos respiratorios realizado en esta tesis ha permitido identificar una relación importante entre la energía de dichas señales, la sinergia entre músculos y el esfuerzo que los sujetos hacen para incrementar la ventilación con determinado patrón respiratorio en función de los valores basales de sus variables respiratorias. A partir de dichos resultados se propone implementar un algoritmo que mediante el cálculo de la actividad muscular (desmodulación o valor RMS de la señal $sEMG$) permita realizar el disparo de presión o flujo en los ventiladores. Para este estudio se dispone de una base de datos registrada en un proyecto de investigación previo del departamento ESII-CREB. Como un indicador de la eficiencia del disparador utilizando la actividad muscular se puede calcular el trabajo respiratorio del paciente y para contrastar los resultados se propone utilizar datos experimentales adquiridos en pacientes ventilados al utilizar los sistemas actuales de disparo, que están basados en cambios de flujo y presión.

7.3.4. Desarrollo de una aplicación software para la ayuda y el entrenamiento en la configuración del ventilador mecánico.

Basados en la experiencia adquirida al desarrollar el laboratorio virtual que se presentó en el capítulo sexto de esta tesis. Una extensión futura de enorme impacto pedagógico y social que se propone, consiste en el desarrollo de una aplicación de características similares a las de RespiLab, es decir, con un diseño interactivo basado en Simulink y Java, pero con la inclusión de un ventilador mecánico dentro de sus posibilidades de simulación, en el cual se puedan utilizar diferentes modos ventilatorios y ajustar los parámetros asociados. De esta manera es posible ayudar a los especialistas médicos y a los estudiantes en la configuración de los ventiladores mecánicos, y facilitar el entendimiento de la interacción de los pacientes con IRA sometidos a ventilación mecánica.

7.4. Bibliografía

- [1] C. S. Poon, S. L. Lin, and O. B. Knudson, "Optimization character of inspiratory neural drive," *J Appl Physiol*, vol. 72, no. 5, pp. 2005-2017, May 1992.
- [2] P. Barbini, G. Cevenini, and G. Avanzolini, "Nonlinear Mechanisms Determining Expiratory Flow Limitation in Mechanical Ventilation: A Model-Based Interpretation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 31, no. 8, pp. 908-916, Sept. 2003.
- [3] C. Pereira, J. Bohe, S. Rosselli, E. Combourieu, C. Pommier, J.-P. Perdrix, J.-C. Richard, M. Badet, S. Gaillard, F. Philit, and C. Guerin, "Sigmoidal equation for lung and chest wall volume-pressure curves in acute respiratory failure," *J Appl Physiol*, vol. 95, no. 5, pp. 2064-2071, Nov. 2003.
- [4] Y. C. Zhao, S. E. Rees, S. Kjaergaard, and S. Andreassen, "Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005 Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE*, 2005.
- [5] R. L. Chatburn, "Classification of mechanical ventilators (Chapter 2)," in *Principles and practice of mechanical ventilation*, Tobin M. J., Ed., 1994, pp. 37-64.
- [6] F. Laghi, K. Karamchandani, and M. J. Tobin, "Influence of Ventilator Settings in Determining Respiratory Frequency during Mechanical Ventilation," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 160, no. 5, pp. 1766-1770, Nov. 1999.
- [7] Ch. Hormann, M. Baum, Ch. Putensen, N. J. Mutz, and H. Benzer, "Biphasic positive airway pressure (BIPAP) a new mode of ventilatory support," *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 11, pp. 37-42, 1994.
- [8] Y. Yoshitsugu and D. Hong-Lin, "Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach," *Journal of Applied Physiology*, vol. 88, pp. 2143-2150, 2000.
- [9] M. A. Mañanas, A. M. Hernández, S. Romero, R. Grino, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Analysis of respiratory models at different levels of exercise, hypercapnia and hypoxia," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003*.

Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE, 2003, pp. 2754-2757 Vol.3.

- [10] M. A. Mañanas, S. Causse, A. M. Hernández, S. Romero, R. Griño, and P. Caminal, "Análisis de la optimización en el sistema de control respiratorio ante diferentes estímulos ventilatorios y patologías / Bioingeniería," en *24 Jornadas de Automática*, 2003.
- [11] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, S. Romero, R. Grino, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Estudio de las respuestas transitoria y estacionaria de modelos respiratorios ante estímulos ventilatorios," en *21 Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 2003.
- [12] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Análisis y predicción del patrón respiratorio mediante un modelo basado en control óptimo," en *22 Congreso Anual de la Sociedad Española de Ing. Biomédica*, 2004.
- [13] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Estudio del patrón muscular y ventilatorio y modelado del sistema de control respiratorio ante diferentes niveles de hipercapnia," en *4a Jornades de Recerca en Enginyeria Biomédica*, 2004.
- [14] M. A. Mañanas, A. M. Hernández, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Modeling and evaluation of respiratory and muscle pattern during hypercapnic stimulus," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. EMBC 2004. Conference Proceedings. 26th Annual International Conference of the*, 2004, pp. 3913-3916 Vol.6.
- [15] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, R. Rabinovich, S. Benito, and P. Caminal, "Obtención y predicción del patrón respiratorio mediante modelado de su sistema de control ante estímulos hipercápnicos," en *25 Jornadas de Automática*, 2004.
- [16] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, and Costa-Castelló R., "Respilab : A virtual laboratory for the analysis of human respiratory control system," in *7th IFAC Symposium on Advances in Control Education*, 2006.
- [17] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, and Costa-Castelló R., "Aprendizaje del sistema de control respiratorio en un entorno ECTS," en *27a Jornadas Automática*, 2006.

- [18] A. M. Hernández, M. A. Mañanas, and Costa-Castelló R., "Learning Respiratory System Function in BME Studies by Means of a Virtual Laboratory: RespiLab," *IEEE Transactions on Education : Accepted for future publication* , Special Issue Virtual Labs, 2007.

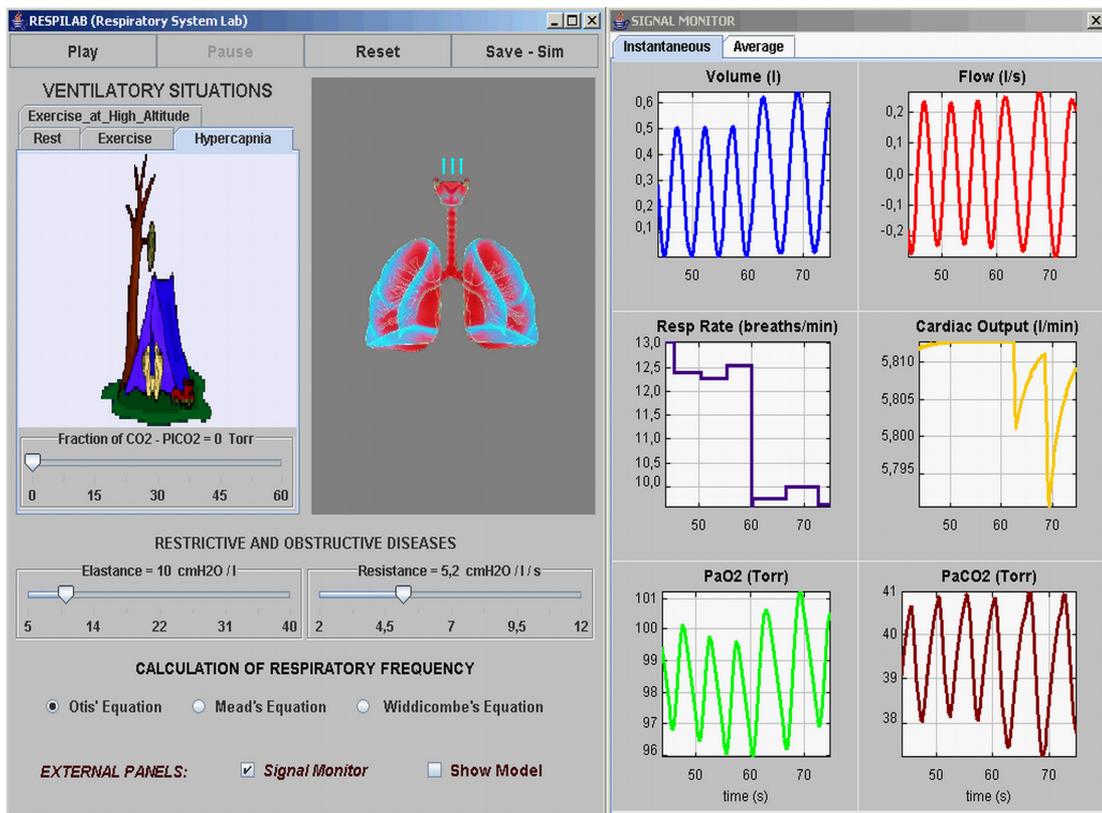
Anexo I

Este anexo incluye el manual de usuario del laboratorio virtual (RespiLab) presentado en el capítulo 6. Se describen los requisitos del sistema para su correcto funcionamiento, el proceso de instalación y los diferentes paneles de la aplicación, su funcionalidad y la manera de interactuar con el laboratorio virtual.

RespiLab User Manual

Virtual Laboratory for Analysis of Human Respiratory System

Version 0.5 – April 2006



Contents

1.	ABOUT RESPILAB	269
2.	INSTALLING AND RUNNING RESPILAB	269
3.	INTERACTIVE PANEL.....	271
4.	SIGNAL MONITOR.....	274
5.	SIMULINK MODEL.....	274
6.	SAVING SIMULATION DATA	276
	REFERENCES.....	277

1. About Respilab

RespiLab is a virtual laboratory tool designed to analyze the human respiratory control system and to illustrate mathematical modeling of physiological processes. This laboratory is completely graphic and interactive, so it can be used to illustrate the behavior of human respiratory control system under certain circumstances or pathologies and the influence of relevant parameters in the system. This virtual lab allows the students and researchers to obtain sensations and experience that would be very difficult otherwise because of the difficulties in performing experimental human studies.

The tool has been built combining MATLAB/Simulink[®] and Easy Java Simulation (EJS[®]) [1]. While MATLAB/Simulink[®] allows the implementation of complex models in straightforward manner, EJS allows designing attractive views and introducing interactivity easily. This combination is quite suitable for virtual lab development.

2. Installing and running Respilab

RespiLab can be run under any operating system that supports a Java Virtual Machine and MATLAB/Simulink, that is: Linux, Windows and Windows x64. This section describes the installation process assuming you are using the Microsoft Windows operating system, the explanations should be clear enough for users of different software platforms, with obvious changes.

2.1. Installation

First of all, you must know that RespiLab needs MATLAB/Simulink[®] version 7.1/6.4 (or newer) and Java Runtime Environment (JRE) installed previously in your computer. You can verify if Java software is installed in your machine in this web link:

<http://java.com/en/download/installed.jsp>

If it is not, you can download the software and install it.

Copy the file “Respilab05_installer.exe” to a temporary folder and install it (*You do not need special permission*).

If you are EJS user and install RespiLab in EJS folder (Do not worry for copying the files inside “Simulations” folder, the installer will do it for you). ***Don't worry about the Installer and Uninstaller, they are safe for your system.*** Anyway, if you want to try

the RespiLab application temporarily we suggest you to install RespiLab in a different location.

The installer shows step by step the installation process (see Figure 1).

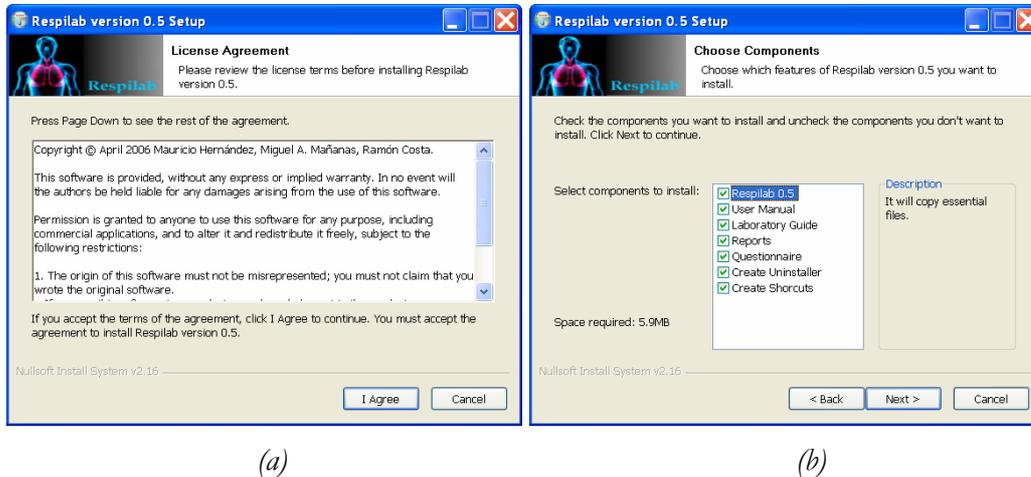


Figure 1: RespiLab installer. GNU license agreement in (a), and step by step installation in (b). Selection of components to be installed.

All in all, if you followed the installation instructions provided and cannot get RespiLab to run, please send a message to respiLab@gmail.com with a simple description of the problem, including any error message you may have gotten in the process. We'll help you.

2.2. Running RespiLab

When RespiLab is installed, it will appear the windows message about there is new software installed in your computer. In this case it is true; one RespiLab Shortcut will appear in your program list (see Figure 2).

Clicking on “RespiLab” the application will run. Do not worry if the virtual laboratory console does not appear quickly, this is a normal situation because RespiLab needs time to open a MATLAB/Simulink session. ***Please do not close the MATLAB window during RespiLab use.***

The RespiLab installer will copy four documents to your hard drive (if you selected them during the installation): This user manual, suggested laboratory guide/manual and its respective laboratory reports forms and finally, one questionnaire that we will be glad if you return it answered. The other files and folders copied to your hard drive are essential for success work of RespiLab.

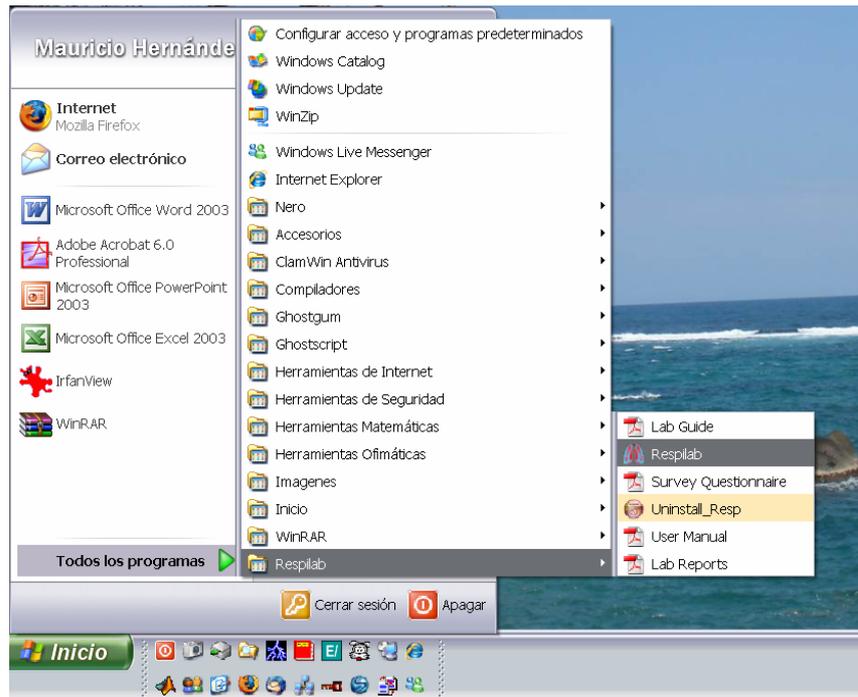


Figure 2: Start Menu, the Shortcut to RespiLab, the Uninstaller and documents

3. Interactive panel

Interface of the Virtual Laboratory is shown in Figure 3. The interactive module is on the left side where interesting parameters can be changed by means of sliders and tabs in order to simulate different ventilatory conditions. A multisignal scope can be seen in the right side of the interface when the user selects <Signal Monitor> as external panel.

The interactive module is composed by three important types of simulations:

- Ventilatory situations such as rest, exercise, hypercapnia and a combination of exercise and hypoxia.
- Restrictive and Obstructive Diseases.
- Calculation of respiratory frequency.

In the first one, user can select the kind of stimulus clicking one of the four tabs available. A representative animated picture is shown in each tab: a person seated in a bench when a resting condition is simulated (Figure 4a), a climber at the top of a mountain for exercise at high altitude (Figure 4b), a person breathing deeply inside a closed tent for hypercapnia (Figure 4c) and a runner on a treadmill in order to show exercise as it can be seen in Figure 3.

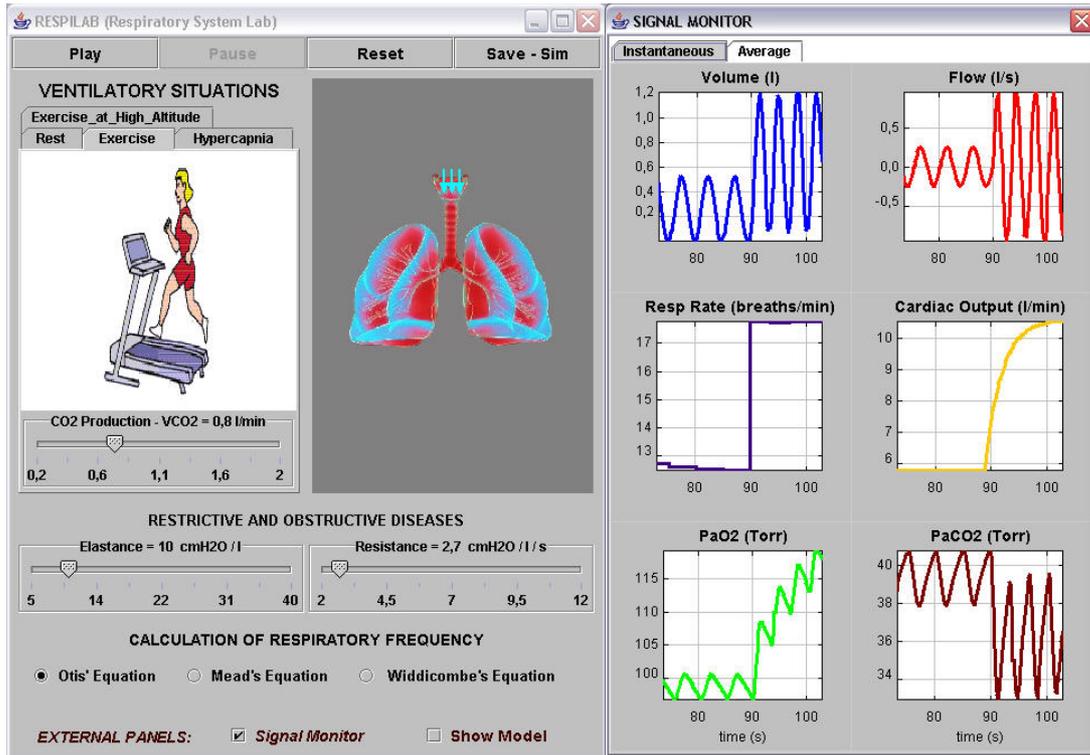


Figure 3: Interface of the Virtual Laboratory. Interactive Module and Signals Monitor are shown on the left and right side, respectively. Note external panel selected is “signal monitor”

User can change the level of stimulus modifying the value of a respiratory parameter by means of a slider:

- Exercise: Variable \dot{V}_{CO_2} can be changed from 0.2 l/min at rest to a maximum value of 2 l/min.

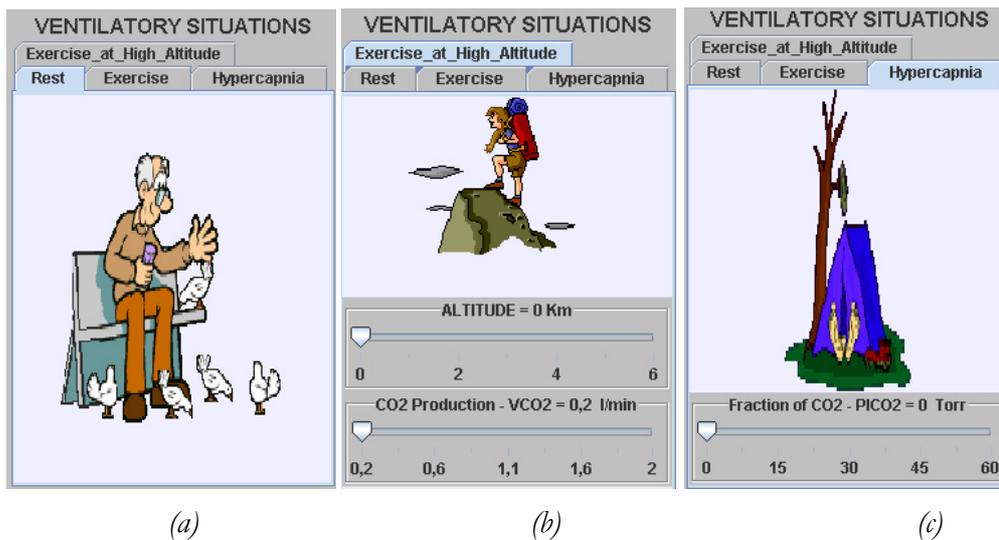


Figure 4: Tabs of Ventilatory Situations: The animated pictures represent rest in (a), Exercise at high altitude in (b), and Hypercapnia in (c).

- Altitude: User can simulate exercise at an altitude from sea level until 6 Km (which corresponds to a specific level of hypoxia).
- Hypercapnia: Variable P_{iCO_2} is modified from 0 Torr in normal conditions until 60 Torr.

Besides, one of three optimization basis for the calculation of respiratory frequency can be selected by the user. The equation used by default in RespiLab is Otis, et al.' equation [2]:

$$f_{\text{Otis, et al.}} = \frac{-E_{rs} V_D + \sqrt{(E_{rs} V_D)^2 + 4E_{rs} R_{rs} \pi^2 V_D \dot{V}_A}}{2\pi^2 R_{rs} V_D} \quad (1.1)$$

This equation is calculated on a minimum respiratory work basis. Turbulence forces and inertia of the lungs are neglected considering all the work performed during inspiration interval. Respiratory system elastance (E_{rs}), airway resistance (R_{rs}), dead space volume (V_D) and sinusoidal flow waveform are considered in the mathematical expression.

Other available equations in RespiLab are the equation of Mead and the equation of Widdicombe and Nadel. Mead's equation [3] is formulated in the basis of optimal inspiratory pressure-time integral as a measure of the energy cost of breathing developed by the respiratory muscles:

$$f_{\text{Mead}} = \sqrt[3]{\frac{E_{rs}^2 \dot{V}_A}{4\pi^2 R_{rs}^2 V_D}} \quad (1.2)$$

Similarly, Widdicombe & Nadel's equation [4] is based in the optimization principle applied to moderate and severe exercise:

$$f_{\text{Widdicombe \& Nadel}} = \sqrt{\frac{E_{rs} \dot{V}_A}{4R_{rs} V_D}} \quad (1.3)$$

There are two main types of lung disease, obstructive and restrictive, which are related to changes in Resistance (R_{rs}) and Elastance (E_{rs}) respectively. Remember that both mechanical parameters are included in respiratory frequency equations: (1.1), (1.2), (1.3). This two mechanical parameters can be modified simultaneously: Elastance of respiratory system (E_{rs}) between 5 and 40 cmH₂O/l and Resistance of respiratory system (R_{rs}) in the range of 2 to 12 cmH₂O/l/s.

A big picture of two lungs is shown in the middle of the Virtual Laboratory and their sizes change according to the air volume inhaled or exhaled during the simulation.

Their increment and reduction during inspiration and expiration, respectively, is proportional to the respiratory volume. Furthermore, three arrows over the upper airway are moved upwards and downwards indicating the entry and exit of the air. The size of the arrows is proportional to the respiratory flow.

Finally, standard options in Virtual Laboratories are provided such as to <play>, to <pause> to <reset> and to <save> the simulation at any moment. The <Save-Sim> button allows saving the simulation for future analysis or comparison with real data. Furthermore, external windows appear when the user clicks the options <Show Model> (the MATLAB/Simulink model is shown) and/or <Signal Monitor>.

4. Signal monitor

One of two kinds of plots is shown when the corresponding tab of <Signal Monitor> is selected by the user: Instantaneous and Average.

In the former, following variables are shown during the respiratory cycles corresponding to the last 30 seconds: respiratory volume, flow and frequency, cardiac output, P_{aO_2} and P_{aCO_2} (see Figure 3). Inspiration and expiration intervals during each respiratory cycle are clearly observed by means of the sinus waveform.

In the Average option, changes of variables inside the respiratory cycle are not shown but their values from the beginning of simulation: tidal volume, total ventilation, respiratory rate, cardiac output, P_{aO_2} and P_{aCO_2} (see Figure 5).

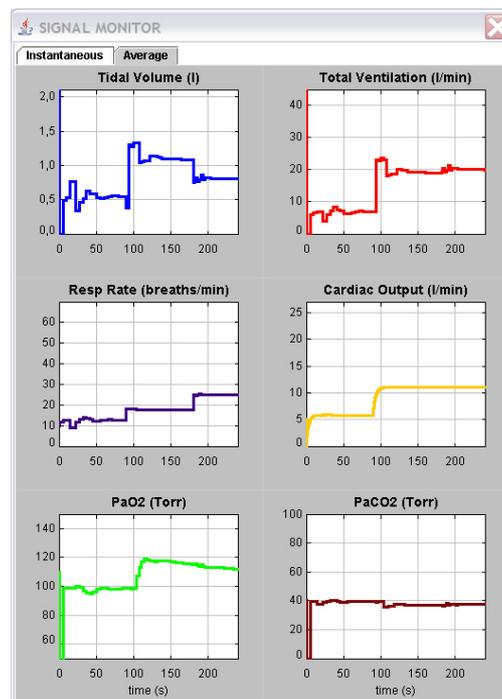


Figure 5: Tab of Average values in the Signal Monitor panel

5. Simulink model

When the external panel <Show Model> is selected, the Simulink model will appear, without difference if the model is running or not (see Figure 6).

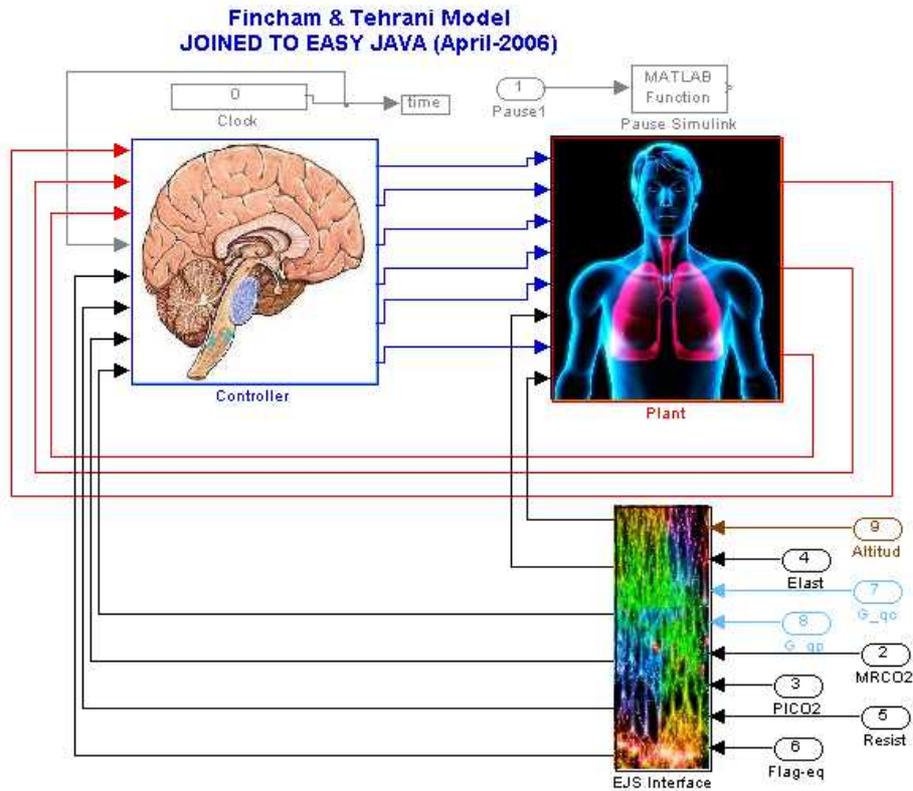


Figure 6: Simulink model of respiratory system: Controller, chemical and mechanical plant and Ejs interface.

Simulink model is composed by three subsystem block masked to prevent the non intentional modification.

The respiratory system model selected to build RespiLab is described by Fincham & Tehrani [5], [6] and have been studied and validated in recent studies [7], [8]. In the plant, there are blocks and variables indicating physiological processes: gas concentrations in veins and arteries, (C_{vCO_2}/C_{vO_2} and C_{aCO_2}/C_{aO_2} , respectively), gas exchange in body tissue and brain, circulatory mixing and circulation time delay from tissues to chemoreceptors. Central and peripheral chemoreceptors get the P_{aCO_2} and P_{aO_2} and send this information to the controller located in the medulla. The model includes important variables in the respiratory pattern generation as tidal volume, V_T , and respiratory frequency, f_R .

The model described considers a controller whose parameters of respiratory pattern are calculated every cycle as it happens physiologically. Additionally, lung volume changes following a sinus during the respiratory cycle to simulate more properly inspiration and expiration intervals. In other models, this evolution during the respiratory cycle is not considered.

6. Saving simulation data

RespiLab has a button to save the simulation data. The button is available when the simulation is paused. Clicking on the button a window to save the simulation will appear (see Figure 7). The variables saved in the location you choose are:

- Time → $time$
- Respiratory frequency → F
- Tidal Volume → V_T
- Cardiac output → Q
- Arterial partial pressures of O_2 and CO_2 → P_{aO_2} and P_{aCO_2}

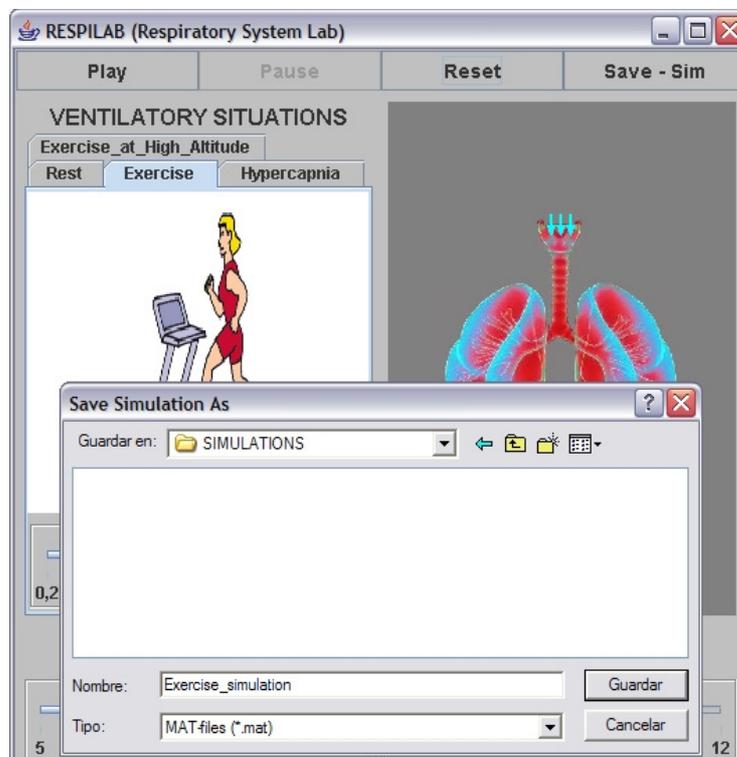


Figure 7: Saving simulation data: clicking on <Save-Sim> button, the window “Save Simulation as” will appear. In this case the name of file selected is “Exercise_simulation.mat ”

Data saved in the file “Exercise_simulation” can be loaded from MATLAB (*version 6 included*). To obtain a complete description of how to compare simulated data with real data please read the laboratory guide.

References

- [1] Esquembre F. *Creación de Simulaciones Interactivas en Java*, Pearson Education, Prentice Hall, 2005.
- [2] Otis, A. B., Fenn, W. O., and Rahn, H., Mechanics of Breathing in Man *J Appl Physiol*, vol. 2, no. 11, pp. 592-607, May 1, 1950.
- [3] Mead, J., Control of respiratory frequency *J Appl Physiol*, vol. 15, no. 3, pp. 325-336, May 1, 1960.
- [4] Widdicombe, J. G. and Nadel, J. A., Airway volume, airway resistance, and work and force of breathing: theory *J Appl Physiol*, vol. 18, no. 5, pp. 863-868, Sep 1, 1963.
- [5] Fincham W. F. and Tehrani F. T., A mathematical model of the human respiratory system *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 125-133, 1983.
- [6] Tehrani, F. T., Mathematical analysis and computer simulation of the respiratory *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 40, no. 5, pp. 475-481, 1993. 0018-9294.
- [7] Mananas M.A. , Navarro C., Romero S., Grinó R., Rabinovich R., Benito S., and Caminal P., "Control system response of different respiratory models under ventilatory stimuli and pathologies," *Proceedings of the 15th IFAC World Congress on Automatic Control*, pp. 2317-2322, 2002.
- [8] Mañanas, M. A., Hernandez, A. M., Romero, S., Grino, R., Rabinovich, R., Benito, S., and Caminal, P., "Analysis of respiratory models at different levels of exercise, hypercapnia and hypoxia," *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 2754-2757 Vol.3, 2003.

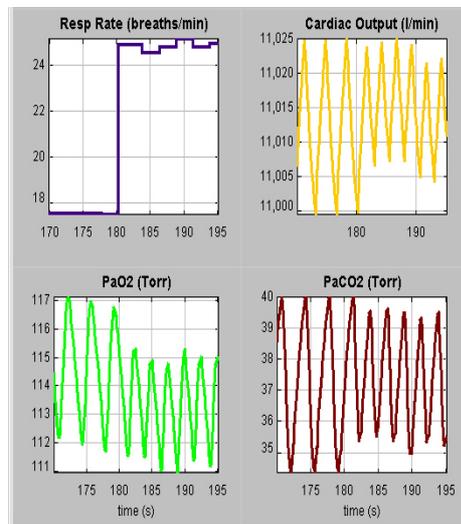
Anexo II

En este anexo se incluye una guía de laboratorio, diseñada con base en criterios ECTS, para realizar tres sesiones prácticas con RespiLab. La primera sesión (no presencial) es una introducción a los principales conceptos de la fisiología respiratoria y los modelos matemáticos, en la cual cada estudiante debe trabajar por su cuenta con el material didáctico diseñado a tal efecto. Las sesiones dos y tres tienen una parte presencial (3 horas) y un trabajo no presencial en el que los estudiantes rellenan los reportes incluidos con el material de laboratorio. La segunda sesión guía a través de diferentes experimentos que tienen el propósito de estudiar la respuesta del sistema respiratorio de un sujeto sano cuando es estimulado. La última sesión profundiza en el estudio de la parte mecánica del sistema respiratorio y muestra el efecto en la ventilación cuando los parámetros mecánicos cambian en relación con las enfermedades pulmonares.

Laboratory Guide

Virtual Laboratory for Analysis of Human Respiratory System

May 2006



This guide to be used with a Virtual Laboratory for the analysis of human respiratory system is divided in three sessions. The first one is an introduction to the main concepts of the respiratory physiology and mathematical models. It corresponds to a virtual session where the students have to prepare it and work by themselves with the provided teaching material and bibliography. The second session explains different experiments in order to study the response of normal respiratory system when it is stimulated. The third one goes deeper in the study of the mechanical part of the respiratory system and it shows the effect in ventilation when mechanical parameters change related with pulmonary diseases.

This guide has to be used with the “RespiLab User Manual” where how to use the Virtual Laboratory is described in detail.

Contents

SESSION 1: INTRODUCTION OF RESPIRATORY SYSTEM 287

1.1.	DESCRIPTION	287
1.2.	OBJECTIVES	290
1.3.	DOCUMENTATION.....	290
1.4.	QUESTIONNAIRE.....	291

SESSION 2: RESPIRATORY SYSTEM RESPONSE UNDER VENTILATORY STIMULI 293

2.1.	INTRODUCTION	293
2.2.	OBJECTIVES	295
2.3.	RESTING CONDITIONS	295
2.4.	EXERCISE	296
2.5.	HIGH ALTITUDE.....	296
2.6.	HYPERCAPNIA	297

SESSION 3: RESPIRATORY DISEASES BASED ON MECHANICAL LOADS 299

3.1.	INTRODUCTION.....	299
3.2.	OBJECTIVES	300
3.3.	CHANGES OF MECHANICAL PARAMETERS ON RESPIRATORY SYSTEM.....	301
3.4.	RESTRICTIVE DISEASE DURING EXERCISE	301
3.5.	QUESTIONNAIRE	303

Session 1:

Introduction of Respiratory System

1.1. Description

The respiratory system is composed by two lungs, conducting airways, pulmonary vasculature, respiratory muscles, and surrounding tissues and structures (Figure 1.1). Each plays an important role in influencing respiratory responses.

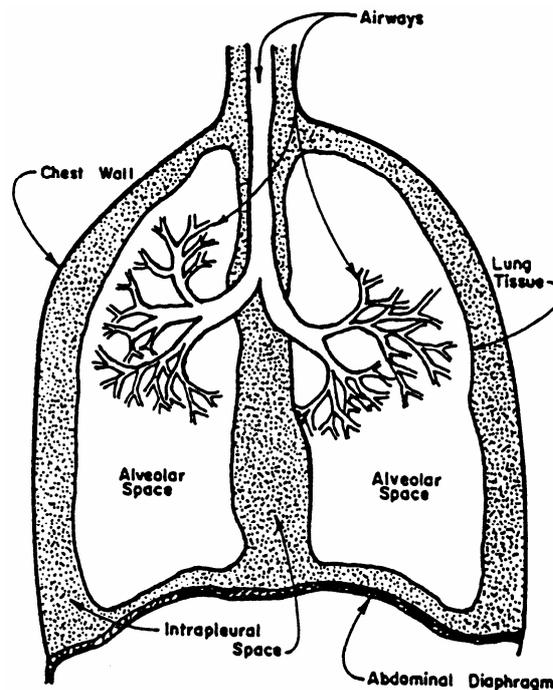


Figure 1.1: Schematic representation of the respiratory system. Reproduced from Biomedical Engineering Handbook.

There are two lungs in the human chest; Lung tissue is spongy because of the very small (200 to 300×10^{-6} m diameter in normal lungs at rest) gas-filled cavities called alveoli, which are the ultimate structures for gas exchange.

Conducting Airways transports the air from the atmosphere to the alveoli. Conduction of air begins at the larynx, at the entrance to the trachea, which is a fibromuscular tube 10 to 12 cm in length and 1.4 to 2.0 cm in diameter. At a location called the carina, the trachea terminates and divides into the left and right bronchi. The bronchi subdivide into subbronchi, which further subdivide into bronchioli, which further subdivide, and so on, until finally reaching the alveolar level. In the adult human there are considered to be 23 such branchings, or generations, beginning at the trachea and ending in the alveoli.

Movement of gases in the respiratory airways occurs mainly by bulk flow (convection) throughout the region from the mouth to the nose to the fifteenth generation. Beyond the fifteenth generation, gas diffusion is relatively more important.

Viewing the lungs as an entire unit, one can consider the lungs to be elastic sacs within an air-tight barrel — the thorax — which is bounded by the ribs and the diaphragm. Any movement of these two boundaries alters the volume of the lungs. The normal breathing cycle in humans is accomplished by the active contraction of the inspiratory muscles, which enlarges the thorax. This enlargement lowers intrathoracic and interpleural pressure even further, pulls on the lungs, and enlarges the alveoli, alveolar ducts, and bronchioli, expanding the alveolar gas and decreasing its pressure below atmospheric. As a result, air at atmospheric pressure flows easily into the nose, mouth, and trachea.

Tidal volume (V_T) is normally considered to be the volume of air entering the nose and mouth with each breath. Alveolar ventilation volume, the volume of fresh air that enters the alveoli during each breath, is always less than tidal volume (the difference is called dead space volume). The extent of this difference in volume depends primarily on the anatomic dead space, the 150- to 160-ml internal volume of the conducting airway passages.

The primary purpose of the respiratory system is gas exchange. In the gas-exchange process, gas must diffuse through the alveolar space, across tissue, and through plasma into the red blood cell, where it finally chemically joins to hemoglobin. A similar process occurs for carbon dioxide elimination.

All individual gases in a mixture are considered to fill the total volume and have the same temperature but reduced pressures. The pressure exerted by each individual gas is

called the partial pressure of the gas. Dalton's law states that the total pressure is the sum of the partial pressures of the constituents of a mixture.

Control of respiration occurs in many different cerebral structures and regulates many things. Respiration must be controlled to produce the respiratory rhythm, ensure adequate gas exchange, protect against inhalation of poisonous substances, assist in maintenance of body pH , remove irritations, and minimize energy cost. Respiratory control is more complex than cardiac control for at least three reasons:

- Airways airflow occurs in both directions.
- The respiratory system interfaces directly with the environment outside the body.
- Parts of the respiratory system are used for other functions, such as swallowing and speaking.

As a result, respiratory muscular action must be exquisitely coordinated; it must be prepared to protect itself against environmental onslaught, and breathing must be temporarily suspended on demand.

All control systems require sensors, controllers, and effectors. Figure 1.2 presents the general scheme for respiratory control.

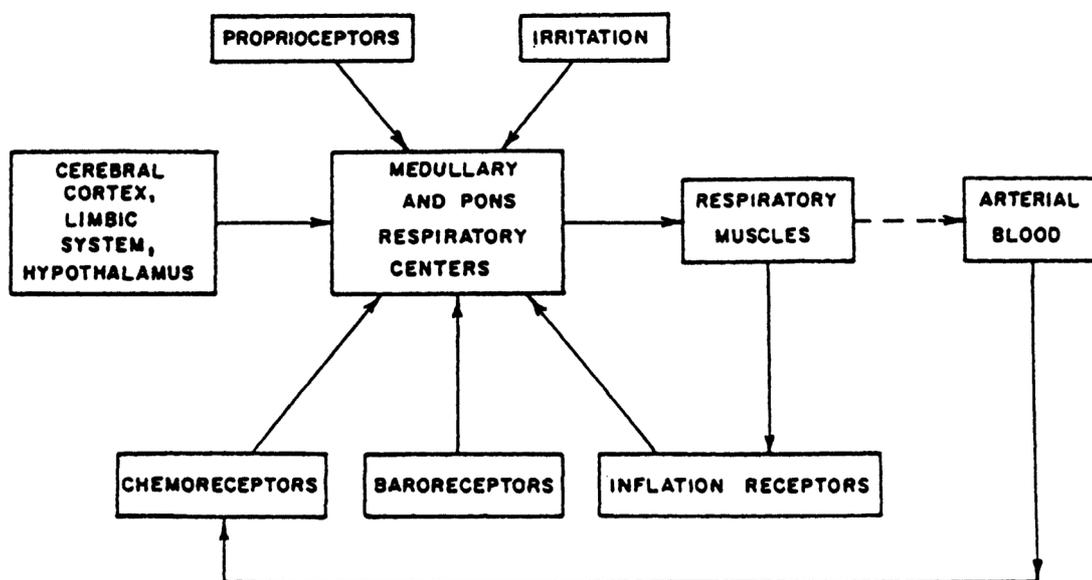


Figure 1.2: General scheme of respiratory control system.

There are mechanoreceptors throughout the respiratory system. For example, nasal receptors are important in sneezing, apnea (cessation of breathing), bronchodilation, bronchoconstriction, and the secretion of mucus. Laryngeal receptors are important in

coughing, apnea, swallowing, bronchoconstriction, airway mucus secretion, and laryngeal constriction. Tracheobronchial receptors are important in coughing, pulmonary hypertension, bronchoconstriction, laryngeal constriction, and mucus production. Other mechanoreceptors are important in the generation of the respiratory pattern and are involved with respiratory sensation.

Respiratory chemoreceptors are sensitive to partial pressures of CO_2 and O_2 and to blood pH . The respiratory controller is located in several places in the brain. Each location appears to have its own function. Unlike the heart, the basic respiratory rhythm is not generated within the lungs but rather in the brain and is transmitted to the respiratory muscles by the phrenic nerve.

Effector organs are mainly the respiratory muscles, as described previously. Other effectors are muscles located in the airways and tissues for mucus secretion. Control of respiration appears to be based on two criteria:

- (1) Removal of excess CO_2 and
- (2) Minimization of energy expenditure.

It is not the lack of oxygen that stimulates respiration but increased CO_2 partial pressure that acts as a powerful respiratory stimulus. Because of the buffering action of blood bicarbonate, blood pH usually falls as more CO_2 is produced in the working muscles (associated with a higher consumption of O_2). Lower blood pH also stimulates respiration.

1.2. Objectives

After this Session, students will know:

- The basics of breathing mechanisms: why it is produced and how it is regulated
- The different parts of the body or components involved in the respiration and their role
- The most important respiratory variables and stimuli in order to be evaluated in the following sessions

1.3. Documentation

In the Intranet (<http://dossiers.ub.edu/dos.php?d=10556>) and in Internet is available the following material:

- John B. West “Respiratory Physiology. The essentials”. “Chapter 8: Control of Ventilation. How gas exchange is regulated” pp.103-115, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Ian White “Breathing”, pp. 1-7, 2005
- <http://www.biologymad.com/GaseousExchange/GaseousExchange.htm>

1.4. Questionnaire

Please, after a carefully reading of the previous references, answer the following questions:

- (1) How gas exchange is regulated?
- (2) Which muscles are implicated in the breathing process and which is their function?
- (3) What is the activity of diaphragm during active expiration?
- (4) Where is located respiratory control center anatomically?
- (5) Which volumes are described in the documentation and what are the relationships between them?
- (6) Why does total ventilation increase during exercise?
- (7) Which are normal values of P_{aCO_2} , P_{aO_2} , breathing frequency and tidal volume at rest?

Students have to deliver the short answers via Intranet before starting next Lab Session. In the Annex III of this document is shown a laboratory report format.

Session 2:

Respiratory System Response under Ventilatory Stimuli

2.1. Introduction

There are three main stimuli in order to understand the operation of respiratory system:

Exercise

It is one of the most common and important stimulus of the respiratory system, being its ventilatory response the most used stimulus for the model validation and for understanding changes in respiratory variables. During exercise, the cellular metabolism increase, that is O_2 consumption (\dot{V}_{O_2}) and CO_2 production (\dot{V}_{CO_2}) rise a lot to counterbalance the metabolic increased demand. A value of $\dot{V}_{CO_2} = 0.2$ l/min is considered at rest, and increases with exercise.

Exercise is conveniently studied on a treadmill or static bicycle. As work rate (or power) is increased, \dot{V}_{O_2} and \dot{V}_{CO_2} increase linearly. However, above certain work rate, \dot{V}_{O_2} becomes constant; this is known as the $\dot{V}_{O_{2,max}}$. An increase in work rate above this level can occur only through anaerobic glycolysis.

The arterial P_{CO_2} does not increase during exercise; indeed during severe exercise it typically falls slightly. The arterial P_{O_2} usually increases slightly, although it may fall at very high work levels.

Cardiac output increases approximately linearly with work level as a result of increases in both heart rate and stroke volume. However, the change in cardiac output is only about a quarter of the increase in ventilation (in l/min). This makes sense because it is much easier to move air than to move blood. The increase in cardiac output is associated with elevations of both the pulmonary artery and pulmonary venous pressures, which account for the recruitment and distension of pulmonary capillaries. Pulmonary vascular resistance falls.

Hypoxia

The barometric pressure decreases with distance above the earth's surface in an approximately exponential manner. The pressure at 5800 m is only one-half the normal 760 Torr, so the P_{O_2} of most inspired gas is $(380 - 47) \times 0.2093 = 70$ Torr (47 Torr is the partial pressure of water vapor at body temperature). At the summit of Mount Everest (altitude 8848 m), the inspired P_{O_2} ($P_{I_{O_2}}$) is only 43 Torr. At 19200 m, the barometric pressure is 47 Torr so that $P_{I_{O_2}}$ is zero. In general hypoxia is the result of a reduction in $P_{I_{O_2}}$ and also occurs because disturbances of respiration.

The most important feature of hypoxia is hyperventilation that is the result of hypoxic stimulation of the peripheral chemoreceptors. The consequence of hyperventilation is low $P_{a_{CO_2}}$ (alkalosis) that tend to inhibit this increase in ventilation, but after a day or two of acclimatization, the cerebrospinal fluid (CSF) pH is brought partly back by movement of bicarbonate out of the CSF, and after 2 or 3 days, the pH of the arterial blood is returned to near normal by renal excretion of bicarbonate. These brakes on ventilation are then reduced, and it increases further. In addition, there is now evidence that the sensitivity of the carotid bodies to hypoxia decreases during acclimatization. Interestingly, people who are born at high altitude have a diminished ventilatory response to hypoxia that is only slowly corrected by subsequent residence at sea level. Conversely, those born at sea level who move to high altitudes retain their hypoxic response intact for a long time. Apparently, therefore, this ventilatory response is determined very early in life.

In order to simulate hypoxia, an input variable, $P_{I_{O_2}}$, is considered with values lower than 159 Torr (21% of atmospheric pressure) corresponding to normal conditions at sea level.

Hypercapnia

Hypercapnia corresponds to a presence of CO_2 in the inhaled gas or CO_2 retention. It is the most frequent and main stimulus in the hypoventilation imbalance during Acute Respiratory Failure; arterial blood O_2 level decreases and CO_2 level increases, particularly in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

In the course of daily activity with periods of rest and exercise, the arterial P_{CO_2} is probable held to within 3 Torr. During sleep it may rise a little more.

The ventilatory response to CO_2 is normally measured by having the subject inhale CO_2 mixtures or rebreathe from a bag that is prefilled with a known mixture of CO_2 and O_2 .

Hypercapnia is present in different pathologies and it's the more widely used stimulus to study the respiratory control system.

In order to simulate hypercapnia, the input variable P_{iCO_2} is considered with a normal value of 0 Torr (0% of atmospheric pressure) and increases with the hypercapnic stimulus.

Use the panel of ventilatory situations to do the experiments proposed in this Session.

2.2. Objectives

After this Session, students will know:

- To use the virtual laboratory (RespiLab) in different ways and they will get little expertise simulating respiratory stimuli: rest, hypercapnia hypoxia and exercise .
- To analyze and obtain conclusions from the results of simulations by means of experimental data and by means of knowledge learnt from reading suggested documentation in the previous Session.
- To understand the complexity of respiratory system and its interaction with cardiovascular system.
- To identify the sensitivity of respiratory system to environment characteristics

2.3. Resting conditions

The situation of rest is shown by a man seated in a bench. This situation is active by default in RespiLab just clicking <play> button. Remind that variables will need a few seconds to reach a steady state with a specific respiratory pattern and then the system is ready to be modified by another stimulus.

- Click <play> button to start the simulation and click <pause> when you think the variables have reached the steady state (when they practically do not change). For this purpose, display the <Signal Monitor> in the average mode could be more appropriate. Write down the value of the following variables in the first column of

Table 2.1: tidal volume (V_T), ventilation (\dot{V}_E), respiratory frequency (f_R), cardiac output (\dot{Q}), arterial O_2 and CO_2 pressures (P_{aO_2} and P_{aCO_2}).

- RespiLab uses the most common expression (equation of Otis, et al.) by default. Repeat the process with the other two equations that have been proposed in the literature to calculate the respiratory frequency (see RespiLab User Manual). Reset the application and simulate rest with Mead and Widdicombe & Nadel's equations (Fill in the Table 2.1).
- Compare and comment the results obtained with different equations.

2.4. Exercise

Reset the application and simulate resting conditions until the stabilization of the system using the equation of Otis, et al. Afterwards, <pause> the simulation and click on tab <Exercise>. A normal value of \dot{V}_{CO_2} at rest is 0.2 l/min and it increases with exercise.

- Increase the \dot{V}_{CO_2} value until 0.8 l/min (moderate exercise) and wait for the stabilization of variables. Write down their values in the second column of Table 2.2.
- Compare the results obtained during resting conditions and explain briefly their changes (or not) related with the physiological basics learnt in the previous session.

2.5. High Altitude

Reset the application and click on tab <Exercise at High Altitude>. Increases of altitude represent decreases in barometric pressure, so the P_{O_2} on inspired air at high altitude is smaller than few meters near sea level.

- Increase the altitude to 2500 m (140 million people live higher than this elevation) and simulate rest (do not change the $\dot{V}_{CO_2} = 0.2$ l/min). Write values of variables in the third column of Table 2.2.
- Keep the altitude at 2500 m and increase \dot{V}_{CO_2} until 0.8 l/min in order to simulate exercise at high altitude. Fill in the fourth column of Table 2.2.
- Analyze the results obtained in this section and explain briefly their changes (or not) related with the physiological basics learnt in the previous session.

2.6. Hypercapnia

Reset the application and simulate resting conditions until the stabilization of the system using the equation of Otis, et al. Then pause the simulation and click on tab <Hypercapnia>. In the Introduction, this guide has explained that hypercapnia corresponds to a presence of CO_2 in the inhaled gas or CO_2 retention.

- Simulate continuously during the same session (without clicking <reset>) the following levels of hypercapnia¹ corresponding to different values of P_{iCO_2} : 0, 15, 30, 45 and 60 Torr.
- Each one of these stimulus levels must be applied after stabilization of the previous one. During the simulation, fill in the Table 2.3.
- Analyze the results obtained and explain briefly their changes (or not) related with the physiological basics learnt in the previous Session.
- Repeat the simulation detecting only the respiratory frequency (f_R), tidal volume (V_T) and ventilation (\dot{V}_E) for Mead and Widdicombe & Nadel's equations. Fill in Table 2.4.

Then, results of simulation will be compared with experimental data from a normal subject with five different levels of CO_2 inhaled. This will be carried out with MATLAB.

- Download from the Intranet the file “exp_hyperc.mat” that contains experimental data of one health subject stimulated with hypercapnia, and load it to MATLAB. Three vectors with five elements will be loaded to the Workspace: respiratory frequency (resfreq), tidal volume (vol) and ventilation (vent). Each element in the three vectors corresponds to the same hypercapnic stimulus.
- Create the same previous vectors for the simulation data in each respiratory frequency equation (from Table 2.3 and Table 2.4).
- For a visual comparison, plot four different traces (respiratory frequency vs. ventilation) in a same figure: experimental data, Otis, et al., Mead and Widdicombe & Nadel's equation (for one example, see the figure 2.1). Repeat the same plot but tidal volume vs. ventilation in another figure. Decide if RespiLab simulates the respiratory

¹ Whit the basal level (0 Torr) it would be five levels

pattern under hypercapnic stimulus and which equation is the best one for the simulation.

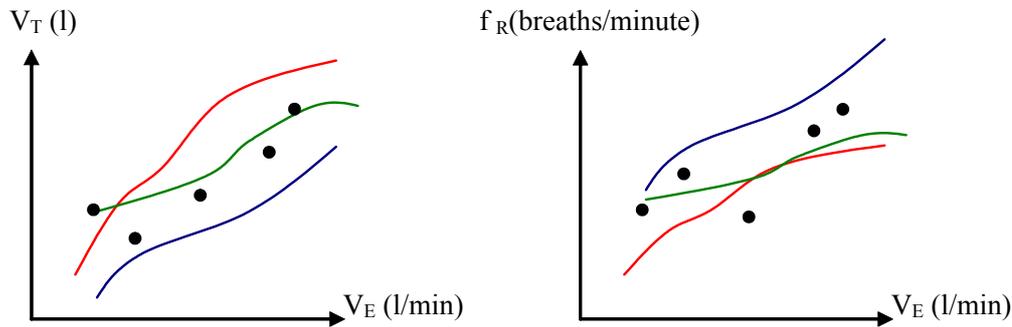


Figure 2.1: Plot examples (f_R vs. \dot{V}_E and V_T vs. \dot{V}_E) in order to compare simulation with experimental data (traces are invented).

- The prediction error of tidal volume (V_T) and respiratory frequency (f_R) for Otis, et al., Mead and Widdicombe & Nadel's equations will be calculated as follows

$$P_{Error} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{Xi_{real} - Xi_{sim}}{Xi_{real}} \right| \quad (2.1)$$

being Xi_{real} and Xi_{sim} the value of f_R or V_T with a specific value of \dot{V}_E in study (experimental or simulated respectively) and n is the number of stimulus levels. As the points (\dot{V}_E, V_T) and (\dot{V}_E, f_R) obtained in simulation do not correspond with the same five experimental values \dot{V}_E , an interpolation with the command spline is suggested.

- Create new interpolated vectors for each trace by means of the command spline and using ten equidistant values of \dot{V}_E between 8 to 24 l/min.
- Calculate the prediction error with the equation (2.1) being $n=10$ and fill in the Table 2.5. Comment the results.

Students have to deliver all the results (Tables, Plots and Comments) via Intranet before starting next Lab Session. In the Annex III of this document is shown a laboratory report format.

Session 3:

Respiratory Diseases based on Mechanical Loads

3.1. Introduction

The respiratory system exhibits properties of resistance, compliance, and inertance analogous to the electrical properties of resistance, capacitance, and inductance. Of these, inertance is generally considered to be of less importance than the other two properties.

The traditional approach to model respiratory mechanics places one ideal resistive element and a compliant element in series configuration where P_{mus} corresponds to the total pressure performed by the muscles (see figure 3.1).

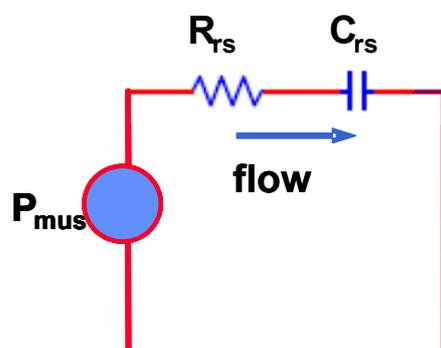


Figure 3.1: Traditional model of mechanical breathing system

Resistance is the ratio of pressure to flow:

$$R = \frac{P}{\dot{V}} \quad (3.1)$$

Resistance can be found in the conducting airways, in the lung tissue, and in the tissues of the chest wall. Airways exhalation resistance is usually higher than airways inhalation resistance because the surrounding lung tissue pulls the smaller, more distensible airways

open when the lung is being inflated. Thus airways inhalation resistance is somewhat dependent on lung volume, and airways exhalation resistance can be very lung volume-dependent.

Compliance is the ratio of lung volume to lung pressure:

$$C = V/P \quad (3.2)$$

The inverse of compliance -Elastance (E)- is usually used more often.

As the lung is stretched, it acts as an expanded balloon that tends to push air out and return to its normal size. The static pressure-volume relationship is nonlinear, exhibiting decreased static compliance at the extremes of lung volume.

There are two main types of lung diseases, obstructive and restrictive, which are related to changes in the following respiratory parameters: R_{rs} and E_{rs} . Both mechanical parameters are included in respiratory frequency equations used in the model. Restrictive lung diseases are caused either by an alteration in lung tissue or by disease of the chest wall, or neuromuscular apparatus. There is a decrease in the lungs ability to expand, or a decrease in the lung ability to transfer O_2 to the blood (or CO_2 out of the blood). In these conditions, the total lung volume and the transfer of oxygen from air to blood may be reduced. Restrictive disorders include sarcoidosis, interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis and pneumonia.

In obstructive lung conditions, airways are narrowed, usually causing an increase in the time it takes to empty the lungs. Obstructive lung disease can be caused by conditions such as emphysema, bronchitis, infection (which produces inflammation) and asthma, and includes the common chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

3.2. Objectives

After this Session, students will know:

- To simulate respiratory pathologies by means of RespiLab.
- To analyze and obtain conclusions from the results of simulations by means of experimental data and knowledge acquired from reading of suggested documentation.
- The effect of an increase in respiratory resistance or elastance in the ventilatory pattern.

3.3. Changes of mechanical parameters on respiratory system

Reset RespiLab and simulate rest until the stabilization of the system using the equation of Otis, et al. and values of R_{rs} and E_{rs} by default corresponding to a normal subject (2.6 l/cmH₂O/s and 10 l/cmH₂O). Pause and fill in the first column of Table 3.1. Afterwards, increase the airway resistance until 3.6 l/cmH₂O/s and simulate this new situation until the stabilization of the system. Fill in the second column of Table 3.1.

- Repeat the last steps, but in this case at high altitude (2500 m). Fill in the third and fourth columns of Table 3.1.
- Reset RespiLab and simulate rest until the stabilization of the system again, using the equation of Otis, et al. and values of R_{rs} and E_{rs} by default. Fill in the first column of Table 3.2. Increase the Elastance until 20 l/cmH₂O and simulate this new situation until the stabilization of the system. Fill in the second column of Table 3.2. Then, repeat the steps at high altitude. Fill in the third and fourth columns of the Table 3.2.

Obtain conclusions from the results of tables 3.1 and 3.2 in order to answer the questionnaire at the end of the session.

3.4. Restrictive Disease during Exercise

Restrictive disease is characterized by an increase in respiratory elastance (or compliance reduction). In order to simulate this kind of illness, to rise the respiratory system elastance (E_{rs}) from its normal value (10 cmH₂O/l) is enough.

Observation: In the following simulations use the equation to calculate respiratory frequency that provided the lowest prediction error during simulation of hypercapnia in the previous Lab Session.

Reset the application and simulate resting conditions until the stabilization of the system using the mechanical parameters by default (normal subject). Then pause the simulation and click on tab <Exercise>.

- Simulate continuously during the same session (without clicking <reset>) the following levels of exercise¹ corresponding to different values of \dot{V}_{CO_2} : 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 and 1 l/min.

Each one of these stimulus levels must be applied after stabilization of the previous one. During the simulation, fill in the Table 3.3.

- Repeat the simulation for $E_{rs} = 20 \text{ cmH}_2\text{O/l}$ and $E_{rs} = 30 \text{ cmH}_2\text{O/l}$. Fill in Table 3.4 and Table 3.5.
- Analyze the results obtained in these three tables in order to answer the Questionnaire at the end of this Session.

Then, the settling time of the respiratory system during a step increase of the level of exercise will be calculated.

- Reset the application and simulate resting conditions until the stabilization of the system using $E_{rs} = 30 \text{ cmH}_2\text{O/l}$.
- Increase dramatically the level of exercise until $\dot{V}_{CO_2} = 0.8 \text{ l/min}$ (moderate exercise) and wait for the stabilization of the system.
- Save the simulation <Save-Sim> to analyze the result.
- Calculate stabilization time of P_{aO_2} by means of MATLAB. Stabilization time or settling time is the instant when the variable reaches the 95% of its final value.

Then, results of simulation from Table 3.3 to Table 3.5 will be compared with experimental data from a restrictive patient during exercise with different levels of \dot{V}_{CO_2} . This will be carried out with MATLAB.

- Download from the Intranet the file “exp_restrictive_exer.mat” that contains experimental data of one restrictive patient stimulated with exercise, and load it to MATLAB. Three vectors will be loaded to the Workspace: respiratory frequency (resfreq), tidal volume (vol) and ventilation (vent). Each element in the three vectors corresponds to the same exercise level.
- Create the same previous vectors (respiratory frequency (resfreq), tidal volume (vol) and ventilation (vent)) for the simulation data in each elastance value (Table 3.3 to Table 3.5).

¹ Whit the basal level (0.2 l/min) it would be five levels

For a visual comparison, plot four different traces (respiratory frequency vs. ventilation) in the same plot: experimental data, $E_{rs} = 10 \text{ cmH}_2\text{O/l}$, $E_{rs} = 20 \text{ cmH}_2\text{O/l}$, $E_{rs} = 30 \text{ cmH}_2\text{O/l}$. Repeat the same plot but tidal volume vs. ventilation in another figure (for one example, see the figure 3.2). Decide if RespiLab simulates the respiratory pattern during exercise stimulus and which is the best value of elastance in order to simulate this patient.

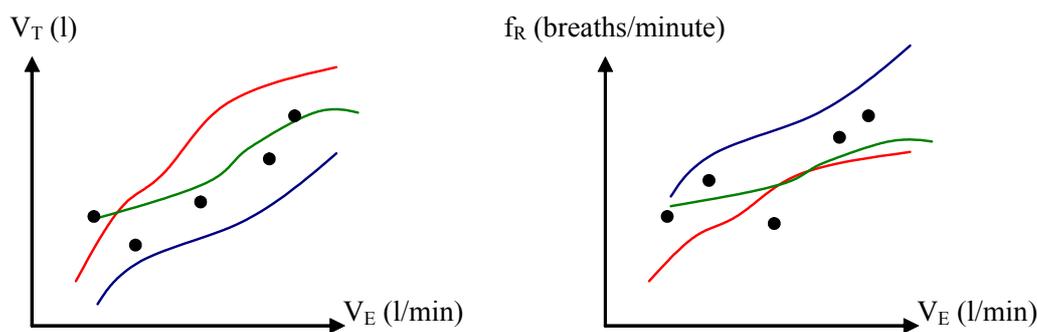


Figure 3.2: Plot examples (f_R vs. \dot{V}_E and V_T vs. \dot{V}_E) in order to compare simulation with experimental data (traces are invented).

- Calculate the prediction error in tidal volume (V_T) and respiratory frequency (f_R) with the equation (2.1). Follow the same steps explained in the previous Session. Consider also ten values of total ventilation (\dot{V}_E) into the range 8 to 24 l/min ($n=10$) and fill in the Table 3.6. Comment the results.

3.5. Questionnaire

Please, answer the following questions from the results obtained in this Lab Session:

- (1) Obtain conclusions from the data in Table 3.1. How does an increase of airway resistance effect in the respiratory pattern?
- (2) Obtain conclusions from the data in Table 3.1. How does an increase of respiratory elastance effect in the respiratory pattern?
- (3) Which is the effect of hypoxia in patients with higher respiratory elastance?
- (4) Which is the effect of exercise in patients with higher respiratory elastance?
- (5) Obtain conclusions from Figure 3.1 and Table 3.1. Experimental data from a restrictive patient could be predicted by RespiLab using higher values of elastance? Which elastance value obtains the best prediction of respiratory system response during exercise for the selected restrictive patient with?

- (6) Are the graphs of V_T vs. \dot{V}_E and f_R vs. \dot{V}_E coherent with the prediction error you found?

Students have to deliver all the results (Tables and Plots) and answers via Intranet by next week. In the Annex III of this document is shown a laboratory report format.

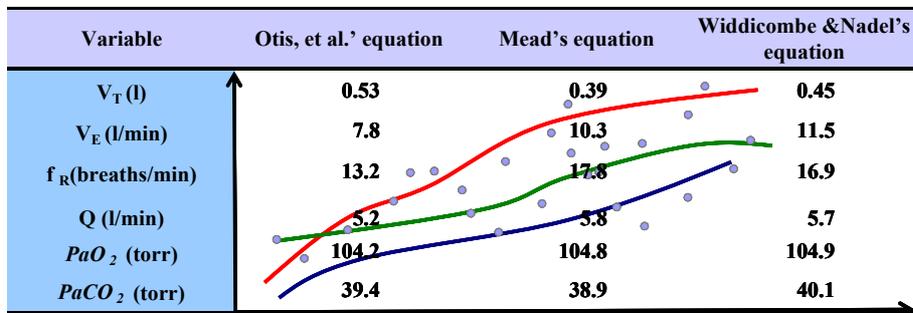
Anexo III

En este anexo se incluyen tres formularios para realizar los reportes de laboratorio correspondientes a cada una de las sesiones prácticas descritas en el anexo II. En dichos reportes los estudiantes deberán responder preguntas concretas, incluir gráficas, rellenar tablas de resultados y extraer sus propias conclusiones acerca de los experimentos realizados y los resultados obtenidos.

Laboratory Reports

Virtual Laboratory for Analysis of Human Respiratory System

May 2006



Contents

REPORT SESSION 1:	311
REPORT SESSION 2:	313
REPORT SESSION 3:	317

Report Session 1:**Introduction of Respiratory System**

Student 1 name:

Student 2 name:

Questionnaire

Please, after a carefully reading of given references, answer the following questions:

- (1) How gas exchange is regulated?
- (2) Which muscles are implicated in the breathing process and which is their function?
- (3) What is the activity of diaphragm during active expiration?
- (4) Where is located respiratory control center anatomically?
- (5) Which volumes are described in the documentation and what are the relationships between them?
- (6) Why does total ventilation increase during exercise?
- (7) Which are normal values of P_aCO_2 , P_aO_2 , breathing frequency and tidal volume at rest?

Students have to deliver the short answers via Intranet before starting next Lab Session.

**Report Session 2: Respiratory System Response under
Ventilatory Stimuli**

Student 1 name: _____

Student 2 name: _____

EXERCISE 1

Variable	Otis, et al.' equation	Mead's equation	Widdicombe & Nadel's equation
V_T (l)			
V_E (l/min)			
f_R (breath/min)			
Q (l/min)			
PaO_2 (Torr)			
$PaCO_2$ (Torr)			

Table 2.1: Results of simulation in resting conditions with three different equations to calculate the respiratory frequency

Comments:

EXERCISE 2

Variable	Sea Level		2500 (m) of Altitude	
	Rest	Exerc	Rest	Exerc
V_T (l)				
V_E (l/min)				
f_R (breaths/min)				
Q (l/min)				
PaO_2 (Torr)				
$PaCO_2$ (Torr)				

Table 2.2: Results of exercise simulation at sea level and at 2500 m of altitude

Comments at sea level:

Comments at high altitude:

EXERCISE 3

Stimulus Level					
Variable	0	1	2	3	4
V_T (l)					
V_E (l/min)					
f_R (breaths/min)					
Q (l/min)					
PaO_2 (Torr)					
$PaCO_2$ (Torr)					

Table 2.3: Results of incremental hypercapnia simulation with Otis, et al.' equation to calculate respiratory frequency

Comments:**EXERCISE 4**

Stimulus Level					
Variable	0	1	2	3	4
f_R (breaths/min) for Mead					
f_R (breaths/min) for Widdicombe and Nadel					
V_T (l) for Mead					
V_T (l) for Widdicombe					
V_E (l/min) for Mead					
V_E (l/min) for Widdicombe and Nadel					

Table 2.4: Results of incremental hypercapnia simulation with Mead and Widdicombe and Nadel's equations

EXERCISE 5**Comments:****EXERCISE 6**

Equation	Prediction Error (%)	
	V_T	f_R
Otis, et al.		
Mead		
Widdicombe & Nadel		

Table 2.5: Prediction error during hypercapnia with different equations to calculate respiratory frequency

Comments:

Students have to deliver all the results (Tables, Plots and Comments) via Intranet before starting next Lab Session.

Report Session 3: Respiratory Diseases based on Mechanical Loads

Student 1 name: _____

Student 2 name: _____

EXERCISE 1

Variable	Sea Level		2500 (m) of Altitude	
	R=2.6	R=3.6	R=2.6	R=3.6
V_T (l)				
V_E (l/min)				
f_R (breaths/min)				
Q (l/min)				
PaO_2 (Torr)				
$PaCO_2$ (Torr)				

Table 3.1: Results of variation of airway resistance at sea level and at high altitude

EXERCISE 2

Variable	Sea Level		2500 (m) of Altitude	
	E=10	E=20	E=10	E=20
V_T (l)				
V_E (l/min)				
f_R (breaths/min)				
Q (l/min)				
PaO_2 (Torr)				
$PaCO_2$ (Torr)				

Table 3.2: Results of variation of elastance at sea level and at high altitude

EXERCISE 3

Stimulus Level					
Variable	0.2	0.4	0.6	0.8	1
V_T (l)					
V_E (l/min)					
f_R (breaths/min)					
Q (l/min)					
PaO_2 (Torr)					
$PaCO_2$ (Torr)					

Table 3.3: Results of incremental exercise simulation in a normal subject

EXERCISE 4

Stimulus Level					
Variable	0.2	0.4	0.6	0.8	1
V_T (l)					
V_E (l/min)					
f_R (breaths/min)					
Q (l/min)					
PaO_2 (Torr)					
$PaCO_2$ (Torr)					

Table 3.4: Results of incremental exercise simulation in a restrictive patient with $E=20$ cmH₂O/l

EXERCISE 5

Stimulus Level					
Variable	0.2	0.4	0.6	0.8	1
V_T (l)					
V_E (l/min)					
f_R (breaths/min)					
Q (l/min)					
PaO_2 (Torr)					
$PaCO_2$ (Torr)					

Table 3.5: Results of incremental exercise simulation in a restrictive patient with $E=30$ cmH₂O/l

EXERCISE 6

Settling time:

EXERCISE 7

Comments:

EXERCISE 8

Elastance (cmH ₂ O/l)	Prediction Error (%)	
	V _T	f
10		
20		
30		

Table 3.6: Prediction error in exercise with different values of elastance

Questionnaire

Please, answer the following questions from the results obtained in this Lab Session:

- (1) Obtain conclusions from the data in Table 3.1. How does an increase of airway resistance effect in the respiratory pattern?
- (2) Obtain conclusions from the data in Table 3.1. How does an increase of respiratory elastance effect in the respiratory pattern?
- (3) Which is the effect of hypoxia in patients with higher respiratory elastance?
- (4) Which is the effect of exercise in patients with higher respiratory elastance?
- (5) Obtain conclusions from Figure 3.1 and Table 3.1. Experimental data from a restrictive patient could be predicted by RespiLab using higher values of elastance? Which elastance value obtains the best prediction of respiratory system response during exercise for the selected restrictive patient with?
- (6) Are the graphs of V_T vs. V_E and F vs. V_E coherent with the prediction error you found?

Students have to deliver all the results (Tables and Plots) and answers via Intranet by next week.